

ORGANOFOSFATLI BİLEŞİKLERLE OLUŞTURULAN

KARACİĞER HARABİYETİNİN

ALIĐLA SAĞITIMI

Mehmet TANRIVERDİ

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Eylül 2010

ORGANOFOSFATLI BİLEŞİKLERLE OLUŞTURULAN
KARACİĞER HARABİYETİNİN
ALIĐLA SAĞITIMI

Mehmet TANRIVERDİ

Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav YönetmeliĐi Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Eylül 2010

KABUL ve ONAY SAYFASI

Mehmet TANRIVERDİ'nin YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı ORGANOFOSFATLI BİLEŞİKLERLE OLUŞTURULAN KARACİĞER HARABİYETİNİN ALIÇLA SAĞITIMI başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

30/09/2010

Üye : Prof.Dr. Hayri DAYIOĞLU

Üye : Doç.Dr. Naime ARSLAN

Üye : Yrd.DoçDr. M. Kasım ÇAYCI

Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun/...../..... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Atalay KÜÇÜKBURSA

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**ORGANOFOSFATLI BİLEŞİKLERLE OLUŞTURULAN
KARACİĞER HARABİYETİNİN
ALIÇLA SAĞITIMI**

Mehmet TANRIVERDİ

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

ÖZET

Diklorvos (DDVP) depolanmış ürünlerin ve mahsullerin korunmasında aynı zamanda zirai mücadelede yaygın olarak kullanılan bir organofosfatlı insektisittir. Diklorvos memeliler için yüksek derecede toksik bir bileşiktir. Diklorvos maruz kalınan doz ve maruz kalma zamanına bağlı olarak karaciğer hasarı oluşturmaktadır. Bu çalışmada alıç özütünün diklorvos ile karaciğer harabiyeti üzerine koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 170 – 230 g ağırlığında 56 adet erkek Wistar sıçan rastgele 4 gruba ayrılmıştır. 1. gruba mısır yağı (1,8 ml/kg), 2. gruba alıç özütü (100 mg/kg), 3. gruba mısır yağında çözülmüş diklorvos (10 mg/kg), 4. gruba önce alıç özütü (100 mg/kg) ve 30 dk sonra mısıryağı içinde çözülmüş diklorvos (10 mg/kg) intragastrik olarak hergün verilmiştir. Çalışmanın başlangıcından 4 ve 7 hafta sonra vücut ve karaciğer ağırlıkları, serum protein, lipid değerleri ve karaciğer fonksiyon testleri, incelenmiştir. Deneylerin sonunda incelenen bütün değerlerin değiştiği gözlenmiştir. Sonuç olarak uygulanan dozajda diklorvos'un istenilen düzeyde karaciğer hasarını oluşturmadığı bu nedenle alıç bitkisinin etkisinin tam olarak açığa çıkmadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Alıç, Diklorvos, Karaciğer, Organofosfatlı

CRATAEGUS TREATMENT OF LİVER DAMAGE INDUCED BY ORGANOPHOSHRUS COMPOUNS

Mehmet TANRIVERDİ

Department of Biology, Master Thesis, 2010

Thesis Supervisor : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

ABSTRACT

Dichlorvos (DDVP) is an organophosphate insecticide which is widely used in the protection of stored products and agricultural crops and also in the agricultural pest control. Diklorvos is a highly toxic compound for mammals. Dichlorvos is inducing liver damage depending to exposure dose and exposure time. The aim of this study was to investigate protective effects of Crataegus extract on dichlorvos induced liver damage. For this purpose ; 170-230 g weighing 56 male Wistar rats were randomly divided into 4 groups. First group received corn oil (1,8 ml/kg/day), second group received Crataegus extract (100 mg/kg/day), third group received dichlorvos dissolved in corn oil (10 mg/kg/day), fourth group received Crataegus extract (100 mg/kg/day) 30 minute before dichlorvos dissolved in corn oil (10 mg/kg/day) intragastrically., body and liver weight, serum protein and lipid levels and liver function tests were investigated 4 and 7 weeks after the start of the study. At the end of the study all values that we examined were changed. As a result, it can be said that application dosage of dichlorvos has not created the desired level of liver damage so that effects of Crataegus cannot be fully occur.

Keywords: Crataegus, Dichlorvos, Liver, Organophosphate

TEŐEKKÜR

Bu tez alıőmasını yapmama vesile olan ve alıőmamın her basamağında yardımını ve bilgisini esirgemeyen Danışman Hocam Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU'na, çalışmalar boyunca her konuda yol gösteren Yrd. Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI'ya, yüksek lisans đrencisi Ltfi ÇEVİK'e, laboratuvar gėrevlisi Ahmet DALYANOĐLU'na, teőekkür eder, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eőime, anne ve babama őükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| ÖZET | iv |
| SUMMARY | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | viii |
| 1.GİRİŞ VE KONU ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR | 1 |
| 1.1. Giriş | 1 |
| 1.2. Konu Üzerine Yapılan Çalışmalar | 2 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 8 |
| 2.1. Organofosfatlı Bileşikler ve Diklorvos (DDVP) | 8 |
| 2.1.1. Organofosfatlı İnsektisitler | 9 |
| 2.1.1.1. Diklorvos (DDVP) | 10 |
| • Diklorvosun (DDVP) genel özellikleri | 10 |
| • Diklorvosun(DDVP) kullanım alanları ve etkileri | 12 |
| • Diklorvos'un (DDVP) Organizmalara Etkileri | 12 |
| • Diklorvos (DDVP)'nin Toksik Etkileri | 13 |
| • Diklorvos (DDVP)'un Kinetiği ve Metabolizması | 14 |
| 2.2.KARACİĞER | 17 |
| 2.2.1.Karaciğerin Morfolojisi | 17 |
| 2.2.2. Karaciğerin Bağları | 18 |
| 2.2.3.Karaciğer Histolojisi | 18 |
| 2.2.3.1. Karaciğer Lobülleri | 19 |
| 2.2.4. Karaciğerin Fonksiyonları | 22 |
| 2.2.4.1. Vasküler İşlevler | 22 |
| • Karaciğerde Kan Akışı | 22 |
| • Karaciğerde Kan Akışı Hepatik Damarlarda Basınç Ve Rezistans | 22 |
| • Karaciğerde Kan Depolanması | 22 |
| • Karaciğerde Lenfatik Dolaşım | 23 |
| 2.2.4.2. Sekresyon ve Ekskresyon | 23 |
| • Safra tuzları | 23 |
| • Biluribin Atılması | 24 |

İÇİNDEKİLER (Devam)

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 2.2.4.3. Karaciğerin Metabolik İşlevleri | 24 |
| • Karbohidrat Metabolizması | 24 |
| • Yağ Metabolizması | 24 |
| • Protein Metabolizması | 25 |
| 2.2.4.4. Karaciğerin Diğer Metabolik İşlevleri | 26 |
| • Vitamin Depolanması | 26 |
| • Karaciğerin Demiri Ferritin Şeklinde Depolanması | 27 |
| • Kan Pıhtılaşması(Koagulasyon) ile Karaciğerin İlişkisi | 27 |
| • İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğer Tarafından Uzaklaştırılması | 27 |
| 2.3. Crataegus (Alıç) | 29 |
| 2.3.1. Ülkemizde En Sık Rastlanan Alıç Türleri | 30 |
| 2.3.1.1. <i>Crataegus pentagyna Waldst.</i> | 30 |
| 2.3.1.2. <i>Crataegus orientalis</i> Pallas ex Bieb. | 30 |
| 2.3.1.3. <i>Crataegus tanacetifolia</i> (Lam.) Pers. | 30 |
| 2.3.1.4. <i>Crataegus monogyna Jacq.</i> , Syn: <i>Crataegus oxyacantha</i> | 30 |
| 2.3.2. Alıcın Kimyasal Kompozisyonu ve Farmakolojisi | 31 |
| 2.3.2.1. Alıcın Bileşimindeki Kimyasal Bileşenlerin Özellikleri ve Fonksiyonları | 32 |
| 2.3.3. Alıcın (<i>Crataegus</i>) İnsan Vücuduna Olan Etkileri | 38 |
| 2.3.3.1. Kardiyotonik Aktivite | 39 |
| 2.3.3.2. Hipotansif Aktivite | 39 |
| 2.3.3.3. Hipolipidemik Aktivite | 39 |
| 2.3.3.4. Antiiskemik Aktivite | 40 |
| 2.3.3.5. Antiagregan Aktivite | 40 |
| 2.3.3.6. Antiinflamatuvar Aktivite | 40 |
| 2.3.3.7. ACE-İnhibitör Aktivite | 41 |
| 3. MATERYAL METOD | 42 |
| 3.1. Materyal | 42 |
| 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler | 42 |
| 3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler | 42 |
| 3.2. Metod | 43 |
| 3.2.1. Diklorvos(DDVP)'un hazırlanması | 43 |
| 3.2.2. Bitki özütünün hazırlanması | 43 |
| 3.2.3. Grupların teşekkülü ve uygulama | 43 |
| 3.3. Biyokimyasal analiz | 44 |
| 3.4. İstatiksel değerlendirme | 44 |

İÇİNDEKİLER (Devam)

| | <u>Sayfa</u> |
|------------------------|---------------------|
| 4. ARAŞTIRMA BULGULARI | 45 |
| 5. SONUÇ VE TARTIŞMA | 52 |
| KAYNAKLAR DİZİNİ | 55 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|---------------------|
| 2.1. Organofosfatlı Bileşiklerin genel formülleri | 9 |
| 2.2. DDVP'nin moleküler yapısı | 10 |
| 2.3. Diklorvos'un Metabolizması | 16 |
| 2.4. Bir karaciğer lobülünün temel yapısı | 20 |
| 4.1. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Albumin düzeyleri | 46 |
| 4.2. Kontrol ve muameleli grupların kan serum ALP düzeyleri | 47 |
| 4.3. Kontrol ve muameleli grupların kan serum ALT düzeyleri | 48 |
| 4.4. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Amilaz düzeyleri | 48 |
| 4.5. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Total Bilurubin düzeyleri | 49 |
| 4.6. Kontrol ve muameleli grupların kan serum HDL Kolesterol düzeyleri | 50 |
| 4.7. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Total Protein düzeyleri | 50 |
| 4.8. Kontrol ve muameleli grupların kan serum LDH düzeyleri | 51 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u> | | <u>Sayfa</u> |
|-----------------------|--|---------------------|
| 2.1. | İnsektisitlerin sınıflandırılması | 8 |
| 2.2. | Diklorvosun (DDVP) genel Özellikleri | 11 |
| 4.1 | Kontrol grupları ve muameleli grupların ilk ve son vücut ağırlıkları, vücut ağırlığı değişimleri, karaciğer ağırlıkları ve nispi karaciğer ağırlıkları | 45 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| <u>Simgeler</u> | <u>Açıklama</u> |
|------------------------|------------------------|
| g | Gram |
| kg | Kilogram |
| ml | Mililitre |

| <u>Kısaltmalar</u> | <u>Açıklama</u> |
|---------------------------|---|
| DDVP | 2,2-Diklorovinil dimetilfosfat, Diklorvos |
| AST | Aspartat Aminotransferaz |
| ALT | Alanin Aminotransamilaz |
| ALP | Alkalinfosfataz |
| GGT | Gama Glutemal Transferaz |
| LDH | Laktaz Dehidrogenaz |
| ChE | Kolinesteraz |
| VLDL | Çok düşük yoğunluklu lipoprotein |
| LDL | Düşük yoğunluklu lipoprotein |
| TCR | Crataegus Tentürü |
| NYHA | Newyork Kalp Birliği |

1.GİRİŞ VE KONU ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR

1.1. Giriş

Organofosfatlı bileşikler üzerine çalışmalar 1932 yılında başlamış [1], 1944 yılından itibaren de bazen savaş ajanı çoğu zamanda insektisit olarak tarımsal alanlarda hayatımıza girmiştir [2,3]. Günümüze gelene kadar da 50.000'e yakın çeşide ulaşan organofosfatlı bileşikler [1,2], ve etkili bir insektisit olan diklorvos (DDVP) çok sık karşımıza çıkmaktadır. Diklorvos'un dünya çapında yıllık satışı 2003 yılında 40 milyon amerikan doları civarındadır. Türkiye'de 2002 yılı tüketimi ise 182044 kg (veya litre) olarak belirlenmiş ve bu tüketim ile tüm insektisit tüketiminin %8.8'ini oluşturmuştur [4].

Pestisitlerin haşerelere yönelik etkileri olduğu gibi aynı zamanda insana ve çevreye yönelik olumsuz etkileri de mevcuttur [5]. Diklorvos canlılara üzerinde ki etkileri konusunda çok fazla tartışmalara ve araştırmalara konu olmuştur [6,7,8]. Organofosfatlı bileşikler ve Diklorvos, hem insanlarda hem de hayvanlardaki etkilerini, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve nöromusküler kavşakta bulunan kolinesteraz (ChE) enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek göstermektedirler [9].

Diklorvos'un oral alımından sonra ilk olarak hepatik portal vene katıldığı ve ilk metabolizmasının karaciğerde gerçekleştiği bildirilmiştir [10]. ³²P-DDVP'nin oral yolla alımından bir saat sonra karaciğer, böbrekler, mide ve bağırsaklarda maksimum radyoaktivite bulunmuştur [11]. 1,6 mg/kg/gün diklorvos uygulanan sıçanların 4 ve 7. Hafta sonunda AST, ALT, ALP, GGT ve LDH enzim aktivitelerinde artış ve trigliserit ve kolesterol seviyelerinde azalma ile bağlantılı olarak karaciğer harabiyeti sonucuna varılmıştır. Yapılan patolojik ve elektron mikroskobu incelemeleri sonucunda memeliler üzerinde hepatotoksik etkisinin olduğu tesbit edilmiştir [12].

Uzun yıllardır Alıç (Crataegus) türleri geleneksel olarak farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. En çok kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte, Çin'de akciğer hastalıkları ve ishalin, Çekoslovakya'da böbrek taşlarının, Macaristan da sarılığın, Fransa'da gut hastalığının geleneksel tedavisinde kullanılmıştır [13].

Bütün Avrupa ülkelerinde ve Çin'de; terapötik değeri olan droglar gün geçtikçe önem kazanmakta ve droglarının üretilmesi için ciddi adımlar atılmaktadır. Bu ülkelerde Alıç ekstretelerini içeren Crataegutt®, Oxacant®, Cratamed®, Esbericard®, Cratylen® ve Crataegysat® gibi ilaç preparatları ile tıbbi bitki çayları bulunmaktadır [13]. Ülkemizde de bu drogları rahatlıkla temin edilmekte ve kullanılabilir.

Geleneksel ilaç olarak kullanılan alıç bilim dünyasının da ilgisini çekmiş ve birçok çalışma yapılmaya başlamıştır. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda; Alıç'ın pozitif inotrop, negatif kronotrop [14], antiaritmik [15], hipotansif ve koroner kan akımını artırıcı [16], antiiskemik [17], antiinflamatuvar [18], hipolipidemik [19,20,21], antioksidan [22,23,24] damar bütünlüğünü koruyucu [25] etkilerinin bulunduğu, ayrıca konjestif kalp yetersizliğinin erken dönemlerinde etkin olduğu bildirilmektedir [26].

Hiperlipidemi oluşturulmuş deneklerde Alıç özütlerinin karaciğerde hiperlipidemi sonrası artan lipid birikimini azalttığı [19,20] ve karaciğerde kolesterol sentezini baskıladığı [21] tesbit edilmiştir. Crataegus(Alıç)'un antioksidan aktivite üzerinde etkili olduğunu tesbit eden bir çok çalışma yapılmıştır [22,23,24].

Bu bilgiler ışığında bu tezde Crataegus (Alıçın) diklorvos ile karaciğer harabiyeti üzerine koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

1.2. Konu Üzerine Yapılan Çalışmalar

Öğütçü sıçanlara 1,6 mg/kg/gün diklorvos, 200 mg/kg/gün vit E ve Vit C 24 saat 4 ve 7 hafta uygulanması sonucunda; diklorvosun sıçanlarda sebep olduğu hepatotoksik etkiyi vitamin kombinasyonunun azalttığını fakat tam olarak koruma sağlamadığı sonucuna varmıştır [12].

Organofosfatlı pestisitlerin böcekler ve diğer pestisitlerin Kontrolünde planlanan etkilerine ilaveten bazen insanları da içeren hedef olmayan organizmalarda etkileri bulunmuştur [27,28].

Diklorvos karaciğer, beyin, kas, eritrosit, plazma kolinesteraz aktivitesinde azalmaya sebep olmaktadır [29,30,31,32,33,34].

Organofosfatlı insektisitler protein ve lipit metabolizmasında düzensizliğe sebep olurlar. Bazı organofosfatlı insektisitler protein metabolizmasını azaltmaktadırlar [35,36,37] fakat bazı organofosfatlılar protein metabolizmasında artışa sebep olmaktadır [38,39,40].

Okamura ve arkadaşları diklorvosa maruz bırakılan sıçanlarda diklorvos'un; seminiferus tubullerinin histopatolojisinde, sperm miktarında, sperm morfolojisinde, plazma testosteron konsantrasyonunda ya da üreme organ ağırlıklarındaki bulgularda önemli değişiklikler yok iken, sperm hareketliliğini arttırdığını göstermişlerdir [31].

Romero-Navarro ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da diklorvosun pankreatik ve hepatik glukokinaz aktivitesi ve farklı ekspresyonu etkilediğini gösterilmiştir. Karaciğerde peptisit glukokinaz mRNA seviyeleri azalmasına karşın, enzim aktivitesini azaltmıştır. Tersine,

pankreatic glukinaz aktivitesi mRNA kadar tedaviden iyi etkilenmedi sonucuna varılmışdır [41].

Garcia-Repetto ve ark. ³²P-Diklorvos'un domuzlara oral uygulanma sonrası oral yolla alımından bir saat sonra karaciğer, böbrekler, mide ve bağırsaklarda maksimum radyoaktivite bulunmuştur. Tüm dokularda radyoaktivite gözlenir Ancak bu radyoaktivite iki gün sonunda karaciğerde en yüksek seviyesine ulaşırken beyinde en düşük seviyededir [11].

Guilhermino ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan parathionu çeşitli dozlarda intraperitoneal olarak erkek sıçanlara uygulamışlar ve parathionun kan parametrelerinde değişikliklere sebep olduğunu, kan ChE aktivitesini inhibe ettiğini ve ALT ve LDH seviyelerinde artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir [42].

Laws 1966 yılında diklorvos'un oral alımından sonra birincil olarak hepatic portal vene katıldığını ve ilk metabolizmasının karaciğerde gerçekleştiğini ortaya koymuştur [10].

Casida ve Ark. yapmış olduğu çalışmada; sıçanlara oral uygulanan 10 mg/kg tek doz ³²P-diklorvos'un kolaylıkla absorbe olmuş, bütün dokulara dağılmış, hidrolizi ve hızla metabolize olduğu bulunmuştur. Uygulamadan 15 dk sonra kanda radyoaktivite tesbit edilmiştir ve sonraki günlerde miktarı yavaş yavaş düşmüştür. ³²P konsantrasyonu karaciğerde, böbrekte, mide ve bağırsaklarda 1 saat sonra maksimum dozda tesbit edilmiş ve 1 günde azalmıştır. Kemik içinde ki konsantrasyonu; ³²P'nin organizmanın inorganik fosfat havuzuna giriş zamanından dolayı yavaş olarak artmıştır. Cinsiyetler arası fark bulunmamıştır [43].

Hutson ve arkadaşları sıçanlara 1mg ¹⁴C-metildiklorvos oral yolla uygulamış, 4 gün sonra radyoaktivitenin bağırsaklarda, deride ve iskelet sisteminde sırasıyla %0,7, %1,6 ve %5,2 kapsadığı tespit edilmiştir [44].

Hutson ve arkadaşları tek doz oral 0,2 mg vinil-1-¹⁴C-diklorvos uygulanan farelerde 24 saat sonra iskelet sisteminde radyoaktivitenin %24-34' ü bulunmuştur [45].

Tosunoğlu ve arkadaşları 4 mg/kg diklorvos sıçanlara intraperitoneal olarak uygulamışlar ve 0, 0, 2, 4, 8, 16, 32, 64 ve 72 saat sonra öldürülen sıçanların karaciğer dokusunda enzim aktiviteleri araştırmışlardır. Sonuç olarak her iki cinsiyette, diklorvosun enzim aktivitelerini arttırdığı, karaciğer dokularında heksokinaz ve laktat dehidrogenaz aktivitesini etkilediğini ortaya koymuştur [46].

Hinz ve ark. çalışmalarında oral diklorvos uygulamasının sıçan beyin ve kan kolinesteraz aktivitelerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada 3 aylık sıçanlara 10 mg.kg⁻¹ dozunda

diklorvos uygulanmış ve uygulamadan sonra kolinesteraz inhibisyonun beyinde 15-45 dakika eritrosit ve plazmada ise 10-30 dakika sonra en ileri seviyeye ulaştığı gözlenmiştir. Beyin ve eritrositlerde kolinesteraz aktivitesi en ileri inhibisyondan hemen sonra hızla kendine gelmiş fakat aradan 24 saat geçmesine rağmen kontrol değerlerine ulaşamamıştır. Plazma kolinesteraz aktivitesi ise bunların tersine diklorvos uygulanmasından 12 saat sonra kontrol değerlerine ulaşmıştır [47].

Koç ve ark. streptozotosin ile diabet oluşturulan sıçanlara 4 hafta boyunca oral gavaj yolu ile 100 mg/kg *Crataegus microphylla* ekstresi verilmiş ve antihiperglisemik etkinliği olmaksızın diyabette azalmış olan endotel bağımlı gevşemeleri ve vasküler reaktiviteyi antiinflamatuvar etkinliği sonucunda düzeltbildiğini böylece de diyabete bağlı endotel disfonksiyonunun önlenmesinde etkili olabileceği sonucuna varmışlardır [48].

Crataegus tentürü (TCR) antiateroskleroz özellikli, bazı flavonoidleri, saponinleri ve kardiyookaktif aminleri içeren *Crataegus oxyacantha* meyvelerinden yapılmış bir tentürdür. Shanthi ve arkadaşları tentür'ü 6 hafta boyunca 0,5 ml/100 g vücut ağırlığı dozda verilen, deneysel olarak ateroskleroz oluşturulan sıçanlarda, lipid peroksidasyonunda artışı, karaciğer, aort ve kalpteki a-tokoferol seviyelerindeki azalmayı da önlediği bildirilmiştir [49].

Shanthi ve ark. başka bir çalışmada, *Crataegus* tentürünün sıçanlardaki hipolipidemik aktivitesi incelenmiştir. Farelerin beslenmelerindeki yönetici durumunda kullanılan *Crataegus oxyacantha*'nın kan lipid seviyelerindeki yükselmeyi önlediği bildirilmiştir. Karaciğer ve aortta da lipid seviyelerinde düşüşler gözlenmiştir. Kan lipoprotein profillerinde yapılan analizlere göre *Crataegus oxyacantha* tentürlerinin kullanımıyla kolesterol, trigliserit artışlarında dikkat çekici oranda azalma gözlenmiş ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) fraksiyonlarında ve fosfolipid miktarlarında da azalmalar gözlemlendiği bildirilmiştir [20].

Jayalakshmi ve ark. bir çalışmada, *Crataegus* tentürünün sıçanlarda deneysel yolla yapılmış miyokard enfarktüsündeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sıçanlar, her grupta 6 sıçan olacak şekilde gruplara ayrılmış, birinci gruba normal diyet, ikinci gruba ise normal diyet yanında TCR, üçüncü gruba normal diyet ve isoproterenol, dördüncü gruba ise normal diyet, isoproterenol ve TCR verilmiştir. Beşinci grup kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Oral yolla yapılan tedavide TCR, kalpteki isoproterenol kaynaklı antioksidant enzim azalmasını engellediği, sıçan kalbini isoproterenol nedenli patolojik değişimlere karşı koruduğu ve ADP (adenozin difosfat) uyanımlı oksijen alımını ve solunumu arttırdığı belirlenmiştir [50].

Crataegus oxyacantha bitkisel ve homeopatik kardiyotonik bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Jayalakshmi ve ark. alkolik miyokardiyal enfarktüs sırasında *Crataegus oxyacantha*'nın alkolik ekstraktlarının (AEC) farelerde deney süresince etkileri incelenmiş, biyokimyasal ve elektron mikroskopik analizler için kalp homojenize edilmiş, sonuç olarak da alıç uygulamasının mitokondriyal antioksidant durumunu sağladığı, mitokondriyal lipid peroksidatif hasarı ve fare kalbindeki isoproterenol tarafından sağlanan krebs çemberi enzimlerini azalttığı bildirilmiştir [51].

Crataegus oxyacantha'nın anti aritmik etkisinin araştırıldığı Al Makedesi ve ark.'larının çalışmasında sıçan kalbinde kan akımı tamamen kesilerek iskemi-reperfüzyon oluşturulmuş ve reperfüzyon sırasında oluşan ağır ventriküler aritmilerin belirgin derecede azaldığı belirtilmiştir [17].

Schüssler ve ark. *Crataegus* türlerinden elde edilen ana flavonoidlerin koroner akış, kalp hızı ve sol ventriküler basınç üzerine olduğu kadar kasılma ve gevşeme hızı üzerine de etkisi, Langendorf ile üzeri sıvanmış kobay kalpleri 70 cm H₂O sabit basınçta incelenmiştir. İlk denemeler 3'-5'-siklik adenosin monofosfat fosfodiesteraz inhibisyonunu gösterirken sonuçlar bu enzimin inhibisyonunun *Crataegus* türlerinden elde edilen flavonoidlerin kardiyak etkisinin mümkün olan mekanizmasını belirtmiştir [52].

Nasa ve ark. suda çözünebilen fraksiyondaki *Crataegus* ekstraktları kardiyak mekanik ve metabolik fonksiyonları izole edilmiş iskemi ve reperfüzyon sürecindeki fare kalbinde incelenmiştir. Kontrol kalpte (ilaç kullanılmamış) iskemi en aşağı seviyelere düşmüştür. Yüksek konsantrasyondaki *Crataegus* (% 0,05) ekstraktında mekanik fonksiyon reperfüzyon süresince kan akışını arttırmadan düzenlediği ve düşük konsantrasyonda düzelme olmadığı sonuç olarak da *Crataegus* ekstraktlarının iskemi üzerinde kardiyoprotektif etkisinin olduğu ve bu korumanın kan akışını arttırmak suretiyle gerçekleştiği bildirilmiştir [53].

Rajendran ve ark. yaptığı bir çalışmada, aterojenik diyetle beslenen sıçanlara *Crataegus* meyvesinin ekstreleri uygulandığında karaciğerde kolesterolün safra asitlerine bozulmasını artırdığı ve bu yolla da kolesterol biyosentezi engellendiği ve LDL'nin karaciğer plazma membranlarına bağlanmasının arttığı bildirilmiştir [21].

New York Kalp Birliği (NYHA) II. sınıf kalp yetmezliği olan 88 hastaya; standardize edilmiş taze *Crataegus* meyvesi ekstraktı uygulanmış ve bu hastalarda yaşam kalitesi ve egzersiz toleransında artış görüldüğü bildirilmiştir [26].

Degenring ve ark. Tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, taze *Crataegus* meyvelerinin standardize edilmiş ekstresi, NYHA II. sınıf kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Çalışmaya 143 hasta katılmış ve 8 hafta boyunca günde 3 kez 30 damla *Crataegus* ekstresi almışlardır. Etkinliğin değerlendirilmesindeki birincil değişken, bisiklet egzersizi testiyle ölçülen egzersiz toleransındaki değişim olmuştur. İkincil değişkenler kan-basıncı atım hızı çarpımı ve öznel kardiyak semptomlardır. Etkinliğin genel değerlendirilmesi son kontrolde hasta ve uyarıcı hekim tarafından yapılmıştır. Bisiklet ergonometresindeki belirgin gelişme, NYHA II. sınıf kalp yetmezliği olan hastaların, *Crataegus* meyve ekstresiyle uzun süreli tedaviden yarar sağlayabileceği sonucuna varılmıştır [54].

Alicın kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar elde etmesinin sebebini bağışıklık sistemine olan etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu konu ile ilgi olarak Bleske ve ark. bağışıklık sistemini önemli derecede etkilemediği, bu yüzden kalp rahatsızlıklarındaki tedavi edici gücünün başka bir mekanizmadan kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır [55].

Pittler ve ark. tarafından yapılan çalışmada, *Crataegus* ekstresi preparatları kullanılan, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü klinik araştırmaların değerlendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, *Crataegus* ekstresi alan hastalarda maksimum iş yükünde belirgin bir artış gözlenmiştir. Basıncı, nabız çarpımını düşürmede *Crataegus* ekstresinin belirgin yararlı etkisi olduğu, *Crataegus* ekstresi alan hastalarda uykusuzluk ve yorgunluk gibi semptomlarda iyileşme belirtilmiştir. Çalışmadaki klinik araştırmaların bazılarında hastalar, 1800 mg *Crataegus* ekstresi ile tedavi edilmiştir. Bu doz standart dozun % 100 üzerindedir. Buna rağmen hastalar, 900 mg *Crataegus* ekstresi alan hastaların bildirdiklerinden farklı olmayan, orta şiddetli ve sürekli olmayan yan etkiler bildirilmiştir [56].

Zhang ve ark. alıç meyvesindeki hipolipidemik aktivite araştırmıştır. Kolesterol eklenmemiş referans diyet, yüksek kolesterol diyeti ve yüksek kolesterol diyete alıç meyve tozu eklenmiş diyet olarak, Yeni Zelanda tavşanlarına 3 çeşit diyet uygulanmıştır. Alıç grubunda 12 hafta sonra toplam kolesterol ve trigliserit % 23,4 ve % 22,2 azalmıştır. Hiperosit, isokuersetin, epikateşin, klorojenik asit, kuersetin, rutin ve protokateşik asit ayrılmış, antioksidant aktivitesi incelenmiştir. Alıç meyvesinde yapılan bu çalışmada proantosiyanidin ve flavonoidler gibi yedi antioksidant bulunmuş ve bunlarda insanda LDL'yi oksidasyondan korumada çok fazla etkili olduğu bildirilmiştir [19].

Polifenollerce zengin diyetlerin kalp hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir. Quettier-Deleu ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada *Crataegus* türlerinin kurutulmuş çiçek, dal uçları ve meyvelerden hazırlanan etil asetat ekstralarının, LDL oksidasyonu üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiş ve inhibisyon kapasitesinin, ekstraların total polifenol ve proantosiyanidinler olduğu kadar tek başlarına prosiyanidin B2 ve hiperosite de bağlı olduğu bulunmuştur. Yapılan deneyde flavonol tipi fenoliklerin, flavonoidlerin çoğundan daha yüksek LDL inhibisyonu inhibe edici etki gösterdiği sonucuna varılmıştır [57].

Chan, çalışmasında 10'arlı erkek ve dişi sıçanlardan oluşan gruplara, 13 hafta 2, 4, 8, 16, 32 mg/kg diklorvos mısır yağında oral gavaj olarak haftanın 5 günü verilmiştir. Deneyin sonunda 32 ve 64 mg/kg gruplarında ki bütün sıçanların, 16 mg/kg grubundaki 1 erkek ve 4 dişi sıçanın deneyin sonunu göremediği, erkek sıçanlarda diklorvos verilen gruplar ile kontrol grubu arasında vücut ağırlıklarının benzer olduğu fakat 8 ve 16 mg/kg grubunun dişi sıçanlarının vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre %5 düştüğü tespit edilmiştir. Yine aynı program kapsamında 4, 8 mg/kg diklorvos 10'arlı erkek ve dişi sıçanlardan oluşan gruplara, 2 yıl boyunca haftanın 5 günü oral gavaj olarak verilmiştir. Bu deneyinde sonunda da grupların ortalama vücut ağırlıklarının benzer olduğu, patolojik olarak ise karaciğerde sitoplazmik vakuollerin görülme insidansının doz uygulanan hayvanlarda arttığını tespit etmiştir [58].

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Organofosfatlı Bileşikler Ve Diklorvos (DDVP)

Tarımsal üretimi olumsuz yönde etkileyen haşereler, kemiriciler, mantarlar ve yabancı otlar gibi zararlılara karşı kullanılan kimyevi maddelere genel olarak pestisitler adı verilmektedir. Pestisitler içinde en çok kullanılanları insektisitlerdir [59].

Tablo 2.1: İsektisitlerin sınıflandırılması [60]

İNSEKTİSİTLER

| | | |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1) Canlı Kökenli Olanlar | 2) Anorganik İsektisitler | 3)Organik İsektisitler |
| a) Bakteriler | a) Sodyum Alüminyum Florit | a) Doğal Organik İsektisitler |
| | b) Kükürt | - Bitkisel Kökenli Olanlar |
| | | -Yağlar |
| | | b) Sentetik Organik İsektisitler |
| | | - Klorlandırılmış Hidrokarbonlar |
| | | - Organik Fosforlular (..DDVP..) |
| | | - Karbamatlı Bileşikler |
| | | - Sentetik Piretroitler |
| | | - Benzoyl Üreler |
| | | - Dinitro Bileşikleri |
| | | - Diğerleri |

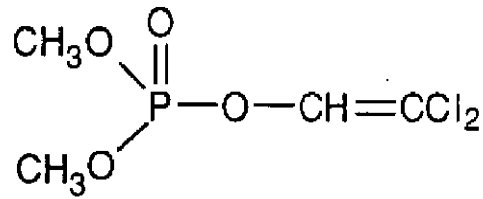
konuşma güçlüğü, reflekslerin bozulması, konvülsiyonlar yanında daha birçok santral belirtiler görülür, ölüm, genellikle solunum merkezinin ve solunum kaslarının feloi ve bronkospazm sonucu solunumun durmasıyla olur. Bazen kardiyovasküler paraliz sonucu ani kalp durmasıyla da ölüm şekillenebilir [63].

2.1.1.1.Diklorvos (DDVP)

Diklorvos kolinesteraz (ChE) aktivitesini inhibe eden bir organofosfattır ve bu yüzden parasempatomimetik etkilere neden olur [64]. 1961 den beri ticari olarak üretilmekte ve dünyanın her yerinde kullanılmaktadır. Diklorvos depo ürünlerinin ve tahılların (çoğunlukla seralarda) , çiftlik hayvanlarındaki iç-dış parazitlerin ve evlerdeki, işyerlerindeki, uçaklarda ki ve açık alanlarda ki(aeresoller, sıvı sipreyler, selülöz, seramik yada reçine striplerine emdirilmiş olarak) böceklerin kontrolünde kullanılır. Günümüzde dünya çapındaki yıllık diklorvos üretimi yaklaşık 4 milyon kg'dır [7].

- **Diklorvosun (DDVP) genel özellikleri**

Moleküler yapısı:



Şekil 2.2: DDVP'nin moleküler yapısı

Tablo 2.2 : Diklorvosun (DDVP) genel Özellikleri [59,65,66,67]

| | |
|---|--|
| Kimyasal formülü: | $C_4H_7Cl_2O_4P$ |
| Kimyasal adı: | 2,2-dichloroethenyl dimethylphosphate (CAS) 2,2-dichlorovinyl dimethylphosphate (IUPAC) |
| Fiziksel formu: | Amber renğinde, aromatik kokulu bir sıvıdır |
| Molekül kütlesi: | 220.98 g.mol ⁻¹ 'dür |
| Kaynama noktası: | 74 °C (1 mmHg basıçta) |
| Erime ve donma noktası: | veri yok |
| Yoğunluk: | 1.415 g.ml ⁻¹ (25 °C) |
| Sudaki çözünürlük: | 10 mg.ml ⁻¹ (20 °C) |
| Yarılanma ömrü: | 5 saat (pH 7) |
| Buhar basıncı: | 1.2x 10 ⁻² (20 °C) |
| Tutuşma sınırı: | Yanııcı değildir |
| Patlama noktası: | >79 °C |
| Oral LD ₅₀ (sıçanda): | Erkek: 80 mg.kg ⁻¹ , Dişi: 56 mg.kg ⁻¹ |
| Dermal LD ₅₀ (sıçanda): | Erkek 107 mg.kg ⁻¹ , Dişi: 75 mg.kg ⁻¹ |
| İntraperitoneal LD ₅₀ (sıçanda): | 15 mg.kg ⁻¹ |

Bir organofosfat pestisiti olan diklorvos (DDVP), 1961 yılından beri trimetil fosfitin klor ile tepkimesiyle ticari olarak üretilmektedir [68,69] (Şekil 3.2).

Diklorvos (DDVP) sıcaklığa dayanıklıdır, fakat sulu çözeltilerinde uçucudur. Sulu çözeltilerinde bozulma oranı günde %3, yarılanma ömrü ise yaklaşık 23 gündür. Alkali ve yüksek asit ortamlarda hızla parçalanmaktadır, pH=1'de oda sıcaklığında tamamen parçalanması 50 dakika sürmektedir. Buhar halinde havaya karışan diklorvos (DDVP), nemli ortamlarda hızla parçalanır. İlk yıkım ürünlerinin dimetil fosforik asit ve dikloroasetaldehit olduğu düşünülmektedir. Daha sonra havanın etkisiyle oksitlenerek dikloroasetik asite dönüşür [7,70].

Nemli havada, toprakta ve suda biyotik ve abiyotik yollarla hızla parçalanırken ahşap yüzeylerde uzun süre kalabilir. Temel olarak dikloroasetikasit, dimetilfosfat, dikloroetanol, dikloroasetaldehit (DCA) ve diklorofosforik asit gibi suda çözünebilen bileşiklere yıkılabilir [7].

- **Diklorvosun(DDVP) kullanım alanları ve etkileri**

Organofosfat pestisitleri dünya çapında en geniş şekilde uygulanan toksik tarımsal pestisitlerdir [7,71]. Diklorvos (DDVP) pestisit olarak; tarımsal ürünlerin saklanması ve yetiştirilmesinde (temel olarak seralarda), evlerin, binaların, hava taşıtlarının ve dış ortamların böcek kontrolünde (sıvı spreyler, emdirilmiş şeritler ve aerosoller olarak) kullanılır. Bunun yanında Diklorvos (DDVP) çiftlik hayvanlarının iç ve dış parazitlerinin kontrolünde (DDVP emdirilmiş reçine granülleri şeklinde), evcil hayvanların dış parazitlerinin kontrolünde (pire tasması) ve özellikle balık çiftliklerinde parazit kontrolünde kullanılmaktadır [7].

- **Diklorvos'un (DDVP) Organizmalara Etkileri :**

Diklorvos'un (DDVP) mikroorganizmalar üzerindeki etkileri değişken ve türe bağlıdır. Bazı mikroorganizmaların diklorvosu metabolize etme yeteneği vardır, fakat peptisit organizmanın endojen oksidatif metabolizmasına engel olabilir. Belli organizmalarda büyüme inhibisyonuna neden olabilir, diğerlerinde ise etkisiz yada büyüme uyarıları aynı olabilir. Diklorvosun kanalizasyonda ki organik maddeleri indirgeme üzerine etkisi yok yada azdır. Yukarıda ki etkiler geniş doz aralığının (0.1-100 mg/litre) üzerinde görüldü [7].

Omurgasızlar diklorvosa (DDVP) daha duyarlıdır. Diklorvosun (DDVP) 0.05 µg/litre üzerindeki seviyelerinin zararlı etkileri olabilir [7].

Diklorvosun(DDVP) aynı zamanda kuşlar içinde oral yüksek toksitesi vardır. LD₅₀ 5-40 mg/kg aralığındadır.

Diklorvos(DDVP) bal arıları içinde yüksek toksiktir. Oral uygulamalarda LD₅₀ 0.29 µg/g ve güncel çalışmalar sonrası 0.65 µg/g'dır [7].

- **Diklorvos(DDVP)'nin Toksik Etkileri:**

Akut toksite: Diklorvos(DDVP) soluma, dermal absorpsiyon ve ağız yoluyla alınımında yüksek toksiktir [72,73]. Diklorvos (DDVP)'un akut hastalıkları kolinesteraz inhibasyonun etkileriyle sınırlıdır. Diğer organofosfatlar ile karşılaştırıldığında, diklorvos daha hızlı ön semptomlar oluşturur ve sıklıkla benzer hızlı bir toparlanma takip eder [72,73]. Bunun nedeni Diklorvos (DDVP)'un vücutta hızla metabolize ve elemine olmasıdır. Azalmış akciğer fonksiyonu, konvülfif bozukluklar, karaciğer bozukluğu, ya da kolinesteraz inhibitörlerine yakın zamanda maruz kalmış insanlarda diklorvos maruz kalma riski arttırabilir. Alkollü içecekler diklorvosun toksik etkisini arttırabilir. Yüksek çevresel sıcaklıklar ya da diklorvosun ışığa maruz kalması toksitesini arttırabilir [72,73]. Diklorvos (DDVP)'un yoğunluğu, yanma hissine ya da gerçek yanmalara neden olabilir [72]. Tavşan gözlerine 1.67 mg/kg diklorvos uygulaması hafif kızarıklığa ve şişmeye neden olduğu, fakat kornea hasarı olmadığı rapor edilmiştir [73]. Kolinesteraz inhibitörü ya da organofosfatlara akut maruz kalma semptomları şunları içerebilir; hissizlik, karıncalanma duyusu, koordinasyon bozukluğu, başağrısı, baş dönmesi, titreme, bulantı, abdominal kramplar, terleme, bulanık görme, zor nefes alma ya da solunum depresyonu, yavaş kalp atışı. Bilinçsizlik, kendini tutamama, konvülsiyon(çırpınma, kasılma) veya ölüm yüksek dozların sonuçlarıdır [73].

Kronik toksite: Organofosfatlı bileşiklere tekrarlanan yada uzatılmış maruz kalmalarda, akut zehirlenme, gecikmiş semptomları da kapsayarak benzer etkilerle sonuçlanabilir. Sürekli maruz kalan işçilerde rapor edilen diğer etkileri; bozulan hafıza ve konsantrasyon, dezoryantasyon (Kişinin diğer insanlara göre kendi durumunu değerlendirememesi) ağır depresyon, alınganlık, konfüzyon, baş ağrısı, konuşma zorluğu, gecikmiş reaksiyon zamanı, kabuslar, uyurgezerlik, ve uyuklama yada uykusuzluk. Gribe benzer olarak, baş ağrısı, mide bulantısı, güçsüzlük, iştahsızlık ve keyifsizlikte aynı zamanda rapor edilmiştir [73]. Tekrarlı küçük dozlar hayvanlar üzerinde genellikle etkisizdir. 4 mg/kg'a kadar olan dozajlar verilen ineklerin dışkılarında sinekleri azaltmış, gözle görülen kötü etkileri olmamıştır, fakat bu ineklerin kan testlerinde kolinesteraz inhibasyonu tespit edilmiştir [72]. Sıçanlarda 4 gün 0.25 mg/kg/gün diyetel seviyelerinde kolinesteraz seviyelerinde bir azalma oluşturmuşken, 90 gün 62.5 mg/kg/gün' e kadarki yüksek diyetel dozlar gözle görülür hastalık olmadan tolare edilebilmiştir [72]. 2 yıl 1,6 ya da 12,5 mg/kg/gün diyetel dozlarıyla beslenen köpeklerde alyuvar hücrelerindeki kolinesteraz aktivitesinde azalma, karaciğer ağırlığında artma ve karaciğer hücre duvarı oluşumunda artma görülmüştür [74]. Domuzlarda uzun süreli periyotlarla yüksek dozlar karaciğer genişlemesi meydana getirmiştir [72]. Diklorvos olumsuz karaciğer etkilerine sebep oldu ve köpeklerde yüksek dozlarda akciğer kanamaları meydana

getirebilir [73]. Erkek ratlarda tekrarlanan yüksek dozlar akciğer, kalp tiroid, karaciğer ve böbrek dokularında anormalliklere sebep olur [73].

- **Diklorvos (DDVP)'un Kinetiği ve Metabolizması:**

Diklorvos (DDVP) bütün zehirlenme yolları ile hızla absorbe olur. Diklorvos (DDVP) özellikle karaciğer ve serumda bulunan doku esterazları tarafından hızla yıkılır. Laws 1966 yılında diklorvos'un oral alımından sonra birincil olarak hepatik portal vene katıldığını ve ilk metabolizmasının karaciğerde gerçekleştiğini ortaya koymuştur [10].

Diklorvos (DDVP) hızlı metabolize olduğu için dokulara dağılımı hakkında bilgi sahibi olmak oldukça güçtür [6]. Oral uygulamadan sonrasında sistemik sirkülasyona katılmadan önce karaciğer de metabolize olur [10].

Sıçanlara oral uygulanan 10 mg/kg tek doz ³²P-diklorvos'un kolaylıkla absorbe olmuş, bütün dokulara dağılmış, hidrolizi ve hızla metabolize olduğu bulunmuştur. Uygulamadan 15 dk sonra kanda radyoaktivite tesbit edilmiştir ve sonraki günlerde miktarı yavaş yavaş düşmüştür. ³²P konsantrasyonu karaciğerde, böbrekte, mide ve bağırsaklarda 1 saat sonra maksimum dozda tesbit edilmiş, ve 1 günde azalmıştır. Kemik içinde ki konsantrasyonu; ³²P'nin organizmanın inorganik fosfat havuzuna giriş zamanından dolayı yavaş olarak artmıştır. Cinsiyetler arası fark bulunmamıştır [43].

Sıçanlara 1mg ¹⁴C-metildiklorvos oral yolla uygulanmış, 4 gün sonra radyoaktivitenin bağırsaklarda, deride ve iskelet sisteminde sırasıyla %0,7, %1,6 ve %5,2 kapsadığı tespit edilmiştir [44].

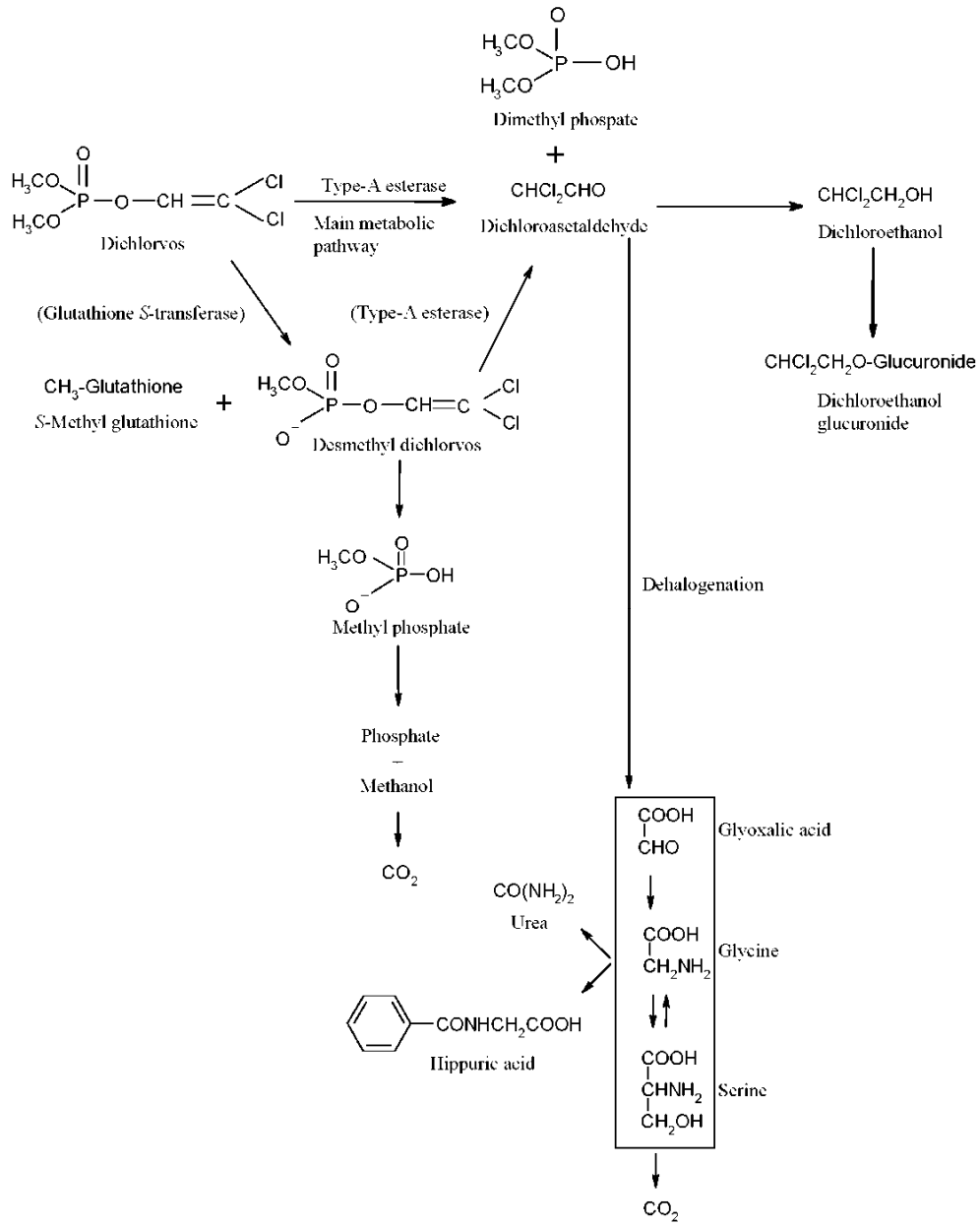
Tek doz oral 0,2 mg vinil-1-¹⁴C-diklorvos uygulanan farelerde 24 saat sonra iskelet sisteminde radyoaktivitenin %24-34' ü bulunmuştur [45].

Diklorvos metabolizması üzerine insanlarla [44], farelerde [44,45], sıçanlar [43,44,45,75], Suriye hamsterleri [43], domuzlarda [76,77,78], keçilerle ve ineklerle [43] izotopla işaretlenmiş diklorvos kullanılarak çeşitli uygulama yolları ile çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları göstermiştir ki; diklorvos metabolizması çeşitli hayvanlarda benzerdir [6,7].

Diklorvos temel olarak karaciğerde iki metabolik yol kullanılarak metabolize edilir. Bir tanesinin sonucunda glutatyon bağımlı olarak desmetildiklorvos oluşurken, diğerinin sonucunda dimetilfosfat ve dikloroasetaldehit (DCA) oluşur. Desmetildiklorvos, metiloksijen-fosfat bağının hidrolizi sonucunda oluşmaktadır ve bundan sonra monometilfosfat ve dimetilfosfata

yıkılmaktadır [43,79,80]. S-metil-glutasyon, desmetildiklorvos ile birlikte oluşmaktadır ve metilmerkaptirik asite yıkılarak idrarla birlikte atılır. Diklorvos'un vinil kısmının metabolizması dikloroethanol glukuronid ve hippürik asit, üre, karbondioksit ve diğer biyokimyasal moleküller olmak üzere iki yol üzerinden gerçekleşmektedir (Şekil 2-3). Her iki yolun da insanda gerçekleştiği bu metabolitlerin idrarda bulunması ile gösterilmiştir [45]. Laboratuvar hayvanlarında radyoaktivite çalışmaları ile diklorvos'un vinil karbon atomunun dokularda glisin, serin ve diğer doğal vücut bileşenlerinin yapısına katıldığı gösterilmiştir. Fosfor içeriğinin vücuttan uzaklaştırılmasında temel metabolik yol idrar ile olmaktadır bu yolda hava ile uzaklaştırma daha az önemlidir. Bununla birlikte vinil, temel olarak havayla uzaklaştırılırken idrar daha az öneme sahiptir [44,75,76,81]. Diklorvos'un ya da potansiyel toksik metabolitlerinin vücutta birikmesi ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamaktadır [46].

Diklorvos metabolizmasının hızı, taze karaciğer dokusu kullanılarak yapılan in- vitro çalışmalarda gösterilmiştir. 1 mg diklorvos ile 1 g karaciğer dokusunun karıştırılmasından 10 dakika sonra Diklorvos'un %50'si, 123 dakika sonra ise sadece %0.4'ü kalmıştır [82]. Bununla birlikte diklorvos sadece karaciğerde metabolize olmamaktadır. ³²P-DDVP ile yapılan çalışmalarda akciğer, böbrek ve dalak dokularında da diklorvos'un temel olarak dimetilsülfata metabolize olduğu görülmüştür. 50 mg.l⁻¹ dozunda diklorvos ile etkilenen sıçanların böbrek dokusunda diklorvos'un yarılanma ömrü 13.5 dakika olarak bulunmuştur [72]. Blair ve ark. 1975 yılında yaptıkları çalışmada 5 pmol.l⁻¹ diklorvos'un sıçan, tavşan ve insan kanında yarılanma ömrünü sırasıyla 12-30 dakika, 2 dakika ve 10 dakika olarak bulmuşlardır. Genellikle farklı türlerdeki diklorvos metabolizması benzer şekilde gerçekleşmektedir ve bulunan farklılıklar metabolitlerin cinsinden çok, oluşan metabolitlerin oranları ile ilişkilidir [83].



Şekil 2-3 : Diklorvos'un Metabolizması [6]

2.2.Karaciğer

2.2.1. Karaciğerin Morfolojisi:

Yetişkin sağlıklı kansız bir karaciğerin ağırlığı yaklaşık olarak 1.3-1.5 kg'dır. Yetişkinlerde vücut ağırlığının %2 i ve çocuklarda vücut ağırlığının %5 i eder [84,85] ve vücuttaki bezlerin en büyüğüdür [85,86]. Büyük hacmine rağmen diğer abdominal organların tersine, bağ dokudan oluşan bağlantı ve ligamentlerden ziyade intraabdominal basınç ve abdominal kasların tonusu ile yerinde durmakta ve ayrıca hepatik venlerin, *v. cava inferior* ile olan bağlantısı da bu organın pozisyonun korunmasında rol oynamaktadır [87,88,89,90,91].

Karaciğer ilk bakışta üstten diafram ile örtülü olan bir diafragmatik yüze ve aşağı-arkaya bakan böylece karın içi organlarla komşuluk yaparak bu organların girinti ve çıkıntılarında dolayı düzgün olmayan bir visseral yüzeye sahiptir. Visseral yüzey ile karaciğer şu organ ve yapılara komşudur: Mide, duodenum, asendan kolon, sağ böbrek, sağ böbreküstü bezi ve safra kesesi. Damar, sinir, lenf ve safra kanallarının girip-çıktığı yer olan *porta hepatis* de bu yüzde bulunmaktadır. Diafram ile karaciğer arasındaki üçgenimsi bir alan dışında, karaciğer her yandan periton ile örtülüdür. Periton, visseral yüzde bulunan safra kesesini karaciğerin kendi dokusu gibi sarmakta, böylece safra kesesi ile karaciğer arasında sadece bağ dokusu bulunmaktadır. Aynı periton, *porta hepatis'ten* aşağı uzanan *v.porta*, *a.hepatica propria* ve *ductus choledochus* (safra kanalı) sararak, kalın bir demet, *lig. hepatoduodenale*'yi oluşturur [88,89,90,91]. Karaciğeri terk ederken *porta hepatis'i* kullanmayan tek yapı, karaciğerin arkasından yukarı doğru uzanan *v.cava inferior'e* bir ya da birkaç dal halinde doğrudan dökülen *v. hepatica*'dir. Yine karaciğer dokusu içinde portal triatlara paralel olmayıp, tümüyle düzensiz bir şekilde dağılım gösteren yegane yapı *v.hepatica* dallarıdır [88,91].

Safra kanalları yolu ile salgısını duodenuma boşalttığından dolayı ekzokrin, sentezlediği maddeleri doğrudan kana vermesinden dolayı da endokrin bez özelliği taşıyan karaciğere kan *Vena porta* (Vp) ve *Arteria hepatica* (Ah)'dan gelir. Vp kanı *Vena mesenterica superior* yolu ile barsaklardan ve *Vena splenica* yoluyla dalak, pankreas, mide ile safra kesesinden alır. *Vena porta* karaciğerin fonksiyonel damarı olup, karaciğere gelen kanın %75'i buradan sağlanır. Karaciğere % 25 oranında kan getiren *Arteria hepatica*, karaciğerin oksijenden zengin besleyici damarıdır. Barsaklarda absorbe edilen ve kan yolu ile gelen sindirim ürünleri karaciğerde metabolize edilir, değişime uğratılır, sonra depolanır veya diğer organlarda kullanılmak üzere kana verilir [86].

2.2.2. Karaciğerin Bağları:

Karaciğeri örten periton yaprakları komşu organlara ve diafragmaya atlarken bir takım bağlar yaparlar:

Ligamentum Coronarium Hepatis: Karaciğerin arka yüzünde bulunur. Karaciğerin facies diafragmatika ve facies visceralis'ini örten peritoneum yapraklarının diafragmaya atlaması ile meydana gelir. Karaciğerin bu iki peritoneum yaprağı arkasında kalan arka yüzü diafragmaya bağ dokusu ile sıkı tutunmuştur [92].

Ligamentum Triangulare Dekstrum: Ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesinden meydana gelen bu bağ karaciğerin arka yüzünü diafragmaya bağlar.

Ligamentum Triangulare Sinistrum: Ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesinden meydana gelen bu bağ karaciğerin sol ucunu diafragmaya bağlar.

Ligamentum Falciforme Hepatis: Periton göbekten yukarı doğru giderken, göbekten karaciğerin alt yüzüne giden ligamentum teres hepatis'i sararak ligamentum falciforme hepatisi yapar. Tabanı ligamentum teres hepatis'de, üst ve alt iki kenarı vardır. Üst kenarında iki periton yaprağı diafragmanın alt yüzünü, alt kenarında iki periton yaprağı ile karaciğerin facies diafragmatikasını örter. Karaciğerin facies diafragmatikasını örten periton arkada ligamentum coronarium hepatisin üst yaprağını, yanlarda ise ligamentum triangulare dekstrum ve sinistrumu yaparak diafragmanın alt yüzüne atlar.

Omentum Minus: Karaciğerin facies visceralisini örten periton, porta hepatis'e iki yaprak halinde sırt sırta gelerek midenin küçük kurvaturu ve duodenumun birinci parçasına giderek omentum minusu meydana getirir. Omentum minusun iki parçası vardır [92].

Porta hepatis'ten midenin küçük kurvaturuna giden Ligamentum Hepatogastrikum: Bu ligamentin gergin, kalın ve midenin kardiak parçasına yakın olan sol bölümüne Portio Tensa Hepatogastrica, gevşek olan sağ bölümüne Portio Flaccida Hepatogastrica adı verilir.

Porta hepatis'ten duodenumun birinci parçasına giden Ligamentum Hepatoduodenale: Bu ligamentin iki yaprağı arasından V. Porta, A. Hepatica propria, ductus koledokus ve sinirleri geçer [92].

2.2.3. Karaciğer Histolojisi:

Karaciğer; sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği, depolandığı bir organdır. Organa kanın %70-80'i portal venden, geri kalan bölümü hepatic arterden gelir. Sindirim

kanalından emilen şilomikronlar dışındaki maddeler portal ven yoluyla karaciğere ulaşır. Hilumda portal ven, hepatik arter ve sinirler girer, sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar (13). Glisson kapsülü hilusta organın içine girer ve organı lobüllere ayırır. Lobüllerin birbiriyle birleştiği bölümlerde bağ dokusu artarak, enine kesitte üçgen biçiminde alanlar olarak görülür. Arter, ven ve safra duktusunu içeren bağ dokusu alanlara "portal aralık- Glisson üçgeni" denir. Karaciğer, diyafragma ve arka yüzünde abdomenle temas eden bir bölümü dışında periton ile örtülüdür. Karaciğerdeki hücrelerin %65'ini, karaciğer hacminin %80'ini hepatositler oluşturur. Parankimde, hepatositlerin dışında Kupffer hücreleri (sinüzoidal makrofajlar) ve perisinüzoidal yıldızlı hücreler (İto hücreleri) bulunur [93].

Hepatosit: Karaciğer hücre topluluğunun %80 kadarını oluşturan bu hücrelerin yaşam süresinin 200-400 gün olduğu belirtilmektedir. 20-30 mikrometre çapındaki bu hücreler poligonal biçimli olup, dallanma, anastomozlaşma gösteren plakalar şeklinde düzenlenmişlerdir. Hepatositler; kan damarları ile safra kanalikülü arasında madde transferinde önemli rol oynayan sinüzoidal, kanaliküler ve intersellüler olmak üzere üç yüzeye sahiptir. Hepatosit yüzeyinin %70'ini oluşturan sinüzoidal yüzey hepatositlerin Disse aralığına bakan bol mikrovillus içeren yüzeyi olup, sinüzoidler ve hepatositler arasında materyal transferinin yapıldığı alanlardır. Birbirine komşu iki hepatosit arasında bulunan kanaliküler yüzey hepatosit yüzeyinin yaklaşık %15 kadardır ve hepatositlerden kanalikül içine safranın verildiği yüzeydir. Safra kanalikülü komşu iki karaciğer hücresinin düzgün seyreden membranları arasındaki 0.5-2.5 μ m çapındaki tubuler bir aralıktır. Bu bölgeyi sınırlayan hepatosit membranları lümen içerisine uzanan mikrovillusları oluşturur. Hepatositlerin intersellüler yüzeyleri sinüzoidler veya kanaliküllerle temasta olmayan, komşu hepatositler arasındaki yüzeydir ve hepatosit yüzeyinin diğer %15'lik bölümüdür [86].

2.2.3.1. Karaciğer Lobülleri

1. Klasik karaciğer lobülü: Karaciğerin fonksiyonel ünitesi birkaç milimetre uzunluğunda 0.8-2 mm çapında ve silindirik yapıda olan *karaciğer lobülüdür*. İnsan karaciğerinde 50.000-100.000 adet lobül bulunur [94]. Enine kesitlerde lobül altıgen şeklindedir. Her köşesinde Glisson üçgeni ortasında vena sentralis bulunur. Vena sentralis çevresinde ışınal seyirli karaciğer hücreleri vardır. Tek hücre kalınlığındaki karaciğer hücre kordonlarına "Remark hücre kordonları" denir [95,96,97].

Şekil 2.4'te görüldüğü gibi, karaciğer lobülleri hepatik venlere, oradan da vena kavaya boşalan bir santral ven etrafındaki yapılardan oluşur. Lobül bir tekerleğin çubuklarına benzer şekilde santral venden etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plaklardan yapıldır (Şekil -'de

bunlardan ikisi görülmektedir). Her bir hepatik plak genellikle iki hücre kalınlığındadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük safra kanalcıkları, komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmeler içindeki safra kanallarına dökülür [94].

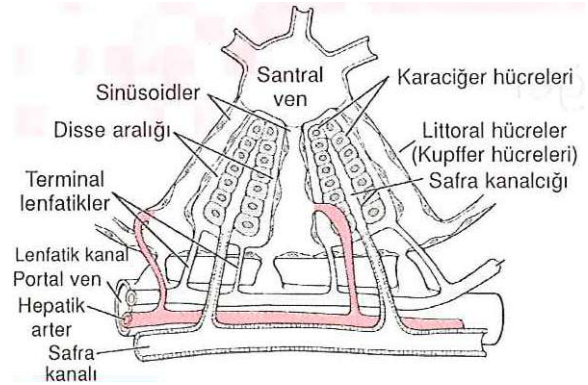
2. Portal lobül: Safra salgılanışı göz önüne alınmıştır. Portal aralık içindeki bir safra duktusuna safra veren komşu karaciğer hücrelerince oluşturulur. Üç klasik karaciğer lobülünün vena sentralislerinin birleştirilmesiyle oluşur [95,96,97].

3. Asinüs: İki komşu klasik lobül içinde aynı interlobüler venden kanlanan hücre gruplarıdır. Lobüller arasında ilerleyen interlobüler ven komşu iki lobüle dağılır. Sınırları iki vena sentralis ve iki portal aralığın birleştirilmesi ile oluşur. Hepatositler kanlanmaya göre 3 zona ayrılır [95,96,97].

- 1 Periferik zon: Glikojen, oksijenden en zengin kanla karşılaşan hücreler vardır. Glikojenin en çok depolandığı yerdir.
- 2 Santral zon: Vena sentralis çevresindeki dinlenme evresindeki hücrelerdir. Yağ birikimi bu zondaki hücrelerde başlar.
- 3 Ara zon: Periferik ve santral zon arasında kalan alandır.

Portal Aralık

Üç karaciğer lobülünün birleştiği yerdeki bağ dokusu alandır. Çevresindeki karaciğer hücreleri bir hücre kalınlığında kordonlar oluşturur. Arteria hepatica, vena porta ve duktus hepatica biliferiyi içerir. Portal ven, superior ve inferior mezenterik venler ile splenik venden gelen kanı, arteria hepatica abdominal aortun çölyak dalından gelen kanı taşır. Safra kanalı kubik epitelle örtülüdür. Hepatositlerden gelen safrayı



Şekil 2.4 : Bir karaciğer lobülünün temel yapısı. Hepatik hüresel plaklar, kan damarları, safra - toplayıcı sistem, Disse aralıkları ve interlobüler lenfetiklerden oluşan lenf sistemi görülmektedir. (Guyton, Taylor ve Granger'den (Elias tarafından değiştirilerek): Dynamics of the Body Fluids, W.B. Saunders Company, 1975).

taşıır. En büyük safra duktusunda epitel silindirikdir [95,96,97].

Sinuzoidler

Vena portae ve arteria hepatica'dan gelen kan hücre kordonları arasında bulunan sinuzoidlere boşalır. Kapiller, pencereleli endotel tabakasından oluşur. Endotel hücreleri altlarında bulunan hepatositlerden "Disse aralığı" adı verilen subendotelyal boşlukla ayrılmıştır. Bu aralıkta hepatositlerin mikrovillusları vardır. Kan, vena sentralise sonra vena interkalarise dökülür. Vena interkalarislerin birleşmesiyle toplayıcı ven oluşur, vena hepaticayı yaparak vena cava inferiora açılır. Sinuzoidler kapillerden daha geniş çaplıdır. Lümen seyri boyunca genişleme ve daralmalar görülür. Duvarında fagositoz yapan "Kupffer hücreleri" bulunur. Bunlar tipik makrofajlardır. Bu hücreler endotel hücrelerinden daha büyüktür. Nükleusu oval ve büyük, nükleolusu çok belirgindir. Peroksidaz (+)'tir, bu özellikleri endotel hücrelerinden ayırımında kullanılır. Kupffer hücreleri eritrositleri metabolize eder, hemoglobini yıkar, immunolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılar. Yağ depolayan İto hücreleri Disse aralığına yerleşmiş yıldızlı hücrelerdir. A vitamini lipit damlaları içinde retinil esterleri şeklinde biriktirme kapasitesine sahiptirler. Endotel hücrelerinin koyu boyanan yassı nükleusu vardır. Sitoplazmada küçük veziküller bulunur [95,96,97].

Disse Aralığı

İntersitisyel aralıktır. İçinde bulunan sıvı plazmadır. Karaciğerde lenf yapımında rol oynar. Lobülün periferinde "Mall aralığı" ile devam eder. Portal aralıktaki safra duktusu ve damarların çevresinde bulunur. Bu aralıktan kör uçlar halinde lenf damarları başlar. Disse içinde hem endotel hem Kupffer hücrelerinden türeyen perisinuzoidal hücreler bulunur. Retiküler ve kollagen fibril sentezi, fetal karaciğerde hemotopoezi sağlayan stem cell olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Daha çok ara ve periferik zonda bulunurlar [95,96,97].

Safra Kanalikülleri

Karaciğer hücreleri arasında bulunurlar. Gümüşleme ya da alkalen fosfataz reaksiyonu ile seçilebilir. Çapı salgılama sırasında genişler. Duvarları gerilince mikrovilluslar azalır. Safra akımı lobülün merkezinden periferine doğrudur. Lobülün periferinde safra kanaliküllerinin duvarını oluşturan karaciğer hücreleri sitoplazması soluk boyanan koyu nükleuslu organelce fakir kübik hücrelere dönüşür. Bu hücreler belirgin bazal membrana otururlar. Bu bölge "Hering kanalı" adını alır. Duktus biliferileri kübik ya da silindirik epitelle döşeli epitel dışında belirgin bağ dokusu kılıfı olan geniş lümenli tübüler yapılarıdır [95,96,97].

2.2.4. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğerin fonksiyonları üç ana grupta incelenebilir.

1. Vasküler işlevler,
2. Sekestrasyon ve Ekskresyon,
3. Metabolik işlevler.

2.2.4.1. Vasküler İşlevler

Burada daha çok kan filtrasyonu ve depolanması sözkonusudur.

- **Karaciğerde Kan Akışı**

Portal venden hepatik sinuzoitlere 1100 ml/dk kan akar. Arterlerden gelen 350 ml/dk kan ile birlikte toplam 1450 ml/dk kan sinuzoitlere akmaktadır [91,94]. Bu miktar kalp debisinin yüzde 27'sini oluşturur [94].

- **Karaciğerde Kan Akışı Hepatik Damarlarda Basınç Ve Rezistans.**

Dakikada 1.45 litre kanın geçtiği karaciğer sinuzoitlerinde, direnç çok düşüktür, çünkü *v. porta'* da direnç 9 mm Hg, *v.hepatica'* da ise hemen hemen 0 mm Hg civarındadır. Patolojik durumlarda bu değer 20-30 mm Hg ulaşabilir. Vasküler direnç artışının en sık görülen patolojik nedeni, sinuzoitlerin fibröz doku birikimi ile daraldığı veya tümüyle bloklandığı ve harabiyete uğradığı siroz hastalığıdır [91,94].

- **Karaciğerde Kan Depolanması**

Gerçek anlamda bir kan depo organı bulunmayan insanlarda, kan depolama görevini üstlenmiş organlardan biri de karaciğer venleridir. Hepatik venöz basıncın 4-5 mm Hg artmasıyla 200-400 ml kan depolanabilir, bir hemorajik durumda ise karaciğer sinuzoitlerindeki kan, sistemik dolaşıma boşalır. Ayrıca, kalp yetmezliği gibi durumlarda, santral venöz basınç 10-15 mm Hg kadar yükselerek karaciğer konjesyonuna, bu da sinuzoitlerin gerilmesi ve giderek hepatik plaklardan hepatosit dejenerasyonuna neden olur [91,94].

- **Karaciğerde Lenfatik Dolaşım**

Hepatik sinusoidlerin porları çok geçirgen olduğundan hem sıvı hem de proteinler Disse aralarına kolayca geçebilirler. Bu nedenle, karaciğerden gelen lenf yaklaşık 6 g/dl protein içerir ve bu da plazmadaki protein konsantrasyonundan biraz düşüktür. Ayrıca, karaciğer sinusoid epitelinin aşırı permeabilitesi nedeniyle çok fazla miktarda lenf oluşumuna yol açar. Böylece istirahat koşullarında, vücutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır [94].

2.2.4.2. Sekresyon ve Ekskresyon

Bu işlevlerden, safra oluşumu ve salgılanması anlaşılmaktadır. Safra bileşiminde yer alan komponentler şunlardır [94] :

- Safra tuzları (bunlar en çok bulunan madde grubudur)
- Bilirubin
- Kolesterol
- Lesitin
- Plazma elektrolitleri (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, HCO₃⁻)

- **Safra tuzları**

Karaciğerden günde 0.5 g kadar safra tuzları salgılanır. Ana öncü madde, diyetle alınan veya yağ metabolizması esnasında hepatositlerde sentezlenen kolesteroldür.

Barsak sisteminde safra tuzlarının iki önemli işlevi vardır:

- Besinle gelen yağ partikülleri üstünde deterjan etkisi yaparak, partikül yüzey gerilimini düşürerek yıkılmasını sağlamaktadır. Bu etki, safra tuzlarının emulsifiyan veya deterjan etkisi olarak bilinmektedir [94].
- Yağ asitlerinin, monogliseritler, kolesterol ve diğer lipitler ile miseller yaparak barsaktan emilmelerini sağlamaktadır [94].

Safra tuzlarının yokluğunda, lipid emilimi zorlaşır ve % 48 oranında lipid, bu absorpsiyon eksikliğine bağlı olarak barsaktan atılır ve metabolik defektler gelişir. Aynı nedenle, A, D, E, K vitaminlerinin emiliminde azalma özellikle K avitaminozuna bağlı olarak, koagülasyon sürecinde ciddi bozukluklar görülür [94].

- **Bilirubin Atılması**

Karaciğer tarafından safra yoluyla barsaklara ve dolayısıyla feçesle vücuttan atılabilen bir diğer bileşik, yeşilimsi-kahverengi renkteki bilirubin pigmentidir. Bilirubin, hemoglobin yıkımı sonucu oluşan, tüm membranlardan rahatça geçebilen, son derece toksik ve dolayısıyla atılması karaciğerin önemli işlevleri arasında olan bir bileşiktir. Bilirubin atılım metabolizmasında gelişen bir bozukluk, bağ dokularda birikme ve sarımtırak rengin (sarılığın) görülmesine yol açar [91,94]. Sarılık, aynı zamanda karaciğer işlevlerinin anlaşılması ve tanısında da rol oynar. Sarılık; hemolitik sarılık, obstrüktif ve hepatojenik sarılık olmak üzere oluşturduğu yere göre de sınıflandırılmaktadır [98].

2.2.4.3. Karaciğerin Metabolik İşlevleri

- **Karbohidrat Metabolizması**

Karbohidrat metabolizmasında karaciğer şu özgün fonksiyonları yürütür:

1. Büyük miktarlarda glikojen depolama
2. Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme
3. Glikoneojenez
4. Karbohidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması [94].

Karaciğer özellikle kanda normal glikoz konsantrasyonunun devamı bakımından önemlidir. Örneğin, glikojenin depo edilmesiyle karaciğer glikozun fazlasını kandan alıp depo eder ve glikoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir. Buna karaciğerin *glikoz tamponlarına fonksiyonu* adı verilir. Büyük miktarda karbohidrat içeren bir yemekten hemen sonra, karaciğeri çalışmayan kişide kan şekeri konsantrasyonu normal olana göre üç kat artış gösterir [94].

Glikoneojenez de, kanda glikozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Glikoz konsantrasyonu normalin altına düşmeye başladığı zaman önemli miktarda glikoneojenez gerçekleşir. Bu durumda büyük miktarda amino asidin glikoza çevrilmesi de kandaki glikoz konsantrasyonunun normale döndürülmesine katkıda bulunur [94].

- **Yağ Metabolizması**

Yağ metabolizması kısmen vücuttaki bütün hücrelerde yürütülürse de, bu metabolizmanın bazı işlemleri başlıca karaciğerde yapılmaktadır.

Karaciğerin yağ metabolizmasındaki özgün fonksiyonları şöyle özetlenebilir:

1. Diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu
2. Büyük miktarda kolesterol, fosfolipid ve lipoprotein sentezi
3. Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi

Enerji elde etmek üzere nötral yağlar ilk olarak gliserol ve yağ asitlerine ayrılır. Daha sonra yağ asitleri *beta oksidasyonla* iki karbonlu asetil köklerine ayrılır. Bunlar da *asetilkoenzim A* (asetil CoA)'yı oluştururlar. Asetil koenzim A, sitrik asit siklusuna girerek okside olur ve büyük miktarda enerji sağlar. Beta oksidasyon vücuttaki bütün hücrelerde yapılırsa da karaciğer hücrelerinde bu olay özellikle hızlıdır. Karaciğer oluşan asetil-CoA'nın hepsini kullanamaz. İki molekül asetil CoA'nın birleşmesiyle oluşan *asetoasetik asit* çok kolay erir ve karaciğer hücrelerinden ekstraselüler sıvılara geçip, bütün vücuda taşınarak dokular tarafından absorbe edilir. Dokular da asetoasetik asidi tekrar asetil-CoA'ya çevirerek normal yoldan okside ederler. Bu nedenlerle, karaciğer yağ metabolizmasından büyük ölçüde sorumludur [94].

Karaciğerde sentezi yapılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Geri kalanı lipoproteinler içinde kanla vücudun tüm doku hücrelerine taşınırlar. Fosfolipidler de karaciğerde aynı şekilde sentez edilerek başlıca lipoproteinler içinde taşınırlar. Kolesterol ve fosfolipidler hücrelerde membranların, intraselüler yapıların oluşumunda ve hücre fonksiyonları için önemli olan kimyasal maddelerin yapımında kullanılırlar.

Vücutta karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerde sentezi yapıldıktan sonra yağ, lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınarak depo edilir [94].

- **Protein Metabolizması**

Karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca fonksiyonları şöyle sıralanabilir:

1. Amino asitlerin deaminasyonu
2. Üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması
3. Plazma proteinlerinin oluşumu
4. Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri.

Amino asitlerin, enerji için kullanılmadan ya da karbonhidrat veya yağlara çevrilmeden önce deaminasyonu gerekir. Vücutta öteki dokularda, özellikle böbreklerde az miktarda deaminasyon olursa da, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerdekine kıyasla çok önemsizdir.

Karaciğer, üre oluşumuyla vücut sıvılarından amonyağı uzaklaştırır. Deaminasyon işlemlerinin ürünü olan büyük miktardaki amonyağa, barsaklarda bakterilerle sürekli olarak yapılıp kana absorbe edilen amonyak da katılır. Bu nedenle karaciğerin üre yapımı ile ilgili fonksiyonu kaybolduğunda, plazma amonyak konsantrasyonu hızla yükselir ve *hepatik koma* ile ölüm görülür. Gerçekten de, karaciğer kan akımı çok azaldığı zaman bile -seyrek olarak, portal venle vana kava arasındaki şantlarda görülür- çok miktarda amonyak kanda birikerek toksik bir durum yaratır.

Gama globulinlerin bir bölümü dışında hemen bütün plazma proteinleri, karaciğer hücrelerinde yapılırlar. Bu, plazma proteinlerinin yüzde 90'ıdır. Geri kalan gama globulinler antikorlardır ve başlıca lenfatik dokulardaki plazma hücrelerinde yapılırlar. Karaciğerde plazma proteinlerinin yapımı hızı günde maksimum 15-50 gramdır. Bu nedenle, vücutta plazma proteinlerin yarısı kaybolursa bile, bu 1 ya da 2 hafta içinde yerine konulabilir. Plazma proteinlerinin azalması karaciğer hücrelerinde mitozu hızlandırarak karaciğerin büyümesine yol açar. Bu sırada kanda plazma proteinlerinin konsantrasyonu normale ulaşınca kadar proteinler hızla karaciğerden kana verilir.

Karaciğerin en önemli işlevlerinden biri de, bazı amino asitlerin sentezini yapması ve amino asitlerinden önemli kimyasal bileşikleri oluşturmasıdır. Örneğin, esansiyel olmayan amino asitlerin hepsi karaciğerde sentez edilebilir. Bu amaçla ilk olarak, yapılacak amino asitle aynı bileşimde keto asit (keto oksijen dışında) sentez edilir. Daha sonra amino kökü, uygun amino asitlerden bir çok transaminasyon aşamalarından sonra transfer edilerek keto oksijen grubunun yerine yerleştirilir [94].

2.2.4.4. Karaciğerin Diğer Metabolik İşlevleri

- **Vitamin Depolanması :**

Karaciğerin vitaminleri depo etme özelliği vardır. Hastaları tedavi etmede karaciğerin iyi bir vitamin kaynağı olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Karaciğerde en fazla depo edilen A vitamini dir. Ancak, normal olarak büyük miktarlarda D vitamini ve B12 vitamini de

depo edilir. A vitamini eksikliğini on ay gibi uzun bir süre önlemeye yetecek kadar A vitamini depo edilebilir. D vitamini eksikliğini üç-dört ay önleyecek kadar, B12 vitamini ise en az bir yıl ya da daha uzun süre eksikliğı önleyecek kadar depo edilebilir [94].

- **Karaciğerin Demiri Ferritin Şeklinde Depolaması :**

Vücutta, kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin en büyük bölümü normalde karaciğerde *ferritin* şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demirle az ya da çok miktarlarda birleşebilen bir protein olan *apoferritin* bol miktarlarda bulunur. Böylece, vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere hepatik hücrelerde saklanır. Dolaşımdaki vücut sıvılarında demir düşük bir düzeye indiğinde ferritin demiri serbestletir. Böylece, karaciğerdeki apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yaptığı gibi, *kan demirinin tamponu* işlevini de yürütür [94].

- **Kan Pıhtılaşması(Koagülasyon) ile Karaciğerin İlişkisi :**

Karaciğerde yapılan ve koagülasyon işleminde kullanılan maddeler *fibrinojen, protrombin, akselerator globülin, faktör VII* ve bir çok diğer önemli koagülasyon faktörleridir. Koagülasyon faktörlerinin yanısıra, kininojenler, kompleman komponentleri, seruloplasmin, anjiyotensinojen gibi diğer akut faz proteinleri de karaciğerde yapılır. Bu faktörlerin yapılmasında ise, monokinlerin -ki karaciğerde bunların kaynağı Kuppfer hücreleridir- gerekli olduğu bildirilmektedir [91,99]. Öte yandan akut faz proteinlerinin fizyolojik rollerinin yanısıra, immünolojik reaksiyonlarda da önemli rol oynadığı bilinmektedir [91,100]. Karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X'un oluşumundaki metabolik olaylar K vitamini gerektirir. K vitamini yokluğunda bu maddelerin konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma hemen hemen tamamen ortadan kalkar [94].

- **İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğer Tarafından Uzaklaştırılması:**

Karaciğerdeki aktif kimyasal ortamın Sulfonamid, penisilin, ampisilin ve eritromisin gibi çeşitli ilaçları zehirsizleştirerek safra ile vücuttan uzaklaştırdığı iyi bilinmektedir. Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm Steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir ya da atılır. Böylece karaciğer

harabiyetinde, çok defa bu hormonlardan birinin ya da bir çoğunun vücut sıvılarında birikmesi, hormonal sistemin aşırı faaliyetine yol açar. Ayrıca, vücuttan kalsiyum da önce karaciğerden safraya sekresyona uğrar, daha sonra barsağa geçerek feçesle uzaklaştırılır [94].

2.3. Crataegus (Alıç)

Crataegus Cinsinin Sistematikteki Yeri [101]

| | |
|------------------|------------------------------|
| Bölüm | : Spermatophyta |
| Alt bölüm | : Angiospermae |
| Sınıf | : Dicotyledonae |
| Alt sınıf | : Dialypetalae |
| Takım | : Rosales |
| Familiya | : Rosaceae |
| Cins | : <i>Crataegus</i> |
| Tür | : <i>Crataegus oxycantha</i> |

Crataegus cinsi ülkemizde 21 tür ile temsil edilmektedir. Genellikle dikenli ağaçlardan oluşur. Yapraklar değişik şekillerde, sade, loblu veya testere şeklindedir. Mahmuz filiz sürgünler üzerinde çiçek durumu korimbusludur (şemsiyemsi biçimde). Çiçekler 5 parçalı olup, epikalipktir (çiçek çanak yapraklarında ikinci bir halka oluşumu). Petaller (taç yaprak) beyaz renkli veya pembemsi, genellikle sepallerden (çanak yapraklar) daha uzun, stamenler (çiçeğin erkek üreme organı) 5-25 adet, karpeller (meyve yaprağı) 1 ile 5 arasında değişen sayıdadır. Meyve drupa tipinde olup (eriksi meyve) sarı, kırmızı, koyu mor veya siyah renkli, unumsu tanecikli görünümde etli bir kısım içerir. Sıklıkla hibritleri görülür [101,102].

Crataegus cinsinin yeryüzünde 200 kadar türü olduğu bilinmektedir. Bu türler kuzey yarımkürenin ılıman bölgelerinde yayılış göstermekte hatta üçüncü jeolojik devirde bugünkünden daha geniş alanlarda ve daha çok türle yaygın olarak bulunduğu fosil örneklerinden anlaşılmaktadır [101,102].

2.3.1. Ülkemizde En Sık Rastlanan Alıç Türleri

Ülkemizde doğada yayılış gösteren en yaygın alıç türleri ve bunlara ait bazı özellikler aşağıda verilmeye çalışılmıştır.

2.3.1.1. *Crataegus pentagyna* Waldst. (karayemişen, karadiken)

Genellikle Kuzey Anadolu ormanlarında yetişen, 3-8 m boylarında, dikenli küçük ağaçtır. Meyveleri siyah veya kırmızımtırak-siyah ve 3-5 çekirdeklidir [103].

2.3.1.2. *Crataegus orientalis* Pallas ex Bieb. (geyikdiken, pürüzsüz akdiken, pürüzsüz geyikdiken, pürüzsüz yemişen)

Anadolu'da yaygın olarak 0-1300 m yükseklikteki ormanlarda, çalılık ve makilerde yetişen, 3-5 m boylarında kısa boylu bir ağaçtır. Yaprakları 3-7 loblu ve yatık tüylü, meyveleri ise 2 cm çapında, yenilebilen, kırmızımtırak-turuncu renktedir [103].

2.3.1.3. *Crataegus tanacetifolia* (Lam.) Pers. (kuşyemişi)

Özellikle Kuzey Anadolu'da yaygın olarak bulunur ve yaklaşık 8-10 m boylarında bir ağaçtır. Ağacın 2 cm çapında, 5 çekirdekli ve yenilebilen sarı renkte meyveleri bulunmaktadır [103].

2.3.1.4. *Crataegus monogyna* Jacq., Syn: *Crataegus oxyacantha* (dikenli alıç, beyazdiken, ekşi muşmula, edran, geviş, adi geyikdiken, kirkat, tek iğneli alıç, yemişen)

Özellikle Batı ve Güney Anadolu'da yaygın olmak üzere bütün Anadolu'da, 0-1800 m yükseklikteki ormanlarda, çalılık ve makilerde yetişen, 10m'ye kadar uzayabilen, dikenli, pembemsi beyaz renkte çiçekleri olan bir ağaçtır. Nisan ve Mayıs aylarında oluşmaya başlayan çiçekler, kokulu ve salkım şeklinde olup, koyu kırmızı renkte ve yumurta şeklinde küçük meyveler oluşuncaya kadar çiçeklenme devam etmektedir. Yenilebilen meyveleri 6-10 mm çapında, 1-3 tohumlu, esmer-kırmızı veya kırmızı renkte, unlu ve mayhoş bir tada sahiptir. Yaprakları ardı ardına gelen, 3-5 loba bölünmüş ve gri-yeşil renktedir. Meyveler ilkbahar sonu ve yaz aylarında olgunlaşmaya başlamakta ve ekim-kasım aylarına kadar dallarda kalmaktadır [103,104].

Alıcın en çok bilinen ve tıbbi amaçla kullanılan 2 türü bulunmaktadır. Bunlar *Crataegus laevigata* olarak da bilinen *Crataegus oxyacantha* ve *Crataegus monogyna*'dır. Bu iki tür hemen hemen aynı özelliklere sahip olup diğer türlerden daha iyi bilinmektedir [103]. *Crataegus oxyacantha* en çok bilinen ve üzerinde araştırma yapılmış olan türdür. *Crataegus* 'un diğer türlerinin (*Crataegus monogyna* ve *Crataegus pentagyna*) benzer farmakolojik aktiviteleri olduğu ve alternatif olarak kullanılabildikleri belirlenmiştir [105].

Crataegus'un tıbbi etkileri, Avrupa'da MS. 1. yüzyılda ilk defa Neron zamanında askeri bir doktor tarafından kaydedilmiştir. Ayrıca, geleneksel Çin tıbbında da oldukça uzun zamandan beri kullanıma sahip olan *Crataegus*'dan ilk defa 659 yılında dünyanın ilk resmi farmokopesi olan Tang Ben Cao'da bahsedilmiştir. Fransa kralı IV. Henry'nin özel doktoru olan 1544-1609 yılları arasında yaşamış Quercetanus'un *Crataegus* meyvelerinden hazırladığı şurup kalp ilacı olarak kullanılmıştır [101]. Ortaçağda Avrupa'da alıç meyveleri sadece meyve olarak tüketilip veya şarap içerisine katılırken; Avrupalı doktorlar alıcı, 1800'lerin sonlarına doğru incelemeye başlamışlar ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında faydalı olduğunu tespit etmişlerdir [106]. Yunan herbalistler ise alıcı 1. yüzyılda kullanmaya başlamışlardır. Alıç ile ilgili ilk yazılı bilgi 18. yüzyılda Petrus Crencentis'e aittir. 1305 yılında damla hastalığına karşı kullanılmış, 1695'de anonim bir yazar hipertansiyon semptomlarına karşı kullanıldığını belirtmiştir. Avrupa'da alıç ile ilgili botanik yazılar 15. yüzyılda yazılmaya başlamıştır. Dr. Lederer (Madaus)'in kalp rahatsızlıklarında alıcı kullanması ise 17. yüzyıldadır. İranlı Dr. Geen, alıcı 19. yüzyılda kalp rahatsızlığında gizlice kullanmış, 1894 yılında ölümünün ardından bu gerçek kızı tarafından ortaya çıkarılmıştır. 19. yüzyılda da Fransa'da alıç çay olarak demlenerek kullanılmaya başlanmıştır [103,106].

2.3.2. Alıcın Kimyasal Kompozisyonu ve Farmakolojisi

Alıcın yaprak ve meyveleri pek çok biyolojik aktif bileşikler içermektedir. *Crataegus oxyacantha* türünün bugüne kadar yapılan çalışmalarla belirlenmiş önemli bazı kimyasal bileşenleri şunlardır;

- Flavonoidler: Kuersetin, hiperosit, rutin, viteksin- 4'- ramnosit, flavon glikozidaz, kateşin, epikateşin, luteolin
- Glikosidler,
- Oligometrik prosiyanidinler: epikateşol,
- Antosiyanidin, proantosiyanidin,
- Saponin ve tanenler,
- Cratetegin (miktar olarak en fazla çiçeklerde daha sonra yapraklarda en azda meyvelerde bulunur),
- Vitamin C,
- Mineraller,
- Diğer kimyasal bileşenler:

- Kardiyonik aminler: feniletilamin, tiamin, isobütilamin, orto metoksi fenil metilamin, feniletilamin,
- Kolin ve asetilkolin,
- Pürin derivatları: adenozin, adenin, guanin, kafeik asit,
- Amigdalın,
- Pektinler,
- Triterpen asitler: ursolik asit, oleonik asit, crategolik asit [25,105,107,108,109,110,111].

2.3.2.1. Alıcın Bileşimindeki Kimyasal Bileşenlerin Özellikleri ve Fonksiyonları

Serbest radikaller, vücutta meydana gelen normal fizyolojik prosesler ve patolojik şartlar altında oluşmaktadır [112]. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, vücutta bulunan serbest radikallerin yaşlanma ve yaşlanmanın dejeneratif hastalıklarında (kanser, kardiyovasküler hastalıklar, katarak vb.) anahtar rolü üstlendiği belirlenmiştir [113].

Serbest radikaller nötralize edilmediğinde vücutta, hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek, lipit ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonlarını engellemek, çekirdek membranını yararak çekirdekdeki genetik materyale etki edip, DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek ve bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sisteminin etkisini azaltmak gibi hasarlara neden olabileceği belirlenmiştir [114].

Vücutta oluşan serbest radikallerin inaktivasyonu antioksidant adı verilen savunma mekanizmalarıyla gerçekleştirilmektedir [112]. Antioksidantlar, düşük konsantrasyonlarda dahi buldukları ortamdaki oksidasyonla bozunmaya uğrayacak substratları oksidasyona karşı koruyan veya oksidasyonu tam olarak ortadan kaldıran bileşiklerdir [113,115].

Antioksidantlar etkilerini; serbest radikal oluşumunu engellenmesi (başlatıcı reaktif türleri uzaklaştırıcı etki, oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyon azaltıcı etki, katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki) ve oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi (toplayıcı etki, bastırıcı etki, onarıcı etki, zincir kırıcı etki) olmak üzere iki şekilde gösterirler [114]. Antioksidantların vücuttaki aktivitesi, ortamdaki oksijen miktarı, sıcaklık, konsantrasyon miktarı ve substrat çeşidi gibi özelliklere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir [115].

Antioksidantlar mekanizmalarına göre genel olarak 2 sınıfa ayrılırlar. Bunlardan birinci sınıf olan "Birincil Antioksidantlar"; radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmesini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir (örn; katalaz,

peroksidaz). İkinci grup olan "İkincil Antioksidantlar" ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran bileşiklerdir (örn; askorbik asit, E vitamini, polifenoller). Genel olarak etkilerini, reaktif oksijen türlerine proton ilavesiyle, aktivite kayıplarına neden olarak gösterirler. Ayrıca serbest radikal ve oksidan süpürücü etki mekanizmalarıyla okside olabilir bileşikleri korumakta, bazı antioksidantların rejenerasyonu sağlanmasını sağlamaktadırlar [114].

Doğal antioksidant kaynaklarını genel olarak 'bitki fenolik maddeleri' oluşturmaktadır [112,113,116,117]. Fenolik maddeler; biyolojik olarak antibakteriyel, antikanserojenik, antialerjik aktivite gösteren bileşiklerdir [113,118]. Basit fenoller (C_6) bitkilerin yapısında doğal olarak oluşurlar [114,118]. Fenolik bileşikler meyve, yaprak, kök ve kabuk kısımları gibi bitkilerin tüm kısımlarında yer alabilirler [117,119].

Bitki fenolikleri; basit fenoller, flavonoidler, fenolik polimerleri, fenolik asitler (benzoik ve sinamik asit türevleri), hidrolize ve kondense tanenler, lignan ve ligninleri içermektedir [120,121,122]. Bitki fenoliklerinin en geniş kısmını flavonoidlerin oluşturduğu ve doğada birçoğu yaprak, kök ve çiçekte bulunan 4000'den fazla flavonoid çeşidi bulunduğu belirlenmiştir [117].

Flavonoidlerin; düşük molekül ağırlıklı en geniş bitki fenolikleri sınıfı olduğu bildirilmiştir. Flavonoidler; flavanoller, flavanonlar, flavonoller, flavonlar, izoflavonlar ve antosiyanidinler şeklinde gruplara ayrılır [123]. Flavonoidler sınıfının temel maddesi flavonlardır. En önemli flavonlar rutin, apigenin ve luteolin'dir [117,121,124,125].

Kimyasal olarak flavonoidlerin; aromatik halka yapılarındaki hidroksil grupları sayesinde hidrojen vererek redoks reaksiyonlarına girip, bu sayede serbest radikalleri yok ederek, aromatik heterosiklik ve çoklu doymamış bağlardan oluşan yapılarıyla dayanıklı bir kimyasal yapı oluşturarak ve metal şelatlama kapasitesiyle OH^- ve O^{2-} gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyerek güçlü antioksidant özellik gösterdikleri vurgulanmıştır [117].

Yüzyıllardır flavonoid içeren preparatlar hastalıklarla mücadelede kullanılmakta olup, bu bileşiklerin biyolojik etkisi konusunda yapılan incelemeler artmıştır. Flavonoidlerin ilk belirlenen biyolojik özelliği kılcal damar duvarlarına olumlu etkileri olup, genellikle kan sızmasının önlenmesinde, kırılabilirlik ve geçirgenliğin ortadan kalkmasında kendini göstermiş, çalışmalarda da kan damarlarının elastikiyetini artırdığı, genişlettiği, kuvvetlendirdiği ve rahatlattığı belirlenmiştir. Flavonoidlerin kan damarlarına olumlu etkisinin, spazmolitik özelliklerinden ileri geldiği bildirilmiştir [117,121,126,127].

Flavonoidler kan damarlarına etkileri ile birlikte, kardiyotonik maddeler olarak da bilinmektedirler. Bitkinin flavonoid komplekslerinin kardiyak etkiden sorumlu olduğu, kalbin oksijen kullanımını arttırarak metabolizma enzimlerine yardım ettiği, damarları genişleterek kalbin yükünü azalttığı, rahatlama sağladığı ve kan basıncını düşürdüğü kanıtlanmıştır [128,129,130]. Yapılan çalışmalarda kuersetin, rutin ve bazı kateşin, epikateşin gibi bazı flavonoidlerin zayıf kalbi kuvvetlendirme ve nabızı normalleştirme özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir [131].

Bazı flavonoidlerin aktif oksijen türlerini giderdiği, LDL (Low density lipoprotein=Düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonunu engellediği ve damar ya da kalpte kanın pıhtılaşması eğilimini önlediği vurgulanmıştır [132]. Ayrıca, kolesterol seviyesini düşürdüğü, arterlerde oluşan plakları azalttığı ve kanser önleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bitki flavonoidlerinin karsinogen ajanlarla gastrointestinal sistemde savaşabilir ve emilimlerini önleyebilir özellikte olduğu belirlenmiştir. Flavonoidlerin diğer önemli özellikleri ise; karaciğer fonksiyonlarına olan olumlu etkileri, safra salgısını hızlandırmaları, karaciğerin barbiturat ve arsenik gibi bileşiklere karşı detoksikasyonuna etkisi olarak açıklanmıştır. Flavonoidlerin detoksikasyon etkisinin nedenlerinden birinin, idrar söktürücü özellikleri olduğu gösterilmiştir [117,128,129,133,134].

Alıç meyveleri, çiçekleri ve yapraklarında genel olarak klorojenik asit, pentasiklik triterpenoid asitler, aromatik aminler, fenolik asitler, kuersetin, hiperosit, viteksin ve viteksin 4'-ramnosit, luteolin, luteolin-3-7 diglukosid, flavon glikosidaz, apigenin, apigenin-7-O-glikosid ve rutin gibi %1-2 oranında flavonoid ve karışımlarını içerdiği belirlenmiştir [104,117].

Proantosiyandinlerin ise damarları koruduğu, cildi genç ve sağlıklı tuttuğu, eklem, kas ve damar duvarları için çok önemli olduğu bilinen destek bağ dokusunun iki kritik proteini olan kolojen ve elastinin güçlenmesine destek sağladığı vurgulanmıştır [135].

Kardiyovasküler olarak koruyucu bileşen flavonoidler ve bir kısım oligometrik proantosiyandinlerdir (OPCs). Alıcın kardiyovasküler aktivitelerde etkisi içeriğindeki büyük oranda proantosiyandinlerden kaynaklandığı belirlenmiştir. OPC'ler yapraklarda, meyvelerde ve çiçeklerde oldukça konsantrasyonlarda bulunmakta ve meyvelere renk veren pigmentleri de içermektedirler. Yüksek orandaki flavonoid bileşenler ve kısmen de OPC konsantrasyonu sebebi ile *Crataegus*'un mükemmel derecede antioksidant aktiviteye sahip olduğu, koroner kan damarlarını düzenleyip, kan akışını arttırdığı, oksijen dolaşımını desteklediği ve böylece de kalbe oldukça faydalı olduğu bilinmektedir [25,105].

Alicin flavonoid bileşenleri mükemmel derecede kollajen ve stabilize edici özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Kolojen insan vücudu için en gerekli maddelerdendir ve tendonların, liflerin ve kıkırdakların bütünlüğünü sağlar. Kolojen romatid artrit, periodontal rahatsızlıklar ve diğer kemik, bağ doku, liflerde iltihaplı durumlarda kolojen doku tahrip olur. Antosiyanidinler, proantosiyanidinler ve diğer flavonoidler kollojen dokuyu koruyucuyu etki gösterdiği, bu koruyucu etkileri ise;

Kollojen bağ dokuları birleştirerek,

Etkili ve kuvvetli bir şekilde serbest radikalleri önleyerek,

İltihaplanmada beyaz kan hücreleri tarafından enzimler sayesinde enzimatik hücre bölünmesini engelleyerek,

İnflamasyonu teşvik eden prostaglandin, serin proteaz, histamin ve leukotrienes gibi bileşiklerin sentezini önleyerek sağladığı belirlenmiştir [110,136].

Alıç, hücre içi C vitamini seviyesini arttırması ve antioksidantlar bakımından zengin olması sebebiyle, dolaşımda görev alan bütün organları genç tutup, canlandığı ve tahribatlarını önlediği belirlenmiştir. Birçok insanın biyolojik yaşı farklı olmasına rağmen fizyolojik yaşı daha fazladır. Örneğin bir insan 40 yaşında olmasına rağmen tahribattan dolayı 60 yaşındaymış gibi gözükebilir. Antioksidantlar bu gibi durumları önleyebilmektedir. Yaş ile orantılı kalp rahatsızlığı olanlar alıç sayesinde gözlenen semptomlardan kurtulabileceği belirlenmiştir. Antioksidantların iltihap gidermede de etkili olduğu vurgulanmaktadır [103].

Alicin amigdalin de içerdiği belirlenmiştir. Amigdalinin kanserden koruyucu etkisi araştırılmış, fakat sürekli devam eden olumlu sonuçlara henüz ulaşılamamıştır [103].

Diğer ana bileşenler ise oleanolik asit, ursolik asit ve *Crataegus* asit gibi triterpenoidler olup iltihaplanmayı önleyici, ağrı kesici ve oksijen sağlayıcı etkileri olduğu belirlenmiştir. Ursolik asit leukemia hücrelerinin normal olarak ölümünü teşvik eder, kalsiyum seviyesini düşürerek apoptotik etkisini engeller. Oleanolik ve ursolik asit iltihaplanmayı önleyici ve hiper lipidemik etkileri önleyici özellikler göstermekte hatta Çin'de karaciğer tahribatlarına karşı ilaç olarak kullanılmakta olduğu bildirilmiştir. Alıçtaki triterpen asitlerin düşük kan basıncını dengelediği, kolesterolü düşürdüğü ve damarlarda plak oluşumunu önlediği belirtilmiştir [103,131].

Alıç, crategolik asitler, sitrik asit, tartarik asit ve triterpen asitler gibi fenolik asitleri de içerir ve bunlarla koroner kan akışını arttırır. Sitrik asitin temizleme ve sakinleştirme etkisi

gösterdiği, vücutta asit düzenlenmesini sağladığı ve safra üretimini sağlayarak sindirimi düzenlediği belirtilmiştir [103].

Alıcın kan dolaşımını arttıran, tansiyonu düşüren ve kalbi kuvvetlendiren fenilalanin ve tiamin gibi aminleri de içerdiği vurgulanmıştır [108].

Pektin de aynı zamanda alıç meyvesinde yüksek oranda bulunur. Pektinin ağır metalleri, toksinleri ve radyasyonu vücuttan temizlediği, fiziksel, kimyasal ve antibakteriyel özellikleri doğrultusunda sindirimi psikolojik etkileri ile düzenlediği vurgulanmaktadır [103].

Tanenler antienfeksiyon ajanı olduğu ve alıcın fazla suyu atması özelliğinin tanen içeriğinden kaynaklandığı belirlenmiştir [104].

Alıç, kumarin içeriği ile kanı inceltici ve plak oluşumunu önleyici etki gösterdiği vurgulanmıştır [104].

Alıcın mineral maddeler açısından da zengin bir ürün olduğu belirlenmiştir [111]. Canlı organizmalar protein, yağ, karbonhidrat, su, vitaminler gibi bileşenlerle birlikte her zaman belirli miktarda anorganik maddeler de içermekte olduğu ve bunların organizmanın yapı ve işlevlerine katıldığı bilinmektedir. Eksiklikleri sağlık açısından problemler doğuracağı için bazı inorganik element ve iyonların vücutta belirli miktarlarda bulunması gerekmektedir. Bu maddeler de gıdalarla birlikte vücuda alınmakta ve yetişkin bireyde vücut ağırlığının yaklaşık % 4-6'sının mineral maddelerden oluşturduğu vurgulanmıştır. Vücudumuzda bulunan mineraller O, C, H, N, Ca, P, K, S, Na, Mg makro elementlerdendir ve insan vücudunun % 99'unu oluşturur. Vücudumuzdaki mikro elementler ise Mn, Cu, I, Zn, F, Se, Al, Br gibi organizmada az bulunan elementlerdir. Vücut için toksik olan elementlerden en önemlileri Pb, Hg ve metal zehiri olarak da Be, Se, Cd, Zn'dir. Mineral maddelerin yetersizlik ve fazlalığı organizmada ciddi bozukluklara, gıda ve beslenme açısından da ekonomik kayıpların oluşmasına sebep olmaktadır [137].

Alıç meyvesinde bulunduğu belirlenen minerallerden Ca; kemik ve dişlerin oluşumunda, damarların geçirgenliğinin azaltılmasında, kas kontraksiyonlarında Mg ile birlikte ve sinir impulslarının iletiminde önemli rol oynadığı ve günlük 19-50 yaş arası yetişkin bireylerinin Ca ihtiyacının 1000 mg olduğu belirtilmektedir [111,137,138].

P; Ca ile birlikte kemik ve diş oluşumunda, kanın normal Ca konsantrasyonunun korunmasında ve enerjinin hücre aktivitesine aktarılmasında ve karbonhidrat metabolizması için gereklidir [111,137,138].

Mg; Ca ve P ile birlikte kemik ve dişlerin yapısında bulunmaktadır. Ayrıca Mg vücutta 300 civarında enzimin çalışması için gerekli olup, kan basıncının düzenlenmesine de yardımcı olduğu vurgulanmıştır [111,137,138].

Fe ise hemoglobinin bileşiminde bulunmakta akciğer ve hücreler arası oksijenin taşınmasında ve bağışıklık sistemi içinde gerekli bir mineral olduğu belirtilmiştir [111,137,138].

Na; asit-baz dengesinin düzenlenmesinde, kas ve sinirlerin uyarılmasında ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde etkili olduğu belirtilmiştir [111,137,138].

K; kasların ve sinirlerin uyarılmasında etkili olup, doku hücrelerinin fazlaşmasında da önemli etkileri vardır [111,137,138].

Zn; bazı enzimlerin bileşiminde olup, bu enzimlerin işlevlerini yapabilmeleri için gerekli olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda Zn yaraların iyileşmesinde de oldukça etkili olduğu belirlenmiştir [111,137,138].

Mn ise; birçok enzimin aktiviteleri, glikoprotein sentezi ve proteoglikanların oluşumu, lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve aterosklerozun önlenmesinde rol oynadığı belirlenmiştir [111,137,138].

Alıç çiçekleri, yaprakları ve meyveleri kardiyovasküler rahatsızlıklarda kullanılmaktadır [19,139]. Kalp problemleri genellikle atıkların ve toksinlerin kan dolaşımını durdurabileceği zayıf beslenme alışkanlıkları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Egzersiz eksiklikleri ile de birleşerek, zayıf dolaşımda koyulaşan kanın, vücudun en uç noktalarına gitmesini engelleyerek kalp ve sindirim sistemini olumsuz olarak etkilemekte, yaşamsal bileşenleri bu olumsuzluklar ile zayıflatmakta, kolesterol ve kalsiyum plakları ile kan akışını yavaşlatabilmektedir. Damarlardaki tıkanıklık durumları ile beraber yüksek ya da yavaş kan basıncı sonuçları meydana gelebileceği, kan dolaşımının yeterli sağlanamaması sebebi ile de yaşam için gerekli olan yeterli oksijen, karbon dioksit, besinler, hormonlar, ısı, antikor ve enzimleri vücudun her yerine ulaştırılmaz hale gelebileceği vurgulanmaktadır. Alıçın reseptörlere bağlanarak, onları daha az oksijen ve kan kullanılır hale getirdiği, kalbin atışını düzenleyip, iş yükünü azaltıp, kalbin oksijen eksikliğini de tolare ederek, kalpteki düzensizlikleri engelleyip kalbi güçlendirdiği belirtilmiştir [103]. Alıçın kalbe fayda sağlayan fonksiyonları kalpteki laktik asit birikimini engellemesi ile ilgili olup, bu olumlu etkilerini; kan damarlarını genişleterek, kalp kaslarındaki kasılmaların artması ve ritim bozuklukları ile sonuçlanan kalpte meydana gelen metabolik bozukluklarda fayda sağlayarak ve enzimleri etkileyerek anjiyotensini engelleyerek gösterdiği belirtilmiştir. Alıçta bulunan çok sayıdaki flavonoid bileşenlerin çeşitlerine göre

kalpteki ve damarlardaki kasılmaların engellenebildiği belirlenmiştir. Kalp işlevlerinin bozulmasının yaşamı tehlikeye sokabildiğinden, bütün bu etkiler yaşamsal bir destek sağlar [103,105,110].

Alıç kimyasal bileşenleri ile kan damarlarının elastikiyetini artırıp, peristaltik hareketleri düzenleyerek, iyi bir dolaşım ve kan akışı sağlamış olur. Alıcın birincil aktivitesi koroner kan akışını arttırmasıdır. Alıcın pozitif kasılmayı destekleyici etkisi, kardiyak potansiyeli koruyan membran enzimin bir parçası olan, miyokardiyal Na⁺/K⁺ ATPaz enzimini engellemesine de bağlı olduğu vurgulanmıştır. Alıcın kan basıncını düşürerek ya da yükselterek düzene sokabilme gibi etkilerinin olduğu da belirlenmiştir [103,104,105,110].

Alıç ekstraktları kolesterol, trigliserit, LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) ve VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) gibi plazma lipidlerinin taşınmasını önlediği, karaciğere LDL kolesterolün girişiyle sonuçlanan hepatik LDL reseptörlerini düzenleyerek, aynı zamanda kolesterolün safra asitlerine bozulması ve safranın akışını destekleyerek kolesterol biyosentezini bastırıp karaciğere kolesterol akümülyasyonunu engellediği belirlenmiştir [25]. Serbest radikallerle mücadelesi ile iskemiden sonra kalbi koruyucu etki gösterdiği de bilinmektedir [105].

2.3.3. Alıcın (*Crataegus*) İnsan Vücuduna Olan Etkileri

Alıç (*Crataegus oxyacantha*) bitkisinin insan vücudunda;

- Kalp kaslarını normale çevirdiği ve güçlendirdiği,
- Yağ depolanmasını önlediği, kolesterolü düşürdüğü, kalsiyum ve diğer damarları tıkayan, kan akışını yavaşlatan arterosklerotik plakları azalttığı,
- Uterus ve sindirim sistemi kaslarını rahatlattığı,
- Kan basıncının olduğu yerlerde kasılmaları düzenlediği,
- Vücuttaki anormal su tutmayı dolayısı ile ödem oluşmasını engellediği,
- Sindirimi hızlandırdığı ve iştahı açmada etkili olduğu,
- Kalp damarlarının oksijen ve kan ile dolmasını sağlayarak arterlerin genişlemesini sağladığı,
- Vücutta rahatlatıcı ve sakinleştirici etkisi olduğu,
- Stresin kalp, damar, sindirim ve sinir sistemini etkilemesini önlediği,
- Soğuk algınlığına faydalı olduğu bildirilmiştir [103,131,140,141].

2.3.3.1. Kardiyotonik Aktivite

Crataegus fraksiyonlarının pozitif inotrop ve negatif kronotrop etkili olduğu, koroner kan akımını artırdığı ve kalbin oksijen ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir. *Crataegus* içeriğinde bulunan bir flavonoid olan monoasetilviteksin rhamnositin'in vitro çalışmalarda fosfodiesteraz inhibisyonu yaparak antiiskemik etki gösterdiği bildirilmiştir [14,52].

New York Heart Association (NYHA) Klas II kalp yetersizliği olan 88 hastaya; standardize edilmiş *Crataegus* meyve ekstresi (Rob 10) uygulanmış ve bu hastalarda yaşam kalitesi ve egzersiz toleransında artış görüldüğü bildirilmiştir [26].

Antiaritmik Aktivite: *Crataegus oxyacantha*'nın antiaritmik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sıçan kalbinde kan akımı tamamen kesilerek iskemi-reperfüzyon oluşturulmuş ve reperfüzyon sırasında oluşan ağır ventriküler aritmilerin anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir [17] Başka bir çalışmada *Crataegus meyeri* ekstresinin iskemik miyokarda aritmi sayısı ve şiddetinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [15].

2.3.3.2. Hipotansif Aktivite

Crataegus tanacetifolia sulu yaprak ekstresinin 50 mg/kg dozunda i.v. uygulanmasıyla kan basıncında akut anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir [16].

Bir çalışmada *Crataegus* bitki ekstrelerinin izole sıçan mezenterik arterinde NO bağımlı vazodilatasyona neden olduğu ve diğer endotel kaynaklı vazoaaktif maddelerin bu vazodilatasyona katkıda bulunmadığı bildirilmiştir [142]. Başka bir çalışmada *Crataegus oxyacantha* ve *Crataegus monogyna* türlerinden elde edilen ekstre karışımının; sıçan aortasında siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımını artırarak vazodilatasyon yaptığı ve hiperozit, rutin ve viteksin gibi *Crataegus* flavonoid fraksiyonlarının tek başına aynı etkiyi göstermediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada prosiyanidin fraksiyonunun tetraetilamonyuma duyarlı K⁺ kanal aktivasyonu ile NO bağımlı vazodilatasyona neden olduğu vurgulanmıştır [16].

2.3.3.3 Hipolipidemik Aktivite:

Aterojenik diyetle beslenen sıçanlara *Crataegus* meyve ekstreleri uygulandığında safra asidi atılımının arttığı, karaciğerde kolesterol sentezinin baskılandığı ve LDL reseptör

aktivitesinin bir göstergesi olan 125 I-LLD'nin karaciğer plazma membranlarına bağlanmasının arttığı gösterilmiştir [21].

Hiperlipidemik diyetle beslenen hayvanlarda serum total kolesterol, trigliserit ve LDL-Kolesterolün arttığı, karaciğer ve aortada lipid birikimlerinin oluştuğu gösterilmiştir. Bu hayvanlara *Crataegus* ekstresi uygulandığında artmış olan serum lipidlerinin azaldığı ve lipid birikimlerinin anlamlı derecede gerilediği gösterilmiştir [19,20].

2.3.3.4. Antiiskemik Aktivite:

Langendorff perfüzyonu yapılan izole tavşan kaibinde koroner arter tıkanması ile akut bölgesel iskemi oluşturulduktan sonra monoasetil- viteksin rhamnozid verildiğinde miyokard iskemisinin anlamlı derecede azaldığı bildirmiştir [17].

Antioksidan aktivite: *Crataegus* fraksiyonlarından olan flavonoidler endotel hücrelerinde kollajenin çapraz bağ yapmasını artırarak damar bütünlüğünün korunmasını sağlar [25].

İn vitro çalışmalarda *Crataegus monogyna*'nın yaprak, çiçek ve meyve ekstralarının flavonoid, proantosiyanadin ve fenolik asit fraksiyonlarının antioksidan aktivitede etkili olduğu gösterilmiştir [22,23,24].

Crataegus'un; epikateksin, rutin ve hiperozit gibi bazı flavonoid ve prosiyanidin fraksiyonları sayesinde, insanda LDL-Kolesterolün Cu^{+2} aracılı oksidasyonuna karşı güçlü inhibitör etki gösterdiği ve alfa tokoferölü artırdığı bildirilmiştir [141].

Crataegus oxyacantha'run kardiyak iskemi ve reperfüzyon sonrasında laktat dehidrojenaz artışını engellediği tespit edilmiş ve bu etkiyle hücre membranının korunduğu ileri sürülmüştür [143].

2.3.3.5. Antiagregan Aktivite:

Crataegus monogyna ekstresinin ADP bağımlı trombosit agregasyonunu anlamlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir [144].

2.3.3.6. Antiinflamatuvar Aktivite:

Crataegus fraksiyonu olan sikloartenolün deneysel akut inflamasyon modeli oluşturulan farelerde lökosit göçünü engellediği ve fosfolipaz A2 inhibisyonu yaptığı bildirilmiştir [18].

2.3.3.7. ACE-İnhibitör Aktivite:

İn vitro çalışmalarda *Crataegus*'un flavonoid ve prosiyanidin fraksiyonlarını içeren ekstralarının Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibisyonu yaptığı bio-assay yöntemi kullanılarak gösterilmiştir [145].

Crataegus ekstralarıyla ilgili herhangi bir toksisite bildirilmemiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada *Crataegus tanacetifolia* sulu yaprak ekstresi, 50 mg/kg/gün dozunda 30 gün boyunca gavaj yoluyla verilmiş ve karaciğer enzimleriyle, BUN, kreatinin değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir [145,146].

Almanya, birçok bitkisel preparat için olduğu gibi, *Crataegus* preparatları içinde önemli bir ülkedir. Almanya'da fitofarmasotiklerin yüksek standartta olmasının ve yasalarla normal ilaç olarak sınıflandırılmasının iki nedeni vardır. Birinci neden, son 50 yıldır geleneksel tıbbın, doktorlar ve bitkisel ilaçlara ilgisi artan hastalar tarafından canlı tutulmasıdır. Diğer neden ise, ikinci Dünya Savaşı'nın ardından, ilaç endüstrisinin bitkisel ilaçlarda uzmanlaşması ve onlara güvenmesi, standardizasyon ve bilimsel araştırmalarla bitkisel ilaçların kalitesini optimize etmeyi amaçlayan projeleri geliştirmesi ve desteklemesidir. Bu gelişmeler bitkisel ilaçların ayrıntılı incelenmesi ve aktif bileşenlerinin tespit edilmesi ile paralel olmuştur. Bugün Almanya'da bitkisel ilaçların çoğu, hatta bitkisel ilaç karışımları bile, normal ilaç olarak kayıtlı olup, bu da onların sentetik ilaçlar kadar kalite, etkinlik ve güvenilir olduğu anlamına geldiğini göstermektedir [147]. Bugün alıç Brezilya'da, Çin'de, Fransa'da, Almanya'da, Rusya'da ve İsviçre'de resmi bir ilaç haline gelmiştir. Bu popülerliğinin yanında kalp rahatsızlıkları ve dolaşım sistemini düzenlemek için kullanılan 213 ticari bitkisel formüllerin içerisinde bir bileşen olarak görev aldığı da belirlenmiştir [103].

3. MATERYAL METOD

Deneylerde Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyodeneý Ünitesi hayvan üretim laboratuvarından elde edilen 56 adet yetişkin Wistar cinsi erkek (175–229 g) sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece gündüz döngüsünde), standart sanayi pelet yemleri ve çeşme suyu ile ad-libidum olarak beslenmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- a. Rompun (Ksilazin hidroklorit, 1cc'de 23,32mg, Bayer, Almanya)
- b. Ketazol (Ketamin HCl, 100mg/ml, Richter-Pharma AG, Avusturya)
- c. Dilorvos (DDVP) (550 mg/ml, Agrofarm Kimya San. Ve Tic. AŞ. Türkiye)
- d. *Crataegus oxyacantha* meyve ekstratı (550 mg/kapsül NOWFOODS, USA)
- e. Mısır Yağı (Edirne Yağ Sanaayi ve Tic. A.Ş. Edirne)
- f. Biyokimyasal analiz kitleri (Roche)

3.1.2. Kullanılan Araç Gereçler

A. Cerrahi malzemeler

Genel amaçlı cerrahi makas, lamaper bisturi, diseksiyon tahtası, sivri uçlu forsepsler, eğri uçlu doku makası

B. Diğer gereçler

- a) Elektronik hassas terazi (Shinko-300, Japon)
- b) Elektronik hayvan tartım terazisi (CT6000, Ohaus Corp. , ABD)
- c) Enjektörler
- d) Otomatik pipetler
- e) Otoanalizör (COBAS Integra® 400 Plus, Roche, Almanya)

3.2. Metod

3.2.1. Diklorvos(DDVP)'un hazırlanması:

LD₅₀ = 50 mg/ kg olan Agrofarma şirketi tarafından üretilen Nofar marka diklorvos Zirai ilaç satan marketlerden temin edilmiştir. Mısır yağında çözülerek hayvanlara verilmiştir.

3.2.2. Bitki özütünün hazırlanması:

Crataegus meyve ekstratı NOWFOODS şirketi tarafından üretilen ve Türkiye'de rahatlıkla bulunabilen bir drogdur. Sıçanların içme suları ile sulandırılarak hazırlanmıştır.

3.2.3. Grupların teşekkülü ve uygulama:

Bu çalışmada; kontrol grubu (n= 14) , alıç muameleli grup (n=14) diklorvos muameleli grup (n=14) ve diklorvos + alıç muameleli grup (n=14) olmak üzere 56 erkek sıçan kullanılmıştır.

Diklorvos ve alıç hayvanlara haftanın 7 günü 11.00 ile 12.00 arasında verilmiştir.

Deneyin başlangıcında ve her hafta başında hayvanların ağırlıkları ölçülmüş ve verilecek madde miktarı ağırlık değişimlerine orantılı olarak yeniden hesaplanmıştır.

Kontrol Grubu:

Kontrol grubundaki her hayvana 1,82 ml/kg vücut ağırlığı (v.a.) mısır yağı günde bir kez intragastrik olarak verilmiştir.

Alıç Grubu:

Bu gruptaki sıçanların her birine 100 mg/kg v.a. günde bir kez intragastrik olarak verilmiştir.

Diklorvos Grubu:

Diklorvos sıçanlara LD₅₀ 'sinin 1/5'i oranında 10 mg/kg v.a. günde bir kez intragastrik olarak verilmiştir.

Diklorvos + Alıç Grubu:

Bu gruptaki hayvanlara önce 100 mg/kg alıç ekstratı verilmiş ve alıç verilmesinden otuz dakika sonra 10 mg/kg diklorvos günde bir kez intragastrik olarak verilmiştir.

Uygulama için belirlenen süre sona erdikten sonra (4. Ve 7. Hafta) her gruptan 7 adet sıçan ksilazin +ketamin kokteyli anestezisi altında kardiyak ponksiyonla kan alınarak feda edilmiş ve sonrasında hızlı bir şekilde karaciğerleri alınmış ve komşu dokulardan temizlenmiş ve ağırlığı ölçülmüştür.

Alınan kan örnekleri 3500 rpm de 20 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırılmıştır. Elde edilen numuneler çalışılıncaya kadar -80°C de saklanmıştır.

3.3. Biyokimyasal analiz

Total protein, albümin, total kolesterol, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-kolesterol) Roche (almanya) marka ticari kitler kullanılarak COBAS Integra® 400 Plus marka otoanalizör ile ölçülmüştür.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlara SPSS 14.0 paket programı kullanılarak gruplar arasında One Way ANOVA (Post Hoc. : LSD) testi uygulanmıştır. Veriler ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiş P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI :

Deneylemimiz mısır yağı verilen kontrol, alıç, diklorvos ve diklorvos+alıç verilen hayvanların yer aldığı 4 farklı grupta gerçekleştirilmiştir.

Deneylem boyunca 1 hayvan intragastrik madde verilmesi sırasında mısır yağının yanlışlıkla akciğere verilmesi, 6 hayvan diklorvos zehirlenmesi nedeniyle kaybedilmiştir. Zehirlenme nedeniyle ölen 3 hayvanın yerine deneyin başları olduğundan hayvan eklenmiştir. Lakin diğer 3'ü deneyin sonlarına doğru öldüğü için yerine hayvan eklenememiştir.

Tüm gruplara ait hayvanların vücut ağırlıkları, değişimleri ve organ ağırlıkları ile ilgili bilgiler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol grupları ve muameleli grupların ilk ve son vücut ağırlıkları, vücut ağırlığı değişimleri, karaciğer ağırlıkları ve nispi karaciğer ağırlıkları. Değerler ortalama \pm SE olarak ifade edilmiştir.

| Gruplar | Vücut Ağırlığı | | | Karaciğer Ağırlığı (g) | Nisbi Karaciğer ağırlığı (g organ ağırlığı/100 g vücut ağırlığı) |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------------|--|
| | İlk (g) | Son (g) | % değişiklik | | |
| 4 hafta | | | | | |
| Mısır yağı | 175,17 \pm 10,90 | 243,67 \pm 7,49 | 41,33 \pm 8,03* | 8,13 \pm 0,42 | 3,32 \pm 0,07** |
| Alıç | 229,43 \pm 7,10 | 264,00 \pm 7,56 | 15,17 \pm 1,03 | 7,25 \pm 0,25 | 2,75 \pm 0,07 |
| Diklorvos | 193,33 \pm 6,78 | 198,67 \pm 10,31 | 13,47 \pm 1,17 | 5,71 \pm 0,30† | 2,88 \pm 0,05 |
| Diklorvos +Alıç | 183,83 \pm 15,01 | 204,00 \pm 11,89 | 12,37 \pm 4,65 | 6,41 \pm 0,27‡ | 3,16 \pm 0,10‡‡ |
| 7 hafta | | | | | |
| Mısır yağı | 188,43 \pm 3,10 | 276,43 \pm 7,69 | 46,63 \pm 2,79* | 8,05 \pm 0,21 | 2,92 \pm 0,08 |
| Alıç | 195,29 \pm 4,40 | 259,86 \pm 8,84 | 33,12 \pm 3,77 | 7,21 \pm 0,34 | 2,77 \pm 0,07†† |
| Diklorvos | 198,86 \pm 5,73 | 250,83 \pm 12,14 | 28,24 \pm 5,08 | 7,55 \pm 0,59 | 2,99 \pm 0,09 |
| Diklorvos +Alıç | 190,00 \pm 4,72 | 239,60 \pm 8,01 | 26,06 \pm 2,20 | 6,85 \pm 0,22‡ | 2,86 \pm 0,06 |

* Kontrol grubu aynı parametrede diğer gruplardan anlamlı olarak farklı (p<0,05)

†Diklorvos grubu aynı parametrede kontrol ve alıç grubundan anlamlı olarak farklı (p<0,05)

‡Diklorvos+alıç grubu aynı parametrede kontrol grubundan anlamlı olarak farklı (p<0,05)

**Kontrol grubu aynı parametrede alıç ve ddvp grubundan anlamlı olarak farklı (p<0,05)

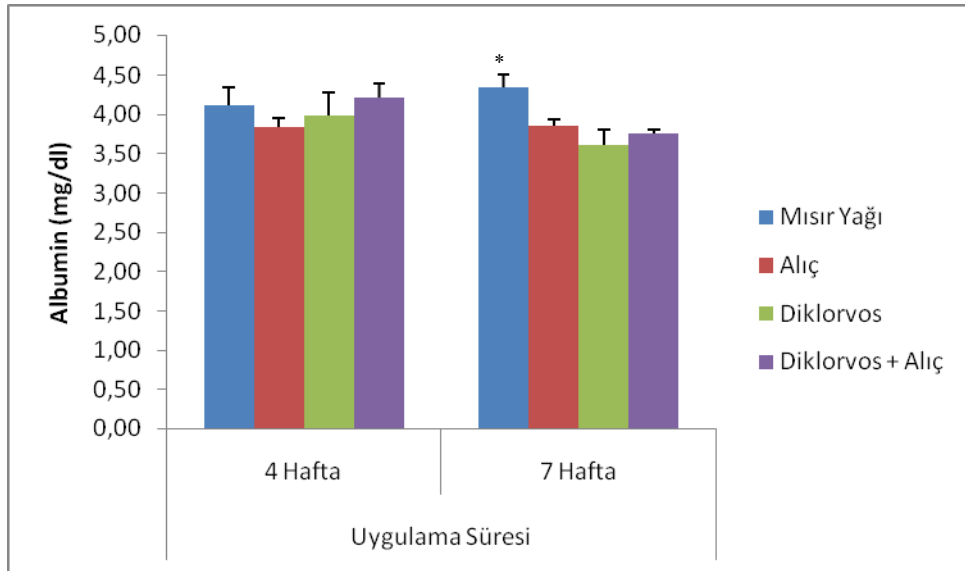
†† Alıç grubu aynı parametrede ddvp grubundan anlamlı olarak farklı (p<0,05)

‡‡Diklorvos+alıç grubu aynı parametrede alıç ve ddvp grubundan anlamlı olarak farklı (p<0,05)

Deney süresi boyunca % ağırlık değişimi kontrol grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında farklılık yoktur. Bütün süreçlerde karaciğer ağırlığı diklorvos + alıç grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$). 4 haftalık süreçte karaciğer ağırlığı diklorvos grubunda kontrol ve alıç grubundan anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. 4 haftalık süreçte nisbi karaciğer ağırlığı kontrol grubu ile diklorvos + alıç grubunda alıç ve diklorvos grubundan anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$). 7 haftalık süreçte ise alıç grubu nisbi karaciğer ağırlığı diklorvos grubundan anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.

Deney sonuçlarına göre gruplar arasında serum AST, direk bilirubin, GGT, LDL, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı farklılık yoktur.

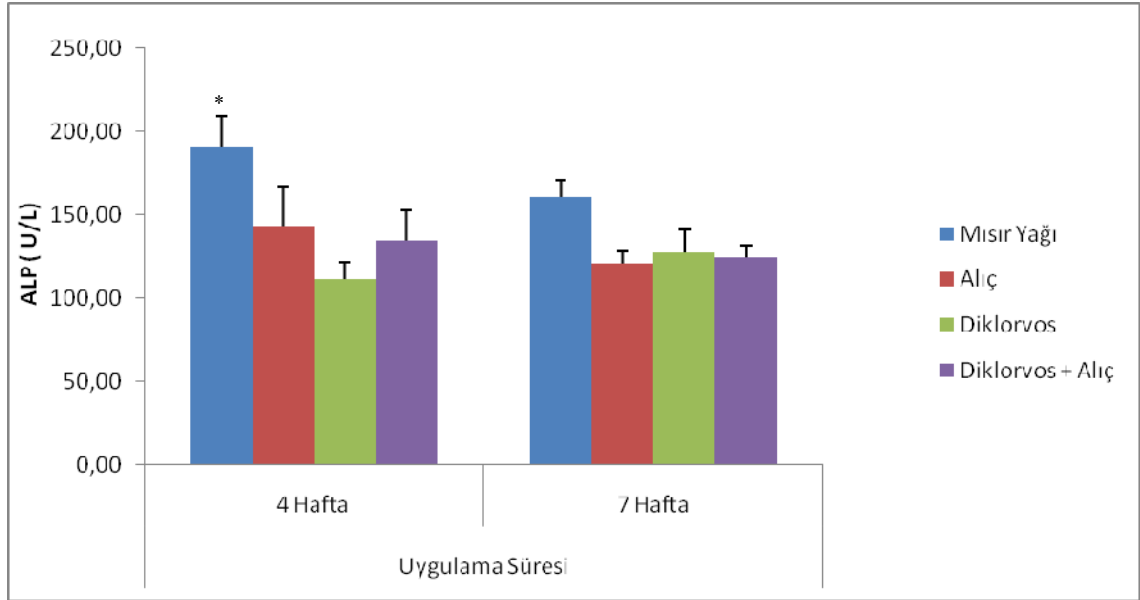
Albumin düzeyleri 7 haftalık süreçte kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak farklıdır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Albumin düzeyleri.

* Kontrol grubu aynı süreçte diğer gruplardan anlamlı olarak farklı ($p<0,05$)

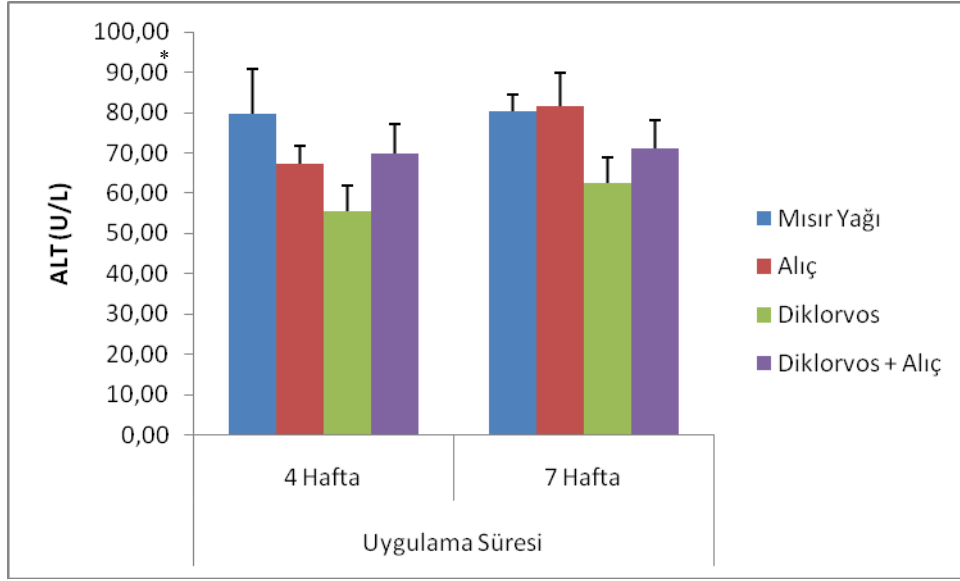
Alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri 4 haftalık süreçte kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak farklıdır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kontrol ve muameleli grupların kan serum ALP düzeyleri.

* Kontrol grubu aynı süreçte diğer gruplardan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

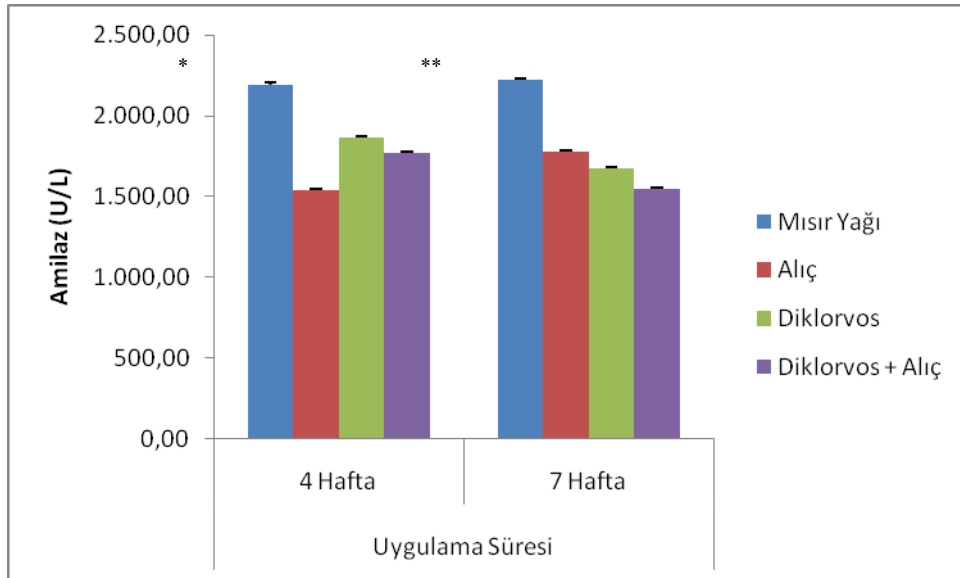
Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri 4 haftalık süreçte kontrol grubu ile diklorvos grubu anlamlı olarak farklıdır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kontrol ve muameleli grupların kan serum ALT düzeyleri

* Kontrol grubu aynı süreçte diklorvos grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

Amilaz düzeyleri 4 haftalık süreçte kontrol grubu ile alıç grubu ve 7 haftalık süreçte kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 4.4).

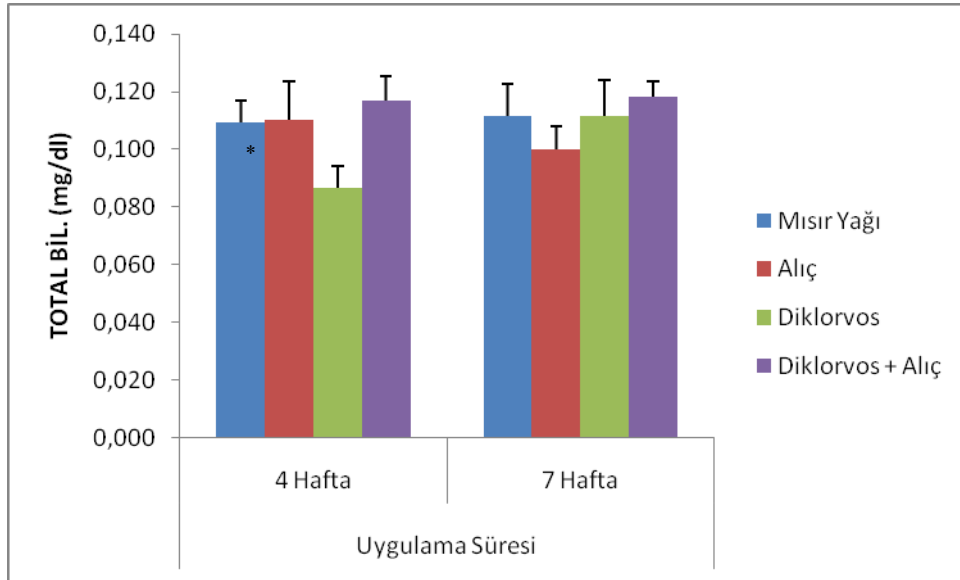


Şekil 4.4. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Amilaz düzeyleri

* Kontrol grubu aynı süreçte alıç grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

** Kontrol grubu aynı süreçte diğer gruplardan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

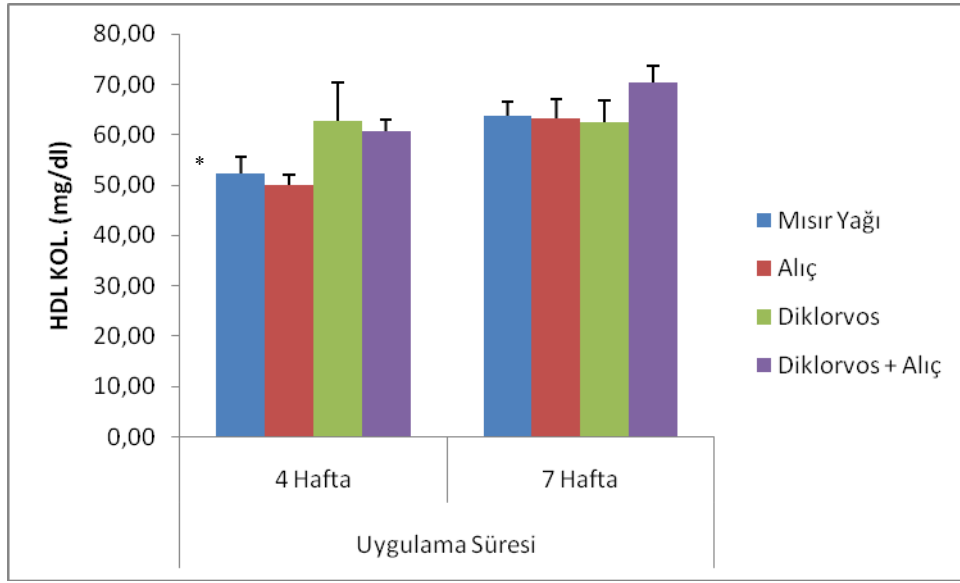
Total bilirubin düzeyleri 4 haftalık süreçte diklorvos grubu ile diklorvos + alıç grubu anlamlı olarak farklıdır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Total Bilurubin düzeyleri

* Diklorvos grubu aynı süreçte diklorvos + alıç grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

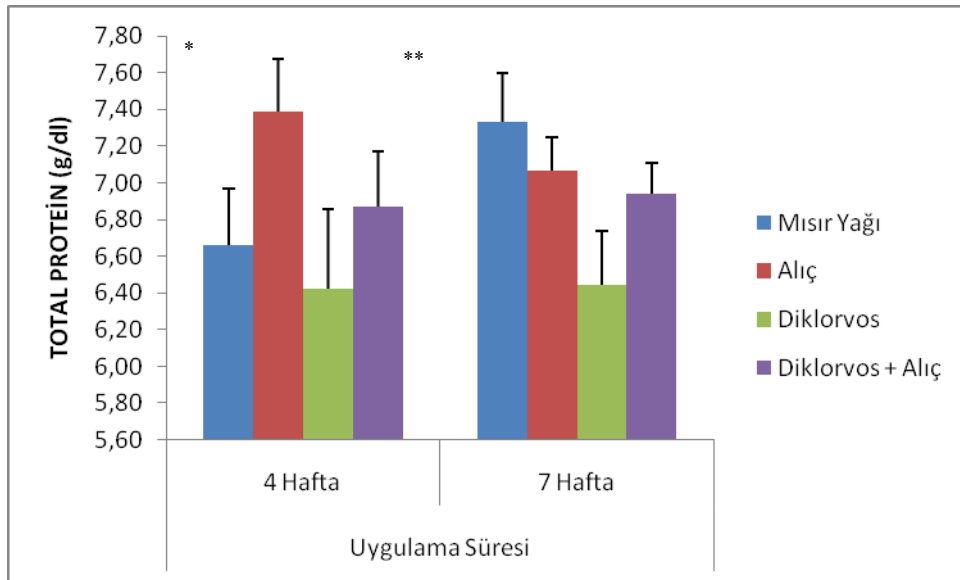
HDL kolesterol düzeyleri 4 haftalık süreçte alıç grubu ile diklorvos grubu anlamlı olarak farklıdır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 6).



Şekil 4.6. Kontrol ve muameleli grupların kan serum HDL Kolesterol düzeyleri

* Alıç grubu aynı süreçte diklorvos grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

Total protein düzeyleri 4 haftalık süreçte alıç grubu ile diklorvos grubu ve 7 haftalık süreçte kontrol grubu ile diklorvos grubu arasında anlamlı farklılık vardır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 7).

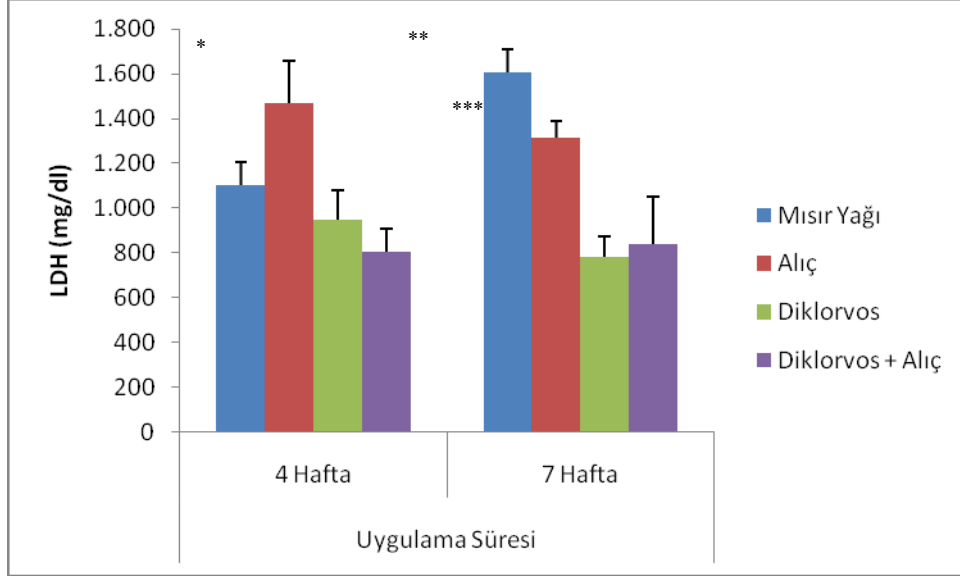


Şekil 4.7. Kontrol ve muameleli grupların kan serum Total Protein düzeyleri

* Alıç grubu aynı süreçte diklorvos grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

**Kontrol grubu aynı süreçte diklorvos grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri 4 haftalık süreçte alıç grubu ile diğer gruplar ve 7 haftalık süreçte kontrol ve alıç grupları ile diklorvos ve diklorvos + alıç grupları arasında anlamlı farklılık vardır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Kontrol ve muameleli grupların kan serum LDH düzeyleri

- * Alıç grubu aynı süreçte diklorvos grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)
- ** Kontrol grubu aynı süreçte diklorvos ve diklorvos + alıç grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)
- *** Alıç grubu aynı süreçte diklorvos ve diklorvos + alıç grubundan anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$)

5. SONUÇ VE TARTIŞMA :

Çalışmamızdan elde edilen veriler, alıç, diklorvos ve diklorvos + alıç uygulamasının serum biyokimyasal parametrelerini değiştirdiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Diklorvos, depolanmış ürünlerin ve mahsullerin korunmasında aynı zamanda halk sağlığında dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. [148]. Diklorvos tüm giriş yolları ile memelilerin vücudu tarafından hızlı bir şekilde absorbe edilmekte ve yine hızlı bir şekilde karaciğerde metabolize edilmektedir. Sıçanlara oral uygulanan 10 mg/kg tek doz ³²P-diklorvos'un kolaylıkla absorbe olmuş, bütün dokulara dağılmış, hidrolizi ve hızla metabolize olduğu bulunmuştur. Uygulamadan 15 dk sonra kanda radyoaktivite tesbit edilmiştir ve sonraki günlerde miktarı yavaş yavaş düşmüştür. ³²P konsantrasyonu karaciğerde, böbrekte, mide ve bağırsaklarda 1 saat sonra maksimum dozda tesbit edilmiş ve 1 günde azalmıştır [43]. Diklorvos metabolizması üzerine insanlarla [44], farelerde [44,45], ratlar [43,44,45,75], Suriye hamsterleri [43], domuzlarda [76,77,78], keçilerde ve ineklerde [43] izotopla işaretlenmiş diklorvos kullanılarak çeşitli uygulama yolları ile çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları göstermiştir ki; diklorvos metabolizması çeşitli hayvanlarda benzerdir [6,7], fakat diklorvosun metabolizması daima hızlıdır. Diklorvos hızlı ön semptomlar oluşturur ve sıklıkla benzer hızlı bir toparlanma takip eder [72,73]. Bunun nedeni diklorvosun vücutta hızla metabolize ve elemine olmasıdır.

Diklorvos memeliler için yüksek derecede toksiktir. Diklorvosun erkek sıçanlarda LD₅₀ dozu 50- 80 mg/kg olarak tespit edilmiştir [31]. Diklorvos WHO tarafından IB sınıfı "yüksek derecede tehlikeli" etmen olarak sınıflandırılmıştır [149].

Bu çalışmada hayvanlara karaciğer hasarı oluşturmak için diklorvosun oral LD₅₀ dozunun 1/5'i olan 10 mg/kg, koruyucu olarak piyasadan satın alınan alıç özütü 100 mg/kg uygulanmıştır. Diklorvos mısır yağı içerisinde çözülerek uygulanmıştır. Bu tezde alıç özütünün diklorvosla karaciğer harabiyeti üzerine koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Organofosfatlı insektisitler deney hayvanlarında vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı kazanımında azalmaya sebep olmaktadır [150,151,152,153,154,155 2006,156 2006]. Diklorvos subkutan yol ile uygulandığı sıçanlarda ve diyet ile birlikte verildiği civcivlerde vücut ağırlığında azalmaya sebep olmuştur [31,157,158]. Öğütücü yapmış olduğu çalışmada diklorvos muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra vücut ağırlığında azalma gözlemiştir [12]. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hayvanların vücut ağırlığı diğer çalışmaların aksine artmıştır, lakin bu sonuçlarımız Chan tarafından yapılan 2 yıllık diklorvos çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur.

Chan'ın verilerine göre sıçanlar ilk 15 hafta kilo almışlar ve deneyin 35. haftasına kadar kilo almaya devam etmişlerdir.

Bazı araştırmacılar diklorvos veya diğer organofosfatlı bileşiklerin karaciğer ve nisbi karaciğer ağırlığını arttırdığını [153,154,155,159,160], bazı araştırmacılar ise azalttığını [151,152] bildirmektedirler. Bu durumun vücut ağırlığındaki azalmaya [151,152,153] veya organ fonksiyonundaki artmaya [161] bağlı olduğunu düşünmektedirler. Bizim çalışmamızda vücut ağırlıkları arttığı için bu durum gözlenmemiştir.

Organofosfatlı pestisitler biyolojik sistemlerde serbest radikal üretme potansiyeline sahip olarak tanımlanmışlardır [162,163,164]. Aynı zamanda organofosfatlı insektisitler protein metabolizmasında düzensizliğe sebep olurlar. Bazı organofosfatlı insektisitler protein metabolizmasını azaltmaktadırlar [35,36,37], fakat bazı organofosfatlılar protein metabolizmasında artışa sebep olmaktadır [38,39,40]. Bizim çalışmamızda da total protein ve albümin seviyeleri düşüş göstermiştir. Diklorvos + alıç uygulanan grupta total protein ve albümin seviyesi sadece diklorvos uygulanan gruba göre daha yüksektir. Total protein ve albümin seviyelerindeki azalma diklorvos muamelesinden sonra karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen bozukluktan kaynaklanıyor olabilir ayrıca serumdaki protein seviyelerindeki değişiklikler protein sentezinin inhibisyonu [165], proteinlerin degradasyonunun yükselmesi [166,167], proteolitik aktivitenin artması [168] ya da kompleks proteinlerin oluşumu [169] ile bağlantılı olabilir.

Organofosfatlı pestisitler genel olarak total kolesterol ve total lipit seviyelerinin artışına sebep olmaktadır [37,170,171]. Diklorvosun sıçanların total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artışa sebep olduğu da bildirilmiştir [172]. Bununla birlikte bazı pestisitlerin total kolesterol seviyesinde [173] ve trigliserit seviyelerinde [37,40,174] azalmaya sebep olduğu da bildirilmiştir. Çalışmamızda diklorvos uygulanan grupta trigliserit seviyeleri literatürle uyumlu olarak düşmüş diklorvos + alıç uygulanan grupta ise kontrol grubuna yaklaşmıştır.

Organofosfatlı pestisitler AST, ALT, ALP, GGT ve LDH enzim seviyelerinde artışa sebep olabilmektedirler [35,36,37,175,176,177,178]. Bu enzimlerin seviyelerindeki değişiklikler maruz kalınan doz ve maruz kalma zamanına bağlı olarak farklı olabilir. Çalışmamızda ise tam aksine diklorvos uygulanan gruplarda bu enzimlerin seviyeleri kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. Diklorvos + alıç uygulanan gruplarda bu enzimlerin seviyeleri normal seviyesine yakın değerlere yükselmiştir. Bu enzimlerin seviyelerinin düşük dozlarda değişikliğe uğramadığını belirten çalışmalar mevcuttur [179]. Yine başka bir çalışmada tekrarlı küçük dozların hayvanlar üzerinde genellikle etkisiz olduğu 4 mg/kg'a kadar olan dozajlar verilen

ineklerin dışkılarında sineklerin azaldığı, gözle görülen kötü etkileri olmadığı, fakat bu ineklerin kan testlerinde kolinesteraz inhibisyonu olduğu tespit edilmiştir [72]. Yine aynı çalışmada sıçanlarda 4 günlük 0.25 mg/kg/gün diyet uygulamasında kolinesteraz seviyelerinde bir azalma olurken, 90 günlük 62.5 mg/kg/gün' e kadar yüksek diyet dozlarının gözle görülür hastalık olmadan tolare edilebildiği bildirilmektedir [72]. Diklorvos'un ya da potansiyel toksik metabolitlerinin vücutta birikmesi ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamaktadır [46]. Bu nedenle çalışmamızdaki bu sonuçların hayvanlar tarafından toksik etkinin tolere edilmesi sonucu ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdan elde edilen karaciğer metabolizmasının bozulmuş olduğuna dair ipucu veren serum albümin, ALP, AST, ALT, amilaz, GGT, LDH, total kolesterol, trigliserit, total protein, HDL, LDL, total bilirubin ve direk bilirubin seviyelerindeki değişiklikler bize karaciğerde hasar olduğu fakat yeterli olmadığı fikrini vermektedir.

Alıç ekstraktları kolesterol, trigliserit, LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) ve VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) gibi plazma lipidlerinin taşınmasını önlediği, karaciğere LDL kolesterolün girişiyle sonuçlanan hepatik LDL reseptörlerini düzenleyerek, aynı zamanda kolesterolün safra asitlerine bozulması ve safranın akışını destekleyerek kolesterol biyosentezini bastırıp karaciğere kolesterol akümülyasyonunu engellediği belirlenmiştir [25]. Bu ekstraktların karaciğerle alakalı diğer metabolik faaliyetleri nasıl etkilediğine dair çalışma yoktur. Çalışmamızda beklenmeyen tipte sonuçların ortaya çıkmasının nedenlerinden birisi de alıç ekstraktının karaciğer metabolizması üzerine olumsuz etkileri olabilir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında uygulanan dozajda karaciğer hasarının istenilen düzeyde oluşmadığı, ileri biyokimyasal ve patolojik tetkiklerin de yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Alıç bitkisinin nasıl bir etki gösterdiği daha yüksek dozlarla hasar oluşturulduktan sonra ileri biyokimyasal ve patolojik tetkiklerle birlikte araştırılması, bu çalışmanın verileri ışığında, ileri bir adım olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Gilman, A.G., Goodman, L.S., Sande, M.A., Mandell, G.L., 1985, The pharmacological basis of therapeutics, by Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F., Macmillan Publishing Company, New York, 1170--1198
- [2] Van Gelder, G.A., 1982, Clinical and diagnostic veterinary toxicology, Iowa, Kendal/Hunt Publishing Company,
- [3] Barrett, D.S., Oehme, F.W., 1985, A Review of Organophosphorus (OP) Ester-Induced Delayed Neurotoxicity, Journal of Occupational and Environmental Medicine, 27,(10), 776 p.
- [4] Delen, N., Durmuşoğlu, E., Güncan, A., Güngör, N., Turgut, C., Burçak, A., 2005, Türkiye'de Pestisit Kullanımı, Kalıntı Ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları, Ankara, Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre Bildirisi. , 3-7 Ekim, 629-648
- [5] Çakır, Ş., Yamanel, Ş., 2005, Böceklerde insektisidlere direnç, Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi, 6,(1), 21-29
- [6] (ATSDR) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997, Toxicological Profile for Dichlorvos. , Atlanta, 175 p.
- [7] WHO, 1989, Environmental Health Criteria Series 79 : Dichlorvos, Genova,
- [8] National Toxicology Program, 1989, Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Dichlorvos, 208 p
- [9] Robey, W.C., Meggs, W.J., 2004, Insecticides, herbicides, rodenticides, New York, McGraw-Hill Companies,
- [10] Laws, E., 1966, Route of absorption of DDVP after oral administration to rats, Toxicology and applied pharmacology, 8,(2), 193-196
- [11] Gracia-Repetto, R., Martinez, D., Repetto, M., 1995, Malathion and dichlorvos toxicokinetics after the oral administration of malathion and trichlorfon, Veterinary and human toxicology (USA),
- [12] Ogutcu, A., 2008, Diklorvosun Sıçanlarda Hepatotoksik Etkisi ve Vitamin E ve Vitamin C'nin koruyucu Etkisi, Ankara, Gazi Üniversitesi, Doktora, 101 s.
- [13] Koçyıldız, Z.Ç., 2003, Deneysel Hipertansif Hayvan Modelinde Crataegus Tanacetifolia Ekstresinin Kan Basıncı, Damar Duvarı Ve Lipid Profili Üzerine Etkileri, İstanbul, İstanbul Üniv., Uzmanlık Tezi, 46 s
- [14] Schüssler, M., Hözl, J., Rump, A., Fricke, U., 1995, Functional and antiischaemic effects of monoacetyl-vitexinrhamnoside in different in vitro models, General Pharmacology: The Vascular System, 26,(7), 1565-1570
- [15] Garjani, A., Nazemiyeh, H., Maleki, N., Valizadeh, H., 2000, Effects of extracts from flowering tops of Crataegus meyeri A. Pojark. on ischaemic arrhythmias in anaesthetized rats, Phytotherapy Research, 14,(6), 428-431
- [16] Birman, H., Tamer, S., Melikoglu, G., 2001, Hypotensive activity of Crataegus tanacetifolia, Journal of Pharmacy of İstanbul University, 34,(2), 23-26

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [17] Al Makdessi, S., Sweidan, H., Dietz, K., Jacob, R., 1999, Protective effect of *Crataegus oxyacantha* against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart, *Basic research in cardiology*, 94,(2), 71-77 p
- [18] Ahumada, C., Saenz, T., Garcia, D., De La Puerta, R., Fernandez, A., Martinez, E., 1997, The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. on different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition, *Journal of pharmacy and pharmacology*, 49,(3), 329-331
- [19] Zhang, Z., Ho, W., Huang, Y., James, A., Lam, L., Chen, Z., 2002, Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet, *Journal of Nutrition*, 132,(1), 5 p
- [20] Shanthi, S., Parasakthy, K., Deepalakshmi, P., Devaraj, S., 1994, Hypolipidemic activity of tincture of *Crataegus* in rats, *Indian journal of biochemistry and biophysics*, 31,(143-143) p
- [21] Rajendran, S., Deepalakshmi, P., Parasakthy, K., Devaraj, H., Devaraj, S., 1996, Effect of tincture of *Crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet, *Atherosclerosis*, 123,(1-2), 235-241
- [22] Bahorun, T., Trotin, F., Pommery, J., Vasseur, J., Pinkas, M., 1994, Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts, *Planta medica*, 60,(4), 323-323
- [23] Bahorun, T., Gressier, B., Trotin, F., Brunet, C., Dine, T., Luyckx, M. ve diğerleri., 1996, Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations, *Arzneimittel-Forschung*, 46,(11), 1086-1089
- [24] Sroka, Z., Cisowski, W., Seredynska, M., Luczkiewicz, M., 2001, Phenolic extracts from meadowsweet and hawthorn flowers have antioxidative properties, *ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG C*, 56,(9/10), 739-744
- [25] Miller, A., 1998, Botanical influences on cardiovascular disease, *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 3,(6), 422-431
- [26] Rietbrock, N., Hamel, M., Hempel, B., Mitrovic, V., Schmidt, T., Wolf, G., 2001, Actions of standardized extracts of *Crataegus* berries on exercise tolerance and quality of life in patients with congestive heart failure, *Arzneimittel-Forschung*, 51,(10), 793 p.
- [27] Cantelli-Forti, G., Paolini, M., Hrelia, P., 1993, Multiple end point procedure to evaluate risk from pesticides, *Environmental health perspectives*, 101,(Suppl 3), 15
- [28] Chaudhuri, K., Selvaraj, S., Pal, A., 1999, Studies on the genotoxicity of endosulfan in bacterial systems, *Mut. Res.-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 439,(1), 63-67
- [29] Casebolt, D., Leary, S., Undeutsch, L., 1990, Effects of dichlorvos treatment on mouse reproduction, *Laboratory animal science (USA)*,
- [30] Maliska, D., Zalewska, Z., 1978, Effect of dichlorvos, administered to the pregnant rabbits, on the cholinesterases activity in the progeny, *Folia histochemica et cytochemica*, 16,(4), 335
- [31] Okamura, A., Kamijima, M., Shibata, E., Ohtani, K., Takagi, K., Ueyama, J. ve diğerleri., 2005, A comprehensive evaluation of the testicular toxicity of dichlorvos in Wistar rats, *Toxicology*, 213,(1-2), 129-137

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [32] Rath, S., Misra, B., 1981, Toxicological effects of dichlorvos (DDVP) on brain and liver acetylcholinesterase (AChE) activity of *Tilapia mossambica*, *Peters, Toxicology*, 19,(3), 239-245
- [33] Var, I., Navarro, J., Amat, F., Guilhermino, L., 2003, Effect of dichlorvos on cholinesterase activity of the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*), *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 75,(3), 61-72
- [34] Yamane, S., Kino, A., Teshima, S.-i., 1974, Histochemical Demonstration Of Cholinesterase Activity In Tissues Of The Carp And Effect Of Ddvp On Its Activity In Situ, *Acta Histochemica et Cytochemica*, 7,(2), 167-174 p
- [35] Banerjee, B., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S., Chakraborty, A., 1999, Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers, *Toxicology letters*, 107,(1-3), 33-47
- [36] Gomes, J., Dawodu, A., Lloyd, O., Revitt, D., Anilal, S., 1999, Hepatic injury and disturbed amino acid metabolism in mice following prolonged exposure to organophosphorus pesticides, *Human & experimental toxicology*, 18,(1), 33
- [37] Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Açikgoz, F., Durak, D., Ulusoy, Y. ve diğeri., 2005, Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes, *Toxicology*, 211,(3), 197-206
- [38] Ahmed, R., Seth, V., Pasha, S., Banerjee, B., 2000, Influence of dietary ginger (*Zingiber officinales* Rosc) on oxidative stress induced by malathion in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 38,(5), 443-450
- [39] John, S., Kale, M., Rathore, N., Bhatnagar, D., 2001, Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 12,(9), 500-504
- [40] Joshi, S., Mathur, R., Gajraj, A., Sharma, T., 2003, Influence of methyl parathion on reproductive parameters in male rats, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 14,(3), 91-98
- [41] Romero-Navarro, G., Lopez-Aceves, T., Rojas-Ochoa, A., Fernandez Mejia, C., 2006, Effect of dichlorvos on hepatic and pancreatic glucokinase activity and gene expression, and on insulin mRNA levels, *Life sciences*, 78,(9), 1015-1020
- [42] Guilhermino, L., Soares, A., Carvalho, A., Lopes, M., 1998, Effects of cadmium and parathion exposure on hematology and blood biochemistry of adult male rats, *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 60,(1), 52-59
- [43] Casida, J., McBride, L., Niedermeier, R., 1962, Insecticide Metabolism, Metabolism of 2, 2-Dichlorovinyl Dimethyl Phosphate in Relation to Residues in Milk and Mammalian Tissues, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 10,(5), 370-377
- [44] Hutson, D., Hoadley, E., 1972, The metabolism of [14C-methyl] dichlorvos in the rat and the mouse, *Xenobiotica*, 2,(2), 107-116
- [45] Hutson, D., Hoadley, E., 1972, The comparative metabolism of [14 C-vinyl] dichlorvos in animals and man, *Archives of Toxicology*, 30,(1), 9-18

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [46] Tosunoğlu, H., 2007, sıçan (*rattus norvegicus*) karaciğer dokusundaki bazı enzim aktiviteleri üzerine dinitrocresol ve dichlorvos'un etkisinin araştırılması, Bursa, Uludağ Üniversitesi, Yüksek Lisans, 72 s.
- [47] Hinz, V., Grewig, S., Schmidt, B., 1996, Metrifonate and dichlorvos: Effects of a single oral administration on cholinesterase activity in rat brain and blood, *Neurochemical research*, 21,(3), 339-345
- [48] Koç, E., 2008, *Crataegus* ekstresinin streptozotosin diyabetik sıçanlardaki endotel fonksiyon bozukluğunun gelişimi üzerine olan etkilerinin incelenmesi, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 79 s
- [49] Shanthi, R., Parasakthy, K., Deepalakshmi, P., Niranjali, D., 1996, Protective effect of tincture of *Crataegus* on oxidative stress in experimental atherosclerosis in rats, *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 20,(3), 211-223 p.
- [50] Jayalakshmi, R., Devaraj, S., 2004, Cardioprotective effect of tincture of *Crataegus* on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56,(7), 921-926 p
- [51] Jayalakshmi, R., Thirupurasundari, C., Devaraj, S., 2006, Pretreatment with alcoholic extract of shape *Crataegus oxycantha* (AEC) activates mitochondrial protection during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats, *Molecular and cellular biochemistry*, 292,(1), 59-67 p
- [52] Schüssler, M., Hölzl, J., Fricke, U., 1995, Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus* species, *Arzneimittel-Forschung*, 45,(8), 842-845 p
- [53] Nasa, Y., Hashizume, H., Hoque, A., Abiko, Y., 1993, Protective effect of *crataegus* extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat heart, *Arzneimittel-Forschung*, 43,(9), 945 p
- [54] Degenring, F., Suter, A., Weber, M., Saller, R., 2003, A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II, *Phytomedicine*, 10,(5), 363-369 p
- [55] Bleske, B.E., Zineh, I., Hwang, H.S., Welder, G.J., Ghannam, M.M., Boluyt, M.O., 2007, Evaluation of hawthorn extract on immunomodulatory biomarkers in a pressure overload model of heart failure, *Med Sci Monit*, 13,(12), BR255-8
- [56] Pittler, M., Schmidt, K., Ernst, E., 2003, Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials, *The American journal of medicine*, 114,(8), 665-674
- [57] Quettier-Deleu, C., Voiselle, G., Fruchart, J., Duriez, P., Teissier, E., Bailleul, F. ve diğerleri., 2003, Hawthorn extracts inhibit LDL oxidation, *Pharmazie*, 58,(8), 577-581
- [58] Chan, P.C., 1989, NTP Technical Report On The Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Dichlorvos In F344/N Rats And B6C3F1 Mice (Gavage Studies) 89-2598, 210 p.
- [59] Worthing, C.R., British Crop Protection Council., 1983, *The Pesticide manual : a world compendium*, Croydon, British Crop Protection Council, xvii, 695 p.
- [60] Öncüer, C., 2004, *Tarımsal zararlılarla savaş yöntemleri ve ilaçları*, Aydın, Adnan Menderes Üniv. Yayınları 19,

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [61] TRAŞ, B., 1991, Organik Fosforlu Ve Karbamat Grubu İsektisidlerle Deneysel Zehirlenmelerde Kan Asetilkolinesteraz Seviyeleri, Klinik Bulgular Ve Etkili Sağlık Yöntemlerinin Karşılaştırılması Üzerine Araştırmalar, Konya, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora, 51 s.
- [62] Dökmeci, İ., 1988, Toksikoloji (Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi), İstanbul, Fatih Gençlik Matbaası, 547 s
- [63] Pazarbaşı, A., 1992, Çukurova'da Sivrisinek Mücadelesinde Kullanılan Bendiocarb'in memelilere (sıçanlara) Etkisi, Adana, Çukurova Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 61 s.
- [64] TRACY, R., WOODCOCK, J., CHODROFF, S., 1960, Toxicological Aspects of 2, 2-Dichlorovinyl Dimethyl Phosphate (DDVP) in Cows, Horses, and White Rats¹, Journal of Economic Entomology, 53,(4), 593-601
- [65] Latif, S., Haken, J., Wainwright, M., 1984, Gas chromatographic analysis of insecticidal preparations using carbon dioxide propellants, Journal of Chromatography A, 287,(77-84
- [66] HSDB, 1996, Bethesda, MD: National Library of Medicine, Toxicology Information Program,
- [67] Budavari, S., O'Neil, M., Heckelman, P., 1989, The merck index an encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals; The merck index an encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals,
- [68] Melnikov, N.N., Gunther, F.A., Busbey, R.L., Gunther, J.D., 1971, Chemistry of pesticides, New York., Springer-Verlag, ix, 480 p.
- [69] Hayes Jr, W., 1982, Pesticide studies in man, Williams and Wilkins Co. Baltimore and London, 125
- [70] FAO, 1965, Meeting Report No. , PL/1965/10/1,(
- [71] Reigart, J., Roberts, J., 1999, Recognition and management of pesticide poisonings, Washington DC, United States Environmental Protection Agency EPA,
- [72] Gallo, M., Lawryk, N., 1991, Organic phosphorus pesticides In: Hayes WJ, Laws ER, editors. Handbook of Pesticide Toxicology, New York: Academic Press,
- [73] U.S.PublicHealthService, 1995, Hazardous Substance Data Bank, Washington, 5-9,
- [74] U.S.EnvironmentalProtectionAgency, 1988, Dichlorvos: Initiation of special review, 53,
- [75] Hutson, D., Hoadley, E., Pickering, B., 1971, The Metabolic Fate of [Vinyl-I-14 C] Dichlorvos in the Rat after Oral and Inhalation Exposure, Xenobiotica, 1,(6), 593-611
- [76] Loeffler, J., Potter, J., Scordelis, S., Hendrickson, H., Huston, C., Page, A., 1976, Long-term exposure of swine to a carbon-14-labeled dichlorvos atmosphere, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 24,(2), 367-371
- [77] Potter, J., Boyer, A., Marxmiller, R., Young, R., Loeffler, J., 1973, Radioisotope residues and residues of dichlorvos and its metabolites in pregnant sows and their progeny dosed with carbon-14-labeled dichlorvos or chlorine-36-labeled dichlorvos formulated as PVC pellets, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 21,(4), 734-738

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [78] Potter, J., Loeffler, J., Collins, R., Young, R., Page, A., 1973, Carbon-14 balance and residues of dichlorvos and its metabolites in pigs dosed with carbon-14-labeled dichlorvos, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 21,(2), 163-166
- [79] Bradway, D., Shafik, T., Lores, E., 1977, Comparison of cholinesterase activity, residue levels, and urinary metabolite excretion of rats exposed to organophosphorus pesticides, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 25,(6), 1353-1358
- [80] Hodgson, E., Casida, J., 1962, Insecticide Metabolism in Mammals, Mammalian Enzymes Involved in the Degradation of 2, 2-Dichlorovinyl Dimethyl Phosphate, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 10,(3), 208-214
- [81] Page, A., DeVries, D., Young, R., Loeffler, J., 1971, Metabolic fate of ingested dichlorvos in swine, *Toxicology and applied pharmacology*, 19,(3)78
- [82] MAJEWSKI, T., PODGORSKI, W., MICHALOWSKA, R., 1979, Retention of dichlorvos (DDVP) in rabbits, *Pol. Arch. Weter.*, 21 (2),(249-255
- [83] Blair, D., Hoadley, E., Hutson, D., 1975, The distribution of dichlorvos in the tissues of mammals after its inhalation or intravenous administration, *Toxicology and applied pharmacology*, 31,(2), 243-253
- [84] Dancygier, H., 2010, *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, vol-1,
- [85] Kuntz, E., 2006, *Hepatology, principles and practice*,
- [86] Başımoğlu Koca, Y., 1996, Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan koledok kanalı tıkanıklığı ve tıkanıklığın giderilmesi sonrası karaciğerin histolojik yapısı Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi, Doktora, 89
- [87] Zeren, Z., 1972, *Sistemik İnsan Anatomisi*, İstanbul, Ekim Yayınları, 2, 368-383
- [88] Williams, P.L., Warwick, R., 1980, *Gray's anatomy*, London, Churchill-Livingstone,
- [89] Snell, R.S., 1981, *Clinical anatomy*, Boston, Little Brown Co, 196-211,
- [90] Gray, H., Pick, P.T., Howden, R., 1974, *Anatomy, Descriptive and Surgical*, Philadelphia, London Running Press, 611-618
- [91] Aydın, S., 1990, *Hypericum perforatum'un hepatoprotektif etkileri*, Anadolu Üniversitesi, Yüksek lisans tezi,
- [92] Anadol, N., 2007, *Karaciğer lezyonlarının benign malign ayrımında PET benzeri kontrasta sahip MR difüzyon görüntülerinin değeri*
- [93] Carden, D., Granger, D., 2000, *Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury*, *The Journal of pathology*, 190,(3), 255-266
- [94] Guyton, A., Hall, J., 1981, *Textbook of medical physiology*, Philadelphia, Pa, 246-273
- [95] Baykara, B., 2006, *Karaciğer İskemi Reperfüzyon Hasarında Karnozin Ve Melatoninin Koruyucu Etkileri*, İzmir, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi, Doktora, 68 s
- [96] Junqueira, L., Carneiro, J., 2003, *Basic histology: text & atlas*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Pub. Division,

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [97] Ross, M., 2002, Histology-A Text And Atlas Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition,
- [98] Bowman, W.C.,Rand, M.J., 1980, Textbook of pharmacology,
- [99] Kushner, I., 1988, The acute phase response: An overview, Methods in Enzymology, 163,(373-383
- [100] Roitt, I., Brostoff, J.,Male, D., 1989, Immunology, Mosby, St, Louis, Missouri, 5.1-5.11
- [101] Özdeveci, B., 2006, Crataegus Türlerinin Fitoterapideki Önemi, Ankara, Gazi Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 105 s
- [102] Ergezen, K., 1999, Crataegus tanacetifolia (Lam.) Pers. üzerine farmokognozik araştırmalar, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Doktora tezi, 107 s.
- [103] <http://www.herbs-hands-healing.co.uk/singleherbs/hawthorn.html>
- [104] http://www.otrehberi.com/Resimli_sayfalar/alic_yapragi_ve_cicegi.htm
- [105] Verma, S., Jain, V., Verma, D.,Khamesra, R., 2007, CRATAEGUS OXYACANTHA-A CARDIOPROTECTIVE HERB, Journal of Herbal Medicine and Toxicology, 1,(1), 65-71
- [106] Hobbs, C.,Foster, S., 1990, Hawthorn, Herbal Gam., 22,(30-31
- [107] <http://www.herbwisdom.com/herb-hawthorn-berry.html>
- [108] <http://www.naturalopinion.com/nmp/nmp5/Crataegu.htm>
- [109] <http://floraleads.com/hawthorn.htm>
- [110] Murray, M., 1992, Hawthorn, The Healing Power of Herbs, 203-209 p.
- [111] Özcan, M., Haçiseferogulları, H., Marakoglu, T.,Arslan, D., 2005, Hawthorn (Crataegus spp.) fruit: some physical and chemical properties, Journal of food engineering, 69,(4), 409-413
- [112] Mathew, S.,Abraham, T., 2006, Studies on the antioxidant activities of cinnamon (Cinnamomum verum) bark extracts, through various in vitro models, Food chemistry, 94,(4), 520-528
- [113] Atoui, A., Mansouri, A., Boskou, G.,Kefalas, P., 2005, Tea and herbal infusions: their antioxidant activity and phenolic profile, Food chemistry, 89,(1), 27-36
- [114] Serteser, A.,Gök, V., 2003, Doğal Antioksidanların Biyoduyarlılığı, Ankara, 3. Gıda Mühendisliği Kongresi, 83-89 s.
- [115] Becker, E., Nissen, L.,Skibsted, L., 2004, Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects, European Food Research and Technology, 219,(6), 561-571
- [116] Huang, D., Ou, B.,Prior, R., 2005, The chemistry behind antioxidant capacity assays, J. Agric. Food Chem, 53,(6), 1841-1856
- [117] Skerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hras, A., Simonic, M.,Knez, Z., 2005, Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities, Food chemistry, 89,(2), 191-198

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [118] Parejo, I., Viladomat, F., Bastida, J., Rosas-Romero, A., Flerlage, N., Burillo, J. ve diğerleri., 2002, Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled Mediterranean herbs and aromatic plants, *J. Agric. Food Chem*, 50,(23), 6882-6890
- [119] Roginsky, V.,Lissi, E., 2005, Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food, *Food chemistry*, 92,(2), 235-254
- [120] Escarpa, A.,González, M., 2001, Approach to the content of total extractable phenolic compounds from different food samples by comparison of chromatographic and spectrophotometric methods, *Analytica Chimica Acta*, 427,(1), 119-127
- [121] Karademir, E.S., 2005, Bazı Polifenolik Bileşiklerin Antioksidant Aktivitelerinin Tayini, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 71 s.
- [122] Naczk, M.,Shahidi, F., 2004, Extraction and analysis of phenolics in food, *Journal of Chromatography A*, 1054,(1-2), 95-111
- [123] Çimen, M., 1999, Flavonoidler Ve Antioksidan Özellikleri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 19,(296-304
- [124] Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C.,Jimenez, L., 2004, Polyphenols: food sources and bioavailability, *American Journal of Clinical Nutrition*, 79,(5), 727
- [125] Balasundram, N., Sundram, K.,Samman, S., 2006, Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses, *Food chemistry*, 99,(1), 191-203
- [126] Mennen, L., Sapinho, D., de Bree, A., Arnault, N., Bertrais, S., Galan, P. ve diğerleri., 2004, Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women, *Journal of Nutrition*, 134,(4), 923
- [127] Maron, D., 2004, Flavonoids for reduction of atherosclerotic risk, *Current atherosclerosis reports*, 6,(1), 73-78
- [128] Pocorny, J., Yanishlieva, N.,Gordon, M., 2001, Antioxidants in food: practical applications,
- [129] Middleton, E., 1984, The flavonoids, *Trends in Pharmaceut, Science*, 5,(335-380
- [130] Cook, N.,Samman, S., 1996, Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 7,(2), 66-76
- [131] Emrem, Ö., 2008, Alıç meyvesinden (crataegus oxyacantha) pekmez ve Marmelat üretimi, Afyon, Afyon kocatepe Üniversitesi, Yüksek Lisans, 94 s.
- [132] Fuhrman, B., Buch, S., Vaya, J., Belinky, P., Coleman, R., Hayek, T. ve diğerleri., 1997, Licorice extract and its major polyphenol glabridin protect low-density lipoprotein against lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice, *American Journal of Clinical Nutrition*, 66,(2), 267
- [133] German, J.B., 1997, Fruits and vegetables: foods with unappreciated nutritional value as sources of antioxidants, *Perishables Handling Quarterly* 91), 1-14 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [134] Demirkıran, Ö., 2005, *Hypericum montbretii* Spach. bitkisindeki fenolik bileşiklerin izolasyonu ve tanımlaması, Edirne, Trakya Üniversitesi, Doktora Tezi, 152 s.
- [135] Doyuran Yıldız, S., 2007, Enoant Ve Sağlık Üzerine Etkileri, Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 1,(65-70)
- [136] Low Dog, T.L., 2007, Hawthorn, *Pytomedicine*,
- [137] Gökalp, Y., Nas, S., Certel, M., 2002, Biyokimya-I-Temel yapılar ve kavramlar,
- [138] Baysal, A., 2004, Beslenme,
- [139] Valli, G., Giardina, E., 2002, Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects* 1, *Journal of the American College of Cardiology*, 39,(7), 1083-1095
- [140] Mashour, N., Lin, G., Frishman, W., 1998, Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease: clinical considerations, *Archives of internal medicine*, 158,(20), 2225-2234
- [141] Zhang, Z., Chang, Q., Zhu, M., Huang, Y., Ho, W., Chen, Z., 2001, Characterization of antioxidants present in hawthorn fruits, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 12,(3), 144-152
- [142] Chen, Z.Y., Zhang, Z.S., Kwan, K.Y., Zhu, M., Ho, W.K., Huang, Y., 1998, Endothelium-dependent relaxation induced by hawthorn extract in rat mesenteric artery, *Life Sei* 63,(22), 1983-1991
- [143] Al Makdessi, S., Sweidan, H., Müllner, S., Jacob, R., 1996, Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*: an assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart, *Arzneimittel-Forschung*, 46,(1), 25-27
- [144] Rogers, K.L., Grice, I.D., Griffiths, L.R., 2000, Inhibition of platelet aggregation and 5-HT release by extracts of Australian plants used traditionally as headache treatments, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9,(4), 355-363
- [145] Ammon, H., Haendel, M., 1981, *Crataegus*, toxicology and pharmacology. Part 1 : Toxicity, *Planta Med*, 43,(2), 105-120
- [146] Birman, H., 2001, The effects of *Crataegus tanacetifolia* leaves extract on blood biochemistry, *Acta Pharmaceutica Turcica*, XLIII,(2), 147-150
- [147] Wagner, H., 1999, *Phytomedicine* research in Germany, *Environmental health perspectives*, 107,(10), 779
- [148] Choudhary, S., Gill, K., 2001, Protective effect of nimodipine on dichlorvos-induced delayed neurotoxicity in rat brain1, *Biochemical pharmacology*, 62,(9), 1265-1272
- [149] Lazarini, C., Lima, R., Guedes, A., Bernardi, M., 2004, Prenatal exposure to dichlorvos: physical and behavioral effects on rat offspring, *Neurotoxicology and teratology*, 26,(4), 607-614
- [150] Janardhan, A., Sisodia, P., 1990, Monocrotophos: Short-term toxicity in rats, *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 44,(2), 230-239

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [151] Dwivedi, P., Das, M., Khanna, S., 1998, Role of cytochrome P-450 in quinalphos toxicity: Effect on hepatic and brain antioxidant enzymes in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 36,(5), 437-444
- [152] Tamura, H., Maness, S., Reischmann, K., Dorman, D., Gray, L., Gaido, K., 2001, Androgen receptor antagonism by the organophosphate insecticide fenitrothion, *Toxicological Sciences*, 60,(1), 56
- [153] Kang, H., Jeong, S., Cho, J., Kim, D., Park, J., Cho, M., 2004, Chlorpyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats, *Toxicology*, 199,(2-3), 219-230
- [154] Sharma, Y., Bashir, S., Irshad, M., Nag, T., Dogra, T., 2005, Dimethoate-induced effects on antioxidant status of liver and brain of rats following subchronic exposure, *Toxicology*, 215,(3), 173-181
- [155] Jeong, S., Kim, B., Kang, H., Ku, H., Cho, J., 2006, Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0-and F1-generations, *Toxicology*, 220,(2-3), 189-202
- [156] Uzunhisarcikli, M., Ogutcu, A., Kalender, S., Durak, D., Bayrakdar, F., Kalender, Y., 2006, The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86,(2), 93-98
- [157] Sarin, S., Gill, K., 1999, Dichlorvos induced alterations in glucose homeostasis: possible implications on the state of neuronal function in rats, *Molecular and cellular biochemistry*, 199,(1), 87-92
- [158] Naidu, N., Reddy, K., Janardhan, A., Murthy, M., 2010, Toxicological investigation of dichlorvos in chicks, *Indian Journal of Pharmacology*, 10,(4), 323
- [159] Johnson, V., Rosenberg, A., Lee, K., Blakley, B., 2002, Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion, *Toxicology*, 170,(1-2), 119-129
- [160] Undeger, U., Institoris, L., Siroki, O., Nehez, M., Desi, I., 2000, Simultaneous geno-and immunotoxicological investigations for early detection of organophosphate toxicity in rats, *Ecotoxicology and environmental safety*, 45,(1), 43-48
- [161] Majumder, S., Chakraborty, A., Bhattacharyya, A., Mandal, T., Basak, D., 1997, Effect of short-term dermal toxicity of fenvalerate on residue, cell architecture and biochemical profiles in broiler chicks, *Indian journal of experimental biology*, 35,(2), 162
- [162] Hazarika, A., Sarkar, S., Hajare, S., Kataria, M., Malik, J., 2003, Influence of malathion pretreatment on the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study, *Toxicology*, 185,(1-2), 1-8
- [163] Vidyasagar, J., Karunakar, N., Reddy, M., Rajnarayana, K., Surender, T., Krishna, D., 2004, Oxidative stress and antioxidant status in acute organophosphorous insecticide poisoning, *Indian Journal of Pharmacology*, 36,(2), 76
- [164] Yarsan, E., Cakir, O., 2006, Effects of dichlorvos on lipid peroxidation in mice on subacute and subchronic periods, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86,(2), 106-109

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [165] Holland, R., 1979, Fluoride inhibition of protein and DNA synthesis in cells in vitro, *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 45,(2), 96-101
- [166] Paul, V., Ekambaram, P., Jayakumar, A., 1998, Effects of sodium fluoride on locomotor behavior and a few biochemical parameters in rats, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 6,(3), 187-191
- [167] Heidenreich, O., Neininger, A., Schrott, G., Zinck, R., Cahill, M., Engel, K. ve diğerleri., 1999, MAPKAP kinase 2 phosphorylates serum response factor in vitro and in vivo, *Journal of Biological Chemistry*, 274,(20), 14434
- [168] Shakoori, A., Aziz, F., Alam, J., Ali, S., 1990, Toxic effects of Talstar, a new synthetic pyrethroid, on blood and liver of rabbit, *Pakistan Journal of Zoology (Pakistan)*,
- [169] Godchaux, W., Atwood, K., 1976, Structure and function of initiation complexes which accumulate during inhibition of protein synthesis by fluoride ion, *Journal of Biological Chemistry*, 251,(2), 292
- [170] Makhija, S., Pawar, S., 1977, Oral intoxication of insecticides & hepatic mixed function oxidase system in rats,
- [171] Hassan, G., Salem, M., Abd-Allah, G., Shaker, N., Abo-Elezz, Z., 1988, Effect of organophosphorus (Dimethoate) and pyrethroid (Decamethrin) pesticides on plasma levels of cortisol and thyroxine, and on some haematological characteristic in growing male rabbits, *Indian J. Anim. Sci*, 58,(1395-1401
- [172] Luci, A., Bradamante, V., Radi, B., Peraica, M., DOMIJAN, A., Fuchs, R. ve diğerleri., 2002, The effect of dichlorvos treatment on butyrylcholinesterase activity and lipid metabolism in rats, *Arh Hig Rada Toksikol*, 53,(275-282
- [173] Aldana, L., González de Mejía, E., Craigmill, A., Tsutsumi, V., Armendariz-Borunda, J., Panduro, A. ve diğerleri., 1998, Cypermethrin increases apo A-1 and apo B mRNA but not hyperlipidemia in rats, *Toxicology letters*, 95,(1), 31-39
- [174] Selmanoğlu, G., Barlas, N., Songür, S., Koçskaya, E., 2001, Carbendazim-induced haematological, biochemical and histopathological changes to the liver and kidney of male rats, *Human & experimental toxicology*, 20,(12), 625
- [175] Morowati, M., 1997, Inhalation toxicity studies of thimet (phorate) in male Swiss albino mouse, *Mus musculus*: I. Hepatotoxicity, *Environmental Pollution*, 96,(3), 283-288
- [176] Srivastava, M., Raizada, R., 1999, Assessment of the no-observed-effect level (NOEL) of quinalphos in pregnant rats, *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 37,(6), 649
- [177] Altuntaş, İ., Delibaş, N., 2002, The effects of Fenthion on lipid peroxidation and some liver enzymes: The possible protective role Vitamins E and C, *Turk J Med Sci*, 32,(293-297
- [178] Khan, S., Sobti, R., Kataria, L., 2005, Pesticide-induced alteration in mice hepato-oxidative status and protective effects of black tea extract, *Clinica Chimica Acta*, 358,(1-2), 131-138
- [179] Blair, D., Dix, K., Hunt, P., Thorpe, E., Stevenson, D., Walker, A., 1976, Dichlorvos--a 2-year inhalation carcinogenesis study in rats, *Archives of Toxicology*, 35,(4), 281-294