

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOXORUBİSİN UYGULANAN RATLARDA CoQ₁₀ VE VİTAMİN
E'NİN LİPİT PEROKSİDASYONU, ANTİOKSİDAN PROFİL VE
BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ**

Kimyager Semih YAŞAR
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatmagül YUR

VAN - 2009

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOXORUBİSİN UYGULANAN RATLARDA CoQ₁₀ VE VİTAMİN
E'NİN LİPİT PEROKSİDASYONU, ANTİOKSİDAN PROFİL VE
BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ**

Kimyager Semih YAŞAR
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatmagül YUR

VAN - 2009

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2007-SBE-YL104 numaralı proje olarak desteklenmiştir

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOXORUBİSİN UYGULANAN RATLARDA COQ₁₀ VE VİTAMİN E’NİN LİPİT
PEROKSİDASYONU, ANTİOKSİDAN PROFİL VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Kimyager Semih YAŞAR
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Nihat MERT

Üye
Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK

Üye
Prof. Dr. Fatmagül YUR

Üye
Prof. Dr. Yeter DEĞER

Üye
Yrd. Doç. Dr. Dide KILIÇALP

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../.....

TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince yoğun çalışmalarına rağmen hiçbir desteğini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Fatmagül YUR'a, Hocam Sayın Prof. Dr. Nihat MERT'e, Hocam Sayın Doç. Dr. Ali ERTEKİN'e, anabilim dalımızda görev yapan tüm değerli öğretim üyelerine, çalışmalarım sırasında yardımlarından dolayı Anabilim dalımızdaki arkadaşlarım Öğr. Gör. Sevim ÇİFTÇİ'ye, Yrd. Doç. Dr. F. Çağlar ÇELİKEZEN, ve Dr. Mete YAZAR'a Fizyoloji ABD' daki araştırma görevlisi arkadaşlarım Leyla MİS ve Bahat COMBA'ya, Prof. Dr. Hayrettin OKUT'a, Yrd. Doç.Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK'e, Yrd. Doç. Dr. Gökhan OTO'ya, Arş. Gör. Ecevit ERDURAN'a, Veteriner Hekim Tuncer ÇAKMAK'a, arkadaşım Burcu BAYSAN'a, İç Hastalıkları ABD'nin tüm öğretim üyelerine ve çalışmaya mali destek sağlayan Y.Y.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Ayrıca doktora çalışmalarım süresince benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Anneme ve Babama saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	III
Teşekkür	IV
İçindekiler	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VII
Şekiller	VIII
Çizelgeler.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser	3
2.2. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Sınıflandırılması.....	3
2.2.1. Doksorubisin	4
2.3. CoQ ₁₀	9
2.3.1. CoQ ₁₀ kimyası	10
2.3.2. CoQ ₁₀ eksikliği	13
2.4. Lipit Peroksidasyonu	14
2.4.1. Lipit peroksidasyonu ve CoQ ₁₀ ilişkisi	16
2.5. Antioksidanlar	16
2.5.1. Antioksidanların sınıflandırılması	17
2.5.2. Antioksidanların etki mekanizmaları	18
2.5.3. Glutatyon	19
2.5.4. Serüloplazmin	21
2.6. Vitaminler	24
2.6.1. A vitamini ve β-karoten	24
2.6.2. E vitamini	28
2.7. Biyokimyasal Parametreler	32
2.7.1. Albumin	32
2.7.2. Globulin	33
2.7.3. Alanin amino transferaz (ALT)	35
2.7.4. Bilirubin	35
2.7.5. Glukoz	36

2.7.6. Total protein	36
2.7.7. Kreatin	37
2.7.8. Amilazlar	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Gereç	40
3.1.1. Kullanılan alet ve malzemeler	40
3.1.2. Kimyasal maddeler	41
3.2. Yöntem	41
3.2.1. A ve E vitamini analizleri	43
3.2.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini	44
3.2.3. Malondialdehit (MDA) tayini	45
3.2.4. Serüloplazmin tayini	46
3.2.5. Biyokimyasal parametrelerin analizi	47
3.3. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA-SONUÇ	78
6. ÖZET	88
7. SUMMARY	89
8. KAYNAKLAR	90
9. ÖZGEÇMİŞ	106

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAPH	: Azobis (2-amidopropan) hidroklorit
AFP	: α -fetoprotein
ALT	: Alanin amino transferaz
AsCoA	: Asetil koenzim A
ATP	: Adenozintrifosfat
CaCO ₃	: Kalsiyum karbonat
CoQ ₁₀	: Koenzim Q ₁₀
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DXR	: Doksorubisin
FFA	: Serbest yağ asidi
GSH	: Okside glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSG	: Redükte glutatyon
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
H ₂ PO ₄	: Fosforik asit
HMG CoA	: Hidroksi metil glutaril koenzim A
HO ₂	: Peroksit radikali
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrojenoksit
NO ₂	: Nitrojendioksit
O ₂ ⁻	: Süperoksit
OH [·]	: hidroksil
Pi	: İnorganik fosfor
PUFA	: Doymamış yağ asidi
ROO ⁻	: Lipit peroksil radikali

ŞEKİLLER

Şekil 1. Doxorubisinin yapısı	4
Şekil 2. CoQ ₁₀ 'ün kimyasal yapısı	11
Şekil 3. Elektron transport zinciri	11
Şekil 4. Hücre içi CoQ ₁₀ sentezi	12
Şekil 5. Lipit peroksidasyon basamakları ve malondialdehit oluşumu	15
Şekil 6. Oksijenin serbest radikal içeren tam Lewis yapısı	16
Şekil 7. Glutatyonun açık formülü	19
Şekil 8. Vitamin A' nın yapısı	24
Şekil 9. β Karoten'in parçalanması	26
Şekil 10. α-Tokoferol (5,7,8- trimetil tokol)' ün kimyasal yapısı	29
Şekil 11. A ve E vitaminlerinin çalışma grafikleri ve doğru denklemleri	44
Şekil 12. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki MDA düzeyleri	56
Şekil 13. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki GSH düzeyleri	56
Şekil 14. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki serüloplazmin düzeyleri	57
Şekil 15. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki retinol düzeyleri	57
Şekil 16. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki α-tokoferol düzeyleri	58
Şekil 17. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki MDA düzeyleri	58
Şekil 18. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki GSH düzeyleri	59
Şekil 19. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki serüloplazmin düzeyleri	59
Şekil 20. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki retinol düzeyleri	60
Şekil 21. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki α-tokoferol düzeyleri	60
Şekil 22. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki albumin düzeyleri	70
Şekil 23. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki globülin düzeyleri	70

Şekil 24. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki ALT düzeyleri	71
Şekil 25. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki Total bilirubin düzeyleri	71
Şekil 26. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki glukoz düzeyleri	72
Şekil 27. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki Total protein düzeyleri	72
Şekil 28. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki Kreatin düzeyleri	73
Şekil 29. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki Amilaz düzeyleri	73
Şekil 30. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki albumin düzeyleri	74
Şekil 31. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki globülin düzeyleri	74
Şekil 32. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki ALT düzeyleri	75
Şekil 33. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki Total bilirubin düzeyleri	75
Şekil 34. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki glukoz düzeyleri	76
Şekil 35. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki Total protein düzeyleri	76
Şekil 36. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki Kreatin düzeyleri	77
Şekil 37. DXR, CoQ ₁₀ , DXR+CoQ ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki Amilaz düzeyleri	77

ÇİZELGELER

Çizelge 1. İnsanlarda farklı organlarda CoQ ₁₀ konsantrasyonları	13
Çizelge 2. Altı aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri	52
Çizelge 3. Altı aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri	53
Çizelge 4. Dokuz aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri	64
Çizelge 5. Dokuz aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri	65
Çizelge 6. Altı aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri	66
Çizelge 7. Altı aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri	67
Çizelge 8. Dokuz aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri	68
Çizelge 9. Dokuz aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri	69

1.GİRİŞ

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar, vücutta patolojik şekilde çoğalmakta olan kanser hücrelerini yok etmelerinin yanı sıra hızlı bir biçimde çoğalmakta olan normal hücrelerinde (örneğin testisin jerminal epiteli, barsak ve ağız mukoza epiteli, kemik iliğinin hematopoietik hücreleri, kıl folikül hücreleri, embriyo ve fötüs hücreleri gibi) yok olmasına neden olurlar (Kayaalp, 1994).

Doksorubisin, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Doksorubisin, antrasiklin türevi bir ilaçtır ve adriyamisin adıyla bilinir (Coşan, 1999). Antrasiklinler tetrasiklin halkasına aminoşeker molekülünün glikozid bağı ile bağlanması sonucu oluşurlar (Di Palma, 1989; Withey ve ark., 1991). Hızla çoğalan kanserli hücrelerde doksorubisin DNA çift zincirindeki, birbirine yakın mesafede bulunan baz çiftleri arasına girerek, çapraz bağ yapar ve DNA'nın şeker-fosfat yapısına bağlanır. Bu sebeple, DNA zincirinde kırılmalar yaparak, DNA'nın yapısı ve bunun yanında RNA sentezinin bozulmasına sebep olur (Coşan, 1999). Bu etkilerinin yanısıra bu tip antikanserojen ilaçlar yeterli doz ve süre verilmezse, bireyde zamanla o ilaca karşı bir direnç oluşur. Bu direncin oluşması ATP enerjisini kullanarak ilacın hücre dışına atılmasını sağlayan p170 glikoproteininin yüksek miktarlarda sentezlenmesinden kaynaklanmaktadır (Mycek ve ark., 1997; Goldstein, 1996; Siegmund ve ark., 1997; Withey ve ark., 1991). Bu aşırı sentezin sonucunda, antrasiklinlerin ve diğer ajanların hücre içersinden çıkışı hızlanır ve ilaç etkisini gösteremez (Mycek ve ark., 1997; Withey ve ark., 1991).

2,3-dimetoksi-5-metil-6-multiprenil-1,4-benzokinon CoQ (CoQ₁₀, Q), Ubikinon olarak bilinmektedir. İndirgenmiş yapısı (QH₂) ubikinol'dur ve özellikle O' radikalini azaltan yapısı ise semiquinon'dur. CoQ'daki kinon grupları CoQ'un elektron taşıyıcısı olarak görev yapmasını sağlar. İzopren ünitelerinde bulunan yüksek hidrofobik kuyruk CoQ'nun hücrelerde lipitçe zengin kısımlarda sınırlandırılmasına yardımcı olur. İzopren ünitelerinin çoğu 6-10 üniteden oluşmaktadır. CoQ memeli hayvanlarda 9 (CoQ₉) ve 10 (CoQ₁₀) üniteden meydana gelmiştir. Rat ve farede ubikinon'un % 90'ı CoQ₉ yapısındadır. Tavşanda, domuzda, keçide, koyunda, inekte ve atta CoQ₁₀ baskın olup, CoQ₉ % 4 veya daha azdır (Lass ve ark., 1997).

İnsanda CoQ₁₀ baskındır. Biyolojik hücrelerde enerji üretimi mitokondride oksidatif fosforilasyon olarak adlandırılan bir süreç ile üretilir. Fosforilasyon zinciri ile oksijen ve hidrojeni kullanılarak su ve yüksek enerjili ATP molekülleri üretilir. Oksidatif yapı mitokondrilerin iç zarında elektron transfer zinciri olarak bilinen bir protein kompleksi içerir. CoQ elektron transfer zincirinin lipitten çok protein içeren ve mitokondrilerin iç zarına sıkıca tutunmayan tek yapıdır. CoQ hidrofobik özellik gösterir. CoQ indirgenmiş ekivalenleri protein kompleks I ve kompleks II' den toplar. Topladığı bu elektronları daha fazla ekivalen toplamak için CoQH₂ = QH₂ protein kompleks III' e taşır ve sonra CoQ = (Q)' ya döner (Turrens, 2003). Hücrede en fazla CoQ₁₀ seviyesi golgi cisimciğinde, mitokondri membranında, lizozomlarda ve plazma membranlarında bulunur. İskelet kasında CoQ₁₀ miktarı yaş ile bağlantılı olarak azalmakta ancak diğer organ dokularında bu şekilde olmamaktadır (Lass ve ark., 1999). CoQ, antioksidant ortağı olan Vit E'ye LDL kolesterolünün oksidasyonunu azaltarak yardımcı olabilir. Diyetlerine CoQ ilavesi yapılan farelerde, LDL konsantrasyonunda düşüş, lipit peroksidasyonunda ve arterosklerozda azalmalar gözlenmiştir ve bu azalmaların CoQ'e bağlı olduğu bildirilmiştir (Witting ve ark., 2000).

Bu çalışmada kemoterapik ajanlardan doksorubisinin yan etkileri üzerine CoQ₁₀ ve vitamin E'nin antioksidan özelliğini göstermek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Neoplazi ve malignansi genellikle teknik ve literatürde birbirlerine dönüşebilen anlamlarda kullanılır. Esas olarak kanser adıyla tanımlanan hastalık dört maddeyle ifade edilir. Bunlar; klonlama, otonomi, anaplazi ve metastazdır. Bu maddeleri kısaca şu şekilde açıklayabiliriz. Klonlama denince kanser bir tek kök hücreden köken alır ve malign hücre kolonisi oluşturulması, Otonomi denince çevreden normal biyokimyasal ve fiziksel etkiler tarafından düzenlenmeyen büyüme, Anaplazi denince normal, koordineli hücre farklılaşmasının olmayışı vurgulanırken, Metastaz denince ise kanser hücresinin kesintisiz büyüme kapasitesi neticesinde vücudun diğer kısımlarına yayılması anlaşılmaktadır. Bu olaylar normal, malign olmayan bazı durum ve hücrelerde de görülebilir (Falchuk, 1977).

2.2. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Sınıflandırılması

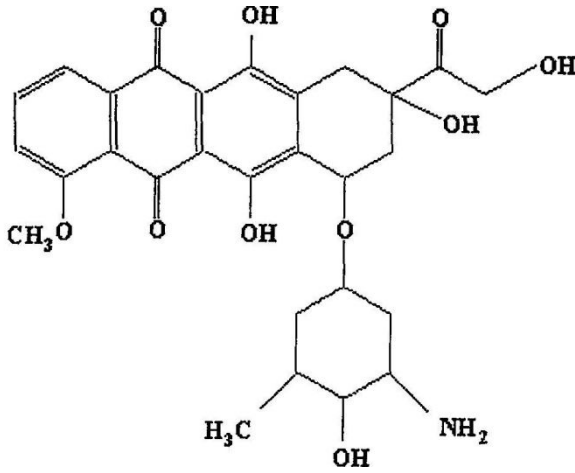
Antikanser ilaçları aşağıdaki gibi 6 grup altında sınıflandırılırlar

- 1) Antimetabolitler; Sitarabin, Fludarabin, 5-Florourasil, 6-Merkaptopurin, Metotreksat, 6-Tiyoguanin
- 2) Antibiyotikler; Bleomisin, Daktinomisin, Daunorubisin, Doksorubisin (Adriyamisin), İdarubisin, Plikamisin
- 3) Alkilleyici ilaçlar; Karbustin, Lomustin, Siklofosfamid, İfosfamid, Mekloreタミン, Streptozasin
- 4) Mikrotubiil inhibitörleri; Navelbin, Paklitaksel (Taksol), Vinblastin, Vinkristin
- 5) Steroid Hormonlar ve Antagonistleri; Aminoglutetimidler, Östrojenler, Flutamid, Goserelin, Laprolid, Prednizon, Tamoksifen
- 6) Diğerleri; Asparginaz, Sisplatin, Karbaplatin, Etoposid, İnterferonlar, Prokarbazin

Kanser tedavisi için kullanılan ilaçlar antineoplastik ilaçlar olarak adlandırılırlar. Bu tip ilaçlara karşı oluşan direnç, multidrug rezistans olarak bilinir. Bu antineoplastik ilaçların ortak özelliği hemen hemen hepsinin hücre bölünmesi ve dolayısıyla çoğalmasını inhibe etmeleridir (Coşan, 1999).

2.2.1. Doksorubisin (DXR)

Doksorubisin (DXR), *Streptomyces peucetius variete caesiu* kültüründen elde edilmiş bir antrasiklin türevidir (Codde ve ark., 1990; Kayaalp, 1994; Baker ve Pharm, 1997; Mycek ve ark., 1997; Coşan, 1999). Doksorubisin adriyamisin adıyla da tanınır (De Cunzo ve ark., 1990; Zoumpourlis, 1991; Okasora ve ark., 1992; Kayaalp, 1994). Antrasiklinler, aminoşeker molekülünün glikozid bağı ile tetrasiklin halkasına bağlanması sonucu oluşurlar (Di Palma, 1989; Yazıcı, 1996).



Şekil 1. Doxorubisinin yapısı (Akpınar, 2001).

Doksorubisin mide barsak kanalından emilmez (Kayaalp, 1994). Dokulara fazla miktarda bağlanıp buradan yavaş salındığı için, karaciğerde hızlı metabolize edilmesine rağmen vücutta kalış süresi ve etkisi uzun sürer. Vücuttaki doksorubisinin büyük bir bölümü safra yolu ile atılırken, bir bölümü de böbreklerden atılır (Di Palma, 1989; Kayaalp, 1994; Yazıcı, 1996; Mycek ve ark., 1997).

Oldukça geniş spektrumlu ve güçlü etkili olmasının getirdiği üstünlük yanında, toksik etkisinin fazla olması doksorubisinin dezavantajıdır, çünkü doksorubisin geri dönüşümsüz kardiyotoksik etki göstermektedir (Okasora, 1992; Cottin ve ark., 1994; Bottone, 1997; Coşan, 1999). Bundan başka tümör veya başka bir hastalığa bağlı olarak karaciğerin fonksiyonu bozulmuşsa ilacın eliminasyonu yavaşlar ve buna bağlı olarak verilen doz miktarı azaltılmazsa ilaç vücutta birikir (Kayaalp, 1994).

ATP bağımlı ilaç atılımına neden olan p170 glikoproteininin fazla miktarda sentezlemesi sonucunda, zamanla antraksiklinlere karşı direnç gelişir (Goldstein, 1996; Yazıcı, 1996; Siegmund ve ark., 1997; Mycek ve ark., 1997). Buna bağlı olarak antraksiklinlerin hücreden çıkışı hızlanır (Yazıcı, 1996; Mycek ve ark., 1997).

Doksorubisin, insanlarda intravenöz olarak kullanılır, solid tümörlerde dahil olmak üzere geniş bir spektruma sahiptir (Okasora ve ark, 1992; Yazıcı, 1996). Doksorubisinin dozu 60-75 mg/m² olup intravenöz infüzyonla 3 haftada uygulanır (Kayaalp, 1994; Yazıcı, 1996; Mycek ve ark., 1997).

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarının büyük bir çoğunluğu son derece sitotoksik olup çoğu mutajeniktir. DXR, insan neoplazmalarına karşı etkili bir şekilde yaygın olarak kullanılan bir antikanser ilacıdır. Bunun yanında mutajenik ve kanserojenik olup, şiddetli kromozom hasarları oluşturduğu iyi bilinmektedir (Au ve Hsu, 1980).

Bazı literatürlerde, doksorubisin, Sprague-Dawley türü sıçanlarda 4 mg/kg olarak 3 günde toplam 12mg/kg i.p. (Dalske ve Hardy, 1988), Wistar türü sıçanlarda 4 mg/kg tek doz olarak i.p. (Hino ve ark., 1985), Sprague-Dawley türü sıçanlarda 15 mg/kg tek doz i.p. olarak (Decorti ve ark., 1986), Wistar wag türü sıçanlarda 4 mg/kg tek doz hepatik artera (Decorti ve ark., 1986). CD türü ratlarda 2 mg/kg tek doz i.p. olarak (Roselli ve ark., 1990), CD türü farelerde 15 mg/kg i.p. olarak verilmiştir (Klugman ve ark., 1998), Sprague-Dawley türü ratlarda 15 mg/kg i.p. olarak uygulanmıştır (Decorti ve ark., 1986). Wistar albino türü sıçanlarda 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez 6 hafta süreyle (Keung ve ark.,

1991), bir başka çalışmada ise sıçanlarda 6, 12, 18, 24, 30 mg/kg dozlar 3 güne bölünerek i.p. olarak enjekte edilmiştir (Raiczuk ve Pinto, 1988).

Doksorubisin'in biyokimyasal etkisi

DXR'nin öne sürülen etki mekanizmaları şunlardır :

a) DNA'ya bağlanma:

İnterlokasyonla çift iplikli DNA içersine sıkı bir şekilde bağlanır

b) Serbest radikal oluşturma:

DXR'nin redüksiyonu sonucunda çeşitli serbest radikaller oluşabilir. Bu radikaller, DNA kırıklarına, lipid peroksidasyonuna, proteinlerin ve DNA'nın alkolasyonuna neden olur.

c) Membranla ilişkisi:

Hücre membranı ile direk ilişkiye girerek membran fonksiyonunu değiştirir. DXR, kardiyak hücrelerde lipid biyosentezini değiştirebilir. Bu da membran kompozisyonunda ve fonksiyonunda bozulmalara sebep olur. DXR'nin iki muhtemel membran hedefi vardır. Bunlardan biri fosfolipid türevi olan kardiyolipin ve diğeri bir protein olan spectrindir (Chachoua ve ark., 1988).

İlacın intrasellüler olarak konsantrasyonunun en yüksek olduğu yer çekirdektir. Bu hücre DXR'ne maruz bırakıldıktan sonra floresan mikroskopi ile tespit edilebilir. Çekirdek içersinde antrasiklinler DNA'ya yüksek afinite ile bağlanırlar. Bağlanma DNA çift zinciri içine guanin-sitozin baz çifti arasına enine yerleşmek suretiyle (intercalation) olur. Bu olay ile replikasyon ve transkripsiyonu bozarak antineoplastik etkisini meydana getirir. DXR döneme özgü olmayan bir ilaç olmakla beraber S dönemindeki hücrelerde etkinliği en fazladır. Bunun yanında topoizomeraz inhibitörüdür ve topoizomeraz II'ye bağlı DNA yarılmaları (cleavage) yapar (Bino, 1990). Bunun sonucunda çift iplik kırıkları meydana getirir (Akpınar, 2001).

Antrasiklinlerin DNA fonksiyonlarını inhibe etmeleri yalnızca araya girerek değil bunun yanında zamanla tek bağlı kesikler ve DNA'nın bunu izleyen kırılmalarıyla da olur. DNA molekülünün yakınında süperoksit gibi reaktif serbest radikallerin oluşması da bu tür hasardan sorumlu olabilir (Tritton, 1991). DXR kromozom hasarlarını indükleyen serbest radikal üreticisi olarak görülmektedir (Antunes, 1999). Kinon ve hidrokinon gruplarının sağladığı özellikler sayesinde, antrasiklinler hem peroksitleri hem de serbest radikalleri harekete geçirecek potansiyele sahiptir. (Akpınar, 2001).

Hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin redüksiyonunu katalizleyerek hücreyi bu tür zararlardan koruyan bir enzim olan glutatyon peroksidazın, DXR uygulamasından sonra kalp dokusunda korumayı sağladığı gözlenmiştir (Villani ve ark., 1991).

Nükleik asit sentezinin inhibisyonu ve DNA yapısının bozulması sitotoksitenin tek sebebi olmayabilir. Hücre kültüründe, hücreler DNA aktivitesine etkili olan ilaç konsantrasyonunun altındaki ilaç konsantrasyonlarında ölçmüşlerdir. İzole edilmiş mitokondride, respirasyonun inhibisyonu ve hücre zarının fonksiyonlarında değişikliklerin meydana gelmesi düşük antrasiklin düzeylerinde ortaya çıkmaktadır. Spektrin proteini ve kardiyolipin fosfolipidi antrasiklinler için hücre zarındaki bağlantı noktalarıdır. Kardiyolipin, tümör hücre zarının ve kardiyak mitokondrinin önemli bir yapıtaşıdır. Antrasiklinlerin kardiyolipine bağlanmalarının kardiyak ve tümör hücreleri için toksisite oluşturduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte antrasiklinlerin hücre zarından sodyum ve kalsiyum geçirgenliğini artırması kardiyak toksisitesi ile bağlantılıdır (Aruoma ve ark., 1989; Berger ve ark., 1993).

İlaç kandan iki basamakta temizlenir. Öncelikle karaciğerde hızla metabolize olur. Metabolize olan DXR extravasküler kompartımana dağılır ve sonra yine plazmaya döner. Bu şekilde ilacın plazmada kalma zamanı uzar. İlacın yarı ömrü 31.7 saattir. İlaç karaciğer, akciğer, kalp ve böbreklere hızla ulaşır ve bu organlarda bazı değişimlere sebep olabilir. İdrarın renginin kırmızıya dönmesine neden olur, ilacın idrardan atılımının %23'ü aktif metabolit (adriamycinol) şeklinde olur. Kalanı aglycon şekline dönüşür ve konjuge olur (etki göstermez) (Chamber ve ark., 2001; Akpınar, 2001).

Klinik toksisite

Oldukça geniş spektrumlu ve güçlü etkili olmasının yanında, toksisitesinin fazla olması bir sakınca oluşturmaktadır. Doz 60-75 mg/m² veya 0,6 mg/kg olarak uygulanmaktadır. Genellikle kombinasyon içinde kullanılır. Genellikle toplam kümülatif doz vücut yüzeyinin m²'si başına 550 mg ile sınırlıdır; bundan fazla kullanıldığında giderek artan ölçüde semptomatik ve ölümcül olabilecek kalp yetersizlikleri görülebilmektedir. Daha önce kalp hastalığı olan hastalar, yaşlılar ve miyokarda radyasyon verilmiş olan hastaların tedavisinde özel olarak dikkat edilmesi gerekir. Doksorubisin ayrıca mesaneye doğrudan verilebilir (Akpınar, 2001).

İlacın toksik etkisi olarak olguların %46'sında bulantı ve kusma, %5'inde ateş, %100'ünde alopesi, %75'inde stomatitis (ülserasyon gibi) görülür. Kemik iliği baskılanması genellikle kemoterapiden sonra ikinci haftada hastaların %50-%74'ünde görülür (Akpınar, 2001).

Kardiyotoksisite genellikle ciddidir ve günümüzde bu ilacın kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür. Son yıllarda kardiyotoksisitenin kalpte, ilaç oksijen kaynaklı serbest radikal oluşumu ve bunun sonucunda lipid biomembranlarının peroksidasyonu, hücresel ve organsal yapı fonksiyonlarının bozulmasından kaynaklandığı konusunda fikir birliği vardır. Yirmi yıllık araştırmadan sonra antitümör aktivite için bir tek açıklamanın yeterli olamayacağı savunulmuş ve bunun için dört ayrı mekanizma ortaya atılmıştır (Tesoriere ve ark., 1994; Newsome ve Sing, 1997).

1. DNA interkalasyonu ve topoizomeraz inhibisyonu.
2. Enzimle katalizlenen ve demirle düzenlenen serbest radikal oluşumu.
3. DNA'ya kovalan bağlanma.
4. Hücre zarı yapısında bozulma.

Bu görüşe göre DXR önce hücre yüzeyiyle etkileşime girip akışkanlığı değiştirerek membran yapısında bozulmaya sebep olmaktadır. Sonra fosfotidil inositol döngüsünde bir artışa sebep olur ve proteinkinaz C aktive edilir. Proteinkinaz C enziminin

fosforilasyon için birçok önemli substratı olabilir ama bu aşamada topoizomeraz II önem taşır. Topoizomeraz II aktivitesi fosforilasyon ile kontrol edilmektedir. DXR topoizomeraz II inhibitörü olduğundan enzimin katalitik etkilerinin tümünü bloke eder. Fakat enzim işlevindeki bozulmalar DNA yıkılmasını tetikler (Newsome ve Sing, 1997).

Hayvanlar üzerinde yapılan birçok in vitro ve in vivo çalışmalarla, DXR'nin kromozomal aberasyonlara neden olduğunu göstermiştir (Tapiero ve ark., 1986). Yine birçok çalışmalarda teratojenik, mutajenik ve klastojenik olduğu kanıtlanmıştır. (Tesoriere ve ark, 1994; Newsome ve Sing, 1997).

DXR uygulanarak yapılan kemoterapiye karşı klinik cevap hastaların kendi farmokinetiği, tümörün büyüklüğü, damarlanması gibi birçok faktörlere bağlıdır (Kayaalp, 1991).

2.3. CoQ₁₀

CoQ₁₀ ilk olarak Dr. Frederick Crane tarafından 1957 yılında Wisconsin, USA'da sığır kalp mitokondrisinden isole etti (Crane ve ark., 1957). İngiltere'de Prof. Morton A vitamini eksikliği olan ratların karaciğerinde CoQ₁₀ benzeri bir madde elde etti (Morton ve ark., 1957). Prof. Morton bu maddenin ismini ubikitos kinon anlamına gelen ubikinon olarak belirledi. 1958 yılında Merck Inc.' de Prof. Karl Folkers ve yardımcıları CoQ₁₀ nin kimyasal yapısını 2,3-dimetoksi-5 metil-6 dekaprenil bezokinon olarak belirleyip fermentasyon ile ilk kez sentezlediler. 1960' ların ortasında Japon Prof. Yamamura dünyada ilk kez CoQ₇'yi insanlarda kan toplanmasına bağlı kalp hastalığında kullandı. 1966' da Mellors ve Tapel, indirgenmiş CoQ₆' nın etkili bir antioksidant olduğunu gösterdiler (Mellors ve Tapel, 1966). 1972 yılında Gian Paulo Littarru ve Prof. Karl Folkers insan kalp hastalığında CoQ₁₀ yetersizliğini buldular (Littarru ve ark., 1972).

CoQ₁₀ veya diğer bir adıyla ubikinon aslında bir vitamin veya vitamin benzeri maddedir. Terminolojideki isimlendirilmelerine rağmen vitaminler aslında vücutta koenzim olarak veya enzim prekürsörleri olarak fonksiyon gösteren organik maddeler

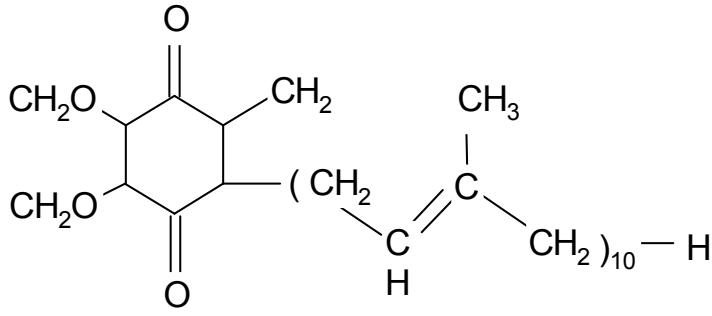
olarak tanımlanır. Doğal olarak genellikle yiyeceklerde bulunur ve bazen vücutta da sentez edilebilir. CoQ₁₀ çok çeşitli gıdalarda az miktarlarda bulunur ve tüm dokularda sentez edilir. Bir aminoasit olan tirozin'den CoQ₁₀ biyosentezi sekiz vitamin ve çeşitli iz mineralleri gerektiren çok aşamalı bir süreçtir. CoQ₁₀ bazı diğer enzimlerin olduğu gibi üç mitokondrial enzimin (kompleks I, II, III) de koenzimidir. Kinon halkasının proton ve elektron transferi bütün yaşamsal formlarda büyük öneme sahiptir. Hayvanların mitokondrisindeki ubikinon, bitki kloroplastındaki plastokinon ve bakterilerdeki menakinon bunlardan bazılarıdır. Serbest radikal kimyasında CoQ₁₀' nin indirgenmiş formu potansiyel antioksidant olarak çalışılmıştır (Littarru, 1994).

CoQ hücrede çok çeşitli olaylarda rol oynamaktadır. CoQ' nun kinol formu mitokondri iç membranında serbest radikalleri direkt bastırarak veya α - tokoferoksil radikalini indirgeyerek potansiyel antioksidan olarak görev yapar ve bu şekilde lipit peroksidasyonunu inhibe eder (Kwong ve ark., 2002).

Son çalışmalar oksidatif stres ile ilişkili çeşitli hastalıklarda CoQ₁₀' nin potansiyel değerinin önemi konusunda kanıtlar sağlamıştır. CoQ₁₀' nin hipertansiyon ve kalp hasarlarında faydalı olduğu konusunda ümit verici kanıtlar bulunmaktadır (Rosenfeldt ve ark., 2007; Pepe ve ark., 2007; Singh ve ark., 2007).

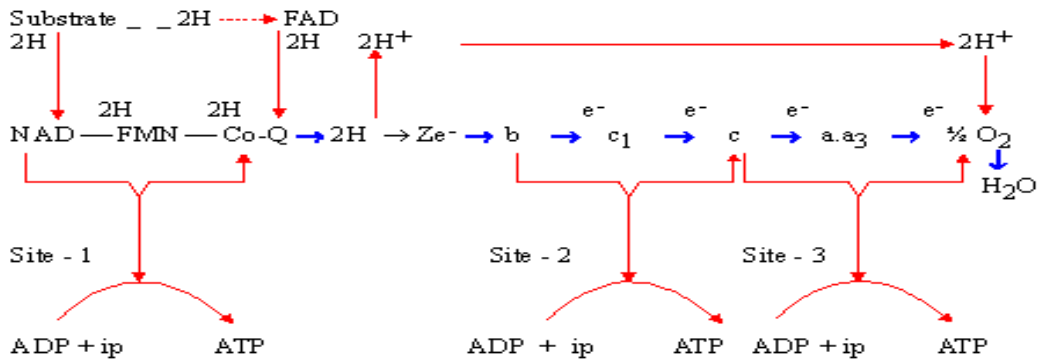
2.3.1. CoQ₁₀' in kimyası

Ubikinon 2,3-dimetoksi-5-metil-6-multiprenil-1,4-benzokinon aynı zamanda CoQ (CoQ₁₀, Q) olarak da bilinir. İndirgenmiş formu (QH₂) ubikinol' dur ve özellikle O' radikalini azaltan formu ise semikinon' dur. Yapısındaki kinon grupları CoQ' nun elektron taşıyıcısı olarak görev yapmasını sağlar. İzopren ünitelerinin yüksek hidrofobik kuyruğu CoQ' nun hücrelerde lipitce zengin kısımlarda kalmasını sağlar. Birçok izopren üniteleri 6-10 üniteden oluşmaktadır.



Şekil 2. CoQ₁₀'in kimyasal yapısı (Anonim, 2008a)

CoQ memeli hayvanlarda 9 (CoQ₉) ve 10 (CoQ₁₀) üniteden oluşmaktadır. Farelerde ve ratlarda ubikinonun %90' nı CoQ₉ formundadır. Tavşanlarda, domuzlarda, keçilerde, koyunlarda, ineklerde ve atlarda CoQ₁₀ baskın olup, CoQ₉ % 4 veya daha az miktardadır. CoQ₁₀ insanlarda baskındır (Lass ve ark., 1997).

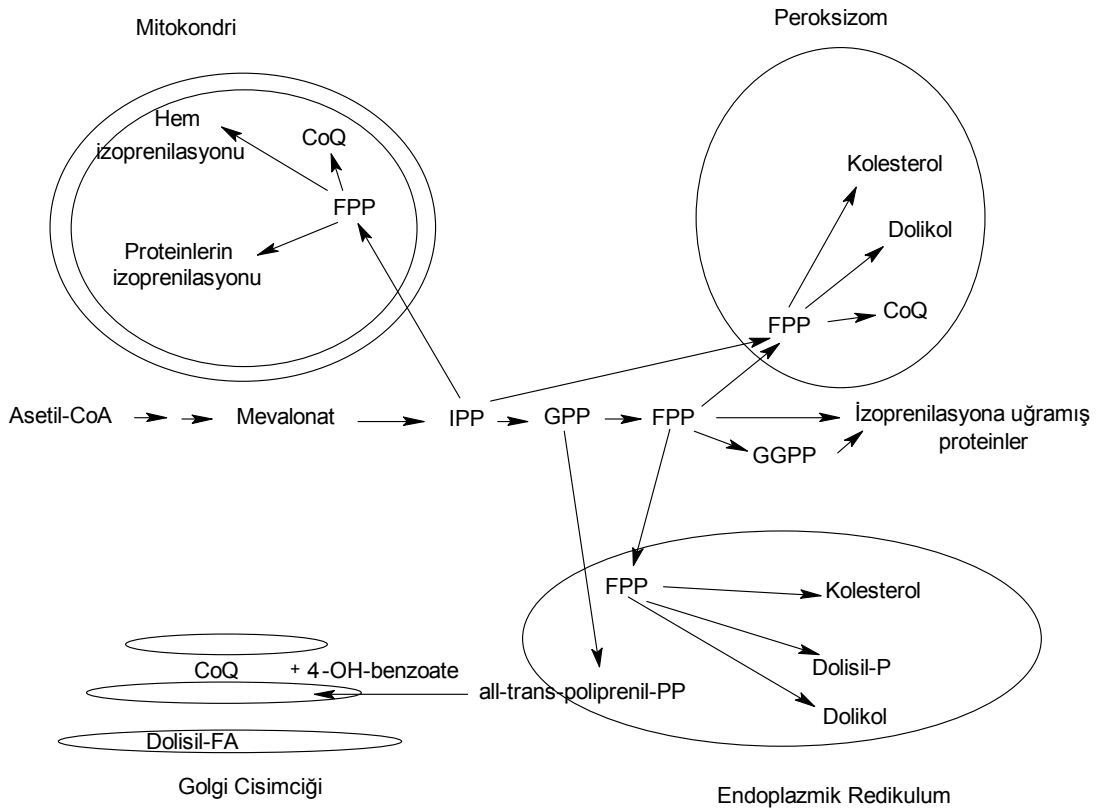


Şekil 3. Elektron transport zinciri (Anonim, 2008b).

Hücrelerde enerji üretimi mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon olarak bilinen bir süreç ile üretilir. Fosforilasyon zincirinde hidrojen ve oksijeni kullanılarak su ve yüksek enerjili ATP molekülleri üretilir. Oksidatif ünite mitokondrinin iç zarında elektron transfer zinciri olarak bilinen protein kompleksini içerir. CoQ elektron transfer zincirinin proteinden çok yağ içeren tek üyesidir ve CoQ mitokondri iç zarına sıkıca tutunmayan tek yapıdır. CoQ hidrofobik karakterlidir. CoQ indirgenmiş ekivalanları protein kompleks I ve protein kompleks II' den toplar. Bu elektronları daha fazla ekivalan toplamak için CoQH₂ = QH₂ protein kompleks III' e taşır ve daha sonra CoQ=Q' ya döner (Q döngüsü). Serbest radikallerin bir çoğu hücre moleküllerinde

süperoksit anyonlarından kaynaklanır ve bu süperoksit anyonları özellikle beyindeki elektron taşıma zincirindeki kompleks I' den ve kalpteki elektron taşıma zincirindeki kompleks III' ten sızmaktadır (Turrens, 2003).

CoQ₁₀ benzokinon, tirozinden isoprenoid yan zincirinden bağımsız olarak sentezlenir ve sonra ikisi birleşir. Yan zincir sentezi AsCoA ile başlar ve birbirini izleyen basamaklar halinde devam eder. Bu ilerlemeyi kontrol eden kilit enzim ise HMG-CoA redüktazdır (Turunen ve ark., 2004).



Şekil 4. Hücre içi CoQ₁₀ sentezi (Turunen ve ark., 2004).

Hücrelerde en yüksek CoQ₁₀ seviyesi golgi cisimciğinde, mitokondrial membranda, lizozomlarda ve plazma membranlarındadır. İskelet kasındaki CoQ₁₀ miktarı diğer organ dokularından farklı olarak yaş ile ilişkili bir şekilde azalmaktadır. Ancak diğer organ dokularında böyle olmamaktadır (Anonim, 2008a).

CoQ' nun % 80'i mitokondride bulunur fakat mikrozomlar, golgi cisimciği ve plazma membranları CoQ' nun önemini endojen üretilmiş lipid faz antioksidantı olarak

gösterir. Mitokondri içersinde üç katı kadar CoQ mitokondrial membranlara bağlıdır ve antioksidant olarak görev yaptığı anlaşılmaktadır. Uzun ömürlü memeli türleri kısa ömürlülere nisbetle mitokondrial membranlarında daha fazla CoQ bulundurmaktadırlar (Anonim, 2008a).

İnsanda CoQ₁₀ doku konsantrasyonu (mikrogram CoQ₁₀ /gram doku) organın önemine göre değişiklik arz göstermektedir. Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi;

Çizelge 1. İnsanlarda farklı organlarda CoQ₁₀ konsantrasyonları (Ernster ve Dallner, 1995).

Organ	Mcg CoQ ₁₀ / gram
Kalp	114
Böbrek	66.5
Karaciğer	55
Kas	40
Dalak	24.6
Beyin	13.4
Bağırsak	11.5
Akciğer	7.9

2.3.2. CoQ₁₀ eksikliği

Kan ve çeşitli dokulardaki CoQ₁₀ miktarı çeşitli araştırmacılar tarafından belirlenmiştir. İnsanlar ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda CoQ₁₀ eksikliğinin çok çeşitli hastalıklara yol açtığı görülmüştür. CoQ₁₀ yetersizliği, diyetteki CoQ₁₀ esikliğinden, CoQ₁₀ biyosentezindeki bozukluklardan, vücudun CoQ₁₀'u aşırı kullanımından veya her üçünün birlikte olmasından kaynaklanabilir (Littarru ve ark., 1991).

Bazı benzer makalelerde CoQ₁₀ diyeti incelenmiş bunlardan birinde CoQ₁₀' nin en büyük kaynağının insandaki biyosentezi olduğu görüşü ortaya konmuştur (Folkers ve ark., 1990). Bu biyosentez 17 aşamalı bir süreçtir 7 vitamin (riboflavin, niasinamid, vitamin B₆, folik asid, vitamin B₁₂, vitamin C, ve pantotenik asit) ve çeşitli iz elementler gerektirir. HMG–CoA redüktaz inhibitörleri kolesterol biyosentezini, yüksek kan

kolesterol seviyelerini ve aynı zamanda CoQ₁₀ biyosentezini bloke eder (Ghirlanda ve ark., 1993).

Kandaki düşük CoQ₁₀ seviyesi özellikle CoQ₁₀' nin ve kolesterolün biyosentetik geçidindeki payından kaynaklanır. Kalp hastalığı olan hastalarda bu laboratuvar gözleminden daha fazladır. Önemli zararlı etkileri vardır ki bu etkiler oral CoQ₁₀ alınarak bertaraf edilebilir (Folkers ve ark., 1990).

2.4. Lipit Peroksidasyonu

Serbest radikaller fazla miktarda oluşmaları sonucunda savunma sisteminin koruyucu etkisini aşır metabolizmada zararlı etkiler meydana getirebilmektedirler. Hücre içersinde lokalize olduğu en önemli organeller; mitokondrium başta olmak üzere hücre membranı, lizozomlar, peroksizomlar, çekirdek ve endoplazmik retikulumdur (Bendich, 1990).

Serbest radikaller 3 şekilde meydana gelir:

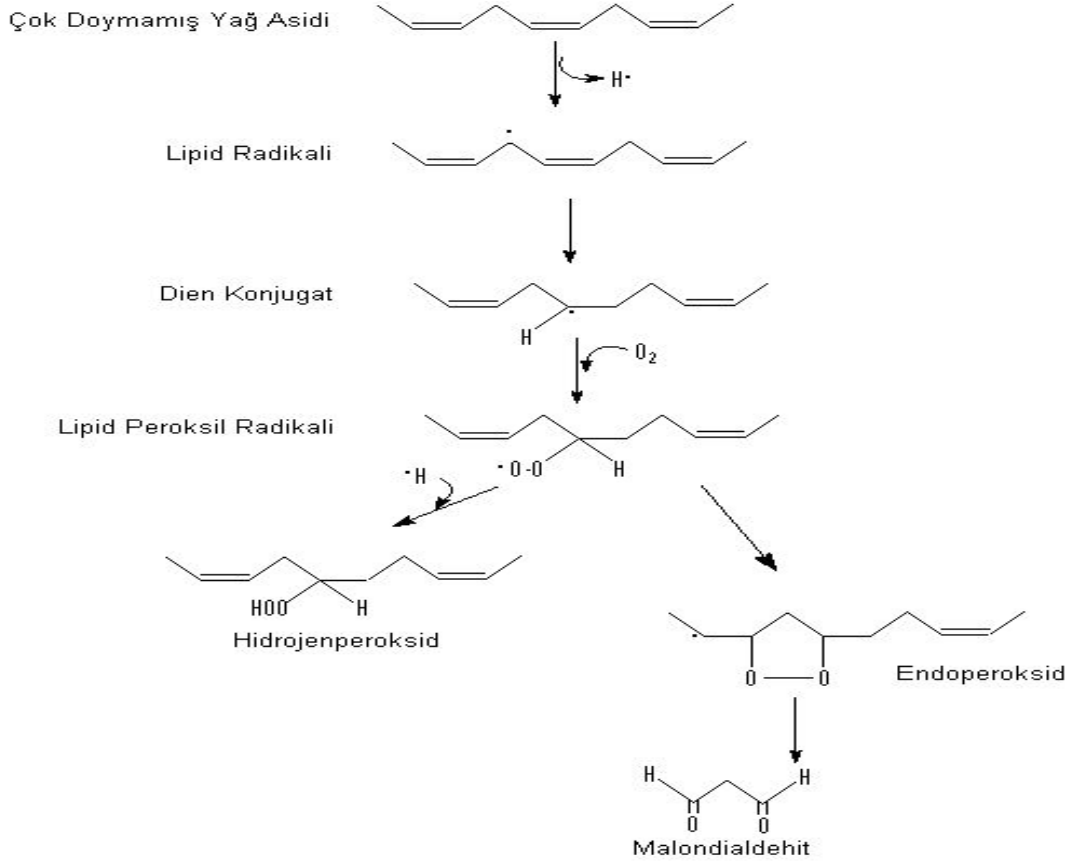
1-) Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalması ile homolitik bölünmesi.

2-) Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi ile. Heterolitik bölünmede kovalent bağ oluşturan her iki elektron atomlarının birinde kalır böylece serbest radikaller değil iyonlar meydana gelirler.

3-) Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.

Lipitler biyomoleküllerden en fazla etkilenen bileşiklerdir. Membranların yapısında bulunan fosfolipitlerdeki doymamış bağlar ve kolesterol serbest radikallerle kolaylıkla reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini meydana getirirler. Doymamış yağ asitleri (PUFA) 'nin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak isimlendirilir ve oldukça zararlıdır. Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonları şeklinde oluşur. Lipit peroksidasyonu organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan doymamış yağ asiti zincirlerinden bir

hidrojen atomu uzaklaştırılmasıyla başlar. Bunun sonucunda yağ asiti zinciri bir lipit radikali niteliği kazanır. Oluşan lipit radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. En önemli peroksidasyon ürünü malondialdehittir (MDA). Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle diğer konjugantları (Bir alkilin iki çift bağı arasında bir tane tekli bağ varsa buna konjuge dien adı verilir), daha sonra lipit radikallerinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikali meydana gelir. Lipit peroksil radikalleri membran yapısındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlere dönüşürler ve olay kendi kendine katalizlenerek devam eder (Slater, 1984; Kavas, 1989; Moslen 1994; Akkuş, 1995).



Şekil 5. Lipit peroksidasyon basamakları ve malondialdehit oluşumu (Murray ve ark., 1996)

Lipit peroksidasyonu sonucu en önemli peroksidasyon ürünü olan malondialdehitin yanı sıra; lipit peroksil radikali (ROO[·]), lipit alkoksil radikali, alkil radikali, lipit aldehit vb gibi peroksidasyon ürünleri meydana gelir. Elde edilen malondialdehit hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin, çapraz bağlanmasına yol açar ve membranın iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlar doğurur. Malondialdehit bu değişimsel özelliklerinden dolayı, DNA'nın nitrojen bazları ile de etkileşime girebilir. Bundan dolayı malondialdehit, mutajenik, kültür hücreleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Porter, 1984; Niki, 1987; Moslen, 1994).

2.4.1. Lipit peroksidasyonu ve CoQ₁₀ ilişkisi

CoQ₁₀ hücrede çok farklı fonksiyonlarda görev almaktadır. CoQ₁₀' in kinol formunun potansiyel antioksidan rolü de bulunmaktadır. Bunu mitokondri iç zarında serbest radikalleri direkt bastırarak ya da α- tokoferoksil radikalini indirgeyerek yerine getirir ve lipit peroksidasyonunu inhibe eder (Kwong ve ark., 2002).

2.5. Antioksidanlar

Dış orbitallerinde eşlenmemiş elektron bulunan kısa ömürlü reaktif atom veya moleküller serbest radikaller olarak tanımlanırken, radikal ve reaksiyonlarını önlemeye yönelik çalışan maddelere de antioksidanlar denir. Serbest radikaller normal metabolizma sonucu oluşan ürün olabilirken, etki bakımından moleküler değişim, gen mutasyonu, yaşlanma, doku hücre yıkımı gibi sonuçlar doğururlar. Sık rastlanılan radikaller Hidrojen (H[·]), Süperoksit (O₂^{·-}) hidroksil (OH[·]), Peroksit radikali (HO₂[·]), Nitrojenoksit (NO[·]), Nitrojendioksit (NO₂[·])'dir (Dündar ve Aslan, 2000).



Şekil 6. Oksijenin serbest radikal içeren tam Lewis yapısı (Anonim, 2008a).

Antioksidanlar yukarıda bahsi geçen radikalleri inhibe eden özel sistemlerdir. Antioksidan maddeler savunma, radikal metabolit üretimin engellenmesi, temizlenmesi, hücrelerin onarılması, sekonder zincir reaksiyonların durdurulması ve antioksidan kapasitesinin artırılması için görev yapan sistemlerdir. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, tokoferol, askorbat, glutatyon, ürik asit, glukoz gibi maddeler antioksidan maddelerdir (Dünder ve Aslan, 2000).

2.5.1. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanları endojen ve ekzojen kaynaklı olarak başlıca iki ana grupta toplanabilir (Freeman ve Cropp, 1982; İsbir, 1994).

A. Doğal antioksidanlar (Endojen)

1-Enzimatik olanlar;

- Süperoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutatyon Peroksidaz

2-Enzimatik olmayanlar;

a-Lipit fazda bulunanlar

- α -tokoferol
- β -karoten

b-Sıvı fazda (yani hücre sitozolünde veya kan plazmasında) bulunanlar

- Askorbik asit
- Ürat
- Sistein
- Seruloplazmin
- Transferin
- Laktoferrin
- Miyoglobin
- Ferritin
- Albümin
- Bilirubin
- Glutatyon

B. Eksojen antioksidanlar

-Ksantin oksidaz inhibitörleri; Allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin aldehit, tungsten

-Soya fasulyesi inhibitörleri (ksantin dehidrojenezin proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe eder)

-NADPH oksidaz inhibitörleri; Adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

-Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar, mannitol, albumin

-Demir redoks döngüsünün inhibitörleri; desferroksamin, seruloplazmin

-Nötrofil adezyon inhibitörleri

2.5.2. Antioksidanların etki mekanizmaları

Antioksidan ajanlar, oksidan moleküllere karşı etkilerini dört yolla gösterirler (Kayaalp, 1991; Winrow ve ark., 1993). Bunlar:

Scavenging (süpürücü) etki gösterenler;

Yeni radikal oluşumunu engellerler. Bu gruba örnek olarak bazı enzimleri ve metal bağlayıcı bazı proteinleri verebiliriz. Örnek olarak; süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz, ferritin ve serüloplazmin verilebilir.

Quencher (giderici) etki gösterenler;

Oksidanlarla etkileşip onlara bir H⁺ aktararak aktivitelerini söndüren ve inaktif hale getiren bileşiklerdir. Örnek olarak; vitaminler, flavonoidler ve mannitol verilebilir.

Chain breaking (zincir kırıcı) etki gösterenler;

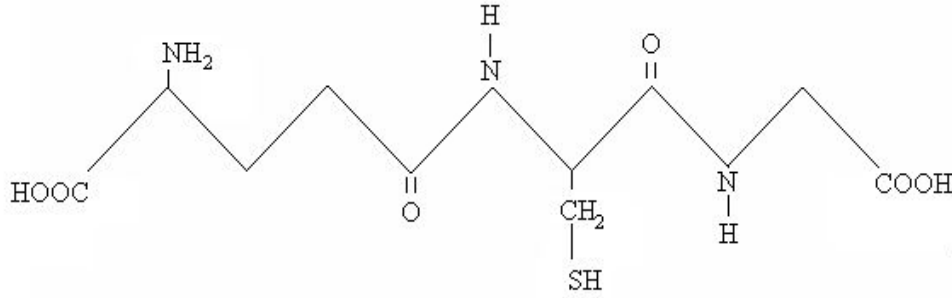
Zincirleme olarak devam eden reaksiyonları belli yerlerden kırarak, oksidan etkiyi durdururlar. Örnek olarak; bazı vitaminler, ürik asit, bilirubin ve albumin gösterilebilir.

Repair (tamir edici) etki gosterenler;

Bu grupta DNA tamir enzimleri ve metiyonin siilfoksid redüktaz sayılabilir.

2.5.3. Glutatyon

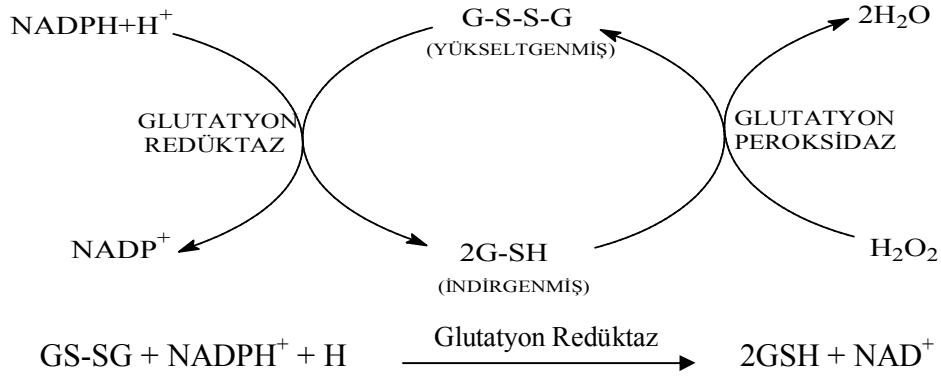
Glutatyon (GSH), ilk olarak 1888’de De Rey Pailhade tarafından izole edilmiş, 1921’ de Hopkins tarafından kristalleştirilmiş ve 1929’da da kimyasal formülü açıklanmış olan bir tripeptiddir. 1935 yılında Harrington ve Mead tarafından d-L-glutamil-L-sisteil-glisin halinde sentez edilmiştir (Gözükara, 1989). Glutatyon; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşur (Tucker, 1971)



Şekil 7. Glutatyonun açık formülü (Stryer, 1994).

Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında, hücre zarında amino asitlerin taşınmasında rol oynar. Glutatyon genelde redükte hali GSH olarak kısaltılır; SH sisteinin sülfidril grubunu işaret eder ve molekülün alışveriş yapan kısmıdır (Stryer, 1994).

Glutatyon hücre içi indirgenme reaksiyonlarında, kataliz olaylarında, metabolizmada ve aminoasitlerin transportunda önemli rol oynar. Hücreleri, serbest radikallere, reaktif oksijen türlerine, endojen ve eksojen orijinli toksik bileşiklere karşı korur (Rose, 1984, Murray ve ark, 1996). İki glutatyon disülfid bağı ile birleşir ve okside glutatyon (GS-SG) meydana gelir. Daha sonra bu molekül pentoz fosfat yolunda sentezlenen NADPH + H⁺ ile reaksiyona girerek redükte hale geçer (Gözükara, 1989).

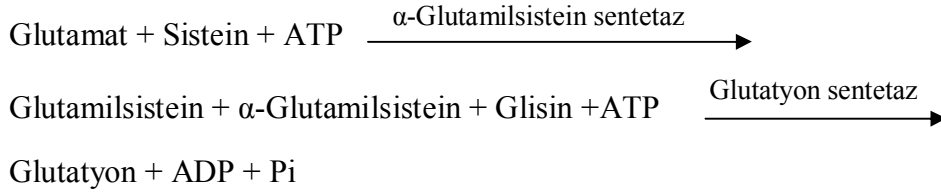


İndirgenmiş glutatyon, serbest sülfidril grubu içeren bir tripeptiddir. İndirgenmiş durumda hemoglobin ve eritrosit hücre proteinlerinin sistein artıklarını muhafaza eden bir sülfidril tamponu olarak hizmet eder. İndirgenmiş glutatyonun, oksitlenmiş forma oranı normalde yaklaşık 500' dür. İndirgenmiş form H_2O_2 ve organik peroksitlerin sebep olduğu detoksifikasyon reaksiyonlarında önemli bir rol oynar (Murray ve ark, 1996, Stryer, 1994). GSH'nun eritrositlerin normal hücre yapısının korunması ve hemoglobindeki demirin ferro durumunda tutulması için de gerekli olduğu ileri sürülmektedir. Daha düşük düzeyde indirgenmiş glutatyon içeren hücreler, hemolize daha hassastır (Stryer, 1994).

Hücrelerde toplam GSH serbest veya proteine bağlı biçimde bulunabilir. Serbest GSH' nun büyük bir kısmı indirgenmiş haldedir ve oksidatif stres ile oksitlenmiş biçimine dönüşür. Yeni bir antioksidan savunma için glutatyon redüktaz enzimi aracılığı ile yeniden indirgenmesi gerekir (Pastore ve ark., 2003). Glutatyonun redoks düzeyi, indirgenmiş ve oksitlenmiş düzeylerinin oranına (GSH/GSSG) bağlıdır. Bazal düzeyde GSH/GSSG oranı 100' ün üzerindedir, ancak birçok oksidatif stres modelinde bu oran 1–10 arasında değişim göstermektedir (Chai ve ark., 1994). Bu tripeptidin önemli görevleri, hücreleri reaktif oksijen türevlerinden korumak ve hücre içi redoks dengesini sağlamaktır. Ayrıca hücre membranlarının stabilizasyonu, DNA, protein sentezi, amino asitlerin taşınması ve ksenobiyotiklerin uzaklaştırılması gibi fizyolojik süreçlerde de görev almaktadır (Çavdar ve ark., 2006).

Kandaki glutatyonun tamamına yakını alyuvarların içinde bulunduğu ve indirgeyici özellikte olduğu için alyuvarları oksidatif yıkıma karşı koruduğu bildirilmiştir (Tucker, 1971; Kalaycıoğlu, 1984).

Glutatyon alyuvarlar içinde üç aşamada sentezlenir. Sentezlenme aşamalarındaki herhangi bir genetik bozukluk GSH yetersizliğine sebep olur. (Tucker, 1971; Kalaycıoğlu, 1984).



Hücre membranında bulunan doymamış yağların peroksitler tarafından oksitlenmesiyle, patolojik değişiklikler meydana gelir. Kalp, akciğer, kas, savunma, sindirim sistemi ile ilgili hastalıklar yaşlanma, arteroskleroz, kanser, diabet, romatoit artrit gibi birçok patolojik oluşumlardan serbest radikaller sorumlu tutulmaktadır. Bu patolojik durumlar glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi tarafından önlenirken hücre fonksiyonları tam olarak sürdürülür. GSH-Px aktivitesinin yeterli olması durumunda hücrelerin onkojenik maddelere karşı direnci artar. GSH-Px böbrek, karaciğer ve pankreası nekrotik dejenerasyonlardan korumaktadır. GSH bazı ilaçlar ve karsinojenler gibi çeşitli toksik bileşiklere karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır (Yagi, 1994; Sinclair ve ark., 1990; Janssen ve ark., 1993).

2.5.4. Serüloplazmin

Memeliler ve kanatlıların serum bakırının çok büyük bir kısmı bir α -globulin olan serüloplazmin yapısındadır. Bu protein Curzon ve Vallet'e göre, ilk kez Laurel ve Holmberg tarafından 1948'de domuz ve insan plazmasından ayrılmış ve mavi renginden dolayı serüloplazmin adı verilmiştir (Curzon ve ark., 1960).

Serüloplazmin 130.000 dalton molekül ağırlığa sahip, bakır bağlayabilen yapıya sahip bir glikoproteindir. Son dönemlerde serüloplazmin hakkında yapılan çalışmalarda,

seruloplazminin molekül ağırlığının 124-134 bin arasında olduğu hakkında bulgular elde edildiği dissosiasyon kamçılayıcı etkenler ve seruloplazmin molekülü karşılaştırıldığında molekül ağırlıkları sırasıyla 16.000, 53.000 ve 69.000 olan 3 alt ünitenin (L, H, HL) elde edildiği, N-terminal aminoasit olarak valin ve lizin kapsayan L₂H₂ tetramerinden oluştuğu ileri sürülmektedir (Cederbland, 1979).

Seruloplazmin karaciğerde bulunan paranzim hücrelerinde sentezlenir (Amer ve ark., 1975, Chang ve ark., 1975., Chang ve ark., 1976). Seruloplazminin insanlardaki biyosentezinin, fetuslarda döllenmenin 32. gününde itibaren başladığı bildirilmiştir. Domuzlarda ise bu durum insanlardakinden daha farklıdır ve domuz fötüslerinde seruloplazminin biyosentezi yapılamamaktadır. Ölçülebilir düzeydeki seruloplazmin etkinliği ancak doğumdan 10-15 saat sonra elde edilebilir (Chang ve ark., 1975). Serum seruloplazmin değerleri insanlarda doğumdan itibaren artış göstermeye başlar ve 1-2 yıl sonunda ise bir yetişkindeki seruloplazmin değerine ulaşır (Cederbland, 1979).

Serum seruloplazmin değerleri doğum sonrası olduğu gibi gebelik döneminde de bir artış göstermektedir. Burrows ve Pekala (Burrows ve Pekala, 1971) gebe kadınlarda gebeliğin başlamasının ardından serum seruloplazmin düzeylerinin de gözlemlenebilir şekilde yükseldiğini ve 22. haftada bir tepe noktası oluşturmasının ardından az bir miktar düştüğünü, doğum öncesi dönemde ise yeniden artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir.

Fakat Hankievicz ve Sevecek göre ise serum serüloplazmin miktarının gebeliğin 3. ayında artış göstermeye başladığını, 4. ayda bir tepe noktası oluşturmasının ardından doğuma kadar düşüş gösterdiğini söylemektedirler (Hankievicz ve Sevecek, 1974).

Kirschgessner ve ark.'na göre, serum serüloplazmin etkinliği organizma Cu depolarıyla birbirine çok bağlıdır ve serum serüloplazminin organizmadaki etkinliğinin % 97 oranında kaybolmasıyla vücutta bulunan depo organlarında bakırın tükendiğini gösterir. Aynı araştırmacılar bu esnada serum Cu düzeyindeki azalmanın % 46 civarında elde edildiğini bildirmişlerdir. (Kirschgessner ve ark., 1978). Bakır yetmezliği bulunan sıçanlarda serum serüloplazmin etkinlikleri serum Cu değerlerine göre daha hızlı bir düşme gösterir ve neredeyse saptama yapılamayacak düzeye kadar düşer. Aynı

sıçanlarda bakırın enteral veya parenteral olarak uygulanmasında ise serüloplazmin Cu etkinliklerinde yine serum Cu düzeylerine göre daha hızlı artışı gözlemlenir (Davies ve Wahle, 1978, Malinowska, 1986).

Bakıra karşı antagonist etkili CaCO_3 , Pb (Hemingway ve ark., 1962; Roberts, 1978), Mo, Zn, S (Roberts, 1978), Cd (Ghargariu, 1978) gibi bileşikler serüloplazmin düzeylerinde de azalmalara neden olurlar. Ilari'ye göre, bu olgu belkide Cu'n kimyasal kompleksler halinde bağlanmaya yatkın olması ile açıklanabilir (Ilari, 1975). Amer ve ark., selenyumun oral yolla uygulanmasında serum serüloplazmin düzeyinin hızlı bir şekilde azalışa geçtiği ve bu durumun karaciğerde depo edilen selenyumun serüloplazmin biyosentezinde aksaklık oluşturmasından kaynaklanabileceğini söylemektedirler (Amer ve ark., 1975),.

Doğru ve Nebioğlu da, insanlara 2 g/gün şeklindeki dozlar halinde uygulanan vitamin C'nin uygulamanın ilk ayı sonunda serum serüloplazmin seviyelerini dikkate alınacak düzeyde yükseltirken, 2. ay'ın sonunda 1. ay sonuna göre anlamlı bir azalmaya, kobaylarda ise 360 mg/gün halinde uygulanan vitamin C'nin 1. ve 2. ayın sonunda serüloplazmin düzeylerinde önemsenecek seviyelerde azalışlara neden olduğunu bildirmektedirler (Doğru ve Nebioğlu, 1987). İnsanlarda kronik enfeksiyonlar (Ravin, 1961), stres halleri (Evans ve Wiederenders, 1967), orak hücre anemisi (Butler ve ark., 1978, Ravin, 1961), tüberküloz (Ravin, 1961), karaciğer sirozu, safra kanalı tıkanmaları, karaciğer amiloidi (Ritland ve ark., 1977), doğum kontrol hapları alınması, viral hepatit (Schenker, 1981), akut lösemi, kronik lösemi, Hodkin hastalığı, kemik iliğine enfekte olan lenfo sarkom ve Burkitt's lenfoması (Berkman, 1977) ve yangı (Cederbland, 1979) durumlarında serum ya da plazma serüloplazmin seviyelerinde artış gözlemlenir. Ancak Wilson hastalığı ve Menken's hastalığında ise serüloplazmin seviyesi düşer (Henkin ve Crover, 1978).

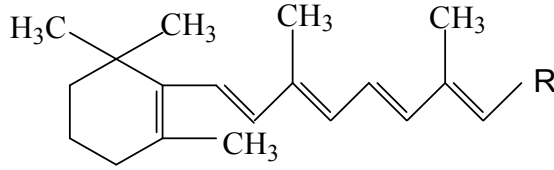
Hücre dışı bir antioksidan olan serüloplazmin süperoksit radikallerini nötralize ederken (Byung, 1994). Aynı zamanda serbest oksijen radikallerini kendisine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici bir etkiye sahiptir (Akkuş, 1995).

2.6. Vitaminler

Vitaminler önemli hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde vücudun eser miktarlarda ihtiyacının olduğu organik bileşiklerdir. Çözünürlüklerine ve metabolizmadaki fonksiyonlarına göre gruplandırılabilirler. Vitaminler çözünürlük durumlarına göre; yağda ve suda çözünenler diye 2 grupta toplanırlar (Champe ve Harvey, 1997).

2.6.1. A vitamini ve β -karoten

Vitamin A, retinol olarak da bilinen bir alkoldür, 11-cis veya all-trans izomerleri halinde başlıca karaciğerde ve özellikle balık karaciğer yağında bulunur (Montgomery ve ark., 1996). 1913 yılında vitamin A' nın besin gruplarıyla vücuda alınan ve yağda eriyen bir vitamin olduğu tespit edilmiştir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).



R = -CH₂-OH = Retinol = Vitamin A₁ alkol

R = -CO -H = Retinal = Vitamin A₁ aldehit

R = -COOH = Retinoik asit = Vitamin A₁ asit

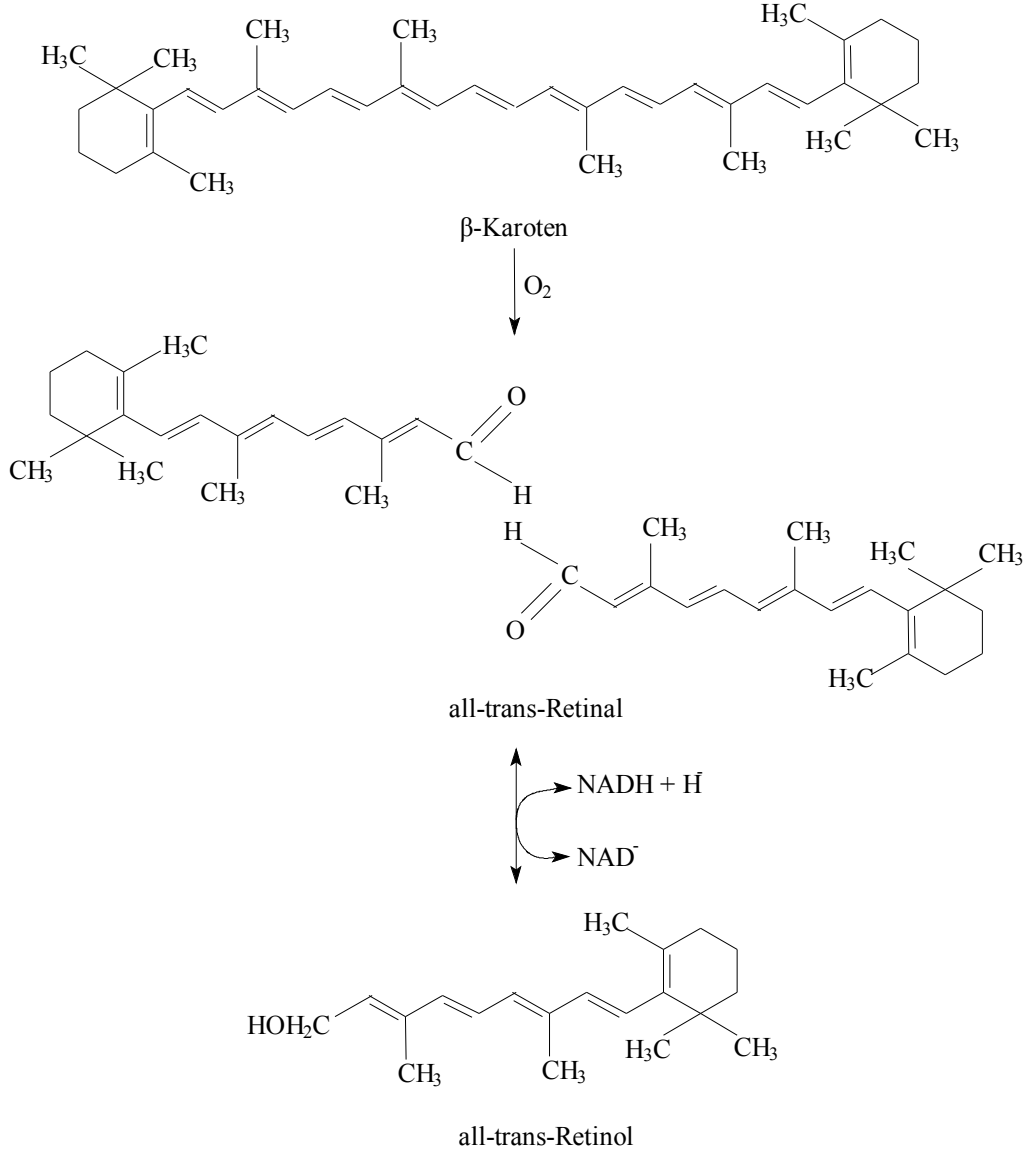
Şekil 8. Vitamin A' nın yapısı (Bayşu ve Çamaş, 1995).

A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -karoten bitki pigmentlerinden olan karotenoid familyasının bir üyesidir. β -karoten'in, singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direk etkileşerek antioksidant vazife gördüğü tespit edilmiştir (Akkuş, 1995).

Vitamin A suda erime özelliği göstermeyen, yağda ve organik çözücülerde eriyen bir maddedir. Yağda eriyen bu vitamin ultraviyole ışıklara ve oksijene karşı duyarlıdır, ancak ısıdan fazla etkilenmez. Sarı kristaller halinde olan vitamin A

karotinlerden meydana gelir. Provitamin adı verilen ve vitamin A' nın ön maddesi olan karotinler β -iyonon halkasına sahiptir. İki ucunda birer β -iyonon halkası bulunduran β -karotin, oksidatif parçalanma ile iki molekül vitamin A verir. Buna karşılık α -karotin ve γ -karotin' den birer molekül vitamin A meydana gelir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Vitamin A bir primer alkol grubuna ve çok sayıda doymamış bağ olan yapıya sahiptir. Bir büyüme vitamini olan vitamin A' nın alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retinoik asit) formları vardır. Vitamin A' nın tabii iki şekli vardır. Bunlar; retinol (A_1) ve 3-dehidroretinol (A_2)'dür. Memeliler aktif vitamin A sentezi yapmazlar ancak provitamin halinde alındıktan sonra aktif şekline dönüşür. Bazı türlerde az miktarlarda karotinoid kaslarda bulunur. Klorofil ihtiva eden bitkilerde, bol miktarda karotinoid vardır. Vitamin A'nın provitamini olan karotinoidler bitkiler tarafından sentez edilir. Vitamin A_1 memeli karaciğerinde, tuzlu su balıklarında yüksek konsantrasyonda bulunur, vitamin A_2 ise tatlı su balıklarında bulunur. Ot, yeşil yonca, süt, kolostum, tereyağı, yumurta sarısı vitamin A yönünden oldukça zengindir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).



Şekil 9. β Karoten'in parçalanması (Montgomery ve ark., 1996).

Parçalanmış β -karoten'den oluşan retinol, retinol-bağlayan protein ile birlikte kanda taşınır. Bu protein, retinol'e bağlı olduğunda kan plazmasında küçük miktarlarda bulunan bir diğer proteine, prealbumin'e bağlanır. Bu protein-protein kompleksinin retinol'u bazı yollarda koruduğu düşünülmektedir. Retinol, retina tarafından plazma bağlayıcı proteinden ayrılır, tüm-trans-retinol aldehit formu olan tüm-trans-retinal'e ve sonra retinal izomeraz enzimi ile izomeri 11-cis-retinal'e dönüştürülür (Montgomery ve ark., 1996).

Vitamin A ve β -karoten lenfoid organların hücresele fonksiyonları için önem taşır. Bu vitaminler mitojen tarafından uyarılan lenfosit proliferasyonunu, hücresele sitotoksisiteyi, transport reddini ve doğal öldürücü hücre aktivitesini arttıırlar. Vitamin A, kortikosteroidlerin immun sistem üzerine gösterdikleri immunosupressif etkiyi ortadan kaldırarak dolaylı yoldan immunstimülatör etki gösterir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Görme işleminde, retinanın fotoreseptör hücreleri olan, rodlar ve konlar görev yapar. Rodlar, siyah-beyaz görüşü sağlarken, konlar, renkli görüşü sağlar. Bu hücrelerin her ikisi de görülebilir pigmentlerin oluşumu için A vitamini gereksinirler. Opsin proteini, 11-cis-retinal ile serbest amino grubuyla yaptığı schiff bazı aracılığıyla birleşir ve görme pigmenti rodopsin oluşur. Rodopsin, ışığı absorbe ettiğinde, 11-cis-retinal' e çevrilir. İzomerizasyon, opsin proteinindeki konformasyonel değişikle ilgilidir. Bu olay, sinyali sinir uyarısına çeviren G protein olarak bilinen heterotrimerik guanin trifosfat-bağlayan proteini aktive eder. Ardından opsinden all-trans-retinal ayrılır ve aldehit grubunun indirgenmesiyle primer alkolü, all-trans-retinol oluşur. Retinol dolaşıma döner ve karaciğerde depolanır. İhtiyaç olduğunda, retinol tekrar dolaşıma girer ve retina tarafından all-trans retinal' e ardından izomeri 11-cis-retinal' e dönüştürölmek için alınır. 11-cis-retinal, opsin ile rodopsin' i tekrar oluşturmak için birleştiğinde siklus tamamlanır (Montgomery ve ark., 1996).

Renkli görme; hem rod hem de kon hücrelerinde benzer fotokimyasal olaylar sonucu gerçekleşir. Ancak, her bir kon hücresi üç farklı renge duyarlı pigmentten, mavi (430 nm), yeşil (540 nm) ve kırmızı (575 nm)' dan sadece birine sahiptir. Üç pigment de aynı 11-cis-retinal parçasını içerir ama opsinleri farklıdır. Her bir pigment farklı maksimum absorpsiyon dalga boyuna sahip olduğu için fotokimyasal reaksiyonu, uyarıcı ışığın üç primer renk bileşeninden sadece birine karşılık verir. Bir kez aktivasyon olunca, aynı rodlardaki rodopsin ile olan şekilde görme siklusu devam eder (Montgomery ve ark., 1996).

A vitamini replasmanı; fotokimyasal olayda A vitamininin kullanımından dolayı, vitaminin sürekli diyetle karşılanması gereklidir. Eksiklik, A vitamininin düşük kan düzeyleri ile sonuçlanır ve rodopsinin ışığa maruz kaldıktan sonra yenilenmesi için

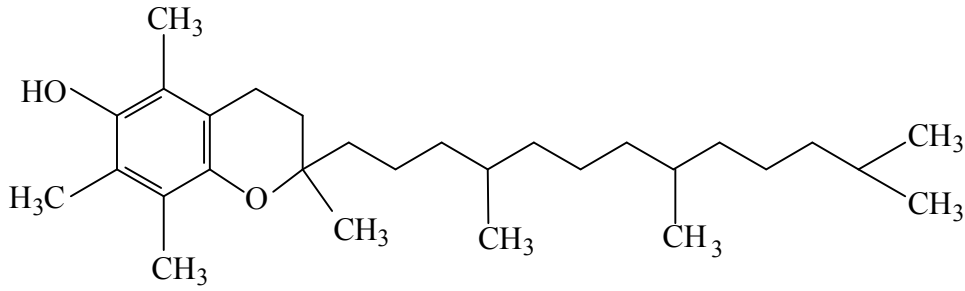
gereken zaman uzar. Karanlığa uyum olarak adlandırılan bu süreç, dokuların A vitamin içeriği düşük olursa, yavaşlar. Vitamin A karaciğerde nispeten büyük miktarda (0,2–2,0 µmol/g karaciğer) depolanmıştır, klinik problemlere yol açacak şiddette eksikliği, en az bir kaç ay gibi çok uzun süreler devam etmezse gözlenmez (Montgomery ve ark., 1996).

Vitamin A yetersizliğinde, büyüme, gelişme, görme ve epitel hücrelerin farklılaşmasında eksiklikler söz konusudur. Vitamin A yetersizliği kanser riskini artırır. Böbrek bozuklukları, östrus siklusu düzensizlikleri, plasentanın gelişmemesi ve üreme bozuklukları, fetal rezorbsiyon ve kongenital bozukluklar vitamin A eksikliğinde görülen bozukluklardır. Retinadaki dejeneratif bozukluğu takiben görülen ilk semptom karanlığa adapte olmada yetersizlik ve gece körlüğüdür. Bunu takiben, gözlerde kseroftalmi ve göz konjunktivalarında kurumalar ortaya çıkar. Bu bozukluklar vitamin A ilavesiyle düzelmez. Daha ciddi olarak görülen bir bozukluk da korneanın keratinleşmesidir. Bu bozuklukların ardından körlük ortaya çıkar. Bağışıklık sisteminin vitamin A yetersizliğine bağlı olarak bozulması ve direncin azalması hastalıkların kolayca ortaya çıkmasına sebep olur. Vitamin A'nın fazla alınması durumunda ilk görülen semptomlar kemiklerdeki lezyonlardır. Uygun olmayan vitamin A uygulamalarında ya da fazlalığında hipervitaminozis olayı görülür. Birçok hayvan için günlük ortalama vitamin A ihtiyacı kilogram vücut ağırlığı için 100–200 IU'dur (IU/kg/gün). Yetişkin insanlarda günlük vitamin A ihtiyacı 1000 mg'dır. Çeşitli hayvanlarda ise aldıkları besinlerin kuru maddesinde 300–10000 IU vitamin A bulunmalıdır. 1 IU vitamin A 0,3 mg vitamin A'ya denktir. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde bu miktarlar daha da artar (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

2.6.2. E vitamini

Vitamin E ilk olarak 1921 yılında bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda ise tanımlanarak saflaştırılmıştır. Bitkisel yağlardan ve buğday embriyosundan elde edilen vitamin E'ye tokoferoller de denir. Tokoferol yunanca bir kelimedir. Vitamin E etkisi gösteren ve bitkilerde sentezlenen 8 tane doğal tokoferol mevcuttur (α , β , γ , δ , ζ_1 , ζ_2 , ϵ , η). Bu tokoferoller tokol çekirdeğinden türerler. Tokoferollerdeki farklılık tokol

çekirdeğinin değişik yerlerine metil grubunun bağlanmasından kaynaklanır. Yan zincirlerinde doymamış bağlar bulunmaktadır. Tabiatta en fazla bulunanı α tokoferoldür. Bundan dolayı tokoferollerin etkileri de farklıdır. Bu vitamin çoğunlukla yağ dokusunda olmak üzere bütün dokularda depolanır. Vitamin E, karaciğerde depolanmaz ve taşınması için ayrıca özel bir proteine gerek yoktur. Tokoferoller, sarımsı renkte yağlar olup suda erimezler ve oksitlenmeye karşı duyarlıdırlar (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).



Şekil 10. α -Tokoferol (5,7,8- trimetil tokol)' ün kimyasal yapısı (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Oral alınan tokoferol genellikle iyi absorbe edilir. Yağlar ve safra tuzları diğer yağda eriyen vitaminlerde olduğu gibi vitamin E' nin absorpsiyonunu kolaylaştırır. Tokoferoller ince barsakta safranin yardımıyla emülsiyon haline gelir ve sonra absorbe olurlar. Maksimum absorpsiyon vitamin E sindirim sistemine alındıktan birkaç saat sonra görülür. Bozulmuş yağlar vitamin E' yi oksidasyona uğratarak bozulmasına neden olur. Mineral yağlar ise bu vitaminin absorpsiyonunu engeller. Vitamin E plazmada β -lipoproteinlere bağlı olarak taşınır. Tokoferol safra ile nispeten küçük miktarlarda atılır. Yüksek dozda tokoferol verildikten sonra insan idrarında metabolitleri 2-(3-hidroksi-3-metil-5-karboksi pentil)-3.5.6-trimetil hidrokinon ve tokoferolün gama laktonu izole edilmiştir (Karagül ve ark., 2000).

Vitamin E karaciğer ve yağ dokularında depo edilir. Depolama miktarı yaşa ve cinsiyete göre değişir. Yaş ile depolama kapasitesi artar. Ayrıca dişi hayvanların birçok organlarının erkeklerle göre daha yüksek miktarda vitamin içerdiği bulunmuştur. Bütün hayvanlarda vitamin E miktarının hipofizde, adrenal bezlerde ve uterusu yüksek olduğu

görülmüştür. Vitamin E, vitamin A' nın tersine plasentada da depo edilir. Ancak fötüse transferi çok sınırlı olup yeterli değildir. Hücre içerisinde ise tokoferol mitokondri, mikrozom ve lizozomlarda konsantre olur (Karagül ve ark., 2000).

Diğer vitaminlerden farklı olarak tokoferol görevini tamamladıktan sonra yeniden sisteme dahil olmadığından hücredeki biyolojik rolünü sürdürmek için sürekli olarak yenilenmelidir. Tokoferolün antioksidant etkisi özellikle yüksek oksijen konsantrasyonlarında tesirlidir ve bundan dolayı yüksek oksijen basıncına maruz kalan lipid yapılarında, mesela eritrosit membranlarında solunum sistemi membranlarında yoğunlaşmışlardır (Kesseb ve Hamliri, 1986).

Vitamin E' nin öncelikle en önemli görevi antioksidant etkiye sahip olmasıdır. Membranlar içinde bulunan doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesini önleyen vitamin E, membranlarda meydana gelebilecek yıkımlanmayı önlemektedir. Membranda bulunan fosfolipidlerin doymamış yağ asitleri bölümü, flavoprotein oksidaz tarafından oluşturulan hidrojen peroksit üretimiyle oksitlenir. Evcil veya deney hayvanlarında öncelikle ortaya çıkan bozukluklar, embriyo, böbrek, karaciğer, pankreas, yumuşak doku ve iskelet kaslarında görülür. Oksidasyon esnasında açığa çıkan süperoksit, diğer radikaller ve peroksit, membran enzimleri sitokrom P450 oksidaz ve ksantin oksidaz tarafından katalizlenir ve diğer proteinlerle serbest radikalleri oluştururlar. Bu serbest radikaller daha sonra mitokondriyel, mikrozomal ve hücre membranları fosfolipidlerinin doymamış yağ asitlerini okside ederek bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

E vitamini, oksijene duyarlı bir vitamin olan A vitaminin parçalanmasını önleyerek vücudun A vitamin ihtiyacının daha yüksek bir düzeyde karşılanmasını sağlar (Karagül ve ark., 2000, Ersoy ve Bayşu, 1986).

Tokoferol hem erkeklerde hem de dişilerde üreme için gereklidir. Aksi halde germinal epitellerde tedavisi olanaksız bir dejenerasyon ortaya çıkar. Dişiler gebe kalsa bile embriyo ölür ve rezorbe edilir (Karagül ve ark., 2000, Ersoy ve Bayşu, 1986).

E vitamini bitkisel yağlarda bol miktarda bulunmaktadır. Karaciğer, yumurta, süt ve süt ürünleri vitamin E' nin bol bulunduğu besin öğeleridir. Bu besinlerin yetersiz alınması halinde noksanlık belirtileri ortaya çıkar. Doymamış yağ asitlerinin gıdalarla fazla alınması vitamin E ihtiyacını arttırır. Yağda eriyen bir vitamin olduğu için lipit emilim bozukluklarında vitamin noksanlığı ortaya çıkabilir. Noksanlık durumunda eritrositlerin peroksidasyona duyarlılığı artmakta ve bu nedenle anormal hücre membranı oluşmaktadır (Mert ve ark., 1999).

Lipit sindiriminin, absorpsiyonunun veya transportunun etkilendiği herhangi bir durumda vitamin E yetersizliği oluşabilir. Kolestatik karaciğer hastalıkları ve sistik fibrosis vitamin E yetersizliği ile sonuçlanan en genel kronik malabsorpsiyon sendromlarıdır ve serum vitamin E seviyesi şiddetli yağ malabsorpsiyonu nedeniyle abetalipoproteinemiye sahip hastalarda sık sık belirlenmemektedir (Moslen, 1994).

Uzun süreli vitamin E yetersizliğinde progresiv nörolojik sendrom belirlenmiştir. Böylece vitamin E' nin sinir sisteminin ve iskelet kaslarının fonksiyonunu sürdürmesi ve optimal gelişiminde ne kadar önemli olduğu belirlenmiş olmaktadır. Araştırmalar göstermiştir ki kuvvetli vitamin yetersizliği olan hastalarda vitamin E gereksinimi diğer endojen ve eksojen antioksidantlar tarafından karşılanamamaktadır. Vitamin E yetersizliği sonucu oluşan nörolojik disfonksiyon çocukluk döneminde tedavi edilebilir. Vitamin E yetersizliği aynı zamanda prematüre doğumlara neden olabilir. Bunların yanında çalışmalar göstermiştir ki uygun serum vitamin E seviyesini, vitamin E takviyesi ile başarmak mümkündür (Pecker ve Landvik, 1990).

Antrasiklinlere bağlı oluşan kardiyotoksisiteden serbest radikallerin üretilmesi mekanizması sorumlu tutulan muhtemel bir mekanizmadır. Yapılan çalışmalarda antioksidan alfa-tokoferolün tümör cevabını bozmaksızın kalpte lipid peroksidasyonu azalttığı ve kardiyotoksisiteyi düşürdüğü gösterilmiştir (Tesoriere ve ark., 1994).

Serbest radikallerin plazma lipitlerine zararını ve plazma antioksidanlarının koruyucu etkisini görmek için yapılan bir çalışmada taze insan plazması alınarak 37 °C'de inkübe edilmiş ve üzerine suda çözünebilir bir radikal başlatıcı olan AAPH (2.2'-

Azobis (2-amidopropan) hidroklorit) eklenmiş ve 50 dk boyunca antioksidanların lipit peroksidasyonuna karşı etkileri incelenmiş ve antioksidanların etkileri bakımından şu sıra elde edilmiştir; askorbat > bilirubin > urat > α -tokoferol (Frei ve ark., 1988)

En son kanıtlar CoQ₁₀' nin tokoferol (Lass and Sohal, 2000) ve askorbatı (Crane, 2001) geri dönüştürebildiğini bu şekilde α -tokoferol' ün prooksidant etkisini önleyebildiği (Thomas, 1995) belirlenmiştir.

2.7. Biyokimyasal Parametreler

2.7.1. Albümin

Albumin insan plazmasının ana proteindir ve kanda çok bulunan tiollerden biridir (Bergmark ve ark., 1993). Albumin total plazma proteinin %60 kadarını kapsar. Albuminin %40 kadarı plazmada, geri kalanın %60'ı ekstrasellüler sıvıda mevcuttur. Karaciğerde günde 12g kadar albumin üretilir, bu miktar karaciğerde sentezlenen total proteinin %25'ini, salgılanan tüm proteinin de yarısını oluşturur. Albumin bir preprotein olarak sentezlenir. Olgun insan albumini 585 aminoasidlik bir polipeptit zincirinden ibarettir ve 17 disülfid köprüsü içermektedir. Proteazların uygulanması ile albumin farklı fonksiyonlara sahip 3 bölgeye bölünebilir. Nispeten düşük moleküler ağırlığı ve yüksek konsantrasyonundan ötürü albuminin insan plazmasındaki ozmatik basıncın %75-80'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Albuminin önemli olan diğer bir işlevi muhtelif ligantları bağlamasıdır. Bunlar serbest yağ asitleri (FFA), kalsiyum, bazı steroid hormonlar, bilirubin ve plazma triptofanın bir kısmını kapsamaktadır. İlave olarak albumin plazma bakırının yaklaşık %10'unu bağlar, kalanı seruloplazmine bağlıdır. Sulfonamidler, penisilin G, dikumarol ve aspirin dâhil muhtelif ilaçlar da albumine bağlı bulunurlar (Keskin, 2007).

Molekül ağırlığı 66kDa olan serum albümin konsantrasyonu erişkinlerde 3,5–5,3 g/dL arasında değişmektedir. Albümin bir protein deposu gibi davranarak karaciğerin protein sentezi aktivitesini desteklemektedir. Ayrıca albümin birçok organik ve inorganik molekül için taşıyıcı görevi yapmaktadır. Kalsiyum ve magnezyum

iyonlarının önemli bir bölümü albümine bağlı olarak dolaşımında bulunduğu için albümin konsantrasyonu azalması plazma kalsiyum ve magnezyum iyon düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır (Onat ve ark., 2002).

Reaktif oksijen radikallerinin kontrolundan sorumlu başlıca üç temel enzim mevcuttur; süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz (Krinsky, 1992). Major non-enzimatik savunma ise albumin, ürik asid, bilirubin, sistein, glutatyon, beta-karoten, dihidrolipoat, ubikinon, seruloplazmin, transferrin, çinko, manganez, selenyum, A vitamini, C vitamini ve E vitamini ile sağlanır (Frei ve ark., 1988; Stocks ve ark., 1974). Bunlar arasında en önemlilerinden biri plazma albüminidir (Şahin, 2006; Halliwell, 1988).

2.7.2. Globulin

Serum albumin, karaciğerde sentezlenir ve total proteinlerin % 50–60 kadarını oluşturur. Molekül ağırlığı 69000 daltondur. Elektroforezde pH 4–9.5 arasında iki serbest alt gruba ayrılır. Renksiz, şekilsiz ve yumurta akı albuminine çok yakın bir maddedir. Serum albuminin önemli işlevleri vardır; bilirubin, uzun zincirli yağ asitleri, T₃, T₄, kortizol, aldosteron, Ca⁺², Cu⁺² ve bazı ilaçları taşır. Endojen aminoasit deposu olarak görev görür. Plazma onkotik basıncının devamlılığını sağlar. Kanın viskozitesini etkiler. Serum albumin düzeyinin normal sınırlardan düşük olması *hipoalbuminemi* olarak tanımlanır. Serum albumin düzeyi 2,0 g/ dl'nin altına düştüğünde ödem gelişir (Anonim, 2004).

α₁-Globulin

α₁-globulin fraksiyonunun önemli proteinleri; α₁-antitripsin, α₁-antikimotripsin, α₁-asit glikoprotein (orosomukoid), α-fetoprotein (AFP)'dir.

α₁-antitripsin; karaciğer parankim hücreleri, mononükleer seri hücreler ve alveoler makrofajlarda sentezlenir. Nadir olarak görülen kalıtsal α₁-antitripsin eksikliği, klinik olarak amfizem ve neonatal kolestatik sarılık ile karakterizedir. Alfa fetoprotein (AFP), fötusun ana proteinidir, karaciğerde sentezlenir. Hepatosellüler

karsinom ve diğ er karaciğ er hastalıklarında, gebelikte, testis ve ovaryum kanserlerinde, mide kanserinde serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyi artar (Anonim, 2004).

α_2 -Globulin

α_1 ve α_2 -globulinler arasında göç eden başlıca serum proteinleri, tiroksin bağlayan globulin ve seruloplazmindir. α_2 -globulin fraksiyonunun önemli proteinleri α_2 -makroglobulin ve haptoglobindir. Tiroksin bağlayan globulin, bir glikoproteindir; tiroid hormonları olan T₃ ve T₄ için temel taşıyıcıdır. Seruloplazmin, daha çok α_2 -globulin fraksiyonunda gözlenen, % 10 civarında karbonhidrat içeren bir bakırlı proteindir. Wilson hastalığında ve malnütrisyonunda serum seruloplazmin düzeyi azalır. α_2 -makroglobulin, α_2 -globulin fraksiyonunun büyük çoğunluğunu oluşturur. α_2 -makroglobulin, plazmanın en önemli proteaz inhibitörlerinden biridir. Haptogloblin, karaciğ erde sentezlenen ve eritrosit dışındaki serbest hemoglobini bağlayan plazma glikoproteindir (Anonim, 2004).

β -Globulin

β -globulin fraksiyonunun önemli proteinleri, hemopeksin ve transferrin (siderofilin)'dir (Batmaz, 1988). Transferinin molekül ağırlığı 88000 dalton olup, demirin transportunu sağlar. β_2 mikroglobulin bütün çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur ve buradan özellikle lenfosit ve tümör hücrelerinden kana bolca geçer. Bu yüzden B-lenfositleri ile ilgili kanserlerin teşhisinde faydalıdır. Böbrek nakli yapılan kişilerde fonksiyon testi olarak kullanılabilir. Hemopeksinin molekül ağırlığı 57000 olup yüksek miktarda tirozin ve triptofan ihtiva eder. Spesifik görevi, her molekülün bir hem bağlamasıdır (Mehmetoğlu, 2002).

γ -Globulin

γ -globulin fraksiyonunun önemli proteinleri; immunoglobulinler (antikorlar), sistem proteini ve C-reaktif protein (CRP)'dir (Mehmetoğlu, 2002).

2.7.3. ALT (Alanin Amino Transferaz)

Enzim sitozolik olup, kedi ve köpeklerde karaciğer spesifik enzim olarak tanısal değerdedir. Alanin amino transferaz enzimi 0-4°C arasında birkaç gün dayanıklıdır. Hepatoselüler permeabilitede değişikliklerle serum ALT seviyesi artar. Serum ALT artışı hepatositte enzim indüksiyonu sonucu olabilir. Glikokortikoidler hepatik ALT' de glikoneojenik aktivite sonucu artışa neden olur (Karagül ve ark., 2000).

Alanin amino transferaz seviyesi karaciğer hasarları ve Hepatit C virüsü enfeksiyonunun da markırı olarak görev yapar (Aach ve ark., 1981; Alter ve ark., 1981). Bu sitozolik enzimin fonksiyonları karbonhidrat ve lipit metabolizmaları için önemli transaminasyon reaksiyonlarıdır (Sherman, 1991). Hepatik hasarlarda karaciğerden çıkarak serumda seviyesi yükselir, bu şekilde hepatosellüler hasarların indikatörü olarak görev yapar (Segal ve ark., 1962; Sherman, 1991). Bununla birlikte hepatik hasarın belirlenmesinde ALT seviyesi çok hassas değildir. Genellikle ALT serum seviyesi hepatik hasarla ilişkili oranda yüksek değildir (Pradat ve ark., 2002). Hepatit C virüsü ile enfekte olmuş hastaların %20'sinde histolojik hasar biyopsisinde ALT seviyeleri normal çıkmıştır (Alter ve ark., 1992).

2.7.4. Bilirubin

Biliverdinin redüklenmesi ile oluşur. Bilirubin plazmada hafifçe çözünür ve bu nedenle albumine kovalent olmayan bağlarla bağlanarak karaciğere taşınır (Champe ve Harvey, 1997). Bilirubin oluşumundaki artışa veya vücuttan atılımındaki azalmaya bağlı olarak serum bilirubin düzeyinin % 2- 2,5 mg değerini aşması sonucu bilirubin dokulara yayılmakta ve sarılık görülmektedir. İnsanlarda günde 250-300 mg kadar oluşan bilirubin %80-85 kadarı retiküloendotelial sistemde parçalanan yaşlı eritrositlerden oluşmaktadır (Onat ve ark., 2002).

Kanda bilirubin, karaciğerin atabileceğinden fazla oluşması durumunda, hasara uğramış karaciğerin normal düzeydeki bilirübini atamaması, karaciğerin dışı açılan kanallarının tıkanması gibi durumlarda artar (Mehmetoğlu ve ark., 2004).

Ürik asit, bilirubin gibi maddeler metabolik son ürünlerdir ve aynı zamanda önemli fizyolojik antioksidanlardır. Bu maddelerin koruyucu fonksiyonları bulunabilir (Ames ve ark., 1981; Stocker ve ark., 1987a; DeLange ve Glazer, 1989). Örneğin insanda albumin bağlı bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerini oksidasyona karşı koruyabilir (Stocker ve ark., 1987b). Bu etkisi ile insan kan plazmasında bulunan önemli bir antioksidandır (Frei ve ark., 1988).

2.7.5. Glukoz

Günlük besinler arasında genellikle en fazla yeri karbonhidratlar tutar. Karbonhidratların başlıca fonksiyonu, oksitlenerek diğer metabolik olaylarda yakıt görevi yapmalarıdır. Ayrıca karbonhidratların önemli bir kısmı yağa dönüşür; depolanır veya lipit metabolizmasına girerler. Karbonhidratların insan metabolizmasında başlıca temsilcisi glukozdur. Sindirim olayı sırasında özellikle glukoz, fruktoz ve galaktoz meydana gelir. Fruktoz ve galaktoz, karaciğerde glukozla çevrilir. Glukoz beyin ve diğer hayati organların ana enerji kaynağıdır ve insan vücudunda en fazla bulunan endojen karbonhidrattır (Kalhan ve Kılıç, 1999).

Kan glukoz seviyesi glukoz metabolizması ile ilgili bütün metabolik yolların (glikoliz, glikojenoliz, glukojenez, glukoneogenez, pentoz fosfat yolu vs) koordineli çalışması ve kontrolü ile ayarlanır. Kan şeker seviyesi karaciğer ve hormonlar tarafından ayarlanır. Kısa süreli ayarlamalar karaciğer tarafından sağlanır (Mehmetoğlu ve ark., 2004). Yüksek seviyedeki glukoz, proteinlerde ve deneysel hiperglisemi türlerinde meydana gelen lipit peroksidasyonunda kalıcı kimyasal değişikliklere sebep olabilir. (Wolff ve Dean, 1987; Jain ve Lim, 2001)

2.7.6. Total protein

Proteinler, bütün canlı organizmaların temel yapı molekülleridir. Canlıların büyümeleri, üremeleri, kalıtım özelliklerinin bir nesilden diğer bir nesile taşınması protein ihtiva eden maddeler aracılığı ile olmaktadır. Bundan başka, canlı organizmadaki metabolizma olaylarını katalize eden enzimler, biyolojik etki gösteren hormonların bir kısmı ve canlı varlıkları bazı hastalıklara karşı koruyan antikorlar gibi

önemli maddelerde protein yapısındadırlar. Proteinler genel olarak % 50-55 karbon, % 20-25 oksijen, % 15-17 azot, % 5-7 hidrojen ve % 0.4-0.5 kadar kükürt elementleri ihtiva ederler. Bazı proteinlerde bu elementlerden başka fosfor, demir ve bakır gibi metallerde bulunur (Mert ve ark., 1999).

Serumda erişkin bir şahıs için total protein değeri 6,0–8,0 mg/dl arasındadır. Serum protein değerlerini değiştiren iki sebep vardır; plazma suyunun hacminin değişmesi ve protein fraksiyonlarından herhangi birinin veya bir kaçının miktarındaki değişmelerdir (Adam, 2000).

Proteinler, organizmada organizmanın temel taşıını teşkil etmeleri, kolloid ve ozmotik basıncın düzenlenmesi, biyokimyasal reaksiyonlarda katalizör görevi üstlenmeleri (enzimler), asit-baz dengesinde tampon görevi, metabolik olayların düzenlenmesi (hormonlar), kanın pıhtılaşma mekanizmasını düzenlemeleri, besin maddelerinin kan yoluyla taşınmaları gibi önemli görevlere sahiptirler (Phillips ve ark., 1955; Lehninger ve ark., 1993). Plazmadaki en küçük protein albumin olup, molekül ağırlığı 69000, α - globulinler 200.000-300.000, β - globulinler 150.000-350.000, γ -globulinler 150.000-300.000 ve fibrinojenlerin 400.000 daltondur. Hayvanların besinsel durumları plazma protein sentezi üzerine önemli etki yapar. Protein eksikliği en çok albumin ve globulin üzerine etki ederken çok aşırı düşme durumlarında ödem ve enfeksiyon etkenlerine dirençte azalma görülür (Aras ve Erşen, 1975; Murray ve ark., 1996).

2.7.7. Kreatin

Kreatin karaciğer böbrek ve pankreasta sentezlenir ve kan yoluyla kas ve beyin gibi organlara taşınır, fosforillenir ve fosfokreatin şeklini alır. Fosfokreatin yüksek enerjili bir bileşiktir. Kreatinfosfatın ve kreatinin molekül içi değişimi bu bileşiklerinin kas derişiminin metabolik yolunun bir özelliğidir. Kaslardaki kreatin'nin bir kısmı anhidrat formu olan kreatinine dönüşür. Bu oran günde %1-2 civarlarındadır. Endojenik kreatinin üretim oranı kas kütlesiyle yaş ve cinsiyetle doğrudan orantılıdır. Erkeklerde idrarla atılan kreatinin miktarı 1,5g/dl iken kadınlarda bu oran 1,2g / dl dir. (Tietz, 1995)

Vücuttaki kreatinin %95'i iskelet kaslarında tutulur (Balsom ve ark., 1994; Jacobs, 1999; Mark ve Juhn, 1999; Maughan, 1995) geri kalan kısmın çoğunluğu kalpte, beyinde ve testislerde bulunur (Balsom ve ark., 1994; Mark ve Juhn, 1999). Küçük bir miktar kreatin de kan plazmasında bulunur. Kreatin vücutta iki şekilde bulunur, üçte ikisi kreatin fosfat (PCr veya fosfokreatin) olarak ve geri kalan üçte biri serbest kreatin olarak bulunur (Mark ve Juhn, 1999; Maughan, 1995). Serbest kreatin ve PCr birlikte toplam kreatin havuzunu oluşturur (Jacobs, 1999).

2.7.8. Amilazlar

Amilazlar glikojen ve nişasta gibi polisakkaritlerdeki α -1,4 glikozidik bağları parçalayıp onları monosakkaritlere indirgeyen enzimlerdir (Berkkan, 1982).

IUB komisyonu tarafından belirlenen sınıflandırma sistemine göre hidrolazların glikozil bileşiklerine etki eden enzimler grubunda yer alan amilazların alfa (α), beta (β) ve gama (γ) amilaz olmak üzere üç farklı türü bulunmaktadır. Bu komisyonun belirlediği kurallara göre α -amilaz α -1,4-D glukon glukonohidrolaz (E. C. 3.2.1.1) , β -amilaz α -1,4-D glukon maltohidrolaz (E. C. 3.2.1.2), γ -amilaz ise α -1,4-D glukon glukohidrolaz (E. C. 3.2.1.3) olarak isimlendirilmiştir (Berkkan, 1982).

İnsanlarda pankreasta ve tükürük başta olmak üzere plazma, ter, idrar, semen, süt, gözyaşı gibi sıvılarda, ovaryum, testis, düz kaslar ve akciğerler gibi doku ve organlarda α -amilaz aktivitesi saptandığı bildirilmektedir (Tietz, 1995). Domuz sıçan kobay, kanatlı, maymun ve bunlardan başka birçok hayvanda pankreas ve tükürükte α -amilaz bulunmasına rağmen at, kedi, köpek (Matur, 1999), ve ruminantların (Bölükbaşı, 1989) tükürüğünde enzimin olmadığı belirtilmektedir.

Glukoz aminaz ya da aminoglukozidaz olarak isimlendirilen (E. C. 3.2.1.3), γ -amilazın sıçan, tavşan, güvercin, maymun, civciv gibi memeli ve kanatlı türlerinin bağırsaklarında (Sivikami ve Radhakrishnan, 1975), *Aspergillus*, *Rhizopus* ile *Clostridium acetebutylicum* gibi mikroorganizmaların yapısında bulunduğu bildirilmiştir (Berkkan, 1982).

α -amilaz bir metalloenzim olduğu için aktivite gösterebilmesi için özellikle Ca^{+2} ,ye ihtiyacı vardır. Kalsiyumdan başka Cl^- , Br^- , nitrat ya da H_2PO_4 gibi anyonların olması da gereklidir. Cl^- , Br^- 'un amilaz için en iyi aktivatörler olduğu bildirilmektedir (Tietz, 1995).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmanın canlı materyalini 180–200 gr canlı ağırlığa sahip Wistar –Albino ırkı ratlardan oluşturmaktadır. Ratlar Fırat Üniversitesi (FÜTDAM) Veteriner Araştırma Enstitüsü Viroloji bölümünden temin edildi. Ratlar denemeye alınmadan önce ortama adaptasyonları için on gün süreyle bekletildiler. Ratlar deneme öncesi adaptasyon süresinde ve deneme süresi içerisinde adlibitum beslenmeye tabi tutuldular ve önlerinde sürekli içme suyu bulunduruldu. Ratların beslenmeleri özel rat besi yemi ile yapıldı.

3.1.1. Kullanılan alet ve malzemeler

Spektrofotometre, Boeco S–22 UV/Vis,
Otomatik Su Isıtıcısı, Boehringer-Mannheim Precitherm PFV,
Soğutmalı Santrifuj, Heraeus Sepatech Minifuge RF,
Vorteks, MS2 Minishaker,
Hassas Terazı, Bosch S 2000,
Sıcak Su Banyosu, BM 101 Nüve,
Otomatik Pipet, Socorex Micropipette ,
Otomatik Pipet, Socorex Macropipette,
Derin Dondurucu, Uğur,
Watman Süzgeç Kâğıdı No.42,
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Agilent 1100 serisi, Germany),
HPLC kolonu (C–18, 250x4,6 mm, Ace, Scotland),
HPLC enjektörü (Hamilton, 50 µl).
Millipore vakum pompası
Azot gazı tankı
Serum saklama tüpleri
Plastik santrüfuj tüpleri

3.1.2. Kimyasal maddeler

Redükte glutatyon (GSH) Boehringer-Mannheim,
Metafosforik asit (HPO_3)Sigma,
Tiyobarbitürük asit (TBA) Sigma,
5-5'-Ditiobis (2-nitrobenzoik asit)(DTNB) Sigma,
2,6-ditert-butyl-4-methylophenol (BHT) Sigma,
Triklor asetik asit (TCA) Merck,
Sodyum klorür (NaCl) Merck,
Sodyum hidroksit (NaOH), Merck,
Etilen daimin tetra asetik asit (EDTA), Merck,
Hidroklorik asit (HCl) (%37) Merck,
Kloroform (CHCl_3)Merck,
Bakır sülfat (CuSO_4)Merck.
Retinol standardı Sigma,
 α - tokoferol standardı Sigma,
Etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) Merck,
Metanol (CH_3OH) (HPLC Grade) Merck,
n-Hekzan (C_6H_{14}) Merck,

3.2. Yöntem

Hayvan gruplarının oluşturulması

Ratların hem altı aylıkları hemde dokuz aylıkları dört ayrı gruba ayrıldı.

Altı aylık olan ratların gruplara bölünmesi;

- I. Grup: Doksorubisin Grubu (A) (DXR); 10 adet rattan oluşan gruba doksorubisin 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez olmak üzere 6 hafta süreyle uygulandı.(Keung ve ark., 1991; Anonim, 2009a).

- II. Grup: Doksorubisin ve CoQ₁₀ Grubu (B) (DXR+CoQ₁₀); 10 adet rattan oluşan gruba doksorubisin 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez 6 hafta süreyle uygulandı. CoQ₁₀ ise 4 mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal olarak 6 hafta süreyle hergün uygulandı.
- III. Grup: CoQ₁₀ Grubu (C) (CoQ₁₀); 10 adet rattan oluşan gruba CoQ₁₀ 4mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal olarak 6 hafta süreyle hergün uygulandı (Rowland, 1998).
- IV. Grup: Doksorubisin ve Vitamin E Grubu (D) (DXR+Vit E); 10 adet rattan oluşan gruba doksorubisin 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez 6 hafta süreyle uygulandı. Vitamin E ise 10 mg/kg/subkutan/haftada iki kez 6 hafta süreyle uygulandı.

Dokuz aylık ratların gruplara ayrılması;

- I. Grup: Doksorubisin Grubu (E) (DXR); 10 adet rattan oluşan gruba doksorubisin 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez 6 hafta süreyle uygulandı.
- II. Grup: Doksorubisin ve CoQ₁₀ Grubu (F) (DXR+CoQ₁₀); 10 adet rattan oluşan gruba doksorubisin 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez 6 hafta süreyle uygulandı. CoQ₁₀ ise 4mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal olarak 6 hafta süreyle hergün uygulandı.
- III. Grup: CoQ₁₀ Grubu (G) (CoQ₁₀); 10 adet rattan oluşan gruba CoQ₁₀ 4mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal olarak 6 hafta süreyle hergün uygulandı.
- IV. Grup: Doksorubisin ve Vitamin E Grubu (H) (DXR+Vit E); 10 adet rattan oluşan gruba doksorubisin 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez 6 hafta süreyle uygulandı. Vitamin E ise 10 mg/kg/subkutan/haftada iki kez 6 hafta süreyle uygulandı (Aktoz, 2004).

Kan örneklerinin alınması

Çalışmanın başında, üçüncü haftasında ve son haftasında olmak üzere toplam üç kez 5 ml'lik siyah uçlu enjektörlerle etik kurallara uygun olarak eter ile cam fanusda uyutulan ratların kalplerinden direkt kan örnekleri alındı ve tekrar kafeslerine bırakılarak rutin beslenmelerine devam edildi. Çalışmanın başında alınan kan örnekleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Kanlar antikoagülanlı ve antikoagülanlı olmayan iki ayrı tüpe alınarak plazma ve serumları ayrıldı ve laboratuvar çalışma yapılincaya kadar dondurucuda (-20°C) saklandı. Altı haftalık çalışma süresinde, deneme gruplarındaki bazı hayvanların ölmesi nedeni ile on rattan oluşan deney hayvanı sayısı 8'e düştü ve tablolarda n sayısı 8 olarak verildi.

3.2.1. A ve E vitamini analizleri

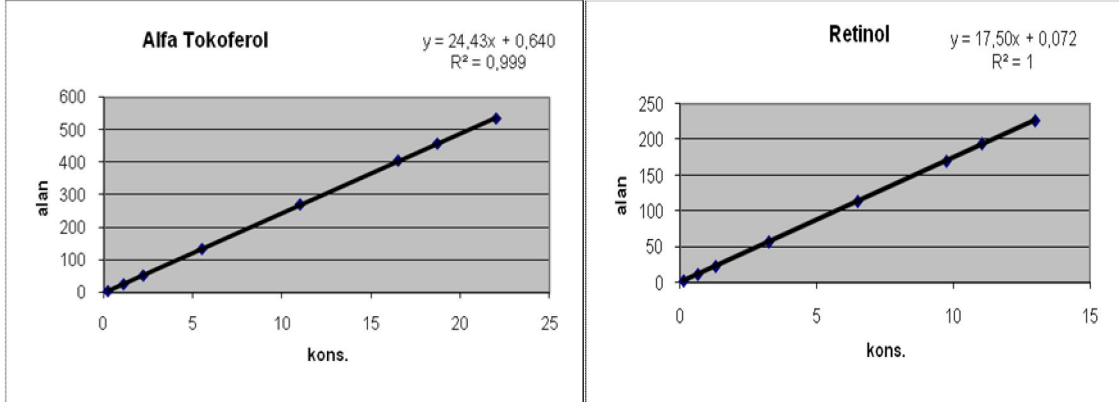
Plazma numunelerindeki vitamin A (retinol asetat) ve vitamin E (α -tokoferol) düzeyleri Miller ve Yang (Miller ve Yang, 1985)'in belirttiği ekstraksiyon metodu kullanılarak belirlendi.

Bu amaçla her bir numune için 200 μ l plazma plastik tüplere alındı. Üzerlerine proteinleri çöktürmek amacıyla 200 μ l etanol ilave edildi ve 1 dakika süre ile vorteks edildi. Daha sonra 700 μ l hekzan eklenerek homojenize edildi ve tekrar 1 dakika vorteksledi. Homojenat 2000 RPM de 10 dakika süre ile santrüfuj edildi ve oluşan lipofilik faz alındı. Hekzan uygulama işlemi iki kere yapıldı ve toplanan fazlar azot gazı akışı altında kurutuldu. Kalıntı 100 μ l etanolde çözüldürüldü ve HPLC kolonuna enjekte edildi.

Vitamin A ve vitamin E düzeylerinin HPLC ile ayırımında C 18 kolonu, (25 cm x 4,6 mm) metanol-su (98:2) mobil fazı ile 1.5 ml/dak. akış hızında kullanıldı. Tanılar deidore dedektörü ile 325 ve 290 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. (Zaspel ve Csallany, 1983).

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanmış olan stok vitamin A ve E çözeltilerinin pik alanları ölçülerek çalışma grafiği çizildi. Çalışma grafiğinin doğru denklemi

yardımıyla vitamin miktarları belirlendi. Vitamin E ve A çalışma grafiği ve doğru denklemi aşağıda verilmiştir



Şekil 11. A ve E vitaminlerinin çalışma grafikleri ve doğru denklemleri

3.2.2. Redükte glutatyon (GSH) tayini

Prensip:

EDTA' lı kanın distile su ile hazırlanan hemolizinde, sülfidril (SH) taşımayan tüm proteinler çöktürücü (presipitasyon) çözelti ile çöktürüldü. İndirgenmiş glutatyon (GSH), elde edilen berrak sıvıda sülfidril gruplarının DTNB (5',5'-(2-ditiobis nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüldü. EDTA' lı kanlarda indirgenmiş glutatyon seviyesi ölçümü, 24 saat içerisinde, spektrofotometre'de 412 nm'de gerçekleştirildi (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

Ayrıçlar

1. Çöktürücü Çözelti: 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g EDTA, 30 g NaCl 100 ml' ye distile suda eritilerek tamamlandı.
2. Fosfat çözeltisi: 0.3 M disodyum fosfat distile su ile hazırlandı.
3. DTNB (Ellman's ayıracı): 40 mg DTNB, % 1'lik sodyum sitrat ile 100 ml'ye tamamlandı.

Deneyin yapılışı

EDTA' lı tüm kandan 200 µl alındı. Üzerine 1.8 ml distile su eklendi ve hemoliz gerçekleştirildi. Çöktürücü çözeltinin 3 ml' si ile hemolizat karıştırıldı. Beş dakika bekleme sonrası, karışım Whatman süzgeç kâğıdından süzüldü. Örnek numuneden elde edilen süpernatantın 2 ml' si başka tüpe aktarıldı. Üzerine 8 ml fosfat çözeltisi, 1 ml DTNB ayırıcı eklendi. Blank için 2 ml çöktürücü çözelti (3 kısım çöktürücü çözelti+ 2 kısım distile su), 8 ml fosfat çözeltisi ve 1ml DTNB ayırıcı tüpe alınarak hazırlandı. Standart için, 40 mg/100 ml distile su GSH çözeltisi taze olarak hazırlandı. Boeco S-22 UV/Vis spektrofotometresinde 412 nm'de blanke karşı standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Sonuçlar mg/dl tüm kan olarak hesaplandı.

3.2.3. Malondialdehit (MDA) tayini

Prensip

Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehid, tiobarbutirik asit ile renkli forma girmesi sonucu ölçülür. (Gutteridge 1995, Sushil ve ark., 1989).

Ayıraçlar

1-EDTA çözeltisi (0.1 M): 37.224 gr EDTA-Na₂H₂O 1 litre distile suda eritildi.

2-BHT çözeltisi (% 88): 0.220 gr BHT 25 ml saf alkolde çözüldü.

3-NaOH çözeltisi (0.05 N): 2 gr NaOH 1 lt distile suda eritildi.

4- TBA çözeltisi (% 1): 1 gr TBA 100 ml'ye 0.05 N NaOH ile tamamlandı

5- TCA (% 30) : 30 gr TCA 100 ml distile suda eritildi.

6- Fosfat Tamponu: 8,1 gr NaCl, 2.302 gr Na₂HPO₄, 0.194 gr NaH₂PO₄ distile suda eritilerek 1 lt'ye tamalandı pH'sı 4,7'ye ayarlandı

Deneyin yapılışı

Bir tüpe tüm kandan 200 µl alındı. Üzerine 800 µl fosfat tamponu ve 25 µl BHT çözeltisi ve 500 µl % 30' luk TCA eklendi.

Tüpler vortekste karıştırılarak 2 saat -20 C°'de buzda tutuldu. Sonra 15 dk 2000 rpm'de santrifüj edildi. Supernatantın 1 ml'si alınarak başka tüplere aktarıldı. Bunların üzerine 75 µl EDTA, 250 µl TBA eklendi. Tüpler vortekste karıştırıldı ve 15 dk sıcak su banyosunda (90 C°'de) tutuldu. Sonra oda ısısına getirilerek 532 ve 600 nm'de UV/Vis spektrofotometrede optik dansiteleri okundu. Eritrositte gerçekleşen çalışmada 600 nm'deki optik dansiteler 532 nm' de okunanlardan çıkartılarak hemoglobindeki MDA miktarı ortadan kaldırıldı. Eritrosit MDA miktarları, MDA-TBA karışımının ekstinksiyon katsayısında (64,7636) yararlanılarak hesaplandı.

Hesaplanması

$$A = a.b.c$$

A = absorbans, a = ekstinksiyon katsayısı, b = ışık yolu, c = konsantrasyon

$$(Abs.532 - Abs 600) \times 64.7636 = MDA \text{ nmol/ml.}$$

3.2.4. Seruloplazmin tayini

Prensip

Serumda seruloplazmin tayini spektrofotometrik olarak modifiye Ravin metoduna göre gerçekleştirildi (Yenson, 1988).

Kullanılan çözeltiler

- 1- 0.34 M' lik asetat tamponu (pH 5.6): 1.34 ml glasiyel asetik asit ve 26.44 g sodyum asetat distile suda eritilip, distile su ile 1 lt' ye tamamlandı.
- 2- 7.95 M' lik fenilendiamin substrat çözeltisi: 36 g fenilendiamin dihidroklorür, 25 ml asetat tamponunda eritildi. 0.1 N NaOH ile pH 5.6' ya ayarlandı.

3- 460 mM'lık sodyum azid eriyiği: 3 g sodyum azid 100 ml'ye distile su ile tamamlandı.

Yapılışı

Deney	Deney K�r�
5 ml Fenilendiamin	5 ml Fenilendiamin
-----	1 ml Sodyum Azid
0.1 ml Serum	0.1 ml Serum
Karıştırılır	
37 �C'de 15 dk bekletilir	
1 ml Sodyum Azid	-----
15 dk bekletilir	
546 nm'de absorbanları(optik dansite) okunur	

Hesaplanması

$$\text{Serüloplazmin \% mg} = (\text{Deney} - \text{Deney K r }) \times 237$$

3.2.5. Biyokimyasal parametrelerin analizi

Biyokimyasal parametrelerden albumin, globulin, total protein, alt, glukoz, total bilirubin, kreatin ve amilaz analizleri Abaxis VetScan Diagnostik kitleriyle Vet Scan2 otoanalizöründe yapıldı (Anonim, 2009b).

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS paket program ile t-testi ve SAS paket programı ile f-testi uygulanarak istatistiksel olarak yorumlandı (Hayran ve  zdemir 1996).

4. BULGULAR

Kontrol grubu ile deneme gruplarındaki MDA, GSH, serüloplazmin, retinol ve α -tokoferol değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu aşağıdaki bulgular elde edildi.

Doksorubisin uygulanan altı aylık ratlarda MDA miktarında kontrole oranla istatistiksel olarak üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) anlamlı artışlar gözlemlendi (Şekil 12 ve 17). GSH miktarında altı aylık ratlarda hem üçüncü haftada hem de altıncı haftada ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) anlamlı düşüşler görüldü (Şekil 13 ve 18). Serüloplazmin miktarında görülen değişimler altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) anlamlı bir azalma ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$) bir yükselme saptandı, dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) düşüş ve altıncı haftada ise ($p \leq 0.001$) artış bulundu (Şekil 14 ve 19). Retinol miktarında gözlenen farklılıklar ise altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) bir azalma dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) bir yükseliş elde edildi (Şekil 15 ve 20). α -tokoferol miktarında gözlenen farklılıklar altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) azalma görüldü (Şekil 16 ve 21).

Sadece CoQ₁₀ uygulanan altı aylık gruptaki ratlarda MDA miktarında kontrole oranla istatistiksel olarak üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı ($p \leq 0.001$) haftalarda, dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) artış görüldü (Şekil 12 ve 17). GSH düzeylerinde ise hem altı aylık hem de dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) bir azalma saptandı (Şekil 13 ve 18). Serüloplazmin düzeyleri altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) bir düşüş ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$) artış görüldü, dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) bir yükselme elde edildi (Şekil 14 ve 19). Retinol düzeyi dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) bir artış görüldü (Şekil 15 ve 20). α -tokoferol düzeyi altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) bir yükselme görülürken, dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) bir azalma ve altıncı haftada ($p \leq 0.05$) artış gözlemlendi (Şekil 16 ve 21).

Doksorubisin ve CoQ₁₀'nin birlikte uygulandığı altı aylık gruptaki ratlarda MDA düzeyleri kontrole oranla istatistiksel olarak üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$),

dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) artışlar görüldü (Şekil 12 ve 17). GSH düzeyinde ise altı aylık ratlarda üçüncü ve altıncı ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı ($p \leq 0.001$) haftalarda düşüşler gözlemlendi (Şekil 13 ve 18). Serüloplazmin değerleri altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftalarda ($p \leq 0.001$) azalmalar ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) artışlar görüldü (Şekil 14 ve 19). α -tokoferol düzeyi altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) düşüş gösterdi (Şekil 16 ve 21).

Doksorubisin ve E vitamini'nin birlikte verildiği altı aylık gruptaki ratlarda MDA düzeyleri kontrole oranla istatistiksel olarak altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda ise altıncı haftada ($p \leq 0.001$) artışlar görüldü (Şekil 12 ve 17). GSH düzeyi altı aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda ise altıncı haftada ($p \leq 0.001$) düşüşler gözlemlendi (Şekil 13 ve 18). Serüloplazmin düzeylerinde altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) düşüşler ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$) artışlar saptandı (Şekil 14 ve 19). α -tokoferol düzeyi altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) ve dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) azalmalar görüldü (Şekil 16 ve 21).

Çalışmadaki grupların tümü yani altı aylık ratlardan oluşan gruplar kontrol, DXR (A), CoQ₁₀ (B), DXR+CoQ₁₀ (C), DXR+VitE (D) ve dokuz aylık ratlardan oluşan gruplar kontrol, DXR (E), CoQ₁₀ (F), DXR+CoQ₁₀ (G), DXR+VitE (H) grupları kendi aralarında MDA, GSH, serüloplazmin, retinol ve α -tokoferol bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve sonuçta aşağıdaki bulgular elde edildi.

MDA değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu B grubuna göre, A grubu B grubuna göre, B grubu kontrol, A ve D gruplarına göre, D grubu B grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Altıncı haftada kontrol grubu A, B ve C gruplarına göre, A grubu kontrol, B, C ve D grubuna göre, B grubu kontrol, A ve C gruplarına göre, C grubu kontrol, A, B ve D gruplarına göre, D grubu kontrol, A ve C gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada gruplar arasında herhangi bir istatistiksel önem saptanmadı. Altıncı haftada kontrol grubu F, G, ve H gruplarına göre, E grubu grubu F, G, ve H gruplarına göre, F grubu kontrol, E ve G

gruplarına göre, G grubu kontrol, E, F ve H gruplarına göre, H grubu ise kontrol, E ve G grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

GSH değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre ve diğer tüm gruplarla da kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol, E ve H grupları F ve G gruplarına göre, F grubu kontrol, E, G ve H gruplarına göre, G grubu kontrol, E, F ve H gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre ve diğer tüm gruplarla da kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p \leq 0.001$).

Serüloplazmin değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A grubu kontrol, C ve D gruplarına göre, B grubu kontrol grubuna göre, C ve D grupları kontrol ve A gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A ve B grupları kontrol ve C gruplarına göre, C grubu kontrol ve D gruplarına göre. D grubu kontrol ve C gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu E, G ve H gruplarına göre, E grubu kontrol, G ve H gruplarına göre, F grubu G ve H gruplarına göre, G ve H grupları kontrol, E ve F gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu E, F, G ve H gruplarına göre, E grubu kontrol, F, G ve H gruplarına göre, F grubu kontrol, E, G ve H gruplarına göre, G grubu kontrol, E, F ve H gruplarına göre, H grubu kontrol, E, F ve G gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

Retinol değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol, C ve D grupları A grubuna göre, A grubu kontrol, C ve D gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Dokuz aylık ratlarda altıncı haftada kontrol grubu F grubuna göre, E ve H grupları G grubuna göre, F grubu kontrol ve G grubuna göre, G grubu E, F ve H gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$).

α -tokoferol değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A ve C grupları kontrol ve D gruplarına göre, B grubu kontrol grubuna göre, D grubu kontrol, A ve C gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi. Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu E, F ve G gruplarına göre, E grubu A ve G gruplarına göre, F grubu kontrol, G ve H gruplarına göre, G grubu kontrol, E, F ve H gruplarına göre, H grubu F ve G gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol ve E grupları F ve H gruplarına göre, F grubu kontrol E, G ve H gruplarına göre, G grubu F grubuna göre, H grubu kontrol, E ve F gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

Çizelge 2. Altı aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri.

Parametreler	n	6 Aylık ratlar için				
		3.Hafta sonuçları				
		Kontrol	DXR (A)	CoQ ₁₀ (B)	DXR+CoQ ₁₀ (C)	DXR +VitE (D)
MDA (nmol/ml)	8	0.935± 0.113 ^d	1.458±0.207 ^{b,d}	2.436±0.623 ^{b,c}	1.656±0.059 ^{a,cd}	1.465±0.165 ^{b,d}
GSH (mg/dl)	8	0.326±0.023 ^c	0.065±0.009 ^{a,d}	0.070±0.004 ^{a,d}	0.070±0.002 ^{a,d}	0.045±0.003 ^{a,d}
Serüloplazmin (%mg)	8	63.759±1.446 ^c	39.401±2.26 ^{a,d}	34.385±1.241 ^{ed}	31.828±0.522 ^{a,e}	32.938±3.468 ^{a,e}
Retinol (mg/dl)	8	0.505±0.006 ^c	0.379±0.029 ^{a,d}	0.488±0.021 ^{cd}	0.510±0.066 ^c	0.555±0.048 ^c
α -Tokoferol (mg/dl)	8	1.468±0.146 ^c	0.486±0.208 ^{b,e}	0.840±0.105 ^{b,ed}	0.483±0.149 ^{a,e}	1.038±0.087 ^{b,d}

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.

Çizelge 3. Altı aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri.

Parametreler	n	6 Aylık ratlar için				
		3.Hafta sonuçları				
		Kontrol	DXR (A)	CoQ ₁₀ (B)	DXR+CoQ ₁₀ (C)	DXR +VitE (D)
MDA (nmol/ml)	8	0.935±0.113 ^f	7.566±0.548 ^{a,c}	5.553±0.613 ^{a,d}	3.101±0.208 ^{a,e}	4.965±0.612 ^{a,d}
GSH (mg/dl)	8	0.326±0.023 ^c	0.015±0.001 ^{a,d}	0.015±0.001 ^{a,d}	0.026± 0.014 ^{a,d}	0.012±0.001 ^{a,d}
Serüloplazmin (%mg)	8	63.759±1.446 ^e	115.137±7.565 ^{a,cd}	117.435±13.292 ^{a,cd}	104.964±5.120 ^{a,d}	131.155±5.658 ^{a,c}
Retinol (mg/dl)	8	0.505±0.006 ^{cd}	0.486±0.019 ^{cd}	0.553±0.050 ^c	0.521±0.030 ^{cd}	0.438±0.035 ^d
α -Tokoferol (mg/dl)	8	1.468±0.146 ^c	1.333±0.02 ^c	1.444±0.189 ^c	1.086± 0.124 ^c	1.401±0.199 ^c

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.

Çizelge 4. Dokuz aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri.

Parametreler	n	9 Aylık ratlar için				
		3.Hafta sonuçları				
		Kontrol	DXR (E)	CoQ ₁₀ (F)	DXR+CoQ ₁₀ (G)	DXR +VitE (H)
MDA (nmol/ml)	8	0.948±0.155 ^c	0.728±0.082 ^c	0.712±0.120 ^c	1.046±0.131 ^c	0.821±0.082 ^c
GSH (mg/dl)	8	0.226±0.022 ^c	0.193±0.013 ^c	0.062±0.001 ^{a,e}	0.148±0.003 ^{b,d}	0.207±0.003 ^c
Serüloplazmin (% mg)	8	61.886±2.826 ^c	49.271±3.337 ^{b,d}	53.513±3.962 ^{cd}	34.248±2.886 ^{a,e}	32.825±2.709 ^{a,e}
Retinol (mg/dl)	8	0.363±0.031 ^{cd}	0.275±0.039 ^d	0.406±0.059 ^d	0.394±0.032 ^{cd}	0.413±0.028 ^c
α -Tokoferol (mg/dl)	8	1.060±0.110 ^c	0.673±0.063 ^{b,ed}	0.541±0.093 ^{b,e}	0.204±0.046 ^{a,f}	0.901±0.141 ^{cd}

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.

Çizelge 5. Dokuz aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları, MDA, GSH, Serüloplazmin, Retinol ve α -Tokoferol düzeyleri.

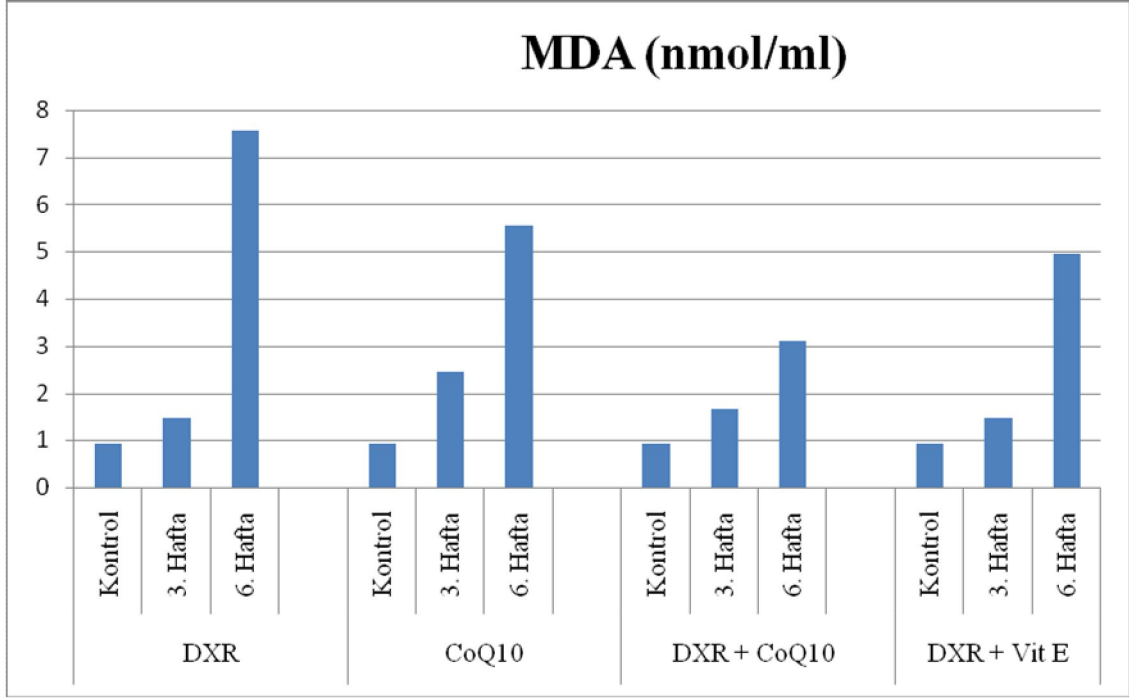
		9 Aylık ratlar için				
		3.Hafta sonuçları				
Parametreler	n	Kontrol	DXR (E)	CoQ ₁₀ (F)	DXR+CoQ ₁₀ (G)	DXR +VitE (H)
MDA (nmol/ml)	8	0.948±0.155 ^e	1.540±0.196 ^{b,e}	3.740±1.003 ^{b,d}	7.273±1.281 ^{a,c}	4.811±0.629 ^{a,d}
GSH (mg/dl)	8	0.226±0.022 ^c	0.009±0.000 ^{a,d}	0.011±0.000 ^{a,d}	0.008±0.000 ^{a,d}	0.012±0.001 ^{a,d}
Serüloplazmin (% mg)	8	61.886±2.826 ^g	184.346±12.228 ^{a,c}	98.680±2.437 ^{a,f}	131.474±5.156 ^{a,e}	158.626±9.093 ^{a,d}
Retinol (mg/dl)	8	0.363±0.031 ^{ed}	0.453±0.010 ^{b,cd}	0.495±0.033 ^{b,c}	0.328±0.021 ^e	0.439±0.051 ^{cd}
α -Tokoferol (mg/dl)	8	1.060±0.110 ^d	1.078±0.016 ^d	1.479±0.116 ^{b,c}	0.718±0.057 ^{b,ed}	0.496±0.237 ^{b,e}

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

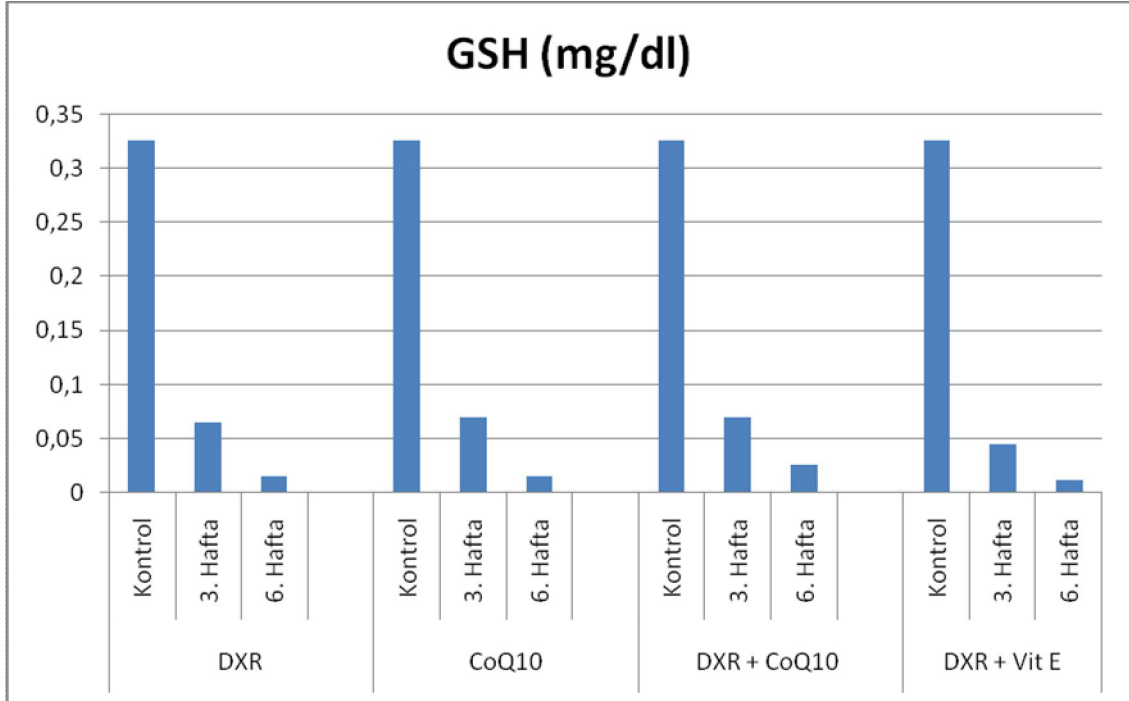
b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

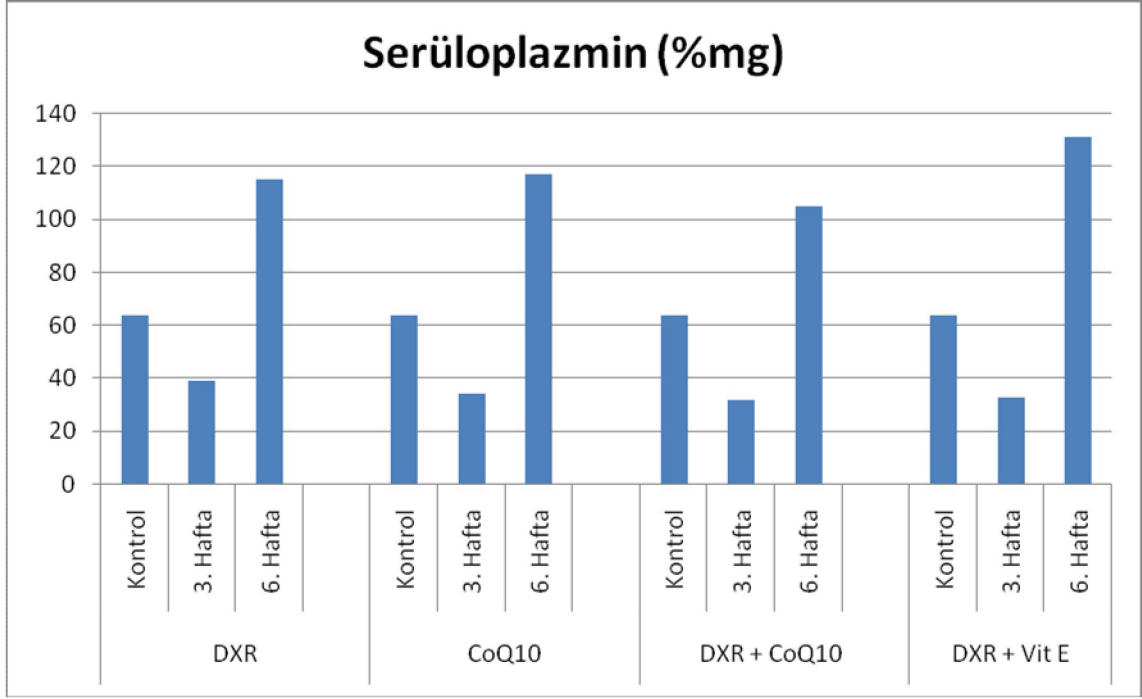
Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.



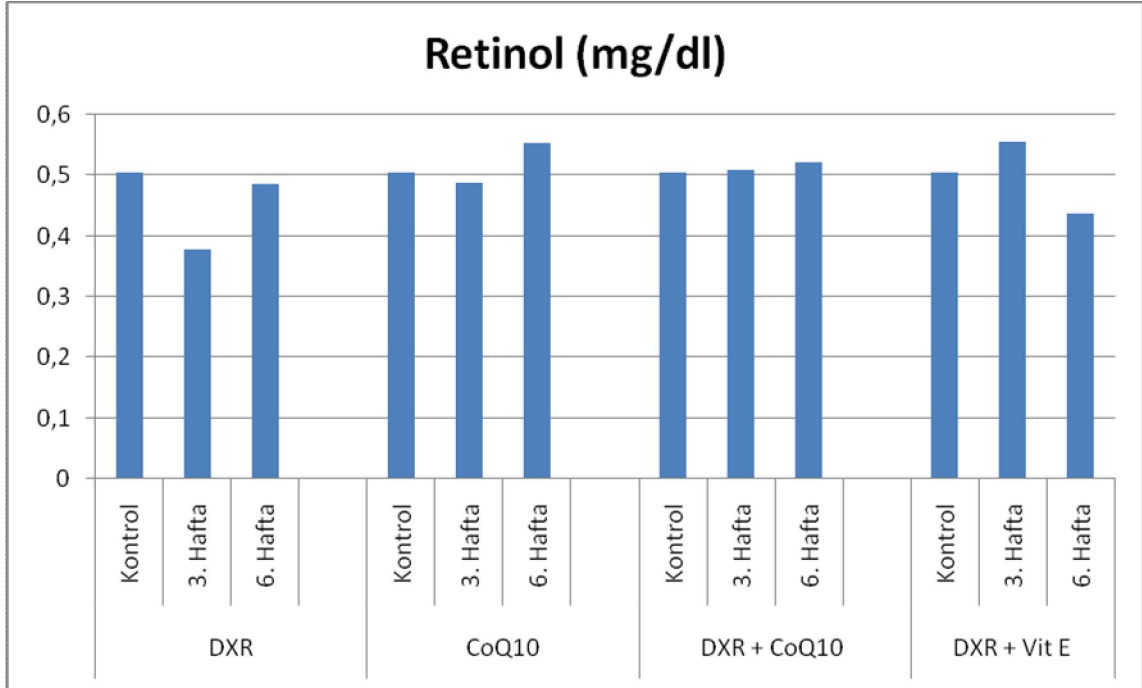
Şekil 12. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki MDA düzeyleri.



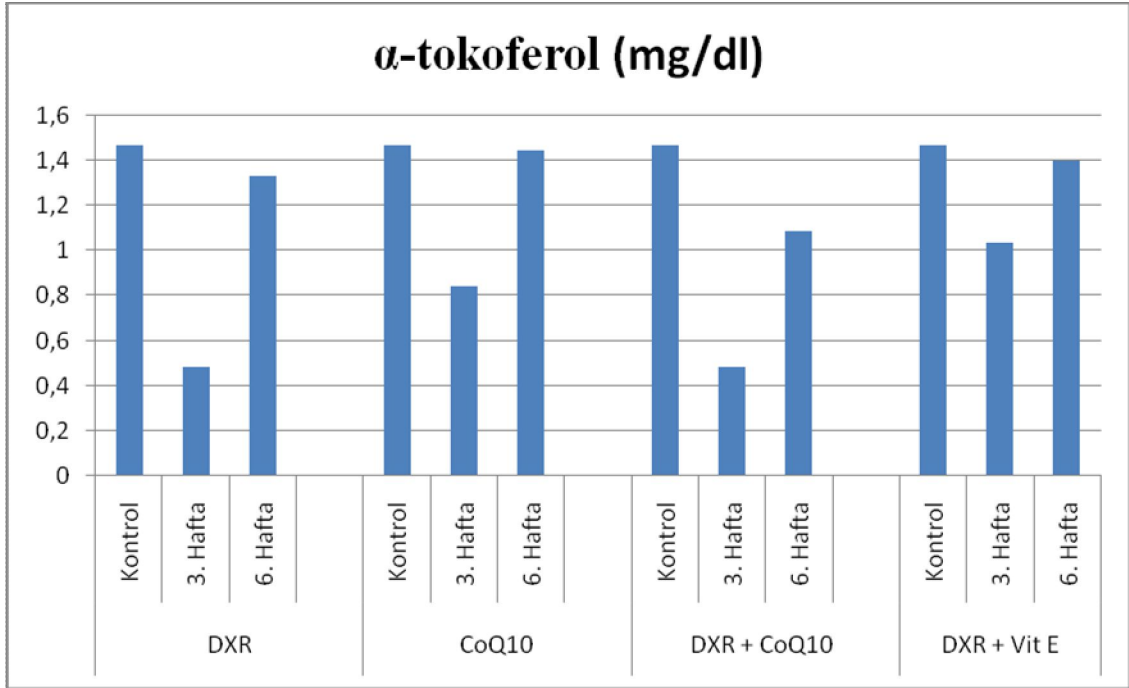
Şekil 13. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki GSH düzeyleri.



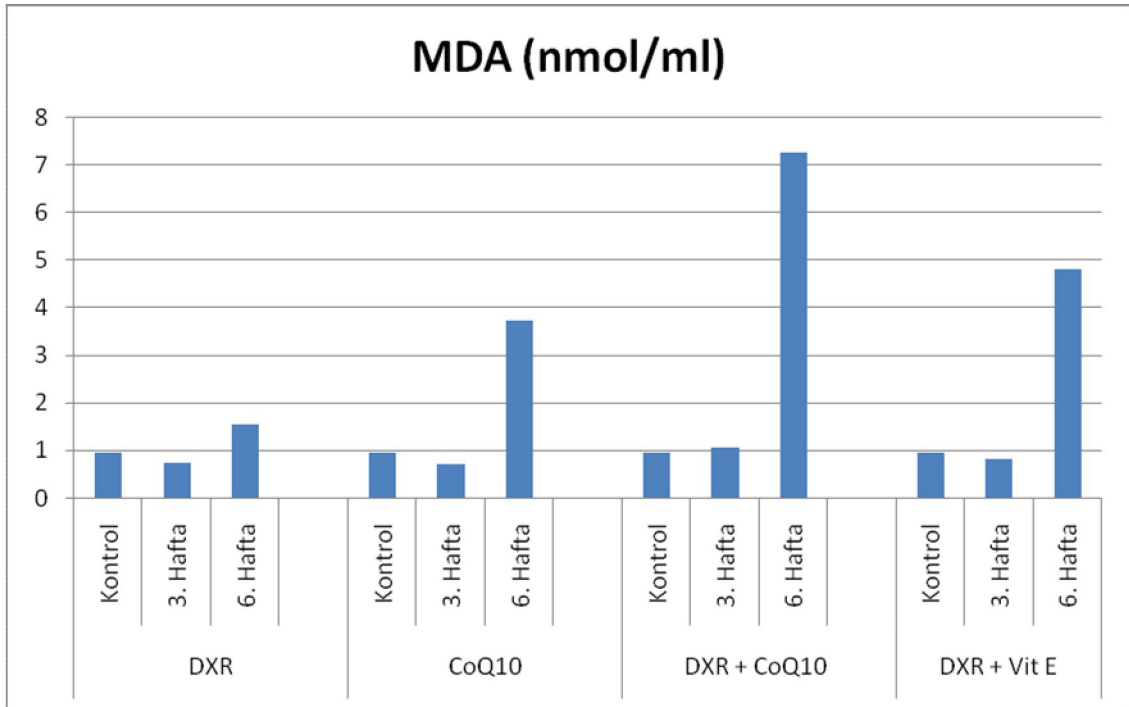
Şekil 14. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki serüloplazmin düzeyleri.



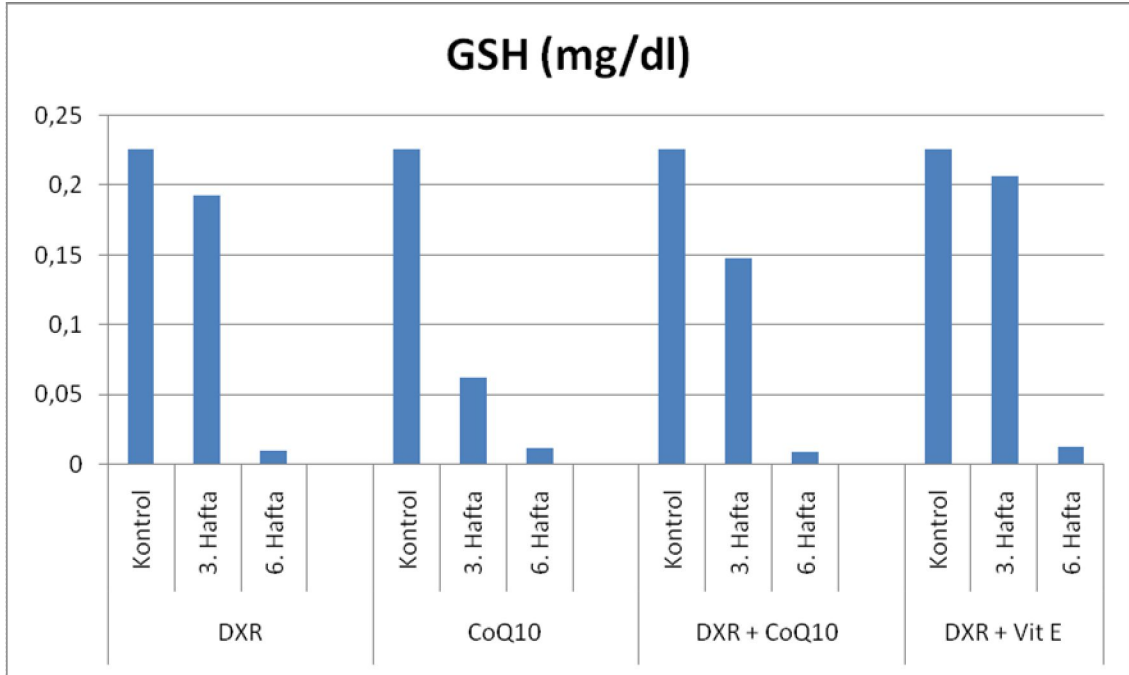
Şekil 15. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki retinol düzeyleri.



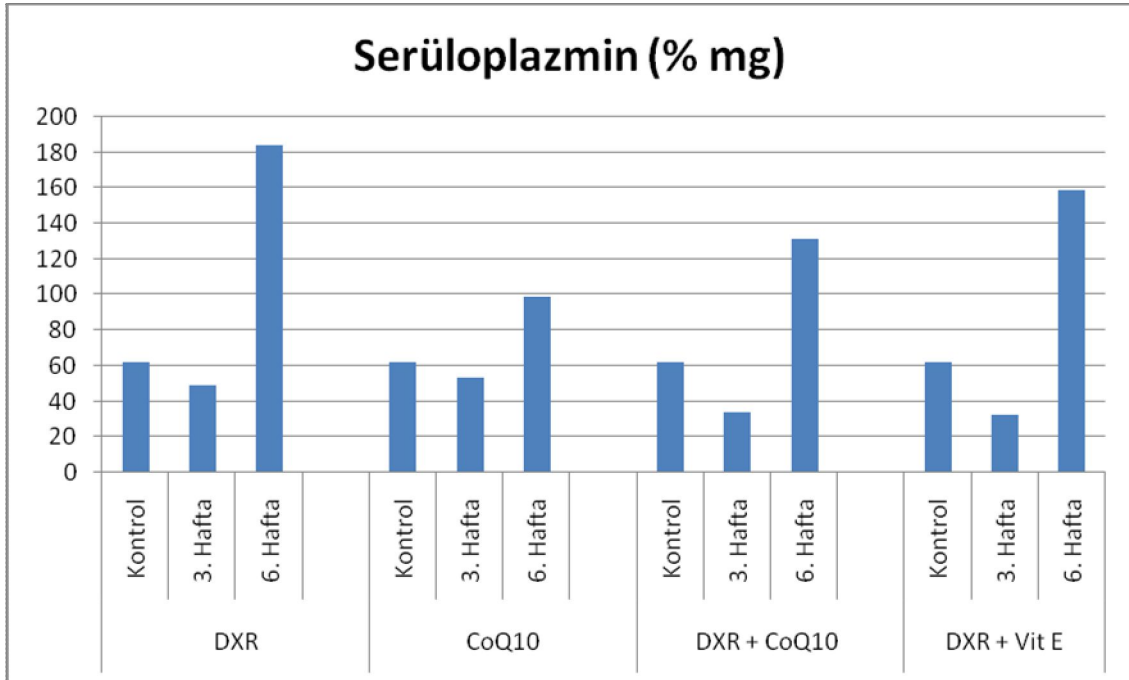
Şekil 16. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki α -tokoferol düzeyleri.



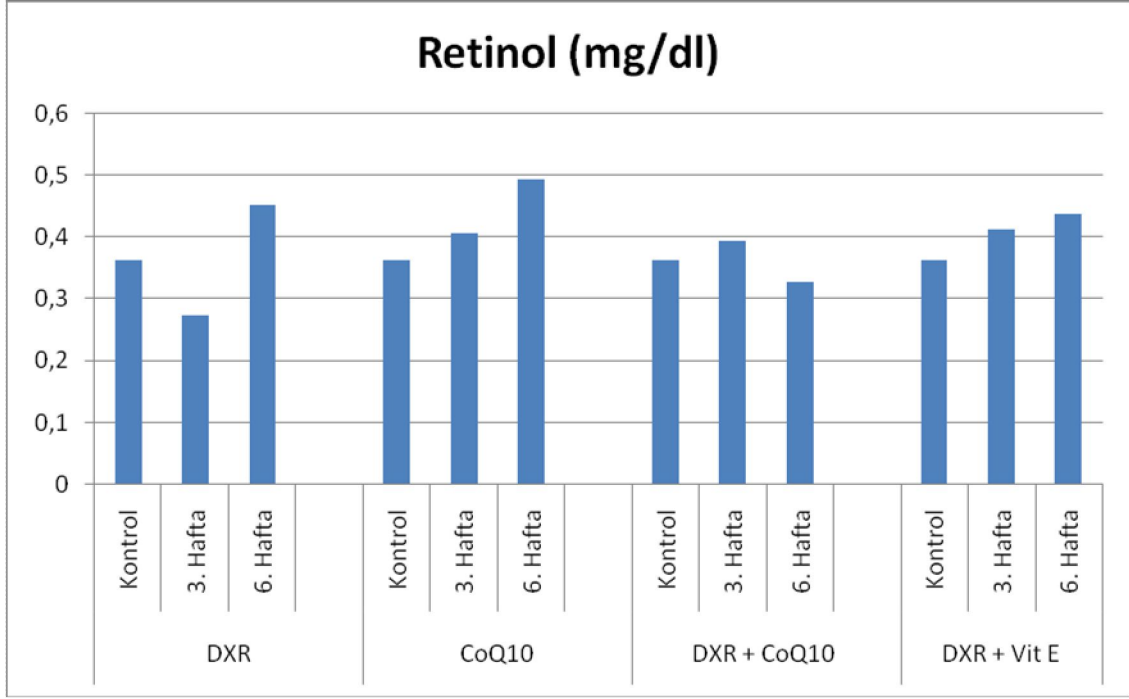
Şekil 17. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki MDA düzeyleri.



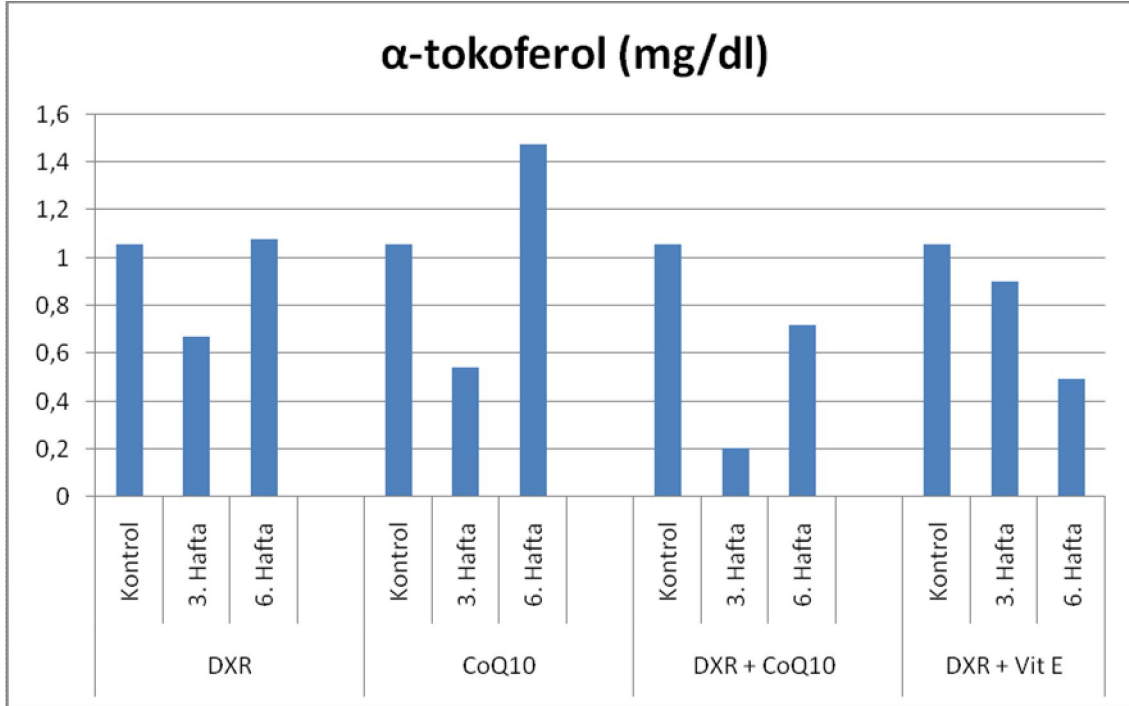
Şekil 18. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki GSH düzeyleri.



Şekil 19. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki serüloplazmin düzeyleri.



Şekil 20. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki retinol düzeyleri.



Şekil 21. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki α -tokoferol düzeyleri.

Kontrol grubu ile deneme gruplarındaki albümin, globülin, total protein, ALT, glukoz, total bilirübin, kreatin ve amilaz değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu aşağıdaki bulgular elde edildi.

Doksorubisin uygulanan grupta bulunan ratlarda albümin değerleri dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) azalmalar bulundu (Şekil 22 ve 30). Globülin değerleri altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) artışlar gösterdi (Şekil 23 ve 31). Total protein değerleri altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$) yükselmeler gözlemlendi (Şekil 27 ve 35). ALT değerleri altı aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) artış, dokuz aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) azalmalar bulundu (Şekil 24 ve 32). Glukoz değerleri altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) azalmalar gösterdi (Şekil 26 ve 34). Total bilirübin değeri dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) artış ve altıncı haftada ($p \leq 0.05$) azalma saptandı (Şekil 25 ve 33). Kreatin değerleri altı aylık ratlarda altıncı haftada ve dokuz aylık ratlarda hem üçüncü hem de altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) artışlar görüldü (Şekil 28 ve 36). Amilaz değerleri dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) düşüş bulundu (Şekil 29 ve 37).

Sadece CoQ₁₀ uygulanan grupta bulunan ratlarda albümin değerleri altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) artış saptandı (Şekil 22 ve 30). Globülin değerleri altı aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.05$) artışlar bulundu (Şekil 22 ve 30). Total protein değerleri altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.001$), ve altıncı ($p \leq 0.05$) haftalarda artışlar gösterdi (Şekil 27 ve 35). ALT seviyelerinde altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) artış bulundu (Şekil 24 ve 32). Glukoz değerleri ise hem altı aylık hem de dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) azalmalar gözlemlendi (Şekil 26 ve 34). Total bilirübin değeri altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) artış gösterdi (Şekil 25 ve 33). Kreatin düzeyleri altı aylık ratlarda altıncı haftada ve dokuz aylık ratlarda üçüncü ile altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) yükselmeler gösterdi (Şekil 28 ve 36). Amilaz değerlerinde altı aylık ratlarda altıncı haftada, dokuz aylık ratlarda ise üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) düşüşler bulundu (Şekil 29 ve 37).

Doksozobisin ve CoQ₁₀'nin birlikte uygulandığı grupta albümin değerleri altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) artış ve altıncı haftada ($p \leq 0.05$), dokuz aylık ratlarda üçüncü hafta ($p \leq 0.05$) ile altıncı haftada ($p \leq 0.001$) azalmalar görüldü (Şekil 22 ve 30). Globülin değerleri altı ve dokuz aylık ratlarda hem üçüncü hem de altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) artışlar gösterdi (Şekil 22 ve 30). Total protein değerlerinde altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.001$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.05$) dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) artışlar gözlemlendi (Şekil 27 ve 35). ALT seviyelerinde altı aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) düşüş, dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) artış ve altıncı haftada ($p \leq 0.05$) düşüş bulundu (Şekil 24 ve 32). Glukoz değerlerinde ise altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü ile altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) azalmalar gözlemlendi (Şekil 26 ve 34). Total bilirübin seviyeleri altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) artış, altıncı haftada ($p \leq 0.05$) düşüş gösterdi (Şekil 25 ve 33). Kreatin değerlerinde altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) azalma, altıncı haftada ($p \leq 0.05$) ve dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) artışlar bulundu (Şekil 28 ve 36). Amilaz seviyelerinde altı aylık ratlarda altıncı haftada ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) azalmalar görüldü (Şekil 29 ve 37).

Doksozobisin ve E vitamini'nin birlikte verildiği grupta globülin seviyeleri altı ile dokuz aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) artışlar gösterdi (Şekil 22 ve 30). Total protein değerlerinde altı ile dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) artışlar bulundu (Şekil 27 ve 35). ALT seviyelerinde altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) artış, altıncı haftada ($p \leq 0.05$) ve dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) düşüşler bulundu (Şekil 24 ve 32). Glukoz değerleri ise altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü ile altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) azalmalar görüldü (Şekil 26 ve 34). Kreatin değerleri altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ile altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda üçüncü ile altıncı haftalarda ($p \leq 0.05$) artışlar gösterdi (Şekil 28 ve 36). Amilaz seviyelerinde altı ile dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) düşüşler bulundu (Şekil 29 ve 37).

Çalışmadaki grupların tümü yani altı aylık ratlardan oluşan gruplar kontrol, DXR (A), CoQ₁₀ (B), DXR+CoQ₁₀ (C), DXR+VitE (D) ve dokuz aylık ratlardan oluşan gruplar kontrol, DXR (E), CoQ₁₀ (F), DXR+CoQ₁₀ (G), DXR+VitE (H) grupları kendi aralarında albümin, globülin, total protein, ALT, glukoz, total bilirübin, kreatin ve

amilaz bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve sonuçta aşağıdaki bulgular elde edildi.

Albumin değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu C grubuna göre, A ve D grubu B ve C grubuna göre, B grubu A ve D grubuna göre, C grubu kontrol, A ve D gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Altıncı haftada kontrol grubu C grubuna göre, A grubu B grubuna göre, B grubu A ve C grubuna göre, C grubu kontrol ve B grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol, F ve H grupları E ve G gruplarına göre, E ve G grupları kontrol, F ve H gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu E, G ve H gruplarına göre, E grubu kontrol, F, G, ve H gruplarına göre, F grubu E ve G gruplarına göre, G grubu kontrol, E, F ve H gruplarına göre, H grubu kontrol, E ve G gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

Globülin değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A, C ve D grupları kontrol ve B gruplarına göre, B grubu kontrol, A, C ve D gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A grubu kontrol, B ve C gruplarına göre, B grubu kontrol, A, C ve D gruplarına göre, C grubu kontrol, A ve B gruplarına göre, D grubu kontrol ve B gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu E, F, G ve H gruplarına göre, E ve H grupları kontrol grubuna göre, F grubu kontrol ve G grubuna göre, G grubu kontrol ve F grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu E, F, G ve H gruplarına göre, E ve H grupları kontrol grubuna göre, F grubu kontrol ve G grubuna göre, G grubu kontrol ve F grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

Total protein değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A, B ve D grupları kontrol ve C gruplarına göre, C grubu kontrol, A, B ve D gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A, B, C ve D grupları kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık

gösterdi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol ve G grupları H grubuna göre, H grubu kontrol ve G gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Altıncı haftada kontrol ve F grupları H grubuna göre, E grubu G ve H gruplarına göre, G grubu E grubuna göre, H grubu kontrol, E ve F gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

ALT değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol, A, B ve C grupları D grubuna göre, D grubu kontrol, A, B ve C gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol, A ve B grupları C ve D gruplarına göre, C ve D grupları kontrol, A ve B gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol, E ve H grupları F ve G gruplarına göre, F ve G grupları kontrol, E ve H gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol ve F grupları E, G ve H gruplarına göre, E, G ve H grupları kontrol ve F gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

Glukoz değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A ve B grupları kontrol ve C grubuna göre, C grubu kontrol A ve B gruplarına göre, D grubu kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A, C ve D grupları kontrol ve B gruplarına göre, B grubu kontrol, A, C ve D gruplarına göre istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu E, F, G ve H gruplarına göre, E grubu kontrol ve G gruplarına göre, F grubu kontrol, G ve H gruplarına göre, G grubu kontrol, E ve F gruplarına göre, H grubu kontrol ve F gruplarına göre istatistiksel farklılık bulundu ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu E, F, G ve H gruplarına göre, E, F, G ve H grupları kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.001$).

Total bilirubin değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol ve D grupları B ve C gruplarına göre, B ve C grupları kontrol ve D gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Altıncı haftada kontrol ve D grupları C grubuna göre, C grubu kontrol ve D gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p = 0.0741$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol, F

ve H grupları E grubuna göre, E grubu kontrol, F ve H gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Altıncı haftada kontrol ve F grupları E ve G gruplarına göre, E ve G grupları kontrol ve F gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$).

Kreatin değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol ve B grupları C ve D gruplarına göre, A grubu C grubuna göre, C grubu kontrol, A, B ve D gruplarına göre, D grubu kontrol, B ve C gruplarına göre istatistiksel anlam bulundu ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu A, B, C ve D gruplarına göre, A, B, C ve D grupları kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p \leq 0.001$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu E, F, G ve H gruplarına göre, E grubu kontrol ve G gruplarına göre, F grubu kontrol, G ve H gruplarına göre, G grubu kontrol, E ve F gruplarına göre, H grubu kontrol ve F gruplarına göre istatistiksel önem ifade etti ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol grubu E, F, G ve H gruplarına göre, E grubu kontrol grubuna göre, F ve G grupları kontrol ve H grubuna göre, H grubu kontrol, F ve G gruplarına göre istatistiksel farklılık bulundu ($p \leq 0.001$).

Amilaz değerleri bakımından gruplar arası yapılan istatistik sonucu altı aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol ve A grupları D grubuna göre, B grubu C grubuna göre, C grubu B ve D grubuna göre, D grubu kontrol A ve C gruplarına göre istatistiksel farklılık gösterdi ($p \leq 0.05$). Altıncı haftada kontrol grubu C grubuna göre, C grubu kontrol grubuna göre istatistiksel anlam bulundu ($p = 0.1548$). Dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada kontrol grubu F, G ve H gruplarına göre, E grubu F grubuna göre, F grubu kontrol ve E gruplarına göre, G ve H grupları kontrol grubuna göre istatistiksel önem saptandı ($p \leq 0.001$). Altıncı haftada kontrol, F, G ve H grupları E grubuna göre, E grubu kontrol, F, G ve H gruplarına göre istatistiksel farklılık gözlemlendi ($p \leq 0.05$).

Çizelge 6. Altı aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri.

Parametreler	n	6 Aylık ratlar için				
		3.Hafta sonuçları				
		Kontrol	DXR (A)	CoQ ₁₀ (B)	DXR+CoQ ₁₀ (C)	DXR +VitE (D)
Albumin (g/l)	8	42.125±2.271 ^{cd}	41.250±3.217 ^e	48.375±0.865 ^{b,cd}	52.625±1.523 ^{b,c}	40.375±2.639 ^e
Globülin (g/l)	8	15.250±0.620 ^e	29.000±3.718 ^{b,c}	22.375±0.865 ^{a,d}	30.000±0.463 ^{a,c}	29.875±1.368 ^{b,c}
Total Protein (g/l)	8	57.375±2.652 ^e	69.500±3.586 ^{b,d}	71.375±0.596 ^{a,d}	81.500±1.376 ^{a,c}	69.875±2.216 ^{b,d}
ALT (U/lt)	8	32.000±0.906 ^d	34.625±1.731 ^d	36.250±1.612 ^{b,d}	30.375±0.498 ^d	47.500±5.096 ^{b,c}
Glukoz (mmol/l)	8	6.925±0.375 ^c	3.600±1.438 ^{b,d}	3.285±0.147 ^{a,d}	0.638±0.026 ^{a,e}	1.556±0.285 ^{a,ed}
Total Bilirubin (µmol/l)	8	6.250±0.164 ^d	6.375±0.263 ^{cd}	7.000±0.000 ^{a,c}	7.000±0.000 ^{a,c}	6.000±0.378 ^d
Kreatin (µmol/l)	8	28.500±1.592 ^d	30.625±1.762 ^{cd}	29.375±2.329 ^d	21.750±0.453 ^{a,e}	36.125±2.997 ^{b,c}
Amilaz (U/l)	8	696.250±48.984 ^{cd}	690.500±49.388 ^{cd}	603.250±40.316 ^{cd}	776.125±15.315 ^c	547.875±31.747 ^{b,e}

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.

Çizelge 7. Altı aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri.

Parametreler	n	6 Aylık ratlar için				
		6. Hafta sonuçları				
		Kontrol	DXR (A)	CoQ ₁₀ (B)	DXR+CoQ ₁₀ (C)	DXR +VitE (D)
Albumin (g/l)	8	42.125±2.271 ^{cd}	36.500±2.398 ^{cd}	43.875±1.381 ^c	35.625±1.832 ^{b,e}	38.375±1.375 ^{cde}
Globülin (g/l)	8	15.250±0.620 ^f	35.250±1.398 ^{a,c}	23.500±1.018 ^{a,e}	30.000±0.964 ^{a,d}	33.375±1.772 ^{a,cd}
Total Protein (g/l)	8	57.375±2.652 ^d	72.125±2.326 ^{a,c}	67.500±1.711 ^{b,c}	69.750±2.491 ^{b,c}	71.125±0.915 ^{a,c}
ALT (U/lt)	8	32.000±0.906 ^c	37.000±0.824 ^{a,c}	31.375±0.706 ^c	22.125±2.628 ^{b,d}	25.000±2.909 ^{b,d}
Glukoz (mmol/l)	8	6.925±0.375 ^c	1.413±0.304 ^{a,c}	2.488±0.443 ^{a,d}	1.038±0.102 ^{a,e}	1.088±0.074 ^{a,e}
Total Bilirubin (µmol/l)	8	6.250±0.164 ^c	6.125±0.441 ^{cd}	6.125±0.227 ^{cd}	5.375±0.263 ^{b,d}	6.500±0.189 ^c
Kreatin (µmol/l)	8	28.500±1.592 ^d	40.375±2.129 ^{a,c}	45.500±2.428 ^{a,c}	39.875±4.397 ^{b,c}	49.000±3.295 ^{a,c}
Amilaz (U/l)	8	696.250±48.984 ^c	624.625±73.271 ^{cd}	560.250±18.488 ^{b,cd}	543.500±42.096 ^{b,d}	613.500±17.922 ^{cd}

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.

Çizelge 8. Dokuz aylık ratlarda üçüncü hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri.

Parametreler	n	9 Aylık ratlar için				
		3. Hafta sonuçları				
		Kontrol	DXR (E)	CoQ ₁₀ (F)	DXR+CoQ ₁₀ (G)	DXR +VitE (H)
Albumin (g/l)	8	43.625±1.388 ^c	30.625±0.925 ^{a,d}	41.875±2.906 ^c	34.375±1.899 ^{b,d}	43.125±1.726 ^c
Globülin (g/l)	8	24.375±3.029 ^e	38.500±1.955 ^{b,cd}	33.000±2.535 ^{b,d}	41.625±1.700 ^{a,c}	38.000±2.330 ^{b,cd}
Total Protein (g/l)	8	68.000±2.771 ^d	73.500±1.225 ^{cd}	75.500±4.412 ^{cd}	71.000±1.711 ^d	80.875±2.287 ^{b,c}
ALT (U/lt)	8	35.875±1.950 ^d	31.250±0.491 ^{b,d}	47.750±6.750 ^c	47.625±1.034 ^{a,c}	32.125±2.310 ^d
Glukoz (mmol/l)	8	6.988±0.381 ^c	3.075±0.075 ^{a,ef}	2.375±0.427 ^{a,f}	4.206±0.159 ^{a,d}	3.638±0.280 ^{a,ed}
Total Bilirubin (µmol/l)	8	6.250±0.250 ^d	7.000±0.000 ^{b,c}	6.375±0.183 ^d	6.625±0.183 ^{cd}	6.375±0.183 ^d
Kreatin (µmol/l)	8	23.625±2.412 ^f	36.625±0.754 ^{a,cd}	40.125±1.260 ^{a,c}	29.250±1.790 ^e	32.125±2.622 ^{b,de}
Amilaz (U/l)	8	709.500±45.522 ^c	678.125±28.562 ^{cd}	482.375±56.476 ^{b,e}	584.875±14.847 ^{b,ed}	579.375±19.936 ^{b,ed}

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.

Çizelge 9. Dokuz aylık ratlarda altıncı hafta kontrol ve çalışma grupları biyokimyasal parametre düzeyleri.

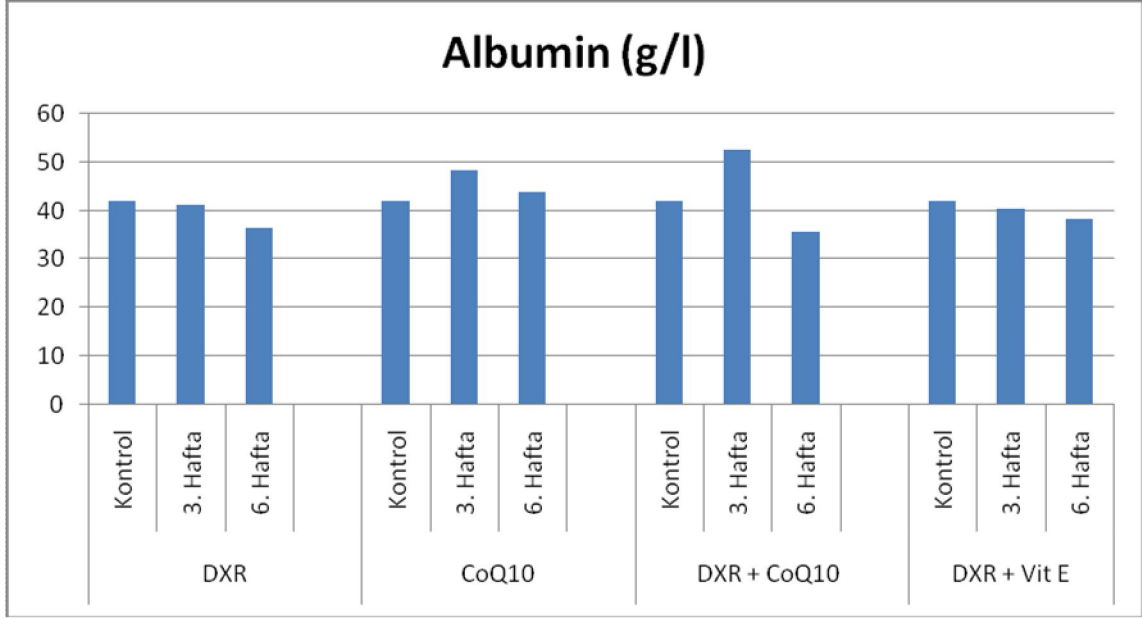
Parametreler	n	9 Aylık ratlar için				
		6. Hafta sonuçları				
		Kontrol	DXR (E)	CoQ ₁₀ (F)	DXR+CoQ ₁₀ (G)	DXR +VitE (H)
Albumin (g/l)	8	43.625±1.388 ^c	32.500±0.378 ^{a,e}	41.250±1.449 ^{cd}	25.375±0.822 ^{a,f}	40.375±0.778 ^d
Globülin (g/l)	8	24.375±3.029 ^e	39.250±1.612 ^{a,cd}	34.250±2.242 ^{b,d}	41.875±1.093 ^{a,c}	39.500±1.452 ^{a,cd}
Total Protein (g/l)	8	68.000±2.771 ^{cd}	65.500±1.296 ^e	71.000±3.987 ^{ed}	74.875±1.288 ^{b,cd}	81.375±1.034 ^{a,c}
ALT (U/lt)	8	35.875±1.950 ^c	23.375±1.101 ^{a,d}	37.875±1.505 ^c	27.875±2.263 ^{b,d}	25.125±1.705 ^{a,d}
Glukoz (mmol/l)	8	6.988±0.381 ^c	1.413±0.226 ^{a,d}	1.075±0.053 ^{a,d}	0.788±0.035 ^{a,d}	0.875±0.056 ^{a,d}
Total Bilirubin (µmol/l)	8	6.250±0.250 ^c	5.500±0.189 ^{b,d}	6.750±0.164 ^c	5.500±0.267 ^d	6.125±0.227 ^{cd}
Kreatin (µmol/l)	8	23.625±2.412 ^e	37.250±2.469 ^{a,cd}	40.125±3.297 ^{a,c}	42.375±1.438 ^{a,c}	32.375±1.592 ^{b,d}
Amilaz (U/l)	8	709.500±45.522 ^c	514.125±25.405 ^{b,d}	675.000±11.282 ^c	639.000±40.805 ^c	653.125±15.975 ^c

a P<0,001 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

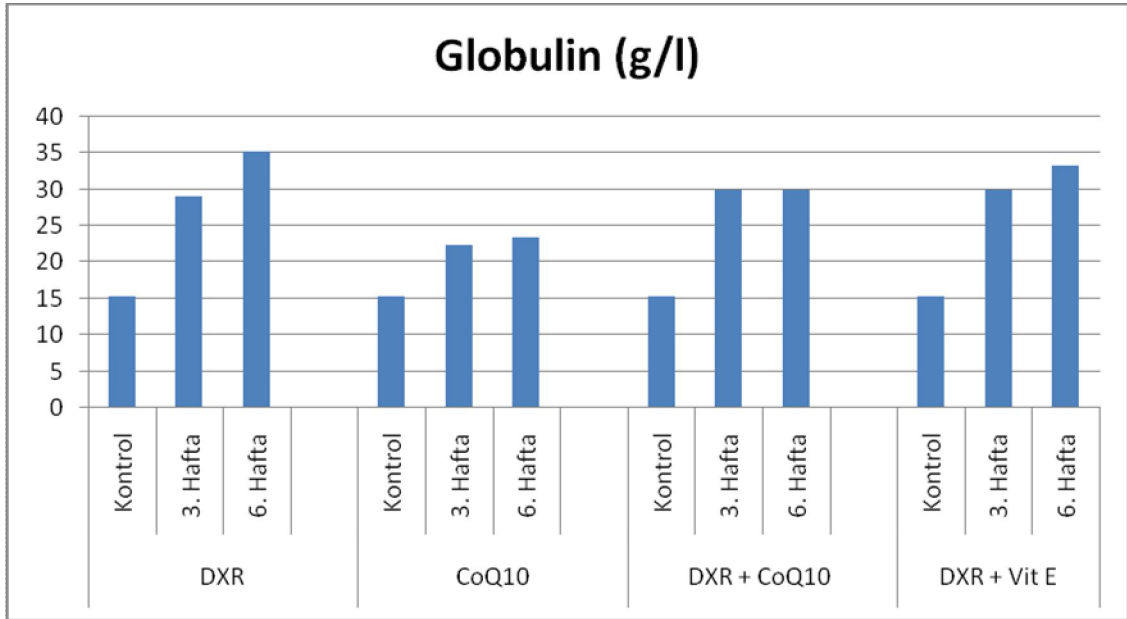
b P<0,05 (Kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiki analizleri)

c, d, e, f, g (Gruplar arası istatistiki analizler)

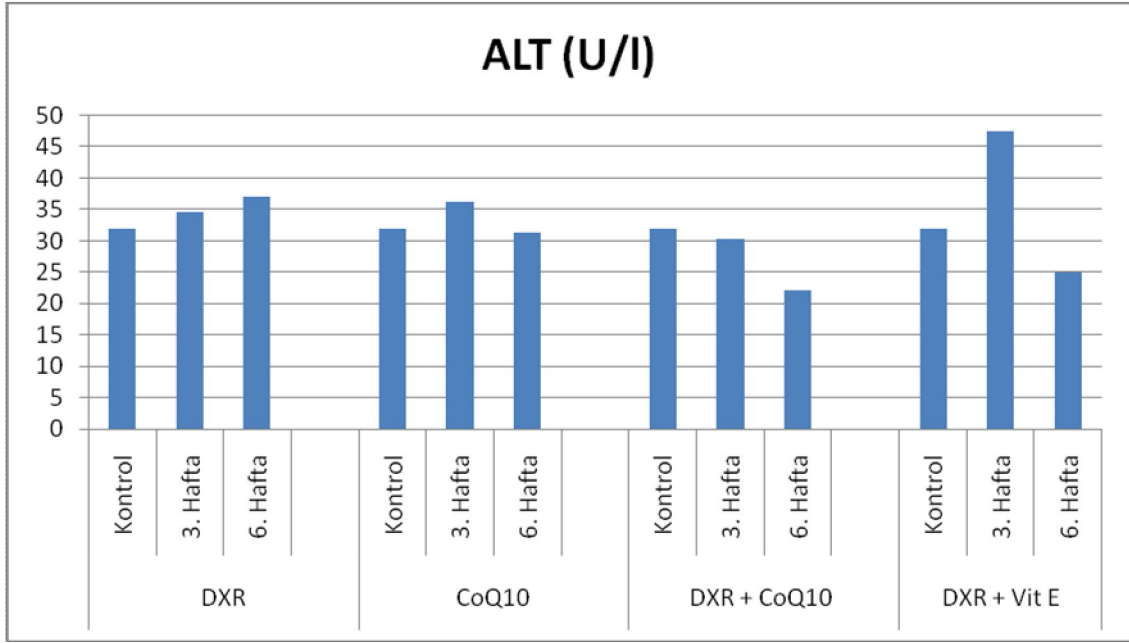
Gruplar arası istatistiklerde aynı harfi taşıyan gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.



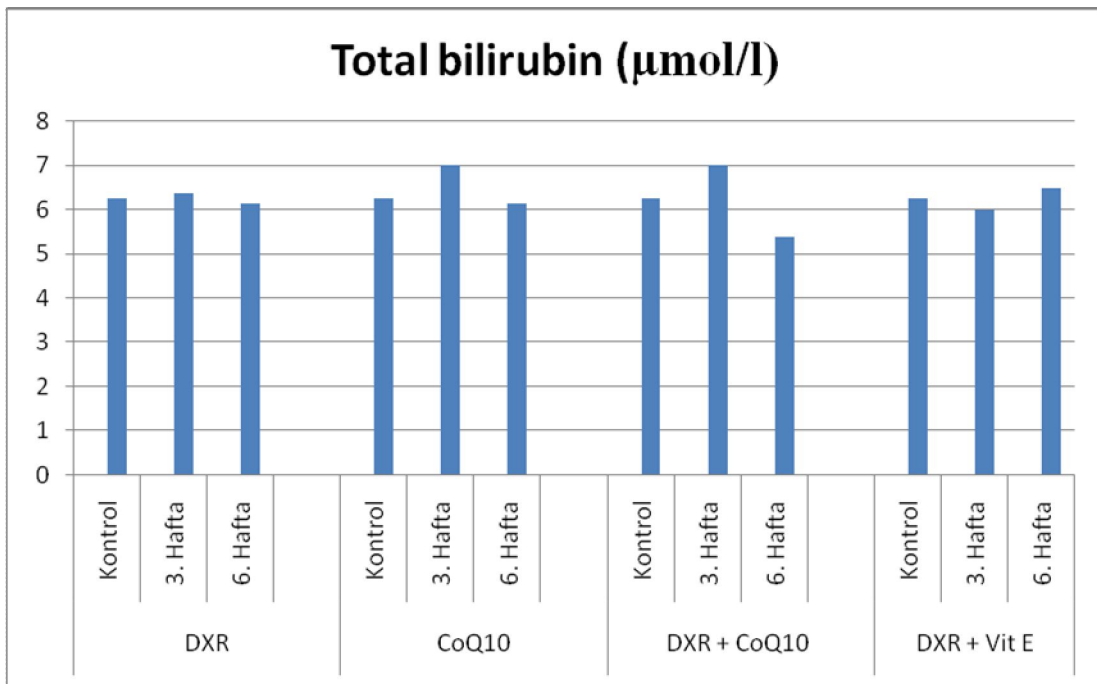
Şekil 22. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki albumin düzeyleri.



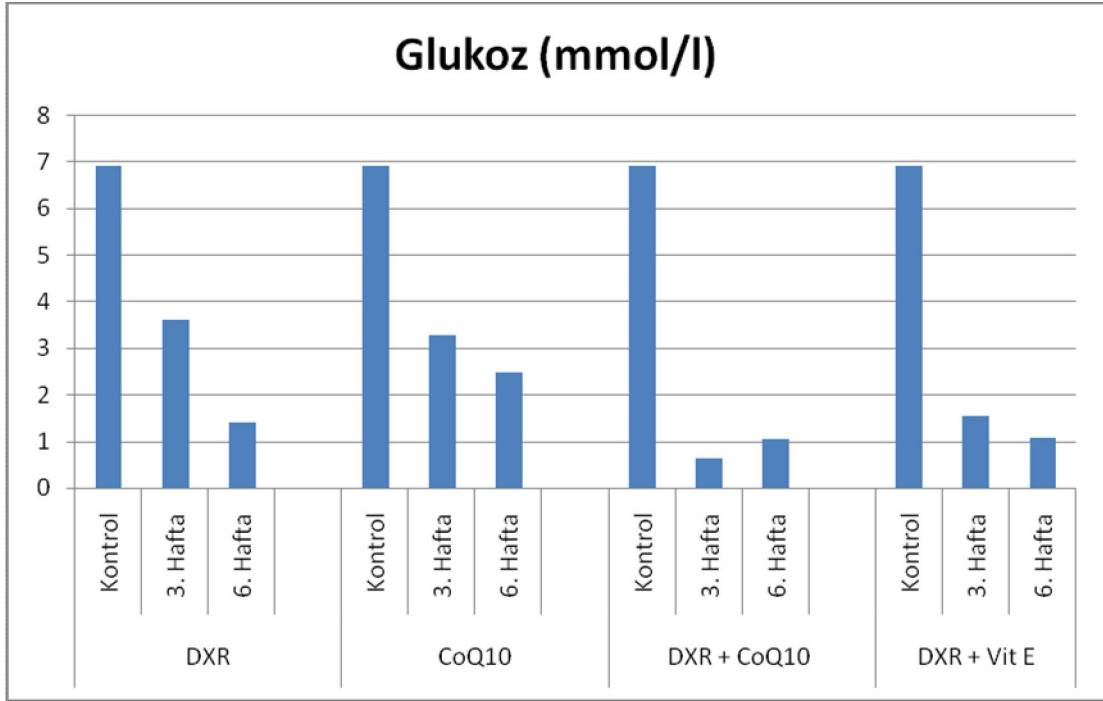
Şekil 23. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki globülin düzeyleri.



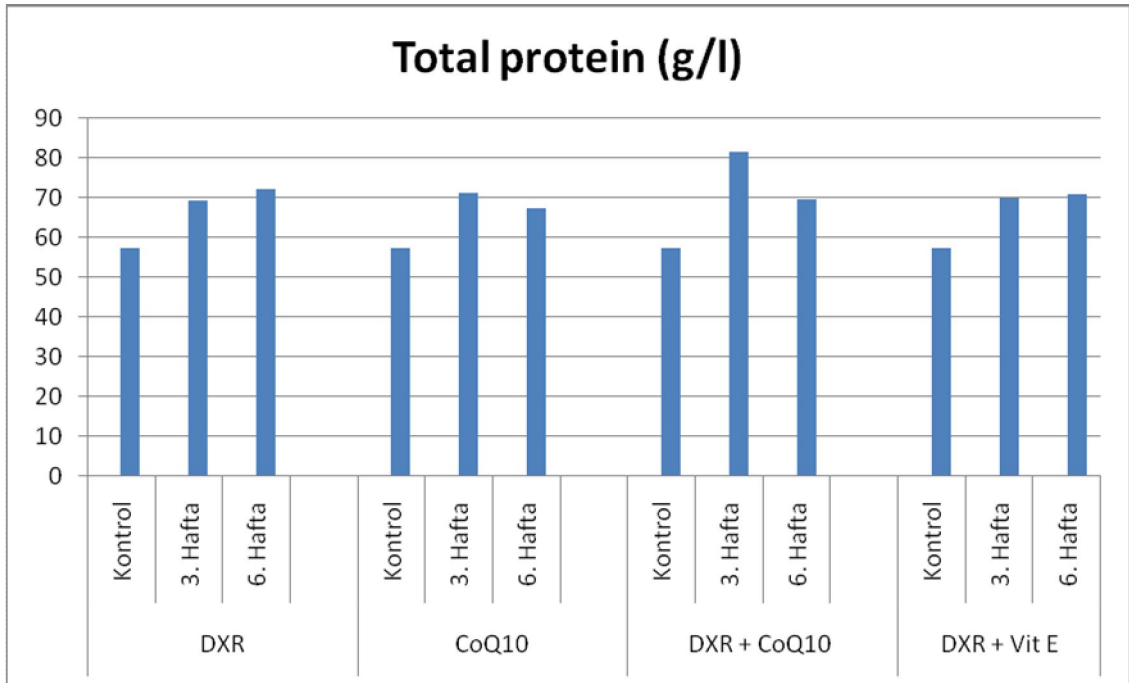
Şekil 24. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki ALT düzeyleri.



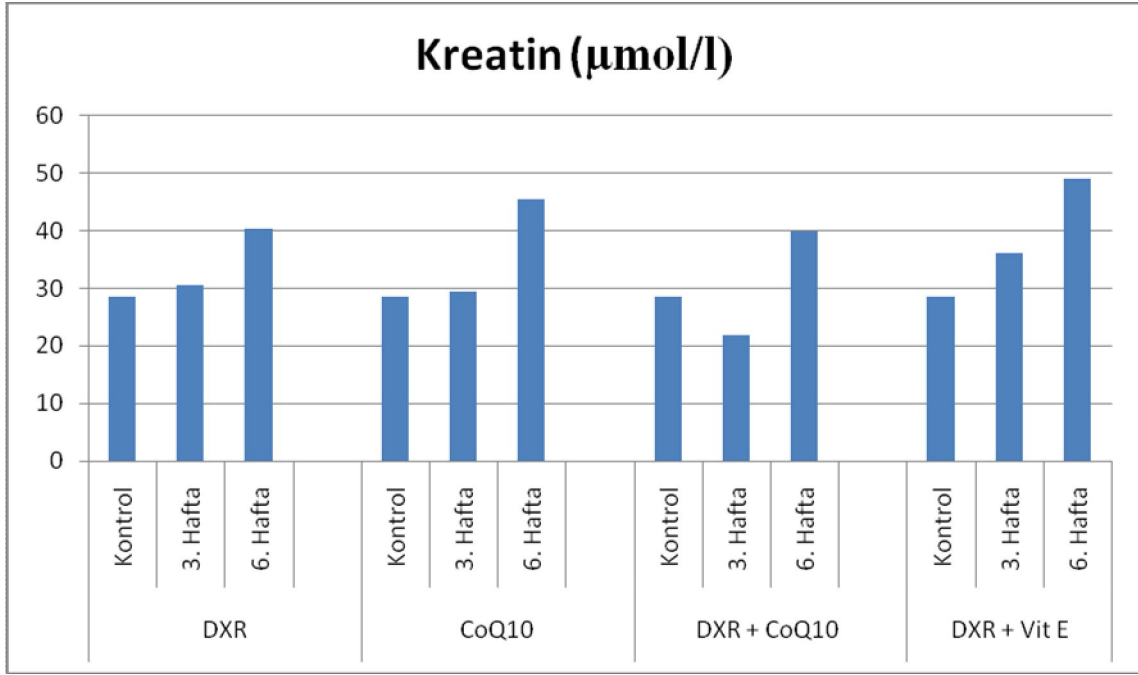
Şekil 25. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki total bilirubin düzeyleri.



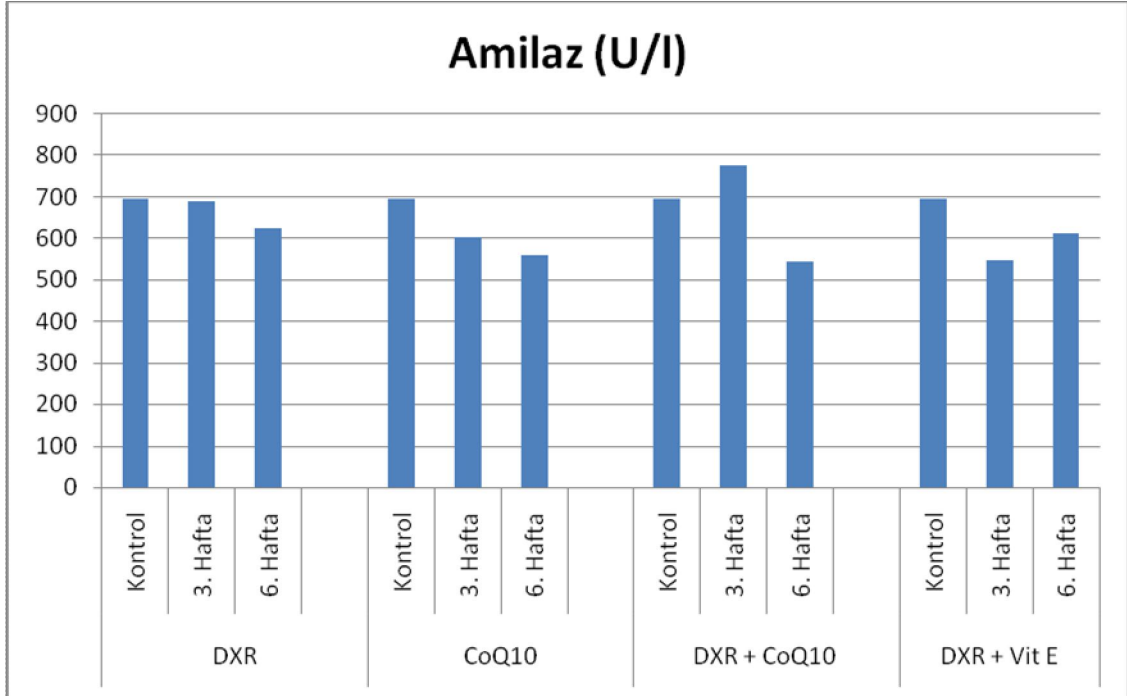
Şekil 26. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki glukoz düzeyleri.



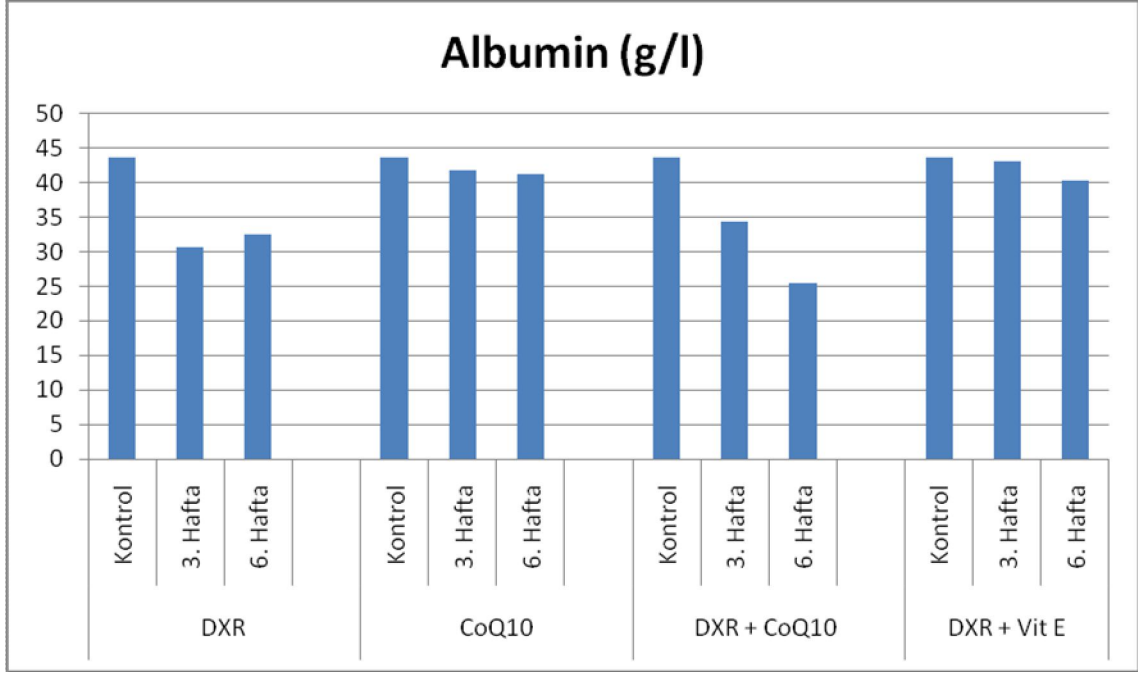
Şekil 27. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki total protein düzeyleri.



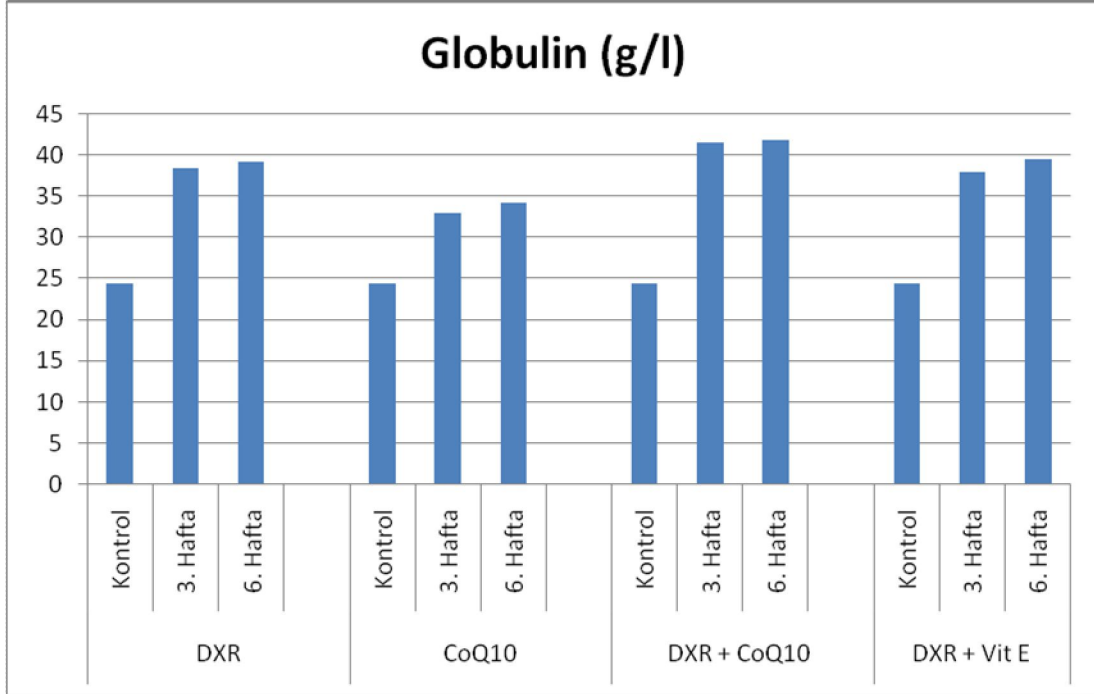
Şekil 28. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki Kreatin düzeyleri.



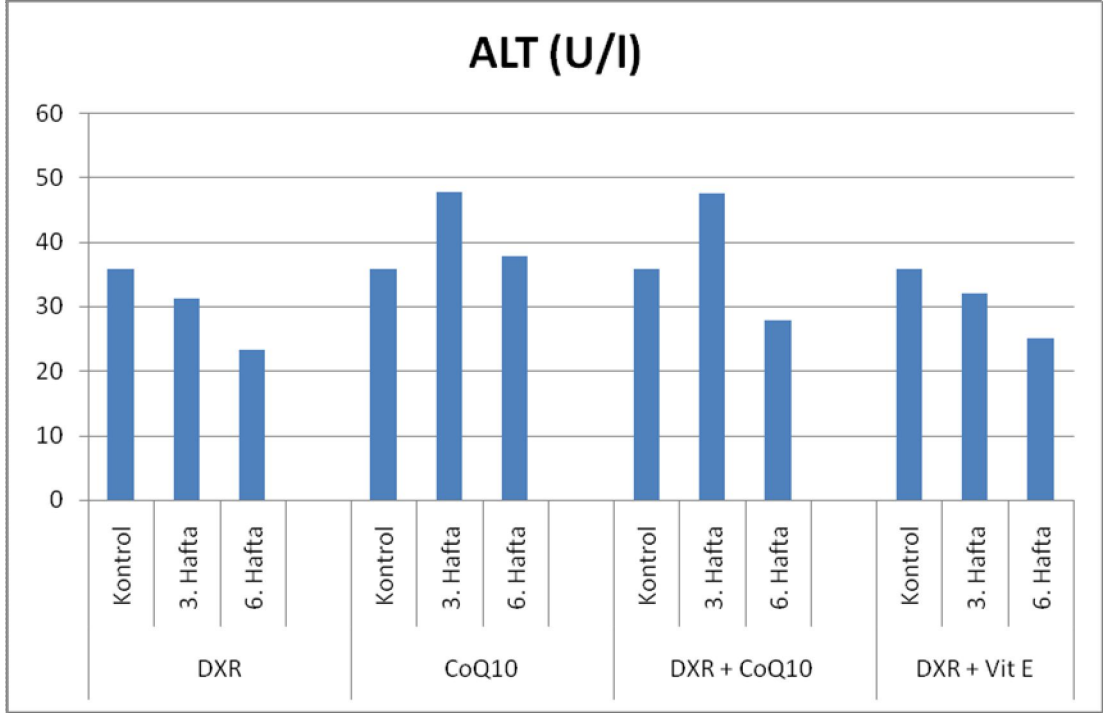
Şekil 29. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan altı aylık ratlardaki Amilaz düzeyleri.



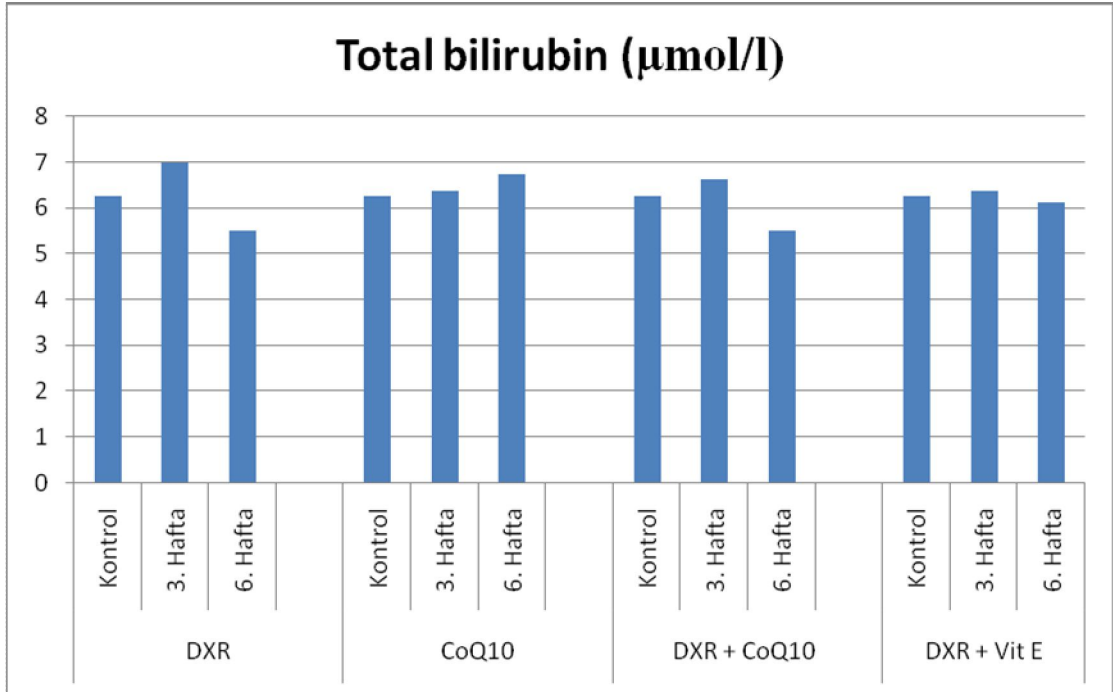
Şekil 30. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki albumin düzeyleri.



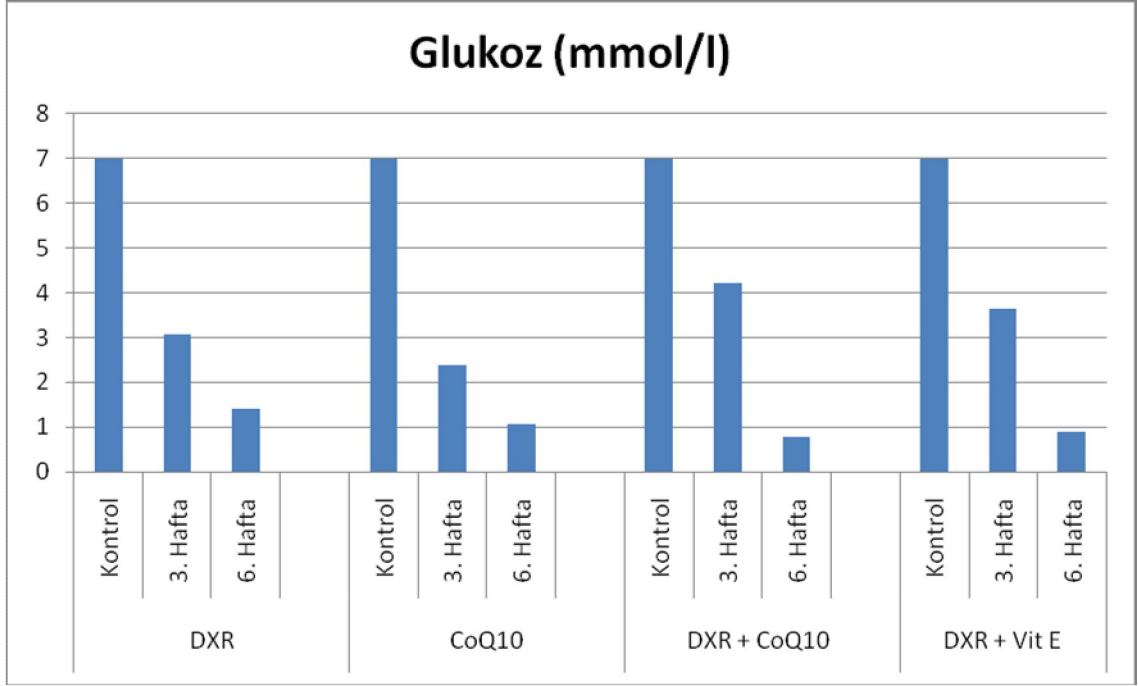
Şekil 31. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki globülin düzeyleri.



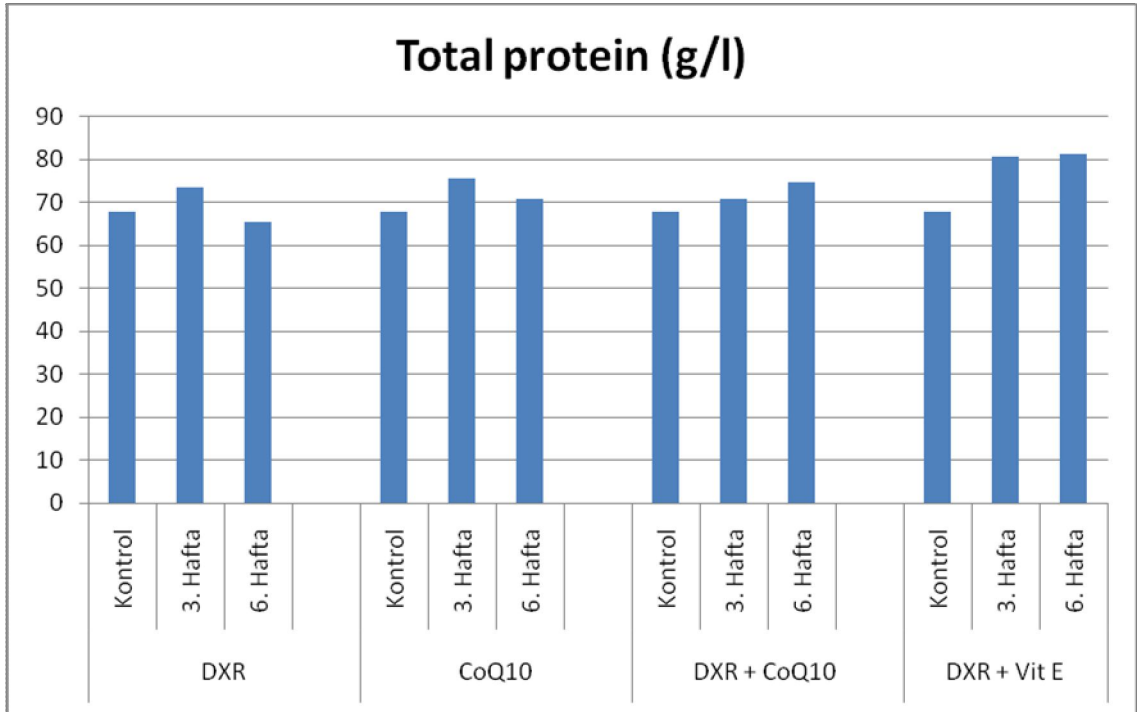
Şekil 32. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki ALT düzeyleri.



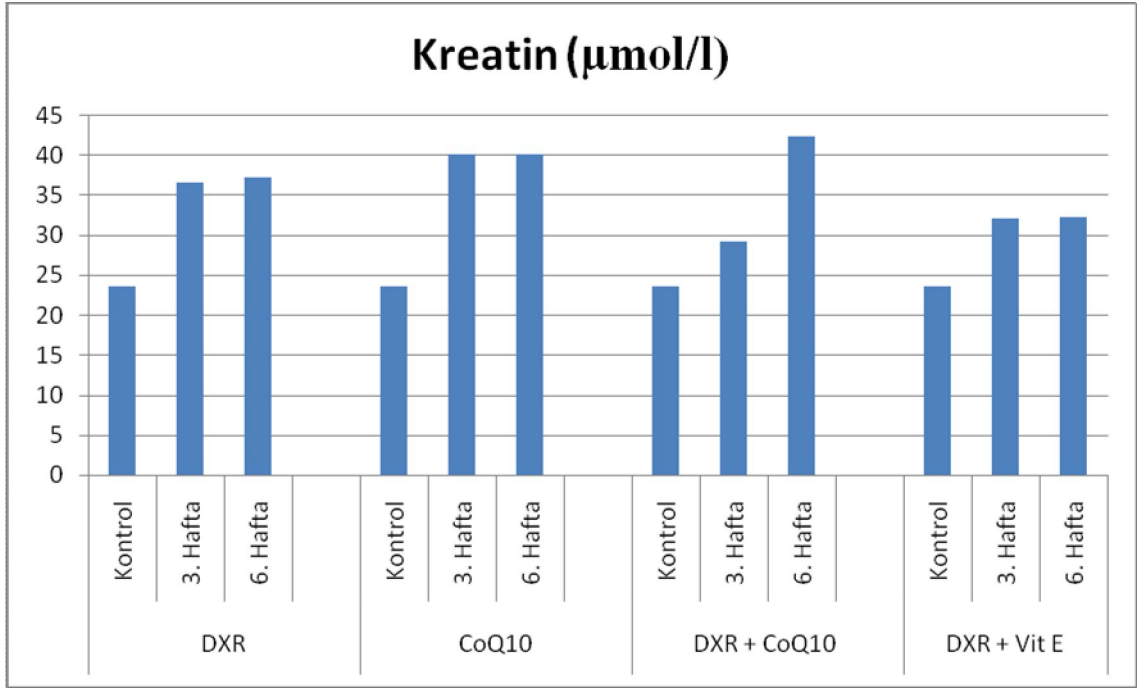
Şekil 33. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki total bilirubin düzeyleri.



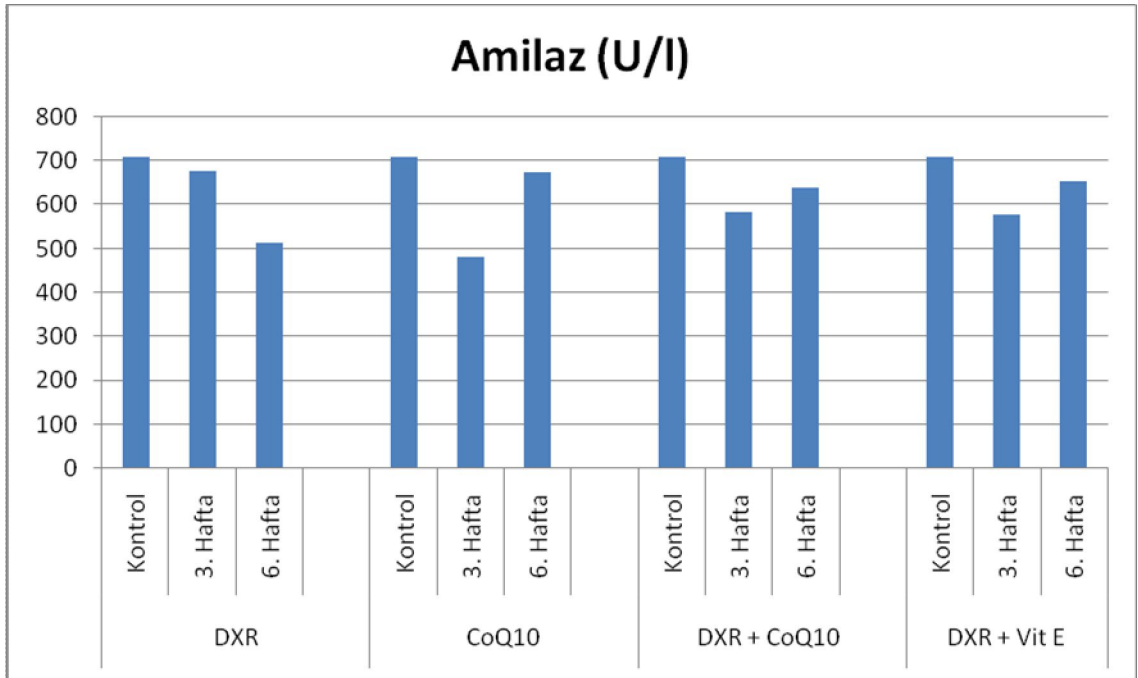
Şekil 34. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki glukoz düzeyleri.



Şekil 35. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki total protein düzeyleri.



Şekil 36. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki Kreatin düzeyleri.



Şekil 37. DXR, CoQ₁₀, DXR+CoQ₁₀ ve DXR+Vit E uygulanan dokuz aylık ratlardaki Amilaz düzeyleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada, ratlarda doksorubisin uygulamasının oluşturacağı oksidatif zarar ve CoQ₁₀ ile vitamin E'nin oluşan oksidatif hasarın onarılması için gösterecekleri antioksidan etkileri biyokimyasal düzeylerde araştırılarak saptanması planlandı. Bu amaçla, oksidatif hasardaki biyokimyasal belirteçler malondialdehit ve glutatyon ile bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyleri çalışıldı.

Doksorubisin (DXR), bir antrasiklin türevi ilaçtır (Kayaalp, 1994). Antrasiklin türevi ilaçlar özellikle DXR (Adriamycin; DXR) çok etkili ve oldukça yaygın kullanılan antikanser ajanlarıdır (Weiss, 1992). Kanser kemoterapisinde kullanılan ve serbest radikal üreticisi olarak bilinen DXR, lipit peroksidasyonunu arttırarak kromozal hasarlara da yol açmaktadır (Au ve Hsu, 1980; Antunes ve Takahashi, 1998; Antunes ve ark., 1999). Antioksidanların, oksidatif ürün veren doksorubisin gibi antineoplastiklere karşı koruyucu etkisinin olduğu son yıllarda yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Pascoe ve Reed, 1987; Giri ve ark., 1998; Antunes ve ark., 1999; Antunes ve Takahashi, 1998; Antunes ve ark., 2000; Nefic, 2001).

Doksorubisin kanser hücrelerinde normal hücrelerden daha düşük oksidatif strese sebep olmaktadır (Okamoto ve Ogura, 1985). Antioksidanlar ve antioksidan enzim seviyeleri hücrelerdeki antrasiklin direncini arttırmaz (Meijer, 1987). Antrasiklinlerle birlikte verilen CoQ, antrasiklinlerin sebep olduğu akut fakat tersinir miyokardiyal fonksiyon depresyonuna ve kronik tersinmez kardiyomiyopatilerin her ikisine de koruyucu etki gösterebilir. CoQ antioksidan etki yanında farklı etkilerde göstererek bu etkiyi gösterir. CoQ dışındaki diğer antioksidanlar antrasiklin kaynaklı kardiyomiyopatiye karşı koruyucu değildirler (Conklin, 2005).

CoQ₁₀, mitokondrial elektron transport geçişinde temel bir komponent olan lipofilik bir endojen antioksidandır (Ishrat ve ark 2006). CoQ₁₀, oksidatif hasarın ve suboptimal hücrel enerji metabolizmasındaki bozuklukların tedavisinde kullanılır. CoQ₁₀ (2,3 dimetoksi-5-metil6-dekaprenil benzokuinon) vitamin benzeri bir quinoldur. Yaygın olarak ubiquinon, CoQ veya vitamin Q₁₀ olarak bilinir (Bonakdar ve Guarneri,

2005). CoQ₁₀ direkt olarak peroksil radikaline etki eden bir antioksidandır, ayrıca vitamin C ve E'nin rejenerasyonunda indirekt olarak fonksiyon görür (Crane, 2001).

CoQ, golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom ve hücre membranı olmak üzere birçok membranda bulunur. Membranlarda lipid peroksidasyonunu engelleyen antioksidan özelliği vardır (Kawamukai, 2002). CoQ membranlarda doymamış lipid zincirlerine yakın olarak bulunur. Bunun sebebi serbest radikal çöpcülüğü yapmaktır. Hücre membranlarındaki CoQ'nun büyük bir kısmı ubikinol (CoQH₂) şeklindedir ve CoQ'nun redükte formu olan ubikinol (CoQH₂) çok etkili bir antioksidan olabilir (Crane, 2001).

Vitamin E tokoferol yapısında ve yağda çözünen bir vitamindir. Doğal olarak alfa, beta, gama, eta ve zeta gibi farklı tokoferoller bulunmaktadır. Bu yapıların hepsi izoprenoidlerin substitue edildiği 6-hidroksi kromanlar veya tokoferollerdir. α -tokoferol geniş dağılım gösteren ve aynı zamanda en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan formudur (Akkuş, 1995). Enzim ve bileşiklerin büyük bir kısmı oksidatif stresin etkilerine karşı hücreleri korur. Bu maddeler içersinde vitamin E'nin antioksidan savunma sisteminin tümünde önemli bir yeri vardır. Vitamin E serbest radikallerin oksidasyonuna karşı hücre membranının yapısındaki doymamış yağ asitlerini korumada ilk savunma sistemini oluşturur (Zintzen, 1978). Vitamin E'nin antioksidan fonksiyonu çoğu diyetsel bileşenlerin durumu ile ilişkilidir. Vitamin E verilmemiş hayvanlar verilmiş hayvanlara göre çevresel etkilere karşı genellikle daha duyarlıdırlar. Vitamin E'nin eksik olduğu deneklerde metabolik olan idroperoksitler, aldehitler ve diğer oksidasyon ürünlerinin arttığı, Vitamin E verilen deneklerde ise lipit peroksidasyonuna sebep olan serbest radikallerin azaldığı görülmüştür (Chow, 1991).

Serbest radikaller son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan konulardan biridir. Serbest radikallerin rol oynadıkları reaksiyonlar, hücrel kaynakları ve bu radikallere karşı hücrel savunma mekanizmalarının açıklanması ile bu moleküllerin kanser, şeker, kalp hastalıkları gibi birçok hastalıkla olan ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır (Sudha ve ark., 2001).

CoQH₂, başlama işlemini ve lipid peroksil radikallerinin (LOO) oluşumunu engelleyerek görev alır, aynı zamanda Vitamin E'de bu radikalleri bastırır. CoQH₂ ubisemikinon ve H₂O₂ oluşumu ile başlangıç radikalini redükler. LOO'ni direk olarak da ortadan kaldırabilir. Ayrıca ubiquinol alfa-tokoferoksil radikalinden vitamin E'yi yeniden üretebilir. Askorbat varlığında, suda çözünebilen radikal başlatıcısı ile fosfotidilkolin lipozomları okside edildiğinde, alfa-tokoferol ve CoQ antioksidanları sırası ile askorbat-CoQ-alfa tokoferol şeklinde tüketilir. Lipitte çözünen bir radikal başlatıcısı kullanılınca CoQ-askorbat-alfa tokoferol şeklinde tüketilir. Bundan dolayı, alfa-tokoferol her iki durumda da verimlice yedeklenir ve bu kinetik veri alfa-tokoferoksil radikal formunun CoH₂ tarafından redüklendiğini gösterir. CoQH₂ tarafından sağlanan alfa-tokoferolun bu yedekleyici etkisi ayrıca düşük dansiteli lipoproteinlerde (LDL) de gözlenir. CoQH₂'nin antioksidan etkisi α-tokoferol varlığına bağlı değildir. Alfa-tokoferol noksanlığında CoQ içeren submitokondrial partiküller lipid peroksidasyonundan korunur (Turunen ve ark., 2004).

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan serbest radikaller hücre membranlarında dejenerasyona sebep olurlar. Oluşan bu serbest radikaller hücre yapısında bulunan yağ, protein, karbonhidrat ve nükleik asit gibi önemli hücre yapılarını etkilerler. Lipit peroksidaz yapıları çok hızlı bir şekilde hücrede bozularak reaktif karbon bileşiklerini oluştururlar. Oluşan önemli karbon yapılarından biride MDA'dır ve MDA lipit peroksidasyon sisteminde indikatör olarak rol alır (Jacop ve Burri, 1996; Nielsen ve ark., 1997).

Literatürde antineoplastik ilaçların tedavi süresince oluşturdukları oksidatif hasarın düzeltilmesi veya önlenmesi konusunda birçok çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalarda antioksidan maddeler verilerek bu ilaçların etkilerine karşı koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Sunulan çalışmada DXR uygulanan altı aylık ratlarda yapılan analizlerde lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinde üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı ($p \leq 0.001$) haftalarda kontrole göre anlamlı artışlar gözlemlendi. Dokuz aylık ratlarda ise altıncı haftada ($p \leq 0.05$) anlamlı bir artış gözlemlendi.

CoQ₁₀ uygulanan altı aylık ratlarda yapılan analizlerde MDA düzeylerinde üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı ($p \leq 0.001$) haftalarda kontrole göre anlamlı artışlar gözlemlendi. Dokuz aylık ratlarda ise altıncı haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlamlı bir artış gözlemlendi.

DXR+CoQ₁₀'nin birlikte uygulandığı altı aylık gruptaki ratlarda MDA düzeylerinde üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole oranla anlamlı artışlar gözlemlendi.

DXR+E vitamini'nin birlikte verildiği altı aylık gruptaki ratlarda MDA düzeyleri altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda ise altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole oranla anlamlı artışlar gösterdi. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda DXR uygulanan ratlarda MDA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Okasora ve ark., 1992; Coşan, 1999). Kanser kemoterapisinde kullanılan ve serbest radikal üreticisi olarak bilinen DXR'in lipit peroksidasyonunu arttırdığı bir çok çalışmada bildirilmiştir (Au ve Hsu, 1980; Antunes ve Takahashi, 1998; Antunes ve ark., 1999). Ratlarda dokuda yapılan bir çalışmada DXR verilen deneklerde MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada DXR ile birlikte bir antioksidan olan n-asetilsistein verilen deneklerin MDA düzeylerinde kontrole oranla bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir (Tola, 2008). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada DXR uygulamalarının lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artışlara neden olduğu tespit edilmiştir. DXR+L-karnitin uygulanan grupta ise ortalama MDA değerleri uygulamanın 3, 4, 5 ve 6. günlerinde, uygulama öncesi ile uygulamanın 1 ve 2. günlerine göre önemli artışlar göstermiştir. Yalnızca L-karnitin uygulanan grupta ise ortalama MDA düzeylerinde uygulamanın tüm günlerinde, uygulama öncesine göre önemli düşüşler gözlemlenmiştir. (Karapehlivan ve ark., 2007). Yapılan bir diğer çalışmada farelere intraperitoneal olarak verilen doksorubisinin subakut toksik etkisine karşı CoQ₁₀'nin koruyucu etki gösterdiğini belirtilmiştir (Shinozawa ve ark., 1984). Yapılan çeşitli çalışmalarda CoQ₁₀'un doksorubisinin toksik etkisine karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (Iwamoto ve ark., 1974; Kishi ve Folkers, 1976; Bertazzoli ve Ghione, 1977; Folkers ve ark., 1977; Yamanaka ve ark., 1979; Kishi ve ark., 1976). Ayrıca plazma lipit peroksidasyon seviyelerinin farelerin hayatta kalmaları ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Yamanaka ve ark., 1979). Kishi ve ark., (1976) CoQ₁₀'nin,

NADH oksidaz ve süksinoksidaz enzimlerini doksorubisinin inhibisyonuna karşı koruduğunu bildirmişlerdir. Kemoterapik kanser tedavisi gören hastalarda kullanılan antineoplastik ajanlar oksidatif strese sebep olurlar (Faber ve ark., 1995; Ladner ve ark., 1989; Look ve Musch, 1994; Subramaniam ve ark., 1993). Oluşan oksidatif stres lipit peroksidasyon ürünlerinin yükselmesiyle, kan plazmasında antioksidan özelliğe sahip vitamin E, vitamin C ve β -karoten gibi maddelerin ve doku glutatyon seviyelerinin kemoterapi süresince azalmasıyla kendini göstermektedir. Antrasiklinler daha yüksek oksidatif strese sebep olurlar (Gille ve Nohl, 1997). Yen ve ark., (1996) çalışmalarında MnSOD'un doksorubisinin kalp üzerindeki toksik etkilerine karşı koruyucu olduğunu görmüşlerdir.

Yapılan çalışmada diğer araştırmalarda bildirildiği gibi doksorubisin uygulanan gruplarda kontrole onanla MDA düzeylerinde belirgin artışlar görüldü.

Sitoplazmik bir enzim olan redükte glutatyon (GSH) lipit peroksidasyona bağlı hasarlarda hücrel savunma mekanizmasında oldukça önemli bir rol oynar. Mitokondriyal GSH, sülfidril grupların neden olduğu ve mitokondri içi membranlarda permeabilite azalması ile sonuçlanan durumların düzenlenmesi ve hücre yaşamında kritik bir rol oynar (Fernandez-Checa ve ark., 1996). Önemli bir hücre içi antioksidan olan GSH ile hücre lizisi ve lipit peroksidasyon arasında bir ilişki olduğu bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (Arockia Rani ve Panneerselvam, 2001).

Çalışmamızda DXR uygulanan altı aylık ratlarda yapılan analizlerde GSH düzeylerinde üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı düşüşler gözlemlendi. Dokuz aylık ratlarda ise altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı bir düşüş gözlemlendi.

CoQ₁₀ uygulanan altı aylık ratlarda yapılan analizlerde GSH düzeylerinde ise hem altı aylık hem de dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı bir düşüş gözlemlendi.

DXR+ CoQ₁₀'nin birlikte uygulandığı grupta GSH düzeyleri altı aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı bir düşüş gösterdi.

DXR+Vitamin E'nin birlikte uygulandığı grupta GSH düzeyleri altı aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda, dokuz aylık ratlarda ise altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı düşüşler gösterdi.

Karapehlivan ve ark., (2007) tavşanlarda GSH düzeylerinin DXR verilen grupta başlangıç değerlerine göre uygulamanın 3. gününden itibaren önemli derecede azaldığını DXR+L-karnitin uygulanan grupta önemli bir değişikliğin olmadığını ve yalnızca L-karnitin uygulanan grupta ise uygulamanın 2. gününden itibaren önemli derecede arttığını tespit etmişlerdir. GSH organizma içerisinde sistein deposu olarak görev yapmaktadır, aminoasitlerin membran geçişinde de işlevsellik göstermektedir (Akkuş, 1995). Glutasyon, organizmada tüm hücrelerde bulunan ve aralarında karbon tetraklorüründe bulunduğu birçok ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda önemli görevler üstlenen temel bir yapıdır. Glutasyon aynı zamanda hücrelerde önemli bir antioksidandır ve herhangi bir nedenle oksidatif stresin artması ile hücre içindeki mevcut glutasyon hızla tükenir (Uzel, 1988). Byung, hücrelerde oluşan lipid peroksidasyonuna bağlı olarak antioksidan maddelerden glutasyon düzeyinde azalmaların olduğu gözlenmiştir (Byung, 1994).

Yapılan çalışmada GSH düzeylerinde DXR uygulanan grup ile DXR+CoQ₁₀ ve DXR+VitE verilen gruplarda kontrole oranla düşüşler görülmüştür. Buna yapılan enjeksiyonların oluşturduğu stres faktörünün sebep olduğu düşünülebilir.

Seruloplazmin insan plazmasında bakırın taşıyıcısı olup erişkinlerde dolaşımdaki total bakırın yaklaşık % 90-95'i seruloplazminin yapısında bulunur. Başlıca karaciğerde sentezlenen seruloplazmin aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda yanıt gösteren bir akut faz proteindir (McPearson, 1996; Fox ve ark., 1995). Seruloplazmin antioksidan etkisini üç farklı şekilde göstermektedir. Birincisi, seruloplazmin ferro demirin (Fe^{2+}), ferri demire (Fe^{3+}) okside olmasını katalizleyerek bir ferro oksidaz enzimi gibi fonksiyon yapabilir. Bu enzimatik aktivite ferri demirin

transferin ve apotransferrine bağlanmasını gerektirir. İkincisi, serüloplazminin bir antioksidan olarak serbest radikal toplayıcı özelliği ile ilişkilidir. Serüloplazminin süperoksiti toplayabilme kapasitesi doğrulanmıştır. Üçüncüsü, serüloplazminin antioksidan etkisi bakır iyonunu bağlama yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Bakır metali iyi bilinen bir prooksidan katalistidir. Serüloplazmin bakır iyonunu bağlayarak bakırın serbest radikal uyarıcı etkisini engellemektedir (Gündoğdu, 2005).

Yapılan çalışmada DXR uygulanan gruplarda, serüloplazmin düzeylerinde altı aylık ratlarda ($p \leq 0.001$) ve dokuz aylık ratlarda ($p \leq 0.05$) üçüncü haftada kontrole göre anlamlı düşüşler saptanırken, altı ve dokuz aylık ratlarda ($p \leq 0.001$) altıncı haftada kontrole göre anlamlı bir artış saptandı.

CoQ₁₀ uygulanan altı aylık ratlarda yapılan analizlerde serüloplazmin düzeylerinde altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı bir düşüş saptanırken, altı ve dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı artışlar belirlendi.

DXR+CoQ₁₀ uygulanan grupta serüloplazmin düzeylerinde altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı düşüşler saptanırken, altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı artışlar saptandı.

DXR+Vitamin E'nin uygulandığı grupta serüloplazmin düzeylerinde altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı bir düşüş saptanırken, altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı artışlar saptandı.

Byung, hücrelerde oluşan lipit peroksidasyonuna bağlı olarak, serüloplazmin miktarlarında artışların olduğunu bildirmiştir (Byung, 1994). Yapılan çalışmada elde edilen bulguların bu çalışma ile paralellik gösterdiği ve serüloplazmin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir.

Vitamin E ve CoQ₁₀ uygulanan gruplarda serüloplazmin miktarının artması lipit peroksidasyonunu önlemede vitamin E ve CoQ₁₀'un olumlu katkıları olduğunu

gösterebilir. Diğer gurplardaki artışın yine stres faktöründen kaynaklandığı düşünülmektedir.

E vitamini deride, özellikle epidermiste en fazla miktarda bulunan antioksidandır. Bir serbest radikal membrana saldırdığında peroksil radikali açığa çıkar ve bu da daha çok serbest radikalın oluşumuna yol açan bir zincir reaksiyon başlatabilir. Tokoferol ve tokotrienoller bu peroksil radikalini parçalayarak reaksiyonu sonlandırırlar (Munne-Bosch ve Alegre 2002). A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -karoten, bitki pigmentlerinden olan karotenoid familyasının bir üyesidir. β -karoten'in, singlet oksijeni bastırabildiği, süperoksit radikalini temizlediği ve peroksi radikalleri ile direkt etkileşerek antioksidan vazife gördüğü tespit edilmiştir (Akkuş, 1995).

Bu çalışmada DXR uygulanan ratlarda yapılan analizlerde retinol miktarında altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı bir düşüş, dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlamlı bir artış gözlemlendi. Aynı grupta α -tokoferol miktarında altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlamlı bir düşüş görüldü.

CoQ₁₀ uygulanan grupta retinol düzeyi dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlamlı bir artış gösterdi. Aynı grupta α -tokoferol düzeyi altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlamlı bir düşüş gösterirken, dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) anlamlı bir düşüş ve altıncı haftada ($p \leq 0.05$) anlamlı bir artış gösterdi. Görülen artışlar uygulanan CoQ₁₀'nin olumlu etkisi olarak ifade edilebilir.

DXR+CoQ₁₀ uygulanan grupta α -tokoferol düzeyi altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı bir düşüş görüldü.

DXR+Vitamin E'nin uygulandığı grupta α -tokoferol düzeyi altı aylık ratlarda üçüncü haftada ve dokuz aylık ratlarda altıncı haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlamlı düşüş gösterdi.

Vitamin C, A ve E'nin antioksidan özelliğe sahip olduğu, peroksidasyon ürünlerini azalttığı (Ciaccio ve ark., 1993) veya antineoplastik ilaçlara yardımcı etki gösterdiği (Ciaccio ve ark., 1994) yönünde pek çok çalışma bulunmaktadır. Shinozawa ve ark., (1988) doksorubisin tedavisi öncesi 100 mg/kg/gün alfa-tokoferol asetat verdikleri farelerin hayatta kalma sürelerinde az bir uzama görmüşlerdir fakat aksine 500 mg/kg/gün alfa-tokoferol asetat verilen farelerin hayatta kalma sürelerinde belirgin bir azalma olduğunu görmüşlerdir (Shinozawa ve ark., 1988). Verilen alfa-tokoferol asetat özellikle aglikon artışına sebep olmakta bu da kalp fonksiyonlarına ve biyomembranlara zarar vermektedir (Kishi ve ark., 1976). Myers ve ark., (1977) tolkoferolün verilmesinin doksorubisin kaynaklı kardiyomiyopatiyi belirgin şekilde azalttığını görmüşlerdir. Diğer bir çalışmada yüksek dozda vitamin E verilmesinin doxorubisin kaynaklı kalp toksisitesinde koruyucu etki gösterebileceği bildirilmiştir (Legha ve ark., 1982).

Sunulan çalışmada da yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi CoQ₁₀'un uygulandığı gruplarda ileri dönemde vitamin A ve E düzeylerinde artışa neden olduğu görülmüştür.

Çalışmada albumin düzeyleri incelendiğinde, DXR uygulanan grupta dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) albumin düzeylerinde anlamlı düşüşler görüldü. CoQ₁₀ uygulanan grupta albumin değerleri altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlam bir artış gösterdi. DXR+CoQ₁₀ uygulanan grupta albumin değerleri altı aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre artış altıncı haftada ($p \leq 0.05$) kontrole göre azalma gösterdi. Dokuz aylık ratlarda albumin düzeylerinde üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı azalmalar görüldü.

Globülin düzeylerine bakıldığında kontrol ve diğer kan alımları arasında tüm gruplarda globülin düzeylerinde bir miktar artış gözlemlendi, DXR uygulanan gruptaki globülin değerleri altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlam bir yükseliş gösterirken, CoQ₁₀ uygulanan grupta globülin değerleri altı aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda ise üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.05$) kontrole göre anlamlı artışlar gösterdi.

DXR+CoQ₁₀ uygulanan grupta globülin değerleri altı ve dokuz aylık ratlarda hem üçüncü hem de altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı artışlar gösterdi. DXR+Vitamin E'nin uygulandığı grupta ise globülin seviyeleri altı ve dokuz aylık ratlarda üçüncü haftada ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı yükselmeler gösterdi.

Albumin antioksidan olarak globulinden daha etkilidir. Albuminin bu etkisi yapısından kaynaklanır (Roche ve ark., 2008). Albumin hidroksil radikallerini yakalama yeteneğine sahiptir (Wang ve ark., 2008).

Viral hepatitlerde gamma globülin düzeyleri yüksek bulunur. İleri derecede hepatitlerde bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri yükselirken, albümin düşer (Anonim, 2009c) Kemik iliği kanseri (multiple myelom) tanısı konan ve tedavisi süren (bazılarının tedavisinde doksorubisin kullanılmıştır) hastalarda yapılan laboratuvar ölçümlerinde globulin seviyelerinde yükselme ve albumin seviyelerinde düşüş gözlenmiştir (Türe ve ark., 2002). Lösemi hastalarında gamaglobulin düzeyleri yüksektir (Anonim, 2009d). Otoimmün hastalıklara sahip bazı hastalarda, albümin düzeylerinde düşüşler ve gama globülin düzeylerinde artışlar görülmüştür (Parlak ve ark., 1999). Ehrlichiosisli bir köpekte yapılan biyokimyasal kan muayenesinde serum globulin düzeylerinin attığı ve albumin düzeyinin düştüğü görülmüştür (Dodurka ve Bakırel, 2002).

Literatürde yapılan çalışmaların çoğunda albumin düzeyleri azalırken globulin değerlerinin arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar çalışma ile paralellik göstermektedir. Çalışmada albumin düzeylerinde gruplarda görülen azalmaların albuminin antioksidan etkisinden kaynaklandığı söylenebilir.

Glukoz değerlerinde çalışmanın yapıldığı tüm gruplarda belirgin düşüşler gözlemlendi.

Yapılan çalışmada DXR uygulanan altı aylık ratlarda yapılan analizlerde Glukoz düzeylerinde altı aylık ratlarda üçüncü ($p \leq 0.05$) ve altıncı haftada ($p \leq 0.001$), dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı düşüşler

görüldü. CoQ₁₀, DXR + CoQ₁₀ ve DXR +Vitamin E'nin uygulanan altı aylık ratlarda yapılan analizlerde glukoz değerleri hem altı aylık hem de dokuz aylık ratlarda üçüncü ve altıncı haftalarda ($p \leq 0.001$) kontrole göre anlamlı düşüşler gözlemlendi. Yapılan çalışmada streptozosin uygulanan ratlarda kan glukoz seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir (Öztaşan ve ark., 2005). Sargeant ve ark., (2000) oksidatif stresin glukoz üzerine etkisi olduğunu, HbA_{1c} ile vitamin C konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Vitamin C yapısal olarak glukozla benzerdir ve birçok kimyasal reaksiyonda onun yerine geçerek proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonunda koruyucu etki gösterir (Afkhami-Ardekani, 2003). Baynes diabet ile oksidatif stresin ilişkisini ortaya koyarak lipid peroksidasyonunun artmasının hiperglisemiye yol açtığını söylemiştir (Baynes, 1991). Bundan başka birkaç çalışmada daha oksidatif stresin hiperglisemiye yol açtığı bildirilmiştir (Catherwood ve ark., 2002).

Nadir olgularda, hipoglisemi karaciğer, böbrek ve endokrin sistem bozukluklarıyla birlikte görülebilir. Vücudun başka bir bölgesinde gelişmiş bir tümör de hipoglisemi sebebi olabilir. Hipogliseminin çok fazla miktarda alkol alındığında da meydana gelebileceği bilinmektedir. Ayrıca kinin (sıtma), salisilatlar (romatik hastalıklar) ve propranolol (yüksek tansiyon) gibi belli ilaçları alan insanlarda da görülebilir. (Anonim, 2009e). Şeker hastalığı dışında böbrek üstü bezi yetersizliği, hipofiz bezi yetersizliği, ilerlemiş karaciğer yetersizliği, bazı ilaçlar da hipoglisemi oluşturabilir. (Anonim, 2009f). Stresli kişilerde kortizol ve adrenal hormonları fazla salgılanarak insülin dreci gelişmesine yani insülinin etki edememesine neden olurlar. Kanda potasyum düşüklüğü de insülin drecine sebep olabilir. Hipogliseminin sebeplerinden biri de kanda insülinin yüksek (insülin dreci) olmasıdır (Anonim, 2009g). Diğer olası hipoglisemi nedenleri arasında farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların beklenmeyen yan etkisi olarak şeker düşüklüğünün ortaya çıkması, adrenal (böbrek üstü bezleri) yetmezlik, karaciğer yetmezliği ve uzun süre stres altında kalmak gösterilebilir (Anonim, 2009h). Kronik kalp yetmezliği sonucu da hipoglisemi oluşabilir (Evren ve ark., 2006).

Verilen literatür verilerinin ışığı altında lipid peroksidasyonunun hiperglisemiye yol açabileceği bildirilmiştir. Ancak bazı durumlarda yani ilaç kullanımı yada stres gibi

faktörlerin tersi etki göstererek bu çalışmada olduğu gibi hipoglisemiye yol açabileceği de görülmektedir.

Çalışmada incelenen diğer biyokimyasal parametrelerden ALT, total bilirubin, total protein, kreatin, amilaz düzeylerinde düzenli belirgin değişimlere rastlanmadı.

Yapılan uygulamaların stres faktörü oluşturmasından ötürü CoQ₁₀ ve vitamin E uygulanan gruplarda düzelme beklenirken parametrelerde düşüşe neden olduğu söylenebilir. Doksorubisin uygulanan gruplarda artış veya antioksidanların etkisiyle düzelme beklenirken değerlerde görülen düşüşler yapılan uygulamaların oluşturduğu stres faktöründen kaynaklandığı düşünülebilir.

Uygulama yapılan tüm gruplarda MDA seviyelerinde artışlar GSH seviyelerinde önemli miktarda düşüşler gözlemlendi. Serüloplazmin seviyelerinde özellikle vitamin E ve CoQ₁₀'nin koruyucu etkisiyle yükselmeler izlendi. CoQ₁₀ uygulanan gruplarda α -tokoferol düzeylerinde önemli artışlar gözlemlendi. Diğer biyokimyasal kan parametrelerinde de önemli değişimler gözlemlendi özellikle glukoz seviyelerinde düşüş globulin seviyelerinde bütün guruplarda yükselme ve albumin seviyelerinde düşüşler saptandı.

Sonuç olarak, kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların çeşitli oksidatif hasarlara neden olduğu ve bunları ortadan kaldırmak ya da azaltmak için antioksidanların kullanılmasının faydalı olabileceği düşünülebilir.

ÖZET

Yasar S, Doksorubisin uygulanan ratlarda CoQ₁₀ ve vitamin E'nin lipit peroksidasyonu, antioksidan profil ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2007. Bu çalışmada doksorubisin uygulanan ratlarda, CoQ₁₀ ve Vitamin E'nin lipit peroksidasyonu, antioksidan profil ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırıldı. Çalışmayı altı ve dokuz aylık 80 Wistar-Albino ırkı rat oluşturdu. Hem altı hem de dokuz aylık ratlar dört gruba ayrıldı. Birinci grup ratlara doksorubisin 2,5 mg/kg/serum fizyolojik ile intraperitoneal olarak haftada bir kez 6 hafta süreyle uygulandı. İkinci grup ratlara doksorubisine ilave olarak CoQ₁₀ 4 mg/kg/ canlı ağırlık oranında intraperitoneal olarak hergün uygulandı. Üçüncü grup ratlara sadece CoQ₁₀ 4 mg/kg/ canlı ağırlık oranında yine günlük olarak verildi. Dördüncü grup ratlara doksorubisine ilave olarak vitamin E 10 mg/kg/subkutan/haftada iki kez 6 hafta süreyle uygulandı. Çalışma süresi altı hafta olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce ratlardan alınan kanlar kontrol grubu oluşturmak amacıyla kullanıldı. Uygulamaya başladıktan sonra üçüncü ve altıncı haftalarda kan örnekleri örnekleri alındı. Yapılan analizler sonucunda MDA düzeylerinde tüm gruplarda önemli seviyelerde artışlar gözlemlendi. Glutasyon seviyelerinde kontrol değerlerine göre tüm gruplarda değişik anlamlarda azalmalar görüldü. Seruloplazmin değerlerinde ise tüm çalışma gruplarında deneme sonunda artışlar hesaplandı. α-tokoferol düzeyinde grupların çoğunda azalmalar elde edildi. Diğer biyokimyasal kan parametrelerinde de önemli değişimler gözlemlendi özellikle glukoz seviyelerinde düşüş globulin seviyelerinde yükselme albumin seviyelerinde düşüşler saptandı. Sonuç olarak, CoQ₁₀ ve Vitamin E gibi antioksidan maddeler çeşitli ilaçların kullanımında bu ilaçların vücutta verdikleri harabiyeti azaltmada kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Antioksidanlar. CoQ₁₀, doksorubisin, rat, vitaminler

SUMMARY

Yasar S, The effect of the CoQ₁₀ and vitamin E on The lipid peroxidation, antioxidant profile and some biochemical parameters in rats induced with doxorubicin, Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences Ph. D Thesis in Department of Biochemistry, Van, 2007. In this study, it was studied the effects of lipid peroxidation of Vitamin E and CoQ₁₀, antioxidant profile and some biochemical parameters on the doxorubicin applied rats. 80 Wistar-Albino breed rats which are 6 and 9 months age were used as live materials. Both the 6 and 9 months age rats were divided into four groups. In the first group, doxorubicin with 2,5 mg/kg normal saline were applied intraperitoneally once a week for 6 weeks period. In the second group rats, in addition to doxorubicin, CoQ₁₀ was applied intraperitoneally with the ratio of 4mg/kg/live weight on daily bases. In the third group rats, only CoQ₁₀ was applied with the ratio of 4mg/kg/live weight on daily bases. In the fourth group rats, in addition to doxorubicin, vitamin E was applied with the ratio of 10mg/kg/subcutaneous two times a week for 6 weeks. The study period were planned as 6 weeks. The blood taken from the rats before starting the study were used as control group. The blood samples were taken in the 3rd and the 6th weeks after the study was started. In consequence of the analyses, significant increases were observed on the MDA levels in all groups. Decreases in all groups with different meanings were observed in glutation levels according to the control group. Increase in ceruloplasmin was observed in all groups at the end of the study. Decrease was determined in α -tocopherole in most of the groups. Significant changes in other biochemical blood parameters were also observed. It was especially observed decreases in glucose level; increases in globulin level; decreases in albumin level. As a result, antioxidant materials such as CoQ₁₀ and Vitamin E can be used with various medicatios to reduce the damages given to the body due to the medication usage.

Key words: CoQ₁₀, antioksidants, doxorubicin, rat, vitamins

KAYNAKLAR

Aach RD, Szmunes W, Mosley JW, Hollinger FB, Kahn RA, Stevens CE, Edwards VM (1981). Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: the transfusion-transmitted viruses study, *N. Engl. J. Med.*, 304, 989-994.

Adam B (2000). Klinik Biyokimya, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.

Afkhami-Ardekani M, Vahidi AR, Borjian L, Borjian L (2003). Effect of vitamin C supplement on glycosylated hemoglobin in patients with type 2 diabetes, *J Shah Sad Univ.*, 10, 15-8.

Akkuş İ (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.

Akpınar G (2001). Sıçanlarda doxorubicin ile induklenmiş kromozomal hasarlarda vitamin A'nın koruyucu etkisinin araştırılması, Kocaeli Üniv., Sağlık Bilimleri Enst., Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.

Aktoz T (2004). Sıçanlarda böbrek iskemi-reperfüzyon hasarına melatonin ve E vitamininin antioksidan etkileri ile hücresel değişiklikler, Trakya Üniv., Tıp Fakültesi, Üroloji A.B.D., Uzmanlık Tezi, Edirne.

Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Alling DW, Koziol DE (1981). Donor transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services, *JAMA*, 246, 630-634.

Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE, Meeks EL, Beach MJ (1992). The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team, *N. Engl. J. Med.*, 327,1899-1905.

Amer MA, ST-Laurent GJ, Brisson GJ (1975). Supplemental copper and selenium for calves: Effects upon ceruloplasmin activity and liver copper concentration, *Canad. J. Physiol. Pharm.*, 51, 649-653.

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78, 6858-6862.

Anonim (2004). www.mustafaaltinisik.org.ug/56-1-1-03.ppt. Erişim tarihi: 03-05-2007.

Anonim (2008a). <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>. Erişim tarihi: 04-08-2007.

Anonim (2008b).<http://www.pinkmonkey.com/studyguides/subjects/biology> Erişim tarihi: 13-05-2007.

Anonim (2009a). Adriblastina (Doksorubisin Hidroklorür) 10 mg Carlo Erba.

Anonim (2009b). VetScan VS2 Chemistry Analyzer.

Anonim(2009c).http://tip.erciyes.edu.tr/Anabilim/Dahili/Web/ic_hastaliklari/hepatit.doc Erişim tarihi: 10-09-2009.

Anonim(2009d).http://www.ctf.edu.tr/anabilimdallari/pdf/186/Kan_ve_Doku_Protozoonlari1.pdf. Erişim tarihi: 10-09-2009.

Anonim(2009e).http://www.nhs.uk/translationturkish/Documents/Hypoglycaemia_Turkish_FINAL.pdf. Erişim tarihi: 10-09-2009.

Anonim (2009f).<http://www.tumgazeteler.com/?a=1751566>. Erişim tarihi: 10-09-2009.

Anonim (2009g).http://www.tavsiyee diyorum.com/makale_190.htm. Erişim tarihi: 10-09-2009.

Anonim (2009h).<http://www.hipoglisemi.webs.com>. Erişim tarihi: 10-09-2009.

Antunes LMG, Arajuo MC, Darin JDC, Bianchi MLP (2000). Effects of antioxidants curcium and vitamin C on cisplatin-induced clastogenesis in wistar rat bone marrow cells, *Mutation Res.*, 464, 131-137.

Antunes LMG, Arajuo MC, Dias FL, Takahashi CS (1999). Modulatory effects of curcium on the chromosomal damage induced by DXR in Chinese hamster ovary cells, *Treat. Carcinog. Mutagen.*, 19(1), 1-8.

Antunes LMG, Takahashi CS (1998). Effects of high doses of vitamins C and E against doxorubicine-induced chromosal damage in wistar rat bone marrow cells, *Mutation Res.*, 419,137-143.

Aras K, Erşen G (1975). *Klinik Biyokimya*, A.Ü. Diş Hekimliği Fak.Yayımları, Ankara, A.Ü Basımevi.

Arockia Rani PJ, Panneerselvam C (2001). L-carnitine as a free radical scavenger in aging, *Exp. Gerontol*, 36, 1713-1726.

Aruoma OI, Halliwell B, Gajewski E, Dizdaroglu M (1989). Damage to the bases in DNA induced by hydrogen peroxide and ferric ion chelates, *The J. of Biol. Chem.*, 264, 20509-20512.

Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayıroğlu F (1995). Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma, Sağlık Bil. Derg. 2, 137–142.

Au WW, Hsu TC (1980). The genotoxic effects of adriamycin in somatic and germinal cells of the mouse, Mutation Res., 79(4), 351-361.

Baker SD, Pharm D (1997). Drug interaction with the taxanes, Pharmacotherapy, 17, 126-132.

Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B (1994). Creatine in humans with special reference to creatine supplementation, Sport Med., 18(4), 268-280.

Batmaz H (1988). Sığırlarda perkarditis ve myokarditis travmatıcının ayırıcı tanısında serum protein elektroforezinin önemi üzerine deneysel araştırmalar II, U.Ü.Vet. Fak. Derg., 7(1,2,3), 7-11.

Baynes JW (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, Diabetes, 40, 405-12.

Bayşu N, Çamaş H (1995). Biyokimya, Kafkas Üniversitesi Fen Ed. Fak. Yayınları, Kars.

Bendich A (1990). Antioxidant nutrients and immune functions-introduction, In antioxidant in therapy and preventive medicine, Ed. Emerit, F, Packer, I. and Auclair, C., 1-12. Plenum Pres, NewYork.

Berger Y, Hazen M, Nejari A, Fournier J, Guignar DJ, Pezerat H, Cadet J (1993). Radical oxidation reactions of the purine moiety of 2'-deoxyribonucleosides and DNA by iron containing minerals, Carcinogenesis 14, 41-46.

Bergmark E, Calleman CJ, He F, Costa LG (1993). Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide, Toxicol. Appl. Pharmacol., 120, 45-54.

Berkkan H (1982). Mide amilazlarının saflaştırılması ve başlıca kinetik özelliklerinin incelenmesi, İstanbul Üniv. Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Doçentlik Tezi, İstanbul.

Berkman K (1977). Lösemili ve malign lenfomaların teşhis ve teşhis ve tedavisinde serum bakır ve seruloplazmin düzeylerinin değeri, İ. Ü. Tıp Fak. Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Bertazzoli C, Ghione M (1977). Adriamycin associated cardiotoxicity: Research on prevention with coenzyme Q, Pharmacol. Res. Commun., 9, 235-250.

Beutler E, Dubon O, And Kelly BM (1963). Improved method for the determination of blood glutathione, *J. Lab. Clin. Med.*, 61, 882-888.

Bino DG (1990). Diverse effects of camptothecin, an inhibitor of topoisomerase I, on the cell cycle of lymphocytic and myelogenous leucemic cells, *Cancer Res.*, 50, 5746-5750.

Bonakdar RA, Guarneri E (2005). Coenzyme Q10, *Am. Fam. Phys.*, 72, 1065-1070.

Bottone AE, De Beer EX, Voest EE (1997). Anthracyclines enhance tension development in cardiac muscle by direct interaction with the Contractile System, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 29, 1001-1008.

Bölükbaşı F (1989). *Fizyoloji Ders Kitabı*, A.Ü. Vet. Fak., Ankara.

Burrows S, Pekala B (1971). Serum copper and ceruloplasmin in pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 109, 907-909.

Butler LA, Taylor ML, Mc Curdy PR, Mahmood L (1978). Zinc and Copper investigations in sickle cell anemia, 366–369 in proceedings of the 3rd international symposium on trace element metabolism in man and animals (edited by M. Kirschgessner), Arbeitskreis für Tierernährungsforschung Weihenstephen.

Byung PY (1994). cellular defenses against damage from reactive species, *Physiol. Rev.*, 74, 139-172.

Catherwood MA, Powell LA, Anderson P, McMaster D, Sharpe PC, Trimble ER (2002). Glucose-induced oxidative stress in mesangial cells, *Kidney Int.*, 61, 599-608.

Cederbland G (1979). Plasma proteins involved in haem metabolism and in transport of metals, hormones and vitamins, 34–117 in plasma proteins (edited by B. Blambach and LA. Hanson), A. Wiley interscience publication, John Wiley and Sons, Chister- New York-Brisbane- Toronto.

Chachoua A, Hochster H, Muggia FM (1988). Doxorubicin. In: *Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology*, Ed., Groz JP, Cvitkovic E, Armand JP, Khoury S. Rhone-Poulenc, Houston, USA.

Chai YC, Ashraf SS, Rokutan K, Johnston RB Jr, Thomas JA (1994). S-thiolation of individual human neutrophil proteins including actin by stimulation of the respiratory burst: evidence against a role for glutathione disulfide, *Arch. Biochem. Biophys.*, 310, 273-281.

Chamber BA, Ryan DP, Paz-Anes L, Garcia-Carbonero R, Calabresi P (2001). Antineoplastic Agents. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of*

Therapeutics. 10 edition. Ed.: JG. Hardman, LE. Limbird, AG. Gilman. The McGraw-Hill Companies, New York.

Champe PC, Harvey RA (1997). *Biyokimya, Çeviri Ed. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul.*

Chang IC, Lee TP, Matrone G (1975). Development of ceruloplasmin in pigs during the neonatal growth period, *J. Nutr.*, 105 , 624-630.

Chang IC, Millholland DC, Matrone G (1976). Controlling factors in the development of ceruloplasmin in pigs during the neonatal growth period, *J. Nutr.*, 106, 1343-1349.

Chow CK (1991). Vitamin E and oxidative stres, *Free Radic, Biol. Med.*, 11(2), 215-232.

Ciaccio M, Tesoriere L, Pintaudi AM, Re R, Vallesi-Cardillo S, Bongiorno A, Livrea MA (1994). Vitamin A preserves the cytotoxic activity of adriamycin while counteracting its peroxidative effects in human leukemic cells in vitro., *Biochem. Mol. Biol. International*, 34(2), 329-35.

Ciaccio M, Valenza M, Tesoriere L, Bongiorno A, Albiero R, Livrea MA (1993). Vitamin A inhibits doxorubicin-induced membrane lipid peroxidation in rat tissues in vivo, *Arc. Biochem. Biophys.*, 302(1), 103-108.

Codde JP, Burtan MA, Kelleher DK, Archer SG, Gray BN (1990). Reduced Toxicity of Adriamycin by Incorporation Ion Exchange Microspheres: A Therapeutic Study Using A Rat Liver Tumour Model, *Anticancer Res.*, 10, 1715-1718.

Conklin KA (2005). Coenzyme Q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity, *Integr. Cancer Ther.*, 4(2), 110-130.

Coşan D (1999). Sıçanlarda benzo(a)piran toksisiteine doksorubisin ve taksolün etkileri, Osmangazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enst. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Eskişehir.

Cottin Y, Ribouot C, Maupoil V, Godin D, Arnould L, Brunotte F, Rochette L (1994). early incidence of adriamycin treatment on cardiac parameters in the rat, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 72, 140-145

Crane FL (2001) Biochemical functions coenzyme Q10, *J. Am. Coll. Nutr.*, 20, 591-598.

Crane FL, Hatefi Y, Lester RI, Widmer C (1957) Isolation of a quinone from beef heart mitochondria, *Biochim. Biophys. Acta*, 25, 220–221

Curzon G, Vallet L (1960). The purification of human caeroplasm, *Biochem. J.*,74, 279-287.

Çavdar Z, Eğrilmez MY, Bülbül M, Güner G, Koçtürk S (2006). Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile eritrositlerde toplam ve indirgenmiş glutatyon miktarının tayini, *Turk J. Biochem.*, 31(4), 187–193.

Dalske HF, Hardy K (1988). Effect of low- dose doxombicin on calcium content and norepineprine response in rat aorta, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24, 979-983.

Davies NT, Wahle KWJ (1978). A role for copper in microsomal mixed function oxidases, 23–27 in proceedings of the 3rd international symposium on trace element metabolism in man and animals (Edited by M. Kirschgessner), *Arbeitskreis für Tierernährungsforschung Weihenstephen*.

De Cunzo LP, Mackenzie JW, Marafino BJ, Devereux DF (1990). The effect of interleukin-2 administration on wound healing in adriamycin-treated rats, *Journal of Surgical Research*, 49,419-427.

Decorti G, Klugmann FB, Candusio L, Basa M, Mallardi F, Grill V, Baldini L (1986). Effect of polyethylene glycol 400 on adriamycin induced histamine release, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 22, 793-799.

DeLange RJ, Glazer, AN (1989). Phycoerythrin fluorescence-based assay for peroxy radicals: a screen for biologically relevant protective agents, *Anal. Biochem.*, 177(2), 300-306.

Di Palma JR, Akcasu A, Ozuner Z, Eskazan E (1989). *Temel Tıp Farmakolojisi*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.

Dodurka HT, Bakirel U (2002). Bir köpekte ehrlichiosis olgusu, *İ.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 28(1), 11-16.

Doğru B, Nebioğlu S (1987). Askorbik asidin bakır, serüloplazmin ve hematokrit düzeylerine etkisi, *Biyok. Derg. Kongre Özel Sayısı*, 12(2), 88.

Dündar Y, Aslan R (2000). *Hekimlikte Antioksidant Stres ve Antioksidantlar*, Afyon Kocatepe Üniv. Yayınl. Afyon.

Ernster L, Dallner G (1995). Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function, *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1271, 195–204.

Ersoy E, Bayşu N (1986). *Biyokimya*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.

Evans GW, Wiederenders RE (1967). Blood copper variation among species, *Amer. J. Physiol.*, 213, 1183-1185.

Evren S, Bostan ÖM, Çil E (2006). Konjestif kalp yetmezliği, *Güncel Pediatri*, 3, 140-145.

Faber M, Coudray C, Hida H, Mousseau M, Favier A (1995). Lipid peroxidation products, and vitamin and trace element status in patients with cancer before and after chemotherapy including adriamycin: a preliminary study, *Biol. Trace Elem. Res.*, 47, 117-123.

Falchuk KH (1977). Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins, *N. Engl. J. Med.*, 296, 1129.

Fernandez-Checa JC, Yi J, Ruiz CG, Ookhtens M, Kaplowitz N (1996). Plasma membrane and mitochondrial transport of hepatic reduced glutathione, *Semin. Liver Dis.*, 16, 147-158.

Folkers K, Langsjoen Per H, Willis R, Richardson P, Xia L, Ye C, Tamagawa H (1990) Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 8931–8934.

Folkers K, Liu M, Watanabe T, Porter TH (1977). Inhibition by adriamycin of the mitochondrial biosynthesis of coenzyme Q₁₀ and implication for the cardiotoxicity of adriamycin in cancer patients, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 77, 1536-1542.

Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E (1995). Structure, oxidant activity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin, *Life Sci.* 56 (21), 1749–58.

Freeman BA, Cropo JD (1982). Free radicals in human disease process, *Surg.*, 94, 407.

Frei B, Stocker R, Ames BN (1988). Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85, 9748-9752.

Ghergariu S (1978). Some factors affecting the incidence of swayback in labs. 500 in proceedings of the 3rd international symposium on trace element metabolism in man and animals (Edited by M. Kirschegeßner), *Arbeitskreis für Tierernährungsforschung Weihenstephen*.

Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco AV, Littarru GP (1993). Evidence of plasma CoQ₁₀ - lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: A double blind, placebo-controlled study, *J. Clin. Pharmacol.*, 33(3), 226-229.

Gille L, Nohl H (1997). Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity, *Free Rad. Biol. Med.*, 23, 775-782.

Giri A, Khyriam D, Prasad SB (1998). Vitamin C mediated protection on cisplatin induced mutagenicity in mice, *Mutation Res.*, 421, 139-149.

Goldstein LJ (1996). MDR1 gene expression in solid tumours, *European Journal of Cancer*, 32 A, 1039-1050.

Gözükara EM (1989). *Biyokimya, İ Ü Yayınları*, Malatya.

Gutteridge JM (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, *Clin. Chem.*, 41(12), 1819–1828.

Gündoğdu S (2005). İnsanlarada üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının lipid peroksidasyonu, antioksidan vitaminler ve antioksidan savunma sistemleri üzerine etkilerinin araştırılması, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Van.

Halliwell B (1988). Albumin, an important extracellular antioxidant?, *Biochem. Pharmacol.*, 37, 569-571.

Hankiewicz J, Sevecek E (1974). Untersuchungen über den kupfer und zeruloplasmgehalt bei frauen während der schwangerschaft und bei solchen mit gewissen gynakologischen krankheiten, *Zbl. Gynak.*, 96, 905-909.

Hayran M, Özdemir O (1996). *Bilgisayar istatistik ve tıp, Hekimler yayın birliği, Medikomat*, Ankara.

Hemingway RG, Brown NA, Inglis JSS (1962). The effects of calcium carbonate, lead acetate and copper supplements on blood and liver copper concentrations of young sheep, *Res. Vet. Sci.*, 3, 348-356.

Henkin RI, Crover WD (1978). Trichopoliodystrophy (TPD): New aspects of pathology an treatment. 405–409 in proceedings of the 3rd international symposium on trace element metabolism in man and animals (Edited by M. Kirschgessner), Arbeitskreis für Tierernährungsforschung Weihenstephen.

Hino Y, Yoo SB, Bcajiyama K, Kagiyma A, Ogura R (1985). Effect of riboflavin-butyrate on cardiac glutathione reductase affected by adriamycine, *J.Nutr. Sci. Vitamonol.*, 31, 139-145.

Ilari JL (1975). Nutrition et metabolisme cuprique de la vache, *Le Lait.*, 543-544, 171-181.

Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Yousuf S, Ahmad M, Ansari MA, Ahmad AS, Islam F (2006). Co-enzymeQ₁₀ modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats, *Behav. Brain Res.*, 171, 9-16.

Iwamoto Y, Hansen IL, Porter TH, Folkers K (1974). Inhibition of coenzyme Q₁₀ enzymes, succinoxidase and NADH-oxidase, by adriamycin and other quinones having antitumor activity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 58, 633-638.

İsbir T (1994). Antioxidant sistemler in: Endotel, İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, İzmir.

Jacobs I. (1999). Dietary creatin monohydrate supplementation, *Can. Soc. for Exer. Physiol.*, 24(6), 503-514.

Jacop RA, Burri BJ (1996). Oxidative damage and defense, *Am. J. Clin. Nutr.*, 63, 985-990.

Jain S, Lim G (2001). Pyridoxine and pyridoxiamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na⁺ K⁺)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes, *Free Radic. Biol. Med.*, 30, 232–237.

Janssen YMW, Hauten BV, Borm PJA, Mossmon BT (1993). Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage, *Lab. Invest.*, 69(3), 261-274.

Kalaycıoğlu L (1984). Konya Zootekni Araştırma Enstitüsü merinos koyunlarında eritrosit glutatyon değerleri üzerinde araştırmalar, *Selçuk Ü. Vet. Fak. Derg.*, Özel sayı, 141-147.

Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (2000). *Biyokimya*, 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti., Ankara.

Kalhan SC, Kılıç İ (1999). Carbonhydrate as nutrient in the infant and child, range of acceptable intake, *E J Clin. Nutr.*, 53, 94-100.

Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T (2000). *Klinik Biyokimya*, Medisan yayınları, 1. Baskı, Ankara.

Karapehlivan M, Uzlu E, Atakişi O, Erdoğan HM, Uzun M, Çitil M (2007). DXR uygulanan tavşanlarda plazma sialik asit, malondialdehit ve redükte glutatyon düzeylerine L-karnitinin etkileri, *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 13(2), 155-160.

Kavas GÖ (1989). Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri, *Türkiye klinikleri Derg.*, 9(1), 1-8.

Kawamukai M. (2002). Biosynthesis, bioproduction and novel roles of ubiquinone, *J Biosci & Bioeng*, 94(6), 511-517.

Kayaalp O (1991). *Kanser Kemoterapisinin Esaslan ve Antineoplastik İlaclar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt I. 6. Baskı, Feryal Matbacılık, Ankara.*

Kayaalp O (1994). *Rasyonel Tedavi Yontinden Tibbi Farmakoloji, Yedinci Bakı, 1. Cilt, Gunes. Kitabevi, Ankara.*

Keskin Z (2007). Akrilamidin kanda Na⁺-k⁺ ATPaz enzim aktivitesi ve glutasyon, hemoglobin, albumin düzeylerine etkisi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, Adana.

Kesseb M, Hamliri A (1986). Experimental fluorosis in sheep: alleviating effects of aluminium, *Vet. Hum. Toxicol.*, 28(4), 300-304.

Keung E C, Toll L, Ellis M, Jensen R A (1991). L-type cardiac calcium channels in doxorubicin cardiomyopathy in rats morphological, biochemical, and functional correlations, *J. Clin. Invest.*, 87(6), 2108–2113.

Kirschgessner M, Spoerl R, Schneider U (1978). Studies on the superretention of trace elements (Cu, Zn, Mn, Fe) during pregnancy. 440–443 in proceedings of the 3rd international symposium on trace element metabolism in man and animals (Edited by M. Kirschgessner). Arbeitskreis für Tierernährungsforschung Weihenstephen.

Kishi T, Folkers K (1976). Prevention by coenzyme Q₁₀ (NCS-140865) of the inhibition by adriamycin (NCS-123127) of coenzyme Q₁₀ enzymes, *Cancer Treat. Rep.*, 60, 223-224.

Kishi T, Watanabe T, Folkers K (1976). Bioenergetics in clinical medicine: Prevention by forms of coenzyme Q of the inhibition by adriamycin of coenzyme Q₁₀- enzymes in mitochondria of the myocardium. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 73, 4653-4656.

Klugman FB, Decorti G, Candussio L, Mallardi F, Grill V, Zvveyer M, Baldini L (1988). Effect of ketotifen on adriamycin toxicity: role of histamine, *Canc. Let.*, 39, 145-152.

Krinsky NI (1992). Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 200, 248-254.

Kwong LK, S Kamzalov, I Rebrinn, AC Bayne, CK Jana, P Morris, MJ Forster, RS Sohal (2002). Effects of coenzyme Q₁₀ administration on its tissue concentration, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat, *Free Radical Bio. Med.*, 33, 627–638.

Ladner C, Ehninger G, Gey KF, Clemens MR (1989). Effect of etoposide (VP16-213) on lipid peroxidation and antioxidant status in a high-dose radiochemotherapy regimen, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 25, 210-212.

Lass A, Agarwal S, Sohal RS (1997). Mitochondrial ubiquinone homologues, Superoxide radical generation, and longevity in different mammalian species, *The J. of Biol. Chem.*, 272, 31, 19199–19204.

Lass A, Forster MJ, Sohal RS (1999). Effects of coenzyme Q₁₀ and α -tocopherol administration on their tissue levels in the mouse: elevation of mitochondrial α -tocopherol by coenzyme Q₁₀, *Free Radic. Biol. Med.*, 26, 1375–1382.

Lass A, Sohal RS (2000). Effect of coenzyme Q₁₀ and alpha-tocopherol content of mitochondria on the production of superoxide anion radicals, *FASEB J.*, 14, 87–94.

Legha SS, Wang YM, Mackay B, Ewer M, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ali MK (1982) Clinical and pharmacologic investigation of the effects of α -tocopherol on adriamycin cardiotoxicity. *Ann. NY Acad. Sci.* 393, 411-418.

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993). *Principles of Biochemistry*. 2th Ed., Worth Publishers Inc., 198-239.

Littarru GP (1994). Energy and defense facts and perspectives on CoenzymeQ₁₀ in biology and medicine. *Casa Editrice Scientifica Internazionale*, 1–91.

Littarru GP, Ho L, Folkers K (1972). Deficiency of Coenzyme Q₁₀ in human heart disease. II. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 42(3), 413–434.

Littarru GP, Lippa S, Oradei A, Fiorni RM, Mazzanti L (1991). Metabolic and diagnostic implications of blood CoQ₁₀ levels. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, vol. 6 Folkers K., Yamagami T., and Littarru G. P. (eds) Elsevier, Amsterdam.

Look MP, Musch E (1994). Lipid peroxides in the polychemotherapy of cancer patients, *Chemotherapy.*, 40, 8-15.

Malinowska A (1986). Distribution of vitamin C in biological fluids and tissues of pregnant sows and their fetuses. *Medycyna Weterinaryjna.*, 42 (4), 244-247.

Mark S, Juhn DO (1999). Oral creatin supplementation, *The Physician and Sportmedicine*, 27, 5.

Matur E (1999). Tavuklarda plazma, kursak ve pankreasta alfa-amilaz aktivitesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.

Maughan RJ (1995). Creatine supplementation and exercise performance, *International Journal Of Sport Nutrition*, 5(2), 94-101.

McPearson RA (1996). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. (In: Henry JB, editor.) Philadelphia: W.B. Saunders Company.

Mehmetoğlu İ (2002). *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*, İnci Ofset, Konya.

Mehmetoğlu İ, Gurbilek M, Çağlayan O, Koçyiğit A (2004). *Klinik Biyokimya Laboratuvar El Kitabı*, Yelken Basın Yayın Dağıtım 3. Baskı, Konya.

Meijer C, Mulder NH, Timmer-Bosscha H, Zijlstra JG, de Vries EGE (1987). Role of free radicals in an Adriamycin-resistant human small cell lung cancer cell line, *Cancer Res.*, 47, 4613-4617.

Mellors A, Tappel AL (1966) Quinones and quinols as inhibitors of lipid peroxidation, *Lipids*, 1, 282–284.

Mert N, Bildik A, Ertekin A, Dede S (1999). *Biyokimya*, Y.Y.Ü. Veteriner Fakóltesi Yayını, Van.

Miller KW, Yang CS (1985). An isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, α -tocopherol and Various Carotenoids, *Analit. Biochem.*, 145, 21–26.

Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D (1996). *Biochemistry a Case-Oriented Approach*, 6th Ed, The Clarinda Company, St. Lous. Missouri., Çeviri Ed. Altan N, Palme Yayıncılık, Ankara.

Morton RA, Wilson GM, Lowe JS, Leat WMF (1957). *Ubiquinone*, Chemical Industry, London

Moslen MT (1994). Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis, *Free radicals in diagnostic medicine*, Ed. D. Armstrong Plenum Press, NewYork.

Munne-Bosch S, Alegre L (2002). The function of tocopherols and tocotrienols in plants, *Crit Rev Plant Sci*, 21, 31–57.

Murray RK, Granner DK, Mayes RA, Rodwell VW (1996). *Fizyolojik Öneme Sahip Lipidler*, Harper' ın Biyokimyası, Yirmidördüncü baskı, Barış Kitabevi, İstanbul.

Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Fisher BD, Cooper M, Berkman K, Oktay Ş, Onat F, Goren Z, Atagunduz P (1997). *Farmakoloji*, İkinci Baskı, Nobel Tıp

Kitabevleri, İstanbul.

Myers CE, McGuire WP, Grotzinger K, Young RC (1977). Adriamycin: The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response, *Science*, 197, 165-167.

Nefic H (2001). Anticlastogenic effect of Vitamin C on cisplatin induced chromosome aberrations in human lymphocyte cultures, *Mutation Res.*, 498, 89-98.

Newsome Y, Sing DN (1997). Cytologic effects of adriamycin on human peripheral lymphocytes, *Acta Cytolog.*, 21(1), 137-140

Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P (1997). Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: Reference interval and effects of life style factors, *Clin. Chem.*, 43, 1209-1214.

Niki E (1987). Antioksidant in relation to lipid peroxidation, *Chem. Phy. Lipids*, 44, 227-253.

Okamoto K, Ogura R (1985). Effects of vitamins on lipid peroxidation and suppression of DNA synthesis induced by Adriamycin in Ehrlich cells, *J. Nutr. Sci. Vitaminol*, 31, 129-137.

Okasora T, Takikawa T, Utsunomiya Y, Senoh I, Hayashibara H, Shiraki K, Kasagi T, Shimizu F (1992). Suppressive effect of superoxide dismutase on adriamycin nephropathy, *Nephron.*, 60, 199-203.

Onat T, Emerk K, Sözmén E (2002). İnsan Biyokimyası. Palme yayıncılık, Ankara.

Öztaşan N, Altınayak K, Akçay F, Göçer F, Dane Ş (2005). Effects of mad honey on blood glucose and lipid levels in rats with streptozocin-induced diabetes, *Turk J. Vet. Anim. Sci.*, 29, 1093-1096.

Parlak E, Oğuz P, Şaşmaz N, Şahin T, Koşar Y, Kovalı E (1999). Coeliac disease, autoimmune thyroid disease and primary biliary cirrhosis: Case report, *The Turkish J. of Gastr.*, 10(2), 167-170.

Pascoe GA, Reed DJ (1987). Vitamin E protection against chemical-induced cell injury: II. Evidence for a threshold effect of cellular α -tocopherol in prevention of adriamycin-toxicity, *Arc. Biochem. Biophys.*, 256, 159-166.

Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F (2003). Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification, *Clin. Chim. Acta.*, 333, 19-39.

Pecker L, Landvik S (1990). Vitamin E in Biological Systems, Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine, Plenum Press, New York.

Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL (2007). Coenzyme Q10 in cardiovascular disease, *Mitochondrion.*, 7, 154–167.

Phillips PH, Greenwood DA, Hobbs CS, Huffman CF. (1955). The Fluorosis Problem, in *Livestock Production*. National Academy of Sciences, National Res. Council. Pub.

Porter NA (1984). Chemistry of lipid peroxidation, *Methods in Enzymology*, 105, 273–283.

Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, Badalamenti S, Trepo C (2002). Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study, *Hepatology*, 36, 973-977.

Raiczyk BG, Pinto J (1988). Inhibition of flavin metabolism by adriamycin in skeletal muscle, *Biochem. Pharmacol.*, 37, 1741-1744.

Ravin HA (1961). An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin, *J. Lab. and Clin. Med.*, 58, 161-168.

Ritland S, Steinnes E, Skrede S (1977). Hepatic copper content, urinary copper excretion and serum ceruloplasmin in liver disease, *Scand. J. Gastroent.*, 12, 81-88.

Rizzi R, Caroli A, Bolla P, Acciaioi A, and Pagnacco G (1988). Variability of reduced glutathione levels in Massese ewes and its effect on daily milk production, *J. of Dairy Resear.*, 55, 345–353.

Roberts ME (1978). Bovine hypocuprosis, *Vet. Rec.*, 99, 696-698.

Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E (2008). The antioxidant properties of serum albumin, *FEBS Letters* 582 1783–1787.

Rose WC (1984). New aspects of glutathione biochemistry and transport-selective alteration of glutathione metabolism, *Nut. Rev.*, 42, 12, 397-410.

Roselli F, Zaccaro L, Venturi M, Rossi AM (1990). Persistence of drug-induced chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of the rat, *Mutation Resear.*, 232, 107-114

Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF (2007). Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens.*, 21, 297–306.

Rowland M (1998). Coenzyme Q10 treatment improves the tolerance of the senescent myocardium to pacing stress in the rat, *Cardiovasc. Res. Oct.*, 40(1), 165–73.

Sargeant L, Wareham N, Bingham S, Day N, Luben R, Oakes S, Welch A, Khaw K (2000). Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation Into Cancer–Norfolk (EPIC-Norfolk) Study. *Diabetes Care*, 23, 726–32.

Schenker JG (1981). Serum copper and ceruloplasmin levels in women taking oral contraceptives. 374–377 in proceedings of the 3rd international symposium on trace element metabolism in man and animals (Edited by M. Kirschgessner). Arbeitskreis für Tierernährungsforschung Weihenstephen.

Segal HL, Beattie DS, Hopper S (1962). Purification properties of liver glutamicalanine transaminase from normal and corticoid treated rats, *J. Biol. Chem.*, 237, 1914–1920.

Sherman KE (1991). Alanine aminotransferase in clinical practice. A review, *Arch. Intern. Med.*, 151, 260–265.

Shinozawa S, Gomita Y, Araki Y (1988). Effect of high dose alpha-tocopherol acetate on the toxicity and tissue distribution of adriamycin (doxorubicin), *Acta Medica Okayama*, 42(5), 253–258.

Siegmund MJ, Kreukler C, Steidler A, Nebe T, Kohrmann KU, Alken P (1997). Multidrug resistance in androgen-independent growing rat prostate carcinoma cells is mediated by P-glycoprotein, *Urol. Res.*, 25, 35–42.

Sinclair AJ, Bennett AH, Junec J (1990). Free radicals and antioxidant systems in health and disease, *British J. Hosp. Med.*, 43, 334–344.

Singh U, Devaraj S, Jialal I (2007). Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev.*, 65, 286–293.

Sivikami S, Radhakrishnan AN (1975). A comparative study of maltase & glucoamylase in the intestine of various animal species, *Indian J. Exper Biol.*, 13, 238–241.

Slater TF (1984). Overview of methods for detecting lipid peroxidation, *Methods in Enzymology*, 105, 283–305.

Stocker R, Glazer AN, Ames BN (1987b). Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84, 5918–5922.

Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN (1987a). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance, *Science*, 235, 1043–1046.

Stocks J, Gutteridge M, Sharp R, Dormandy L (1974). Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids, *Clin. Sci. Mol. Med.*, 47, 215-222.

Stryer L (1994). *Biochemistry*, Stanford University, W H Freeman and Company, New York.

Subramaniam S, Shyama S, Jagadeesan M, Shyamala Devi CS (1993). Oxidant and antioxidant levels in the erythrocytes of breast cancer patients treated with CMF, *Med. Sci. Res.*, 21, 79-80.

Sudha K, Ashalatha VR, Anjali R (2001). Oxidative Stres and Antioxidants in Epilepsy, *Clinica Chimica Acta*, 303,19–24.

Sushil JK, Mcuie R, Duett J, Herbest JJ. (1989). Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes, *Diabetes.*, 38, 1539–1543.

Şahin T (2006). Postoperatif erken dönemde cerrahi travma, oksidatif stres ve serum albümini arasındaki ilişki, *Uzmanlık Tezi*, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.

Tapiero H, Patet J, Fourcade A, Huooert J (1986). Chromosomal changes associated with resistance to doxorubicin: correlation with turnorigenicity, *Anticancer Res.*, 6(2), 203-8.

Tesoriere L, Ciacio M., Valenza M, Bongiorno A, Maresi E, Albiero R, Livrea MA (1994). Effects of vitamin A administration on resistance of rat heart against doxorubicin-induced cardiotoxicity and lethality, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 269(1), 430-436.

Thomas MJ (1995). The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working?, *Critical Rew. Food Sci. and Nutrit.*, 35(1–2), 21–39.

Tietz NW (1995). *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 4. Ed. Burtis CA, Aswood ER. eds WB Saunders, Philadelphia.

Tola HT (2008). DXR ile oluşturulan deneysel kardiyotoksisite üzerine n-asetilsisteinin biyokimyasal ve histopatolojik düzeylerdeki koruyucu etkilerinin araştırılması, *S.D.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hastl. A.B.D.*, Uzmanlık tezi, Isparta.

Tritton TR (1991). Cell surface actions of adriamycin, *Pharmac. Ther.*, 49, 293-309.

Tucker EM (1971). Genetic variation in the sheep red blood cell, *Biol. Rev.*, 46, 341-386.

Turrens JF (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *J. Physiol.*, 552, 335-344.

Turunen M, Olsson J, Dallner G (2004) Metabolism and function of coenzyme Q, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1660(1-2), 171-199.

Türe ÖT, Salepçi T, Sargın H, Koç Y, Yayla A (2002). Multiple myelom tanısı ile takip ve tedavisi düzenlenen olguların klinik ve patolojik durumlarının retrospektif analizi, *Kartal Eğt. Ve Arşt. Hast. Tıp Derg.* 13(2), 83-86.

Uzel N (1988). Karbon tetraklorür uygulanan sıçanlarda lipit peroksitlerinin plazma lesitin-kolesterol açıl transferaz enzim aktivitesi üzerine etkisinin incelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul.

Villani F, Galimberti M., Zunino F, Monti E, Rozza A, Lanza E, Favalli L, Poggi P (1991). Prevention of doxorubicin-induced cardiomyopathy by reduced glutathione, *Cancer Chemother Pharmacol.*, 28(5), 365-9

Wang JZ, Zhang H, Zhang M, Yao WT, Mao XY, Ren FZ (2008). Antioxidant activity of hydrolysates and peptide fractions of porcine plasma albumin and globulin, *Journal of Food Biochemistry*, 32, 693–707.

Weiss RB. (1992) The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?, *Semin. Oncol.*, 19, 670–686.

Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR (1993). Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction, *Brithish Med. Bullet.*, 43, 506-522.

Withey JR, Law FCP, Endrenyi L (1991). Pharmacokinetics and bioavailability of pyrene in the rat, *journal of toxicology and environmental health*, 32, 429-447.

Witting PK, Pettersson K, Letters J, Stocker R (2000). Anti-atherogenic effect of coenzyme Q10 in apolipoprotein E gene knockout mice, *Free Rad Biol Med.*, 29(3-4), 295-305.

Wolff SP, RT Dean (1987). Glucose autoxidation and protein modification: the potential role of ‘autoxidative glycosilation’ in diabetes, *Biochem. J.*, 245, 243–250.

Yagi K (1994). Lipid Peroxidase and Related Radicals in Clinical Medicine, *Free Radicals in Diagnostic Medicine*, Ed., D Armstrong, Plenum Press, New York.

Yamanaka N, Kato T, Nishida K, Fujikawa T, Fukushima M, Ota K (1979). Elevation of serum lipid peroxide level associated with doxorubicin toxicity and its amelioration

by (dl)- α -tocopheryl acetate or coenzyme Q₁₀ in mouse, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 3, 223-227.

Yazıcı Z, (1996) *Farmakoloji*, (Ed. Dökmeci I) Birinci Baskı, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir.

Yen H-C, Oberley TD, Vichitbandha S, Ho Y-S, Clair DKSt (1996). The protective role of manganese superoxide dismutase against adriamycin-induced acute cardiac toxicity in transgenic mice, *J. Clin. Invest.*, 98, 5, 1253–1260.

Yenson M (1988). *İnsan Biyokimyası*, Beta Basım Yayım Dağıtım, İstanbul.

Zaspel BJ, Csallany, S (1983). Determination of alpha-tocopherol in tissues and plasma by high-performance liquid chromatography, *Anal. Biochem.*, 130, 146–150.

Zintzen H (1978). A summary of the vitamin E/selenium problem in ruminants, *News and Reviews. Roche*, 1-18.

Zoumpourlis V, Keer DJ, Spandidos DA (1991). Doxorubicin stimulates transcription from the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequences, *Cancer Let.*, 56, 181-185.

ÖZGEÇMİŞ

Semih YAŞAR; Van'da 03.04.1978 tarihinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Van'da tamamladıktan sonra, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 1998 yılında mezun oldu. 2000 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı olan Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD'nda yüksek lisans eğitimine başladı 2003 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2004 yılında aynı anabilim dalında özel öğrenci statüsünde doktora eğitimine başladı. 2005 yılında bu anabilim dalında açılan doktora sınavını kazanarak normal öğrenci statüsünde doktora eğitimine devam etti. 2007 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD'da Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. Halen aynı bölümde Araştırma Görevlisi olarak doktora eğitimine devam etmektedir.