

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI DOZLARDA 2,3,7,8-TETRAKLORODİBENZO-P-  
DİOKSİN TARAFINDAN RATLARDA BEYİN, KARACİĞER,  
BÖBREK ve KALP GİBİ DOKULARDA OLUŞTURULAN  
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE LİKOPEN'İN  
KORUYUCULUĞU**

**DOKTORA TEZİ**

**Fatih SAKİN**

**ELAZIĞ – 2008**

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Kadir SERVİ

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı



Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

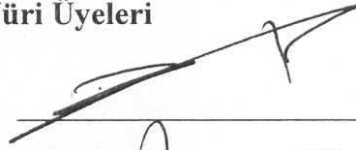


Prof. Dr. Kadir SERVİ

Danışman

**Doktora Sınavı Jüri Üyeleri**

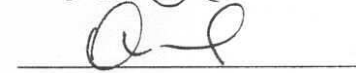
Prof. Dr. Kadir SERVİ



Prof. Dr. Sadettin TANYILDIZI



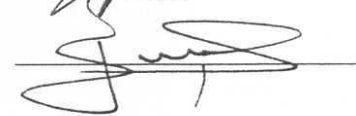
Prof. Dr. Gürdal DAĞOĞLU



Doç. Dr. İdris TÜREL



Doç. Dr. Engin ŞAHNA



*Çok Değerli Hocam*

*Prof. Dr. Kadir SERVİ'ye...*

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benden gerekli her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Kadir SERVİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktoram boyunca devamlı olarak bilgilerinden yararlandığım ve özellikle laboratuvar çalışmalarında deneyim kazanmamda değerli bilgilerini benden esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÜLCÜ BULMUŞ'a çok teşekkür ederim. Bana sağladığı desteklerden dolayı Anabilim Dalımızın diğer saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim PİRİNÇCİ, Prof. Dr. Gürdal DAĞOĞLU, Prof. Dr. Sadettin TANYILDIZI ve Prof. Dr. İzzet KARAHAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Deneysel çalışmalarım sırasında büyük emekleri geçen Vet. Hekim Ersoy BAYDAR, Vet. Hekim Zafer ŞAHİN ve Hayvan bakıcısı Veysel ÇAK'a teşekkür ederim. Doktoram süresince her türlü desteğini benden esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. M. Cengiz HAN, Dr. Şükrü TONBAK, Dr. Murat KARAHAN ve Su Ürünleri Müh. Necdet İlker KAN'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu (TÜBİTAK) tarafından TOVAG 106O828 no'lu ve Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (FÜBAP) tarafından 1442 no'lu proje olarak desteklenmiştir. Çalışmaya sağlamış oldukları maddi destekten dolayı TÜBİTAK ve FÜBAP kurumlarına teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

BAŞLIK SAYFASI.....	
ONAY SAYFASI.....	
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
<b>1. ÖZET</b> .....	xii
<b>2. ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>3. GİRİŞ</b> .....	1
3.1. DİOKSİN ve BENZERİ BİLEŞİKLER.....	1
3.1.1. Tanım ve Genel Bilgiler.....	1
3.1.2. Kimyasal Yapıları ve Özellikleri.....	1
3.1.3. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	3
3.1.4. Toksik Eşdeğerlik Faktörleri ve Toksik Eşdeğerlikler.....	3
3.1.5. Dioksinlerin Kaynakları.....	6
3.1.5.1. Yanma Ürünleri.....	6
3.1.5.2. Metal Eritme, Arıtma ve İşleme Kaynakları.....	6

3.1.5.3. Kimyasal Üretimi.....	6
3.1.5.4. Biyolojik ve Fotokimyasal Süreçler.....	7
3.1.5.5. Rezervuar Kaynaklardan Tekrar Dağılım.....	7
3.1.6. Dioksinlerin İnsan ve Hayvanlardaki Toksik Etki Mekanizmaları.....	7
3.1.7. Dioksinlerin Toksikokinetikleri.....	10
3.1.7.1. Emilim.....	10
3.1.7.2. Dağılım.....	11
3.1.7.3. Metabolizma.....	12
3.1.7.4. Atılım.....	12
3.1.8. Dioksinlerin Zehirlilikleri.....	13
3.1.8.1. Akut Toksikite.....	13
3.1.8.2. Subkronik ve Kronik Toksikite.....	14
3.1.9. Tolere Edilebilir Doz.....	15
3.1.10. Dioksinlerin Toksik Etkileri.....	15
3.1.11. Dioksin ve Oksidatif Stres.....	16
3.1.12. Dioksin Toksitiesinde Tedavi.....	19
3.2. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	20
3.2.1. Karotenoidler.....	22
3.3. LİKOPEN.....	23
3.3.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	23

3.3.2. Emilim ve Doku Dağılımı.....	24
3.3.3. Metabolizma ve Etki Mekanizması.....	26
3.3.4. Likopenin Biyokimyasal Etkileri.....	28
3.3.4.1. Oksidatif Etkileri.....	28
3.3.4.2. Oksidatif Olmayan Etkileri.....	30
3.3.5. Likopenin Sağlık Üzerine Etkileri.....	30
3.3.6. Likopenin Günlük Alım Seviyeleri ve Tavsiye Edilen Seviyeleri.....	32
3.4. AMAÇ.....	33
<b>4. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>34</b>
4.1. GEREÇ.....	34
4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
4.1.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	36
4.1.3. Deney Hayvanları.....	37
4.1.3.1. Deney Grupları.....	39
4.1.4. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması.....	40
4.1.4.1. Homojenatların Hazırlanması.....	40
4.2. YÖNTEMLER.....	41
4.2.1. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçümü.....	41
4.2.2. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü.....	41
4.2.3. Doku Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivite Ölçümü.....	42
4.2.4. Doku Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçümü.....	42

4.2.5. Doku Redükte Glutasyon (GSH) Ölçümü.....	42
4.2.6. Doku Protein Ölçümü.....	43
4.2.7. İstatistiksel Analizler.....	43
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
5.1. Deneysel aşamalar sürerken oluşan hayvan ölümleri.....	44
5.2. Deneysel çalışmalar süresince hayvanların haftalık canlı ağırlık değişimleri.....	45
5.3. Biyokimyasal Parametreler.....	49
5.3.1. Doku MDA Düzeyleri.....	49
5.3.2. Doku SOD Aktiviteleri.....	52
5.3.3. Doku CAT Aktiviteleri.....	55
5.3.4. Doku GSH-Px Aktiviteleri.....	58
5.3.5. Doku GSH Düzeyleri.....	61
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>73</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>83</b>
8.1. EK-A.....	83
8.2. EK-B.....	84
8.3. EK-C.....	85
8.4. EK-D.....	86
8.5. EK-E.....	87
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>88</b>

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> Dioksinlerin DSÖ'ye göre TEF değerleri .....	5
<b>Tablo 2.</b> Ratlara verilen yemin bileşimi .....	38
<b>Tablo 3.</b> Çalışma süresince görülen hayvan ölümlerine ait günler.....	45
<b>Tablo 4.</b> Çalışma periyodu boyunca gruptaki canlı ağırlık değişimleri.....	47
<b>Tablo 5.</b> Çalışma süresince gruptaki hayvanların haftalık canlı ağırlık ortalama değerleri.....	48
<b>Tablo 6.</b> Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan grupta doku MDA düzeyleri.....	51
<b>Tablo 7.</b> Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan grupta doku SOD aktiviteleri düzeyleri.....	54
<b>Tablo 8.</b> Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan grupta doku CAT aktivite düzeyleri.....	57
<b>Tablo 9.</b> Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan grupta doku GSH-Px aktivite düzeyleri.....	60
<b>Tablo 10.</b> Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan grupta doku GSH düzeyleri.....	62
<b>Tablo 11.</b> MDA değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait <i>p</i> değerleri.....	83
<b>Tablo 12.</b> SOD değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait <i>p</i> değerleri.....	84
<b>Tablo 13.</b> CAT aktivitelerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait <i>p</i> değerleri.....	85
<b>Tablo 14.</b> GSH-Px değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait <i>p</i> değerleri.....	86
<b>Tablo 15.</b> GSH değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait <i>p</i> değerleri.....	87

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1.</b> 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin'in kimyasal yapısı.....	2
<b>Şekil 2.</b> Hücrede dioksinlerin etkisinin şematik bir modeli.....	9
<b>Şekil 3.</b> Likopenin kimyasal yapısı.....	24
<b>Şekil 4.</b> Kronik hastalıkların önlenmesinde likopenin rolü için önerilen mekanizmalar.....	28

## KISALTMALAR

<b>AhR</b>	: Aril hidrokarbon reseptörü
<b>Arnt</b>	: Aril nükleer translokatorü
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>GSH</b>	: Redükte Glutasyon
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GSSG</b>	: Okside Glutasyon
<b>GST</b>	: Glutasyon-S-transferaz
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MDA</b>	: Malondialdehid
<b>NBT</b>	: Nitroblue tetrazolium
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Azot dioksit
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit anyon radikali
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	: Singlet oksijen
<b>8-OHgd</b>	: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin
<b>PCB</b>	: Poliklorlu bifenil
<b>PCDD</b>	: Poliklorludibenzo dioksin
<b>PCDF</b>	: Poliklorludibenzo furan
<b>PCDD/F</b>	: Poliklorludibenzo- <i>p</i> -dioksin/furan
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik asit
<b>TBARs</b>	: Tiyobarbitürik asit reaktif sübstansları
<b>TCDD</b>	: Dioksin; 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin
<b>TEF</b>	: Toksik Eşdeğerlik Faktörü
<b>TEQ</b>	: Toksik Eşdeğerlik Konsantrasyon
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

## 1. ÖZET

Bu çalışmada, farklı dozlarda subkronik TCDD uygulamalarının ratlarda oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkileri ve bu etkiler üzerine likopenin koruyucu rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 190-250 g ağırlığında toplam 64 adet Sprague-Dawley ırkı erkek rat her grupta 8 adet olacak şekilde 8 gruba ayrıldı. Deney süresi 13 hafta olarak belirlendi. Çalışma periyodu boyunca Kontrol grubuna plasebo (0,5 ml mısır yağı) gavajla uygulandı. Grup 2'ye 10 mg/kg dozunda likopen; Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'e sırasıyla 50, 500 ve 1000 ng/kg dozlarında TCDD; Grup 6, Grup 7 ve Grup 8'e sırasıyla 50, 500 ve 1000 ng/kg dozlarında TCDD ile birlikte 10 mg/kg dozunda likopen uygulandı. Deney sonunda ratlar dekapite edilerek biyokimyasal analizler için karaciğer, böbrek, kalp ve beyin dokuları alındı.

TCDD uygulamaları hayvanların canlı ağırlıklarını dozlara göre önemli ölçüde azalttı. Grup 4 ve Grup 7'de hayvanların yarısının, Grup 5 ve Grup 8'de ise hayvanların tamamının öldüğü görüldü. MDA düzeylerinin Grup 3 ve Grup 4'te önemli düzeyde arttığı; likopen uygulamasının ise bu değerleri azalttığı belirlendi. SOD ve GSH-Px aktivitelerinin Grup 3 ve Grup 4'te azaldığı, Grup 6 ve Grup 7'de ise normale yakın oldukları gözlemlendi. CAT aktivitelerinin Grup 3 ve Grup 4'te karaciğer, böbrek ve beyin dokularında anlamlı azaldığı; likopen uygulamasıyla ise karaciğer ve beyin CAT aktivitelerinin yükseldiği tespit edildi. Doku GSH düzeylerinin ise tek başına TCDD uygulanan gruplarda azaldığı, eşzamanlı likopen uygulanmasıyla Grup 6'da normal seviyelere yaklaştığı, ancak Grup 7'de likopenin herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak; likopenin TCDD'nin neden olduğu lipit peroksidasyonu azalttığı, antioksidan aktiviteyi destekler mahiyette artırdığı ortaya konulmuştur. Likopenin bu yararlı etkileri göz önüne alındığında, TCDD ve diğer çevresel kirleticilerin neden olduğu/olacağı toksitelerde bu güçlü antioksidanın tedavide kullanım potansiyeline sahip olduğu kanaatine varılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Dioksin, oksidatif stres, antioksidan, likopen.

## 2. ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of subchronic TCDD applications in different doses on oxidant-antioxidant systems in rats, and protective roles of lycopene on these effects.

A total of 64 male Sprague-Dawley rats weighing between 190-250 g were used in the present study. Rats were divided into eight groups, each group including eight rats. The period of experiment was 13 weeks. During this period, the control group was treated with 0.5 ml placebo (corn oil) and 10 ml/kg lycopene was applied for Group 2, using gavage method. Group 3, 4 and 5 were subjected to 50, 500, and 1000 ng/kg of TCDD, respectively. Group 6, 7, and 8 were subjected to 50, 500 and 1000 ng/kg of TCDD along with 10 mg/kg of lycopene, simultaneously. At the end of the experiment, the rats were decapitated, and their liver, kidney, heart and brain tissues were taken for biochemical analysis.

In accordance with dose applied, TCDD decreased weight of rats considerably. It was observed that while half of the rats in the Groups 4 and 7 died, all the rats in the Groups 5 and 8 were found as dead. It was determined that MDA levels were increased significantly in Groups 4 and 5, but the application of lycopene along with TCDD decreased the MDA levels. SOD and GSH-Px activities were observed to decrease in the Groups 3 and 4, while they raised to the normal levels in the Groups 6 and 7. Although the CAT activities were detected to decrease significantly in liver, kidney and brain tissues in the Groups 3 and 4, lycopene administrations increased the CAT activities in liver and brain

tissues. Tissue GSH levels were low in only TCDD administrated groups, but they were close to the normal levels in Group 6. However no significant effects were observed in Group 7.

In conclusion, the results of the study showed that lycopene decreased TCDD-induced lipid peroxidation, and supported antioxidant activity. It can therefore be suggested that lycopene has the potential for the treatment against the toxicity caused by TCDD and/or other environmental contaminants.

**Key words:** Dioxin, oxidative stress, antioxidants, lycopene

### 3. GİRİŞ

#### 3.1. DİOKSİN ve BENZERİ BİLEŞİKLER

##### 3.1.1. Tanım ve Genel Bilgiler

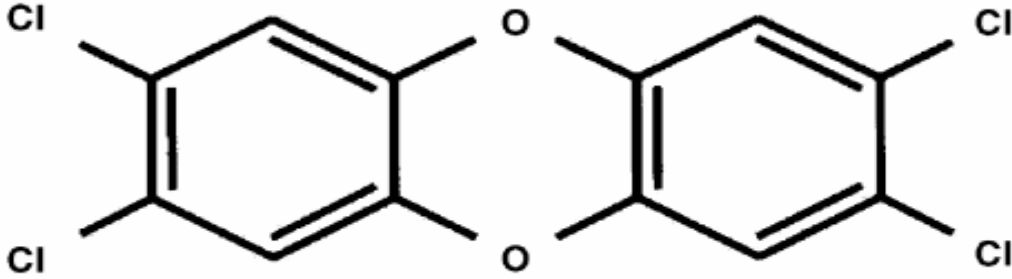
Genel anlamda “dioksin” terimi; kimyasal yapı olarak benzerlik gösteren poliklorlu dibenzo-*p*-dioksinler (PCDD veya dioksinler), poliklorlu dibenzofuranlar (PCDF veya furanlar) ve poliklorlu bifenil (PCB) gruplarını kapsayan halojenli aromatik hidrokarbonların bir sınıfı olarak tanımlanmaktadır (119).

Bugüne kadar 75 PCDD, 135 PCDF ve 209 PCB üyesi bileşik tanımlanmıştır. Bunlardan sadece 2,3,7,8 pozisyonuna klor bağlanan 7 PCDD, 10 PCDF ve 12 PCB üyesinin karakteristik olarak dioksin benzeri zehirlenmelere neden olduğu bildirilmiştir (73). Dioksin ve benzeri bileşikler içerisinde en yüksek toksiteye sahip olanı 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-*p*-dioksindir (2,3,7,8-TCDD veya TCDD). Çoğu kez “dioksin” olarak adlandırılan bu bileşik diğer bileşikler için de bir model olarak kullanılmaktadır. Geri kalan diğer bileşiklerin zehirlilikleri 2,3,7,8-TCDD’e göre oranlanarak hesaplanan Toksik Eşdeğerlik Faktörü (TEF) ile ifade edilmektedir (84, 132).

##### 3.1.2. Kimyasal Yapıları ve Özellikleri

Dioksinler kimyasal olarak halojenli hidrokarbonlar olarak sınıflandırılmaktadırlar. Her bir benzen halkası üzerindeki bitişik karbon atomuna bir veya iki oksijen atomunun birleşmesiyle oluşan iki benzen halkasına sahip

trisiklik aromatik bileşiklerdir (118, 119). 2,3,7,8-TCDD'nin kimyasal yapısı Şekil 1.'de sunulmuştur.



**Şekil 1.** 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-*p*-dioksin'in kimyasal yapısı (108).

PCDD ve PCDF (PCDD/F)'lerin 1-4 ve 6-9 karbon atomlarına 8 klor bağlanabilir. Bundan dolayı her iki bileşik konjener (benzer türden bileşikler) olarak adlandırılmaktadır. Her spesifik konjener aromatik atom çekirdeği etrafındaki klor atomlarının sayısı ve pozisyonu ile ayırt edilebilir. Toplam olarak 75 PCDD ve 135 olası PCDF konjeneri bulunmaktadır. Klor atom sayıları benzer olan gruplar konjener homolog olarak bilinmektedir (118, 132).

Bir, iki veya üç klor atomu içeren konjenerlerin toksikolojik öneminin olmadığı; buna karşın 2,3,7,8 pozisyonuna klor atomu bağlı 17 (7 PCDD ve 10 PCDF) üyenin insan ve çevre sağlığı açısından bir risk olduğu düşünülmektedir. (21, 118).

PCB'ler kimyasal olarak PCDD/F'lere çok benzediğinden "dioksin benzeri" bileşikler olarak adlandırılmaktadırlar ve tek klorlu üyelerden tamamen klorlanmış 9 klorlu üyelerine kadar 209 üye içermektedir (132).

PCB'lerinde biyolojik ve toksik etkileri PCDD/F'ler gibi hem klor sayılarına hem de aromatik çekirdek etrafındaki klor pozisyonlarına bağlı olarak değişebilmektedir (118).

### **3.1.3. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

Genel olarak PCDD/F'ler suda çözünürlükleri düşük, oktanol-su partiyon katsayısı yüksek ve normal çevre şartlarında kimyasal parçalanmaları oldukça zordur. Bu özellikleri dioksin benzeri bileşiklerin çevrede son derece kalıcı oldukları anlamına gelmektedir (5, 21, 56, 132). Ayrıca PCDD/F'ler ısıya dayanıklı ve inert maddelerdir (81).

### **3.1.4. Toksik Eşdeğerlik Faktörleri ve Toksik Eşdeğerlikler**

Toksik Eşdeğerlik Faktörleri (TEF); Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dioksin ve benzeri bileşiklerin zehirliliklerini belirlemek amacıyla, bu bileşiklerden 2,3,7,8-TCDD temel alınarak her bir dioksin bileşiğine verilen ortalama zehirlilik faktörü olarak tanımlanmaktadır. TEF değeri; bileşiğe uzun-kısa süreli maruz kalma durumu, *in vivo* ve *in vitro* biyokimyasal reaksiyonlar göz önünde bulundurularak belirlenmektedir (139).

Çevre ortamında PCDD/F'lerin konjenerleri, kompleks karışımları olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum dioksinler için çevre ve insan sağlığı risklerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. TEF yaklaşımının önemi; konjenerlerin kompleks bir karışımının toplam zehirliliğinin tek bir sayısal değer veya "Toksik

Eşdeğerlik Konsantrasyon (TEQ)” aracılığıyla gösterilmesine izin vermesidir. Her bir konjenerin TEQ katkısı, o konjenerin TEF değeri ile her bir bileşiğin miktarının çarpılmasıyla hesaplanmaktadır. Bu yaklaşım bu karışımlara maruziyetin düzenli kontrolü ve risk değerlendirmesini kolaylaştırmaktadır (61, 118, 119).

2, 3, 7 ve 8 nolu konumlarında klor bulunan 7 adet PCDD ve 10 adet PCDF arasında 2,3,7,8-TCDD en zehirli bileşik olup; bu bakımdan, TEF faktörü toksite sıralamasında 1,0 değerine sahiptir. Diğer 2,3,7,8- konumlu konjenerlere ise 2,3,7,8-TCDD'nin TEF değeri esas alınarak daha düşük TEF değerleri verilmektedir. Dolayısıyla, herhangi bir PCDD/F karışımının 2,3,7,8-TCDD'ye göre zehirliliği, karışımda bulunan 2,3,7,8- konumlu konjenerlerin konsantrasyonlarının bu bileşiklere ait TEF değeriyle çarpılması yoluyla bulunabilmektedir. Elde edilen sonuçlar Toksik Eşdeğerlik Konsantrasyon (TEQ) olarak adlandırılır, birimi ise tekil konjenerlerin konsantrasyonlarının ifade edildiği birim ile aynıdır. Karışımın toplam TEQ değeri ise tekil TEQ'lerin toplanması ile elde edilmektedir. Uluslararası kabulde dioksin ve benzeri bileşiklerin zehirli dozları ağırlık (g, mg, ng, pg)/TEQ olarak ifade edilmektedir (118, 132, 139).

Periyodik olarak bu TEF değerleri yeni toksikolojik verilere bağlı olarak tekrar düzenlenmektedir. DSÖ tarafından PCDD/F'ler için 1997'de kabul edilen TEF değerleri Tablo 1.'de verilmiştir (21, 119).

**Tablo 1.** Dioksinlerin DSÖ'ye göre TEF değerleri. (119).

<b>Grup</b>	<b>Üye</b>	<b>TEF Değeri</b>
<b>PCDD</b>	2,3,7,8-TCDD	1
	1,2,3,7,8-PeCDD	1
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01
	OCDD	0,0001
<b>PCDF</b>	2,3,7,8-TCDF	0,1
	1,2,3,7,8-PeCDF	0,05
	2,3,4,7,8-PeCDF	0,5
	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1
	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1
	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1
	2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01
	1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01
	OCDF	0,0001
<b>PCB</b>	3,4,4',5'-TCB	0,0001
	3,3',4,4'-TCB	0,0001
	3,3',4,4',5'-PeCB	0,1
	3,3',4,4',5,5'-HxCB	0,01
	2,3,3',4,4'-PeCB	0,0001
	2,3,4,4',5'-PeCB	0,0005
	2,3',4,4',5'-PeCB	0,0001
	2',3,4,4',5'-PeCB	0,0001
	2,3,3',4,4',5'-HxCB	0,0005
	2,3,3',4,4',5'-HxCB	0,0001
	2,3',4,4',5,5'-HxCB	0,00001
	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	0,0001

### **3.1.5. Dioksinlerin Kaynakları**

Dioksinlerin çevreye yayılmalarına neden olan başlıca kaynaklar temelde beş bölüm olarak incelenebilir.

#### **3.1.5.1. Yanma Ürünleri**

Dioksin ve benzeri bileşikler en fazla yanma sistemlerinde oluşmaktadır. Başlıca; atık yakma (kentsel katı atıklar, lağım pisliği, tıbbi atıklar ve tehlikeli atıklar gibi); yakıt yakma (kömür, odun, petrol gibi) ve diğer yüksek ısı kaynakları (çimento ocakları, bina yangınları, herhangi bir klorlu bileşiğin yanması gibi) sırasında dioksinler ortaya çıkmaktadır (22, 24, 81).

#### **3.1.5.2. Metal Eritme, Arıtma ve İşleme Kaynakları**

Dioksin ve benzeri bileşikler demir cevheri katılaştırılması, çelik üretimi, hurda metal geri kazanımını içeren birincil ve ikincil metal işlemlerinin çeşitli tipleri sırasında oluşabilmektedir (81, 132).

#### **3.1.5.3. Kimyasal Üretimi**

Dioksin ve benzeri bileşikler, kağıt hamurunun klorla beyazlatılması, ayrıca klor ve klorlu fenoller, PCB'ler, fenoksi herbisitler, klorlu benzenler, klorlu alifatik bileşikler, klorlu katalizörler ve halojenli difenil eterler gibi klorlu bileşiklerin üretimi sırasında yan ürün olarak oluşabilmektedirler (73, 81).

#### **3.1.5.4. Biyolojik ve Fotokimyasal Süreçler**

Son çalışmalar; dioksin ve benzeri bileşiklerin klorlanmış fenolik bileşikler üzerine mikroorganizmaların etkisiyle oluşması gibi belli çevre şartları altında oluşabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde dioksinlerin yüksek derecede klorlanmış fenolün fotolizi sırasında oluşabileceği de bildirilmiştir (73, 81).

#### **3.1.5.5. Rezervuar Kaynaklardan Tekrar Dağılım**

Dioksin ve benzeri bileşiklerin kalıcı ve hidrofobik yapıda olmaları, toprakta, sedimentlerde ve organik maddelerde birikim yapmalarına ve atıkların toplandığı alanlarında yıllarca bozulmadan kalmalarına neden olmaktadır. “Rezervuar” adı verilen bu ortamlardaki dioksin bileşikleri, tozlar veya sedimentlerin taşınmasıyla doğaya yeniden dağılıbilirler. Bu bileşikler, küresel anlamda önemli bir kaynak olmamakla birlikte, yerel olarak oldukça önemli bir duruma gelebilirler. Örneğin, sedimentlerden havaya karışarak doğal yollardan, ya da bir takım sondaj işlemleri sırasında dioksin bileşikleri ortaya çıkabilmektedir (61, 133)

#### **3.1.6. Dioksinlerin İnsan ve Hayvanlardaki Toksik Etki Mekanizmaları**

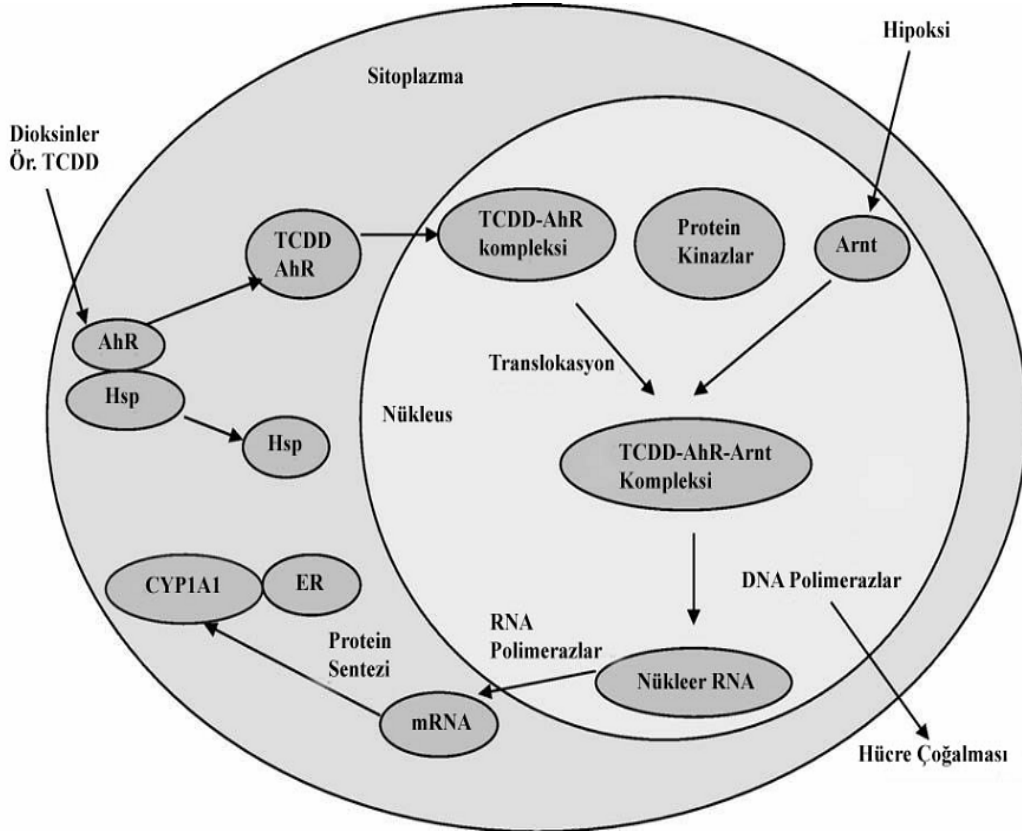
Dioksin ve benzeri bileşiklerin toksik ve biyokimyasal etkilerinin tamamı olmasa da bir çoğunu, onları yüksek ilgiyle bağlayan aril hidrokarbon reseptörleri

(AhR) olarak bilinen spesifik hücresel bir protein vasıtasıyla gerçekleştirdiği bilinmektedir (84, 108).

Ah reseptörleri, basic helix-loop-helix (bHLH) transkripsiyon faktörleri ailesine ait nükleer bir reseptördür. Reseptörün fizyolojik rolü henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen hücre fizyolojisinde temel bir rolü olduğunu düşünülmektedir. AhR; değiştirilmiş gen ekspresyonlarında bulunan anahtar bir transkripsiyonal düzenleme proteindir ve toksikolojik önemi omurgalı hayvanlarda klorlanmış dioksine maruz kalmalarıyla ilişkilidir. Ayrıca AhR dışardan kimyasallara maruz kalmalardan bağımsız olarak başka fizyolojik fonksiyonlara da sahiptir (78). AhR'ler normal şartlarda aktive edildiklerinde hücrede iki önemli olaya aracılık ederler. Etkin reseptörler, sitoplazmadan çekirdeğe geçerek DNA'nın ilgili kısmına bağlanır ve gen transkripsiyonunu sağlar ya da bu reseptörler aracılığında tirozin kinazın erken uyarılması gerçekleştirilmektedir (139).

Dioksinlerin asıl toksik etkisinin ilk basamağı AhR uyarılmasıdır. Ligand (TCDD) yokluğunda AhR, küçük ve immünofilin benzeri bir protein olan 2 şaperonlu Hsp90s proteini ile kompleks bir formda sitoplazmada mevcuttur. Bunlar yüksek afiniteli ligand (örn; TCDD) ile bağlanmasını takiben TCDD-AhR kompleksleri hücre çekirdeğine geçerler. Bu kompleks çekirdekte bulunan Aril nükleer translokatorü (Arnt) ile tekrar bir kompleks oluşturmaktadır. Sitokrom p450 (CYP) 1A1 genine bitişik gen dizilerine (dioksin cevap elementleridir) bu kompleksin bağlanması; DNA'nın kırılmasına, kromatinin bozulmasına, promotör aktivitesinin artmasına, CYP 1A1 geninin transkripsiyonunun artmasına ve sonunda da sitokrom p450 1A1-spesifik mRNA birikmesine sebep olmaktadır. Pek çok

türlerde (insanlar dahil) AhR kompleksinin varlığı ve onun bu yeteneği, gen ekspresyonunun bir ligand bağımlı transaktivatörü olarak rol oynamaktadır. Bununla birlikte dioksin ve benzeri kimyasalların zehirli etkilerinin çoğunu, duyarlı hücrelerdeki bu gen ekspresyonunun farklı değişimleri ile sonuçlanması olduğu öne sürülmüştür (78, 84). Hücrelerde dioksinlerin etki mekanizmasının şematik bir modeli Şekil 2.'de verilmiştir.



**Şekil 2.** Hücrede dioksinlerin etkisinin şematik bir modeli (78)

### 3.1.7. Dioksinlerin Toksikokinetikleri

#### 3.1.7.1. Emilim

Dioksin ve benzeri kimyasallar sindirim, deri ve solunum yolu ile vücuda alınan; emilim oranı bileşiğin türüne, dozuna, emilim yoluna ve ortama bağlı olarak değişen bileşiklerdir. Yapılan araştırmalar genel olarak bu kirleticilere %90 veya daha fazla oranda gıdalar aracılığı ile maruz kalındığını göstermektedir. Dioksin bileşikleri yağda iyi çözündüklerinden ortamdaki yağ oranı ile emilim arasında pozitif yönde bir ilişki vardır. Ağız yolu ile bitkisel yağda çözdürülerek verildiğinde %90 oranında emilirken, diyetle karıştırıldığında bu oran %50-60'a kadar düşmektedir. Hayvan türleri arasında sindirim kanalındaki biyoyararlanımları açısından çok büyük farklılıklar bulunmamaktadır (54, 56, 57, 130, 131).

Bileşiklerin klor iyonu sayısı ve bağlanma şekli, zehirliliklerinde olduğu gibi emilimlerinde de oldukça etkilidir. Daha az klor atomuna sahip dioksinlerin emilimleri 8 ve 10 klor atomuna sahip üyelerin emilimlerinden daha iyidir. Ayrıca; klor iyonlarının bileşiğe lateral olarak bağlanması da (örneğin; 2, 3, 7 ve 8. karbon atomu pozisyonuna bağlı olduklarında) bileşiğin yağda çözünürlüğü ve dolayısı ile emilim oranını artırmaktadır (56, 57, 132).

Dioksinlerin deriden emilimleri çok yavaş ve doza bağımlıdır. İnsanlarda genellikle mesleki ve kaza durumlarında görülmekte olup doğrudan olarak emilim miktarını hesaplamaya yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Hayvan ve *in vitro* çalışmalar, bileşiklerin deriden çok yavaş emildiğini ve ratlarda emilimin yaşla ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna göre genç ratlarda yaşlılara göre emilim

daha iyi olmaktadır (5, 56). Bunlara ilaveten; deriden uygulanan dozun büyük bir kısmı derinin korneum tabakasında yakalanmaktadır. Bu bileşiklere maruz bırakılan ratlarda 3 gün sonra uygulanan dozun yaklaşık %10-40 kadarının emildiği ve geri kalan kısmında stratum korneum tabakasında alıkonulduğu bildirilmiştir (56, 130).

Dioksine solunum yoluyla maruz kalınma ve emilimi hakkında veriler yetersizdir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, ratlarda trakea içi tek doz TCDD uygulanmasıyla dozun %95'nin emildiği bildirilmiştir (5, 26).

### **3.1.7.2. Dağılım**

Dioksinlerin sindirim sisteminden emildikten sonra vücuda dağılımı öncelikle lenf sistemi ile olmaktadır (56, 132). Emilen bileşikler daha sonra kana geçerek bütün organlara kolayca ulaşabilmektedirler. İnsan plazmasında dioksin taşıyıcıları, serum lipitleri ve lipoproteinlerdir Lipofilik özellikleri sayesinde emilimden sonra. birkaç saat içerisinde karaciğer ve yağ dokuda yüksek yoğunlukta birikim göstermektedirler (26, 131). Karaciğerde dioksinlerin diğer dokulara göre daha yüksek düzeylerde olması burada bulunan AhR reseptörlerinin aktivitesinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (31). Karaciğer ve yağ dokuda bulunan depo edilmiş bu bileşiklerin yeniden dağılıma uğrayarak akciğer, dalak, timus ve vücudun diğer organlarına dağıldığı bildirilmektedir (137). Ayrıca, gebelerde plasenta aracılığıyla dioksin benzeri bileşiklerin fötusa da geçebildiği bildirilmiştir (131).

### 3.1.7.3. Metabolizma

Dioksin bileşiklerinin metabolizmaları bileşik ve canlının türüne göre büyük ölçüde farklılıklar göstermektedir. Bunun yanı sıra bu bileşikler genel olarak oksidasyon, klorun indirgenmesi ve konjugasyon aracılığıyla metabolize edilmektedirler (131). Birçok memeli türünde mikrozomal monooksijenaz sistemi (CYP 1A1) tarafından TCDD'nin yavaş olarak metabolize edildiği bilinmektedir. Bu olaylar sonucunda oluşan polar metabolitler glukuronik asit ve glutasyon ile konjuge edilerek kolayca atılabilecek şekillere sokulabilmektedir (5, 54, 56, 135). Metabolizmaları sonucu oluşan metabolitlerin ana bileşikten daha az zehirli oldukları bildirilmiştir (54, 131).

### 3.1.7.4. Atılım

Dioksinler vücuttan büyük oranda safra ile daha az miktarda da idrar yoluyla atılmaktadır (26). Ayrıca, memelilerde laktasyon da bu bileşiklerin vücut yükünü azaltmaktadır. Özellikle laktasyondaki ratlarda yapılan bir çalışmada TCDD'nin yarı-ömürününün %50 azaldığı bildirilmiştir (5, 56).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin yarı ömürleri bileşik çeşidine ve canlı türüne göre farklılık göstermektedir. Örneğin; TCDD'nin yetişkin insanlardaki yarı ömrü, ortalama 7,5-7,6 yıl iken ratlarda 19 gün civarında olduğu bildirilmiştir (32, 35, 140). Ayrıca, obezite, karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıklar, dioksinin yarılanma ömrünü arttırarak vücutta kalış sürelerini ve zehirliliğini arttırmaktadır. Genel olarak; bu bileşiklerin yarı ömürlerinin farelerde 12, ratlarda 20, eşeklerde 73, kobaylarda 90, domuzlarda 94, maymunlarda 365 gün olduğu

rapor edilmiştir (26, 39). Diğer dioksin konjenerlerinin ise insanlardaki yarı ömürlerinin 2,9-26,9 yıl arasında değiştiği bildirilmiştir (54, 131).

### **3.1.8. Dioksinlerin Zehirlilikleri**

Dioksinlerin hayvanlarda toksik etkileri ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada başta karaciğer, mide-bağırsak, kan, deri, canlı ağırlık, endokrin sistem, bağışıklık sistemi, sinir sistemi, üreme sistemi ve gelişme üzerine etkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır (84). Hayvanlarda gözlemlenen toksik etkiler oldukça çeşitlidir. Dioksinlerin spesifik olarak Wasting Sendromu, hepatotoksitite, klorakne, enzim indüksiyonu, iç salgı dengesizlikleri, karaciğerde vitamin A depolarının azalması, lipit peroksidasyon, nörotoksitite gibi toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir (132). Buna karşılık insanlarda görülen toksik etkilerin sınırlı olduğu ve konu ile ilgili detaylı veriler bulunmadığı bilinmektedir. İnsanlarda dioksin toksitesisi ile ilgili veriler daha çok endüstriyel kaynaklı kazasal zehirlenmeler ve bulaşma olaylarını takiben yüksek düzeylerde zehire maruz kalan topluluklarda görülmektedir. Bunlarda ise ortaya çıkan en belirgin semptom bir çeşit deri hastalığı olan kloraknedir. Daha düşük dozlarda dioksine maruz kalma ile ilgili çalışmalar ise maruz kalma ile ilgili yetersiz bilgiler, diğer zehirlerin olaya karışması ve meydana gelen olaylardaki vaka sayılarının azlığından dolayı sınırlı kalmıştır (108, 131).

#### **3.1.8.1. Akut Toksitite**

Hayvanlarda TCDD'nin öldürücü dozu cinsiyet, uygulama yolu ve hayvanların yaşlarına göre değişkenlik gösterdiğinden hem türler hem de ırklar

arasında geniş ölçüde farklılar gösterebilmektedir. TCDD'nin neden olduğu zehirlenmenin tipik özelliklerinden biri akut zehirlenmeye maruz kalma sonrasında ölümün geç (7-50 gün sonra) görülmesidir. Ölümler genellikle TCDD'nin glikoneogenezisi inhibe etmesi ve iştahın baskılanmasını takiben canlı ağırlık kaybına (Wasting sendrom) bağlı olarak meydana gelmektedir. Maruz kalmadan sonra ilk hafta içindeki ölümler kobay, tavşan ve Suriye altın hamsterlerinde gözlenmiştir. En duyarlı tür olan erkek Hartley kobayları ile erkek Suriye altın hamsterleri arasında LD<sub>50</sub> değeri için bildirilen TCDD dozları arasında 8000 kattan daha fazla bir farklılık mevcuttur (132). Ratlarda dioksin kaynaklı ölümlerin başlıca üç sebebi Wasting Sendromu, hemoraji ve anemi olarak sıralanmaktadır. Ratlarda Wasting sendromu için vücut ağırlığı kaybının minimum eşik değerinin %25 olduğu bildirilmiştir (131, 132). Ratlar deney hayvanları içerisinde üçüncü duyarlı türler olup ırkların LD<sub>50</sub> değerleri arasında 300 kattan büyük farklılıklar olduğu bildirilmiştir (132).

TCDD'nin akut toksitesindeki cinsiyet farklılıkları ile ilgili çelişkiler olmakla birlikte dişilerde erkeklerden daha zehirli olabildikleri bu durumun da dioksinlerin dişilerin dokularında daha fazla birikmesi ve yarı ömürlerinin daha uzun olmasından kaynaklandığı bildirilmektedir. Akut toksitede hayvanın yaşı ile ilgili farklılıklar için bilgiler şu an için yetersizdir (132).

### **3.1.8.2. Subkronik ve Kronik Toksikite**

Doğrudan subkronik dozların karşılaştırılmasıyla ilgili yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda toksik etki göstermeyen subkronik dozları ratlarda 1 ng, farelerde 100 ng ve kobaylarda 0,6 ng TCDD/kg/gün olduğu

bildirilmiştir. TCDD üzerine yapılan farklı uzun dönem çalışmalar sonucunda ratlarda belirti göstermeyen kronik seviyesi ortalama 1 ng/kg/gün olarak hesap edilmiştir (132).

### **3.1.9. Tolere Edilebilir Doz**

DSÖ'nün dioksinlere ilişkin kabul ettiği "Tolere Edilebilir Doz" değeri 10 pg-TEQ/kg/gün'dür. Ancak sonradan DSÖ bu değeri, hayvanlarda yapılan çalışmalarla elde edilen "gözlenen en küçük etki düzeyi" değerinin 10 belirsizlik faktörüne bölünmesiyle bulunan "hiçbir kötü etkinin gözlenmediği düzey" olarak, 1-4 pg/kg/gün seviyelerine çekmiştir (135, 139).

### **3.1.10. Dioksinlerin Toksik Etkileri**

Dioksin ve benzeri kimyasallar immunotoksitite, hepatotoksitite, doğum defektleri, endokrin bozuklukları, çok sayıda enzimin indüksiyonunu (özellikle çoğu mikrozomal CYP 1A1, onunla ilişkili monooksijenaz aktivitesi ve aril hidrokarbon hidroksilaz) içine alan yaygın ve tür spesifik etkilere neden olmaktadır (27). Dioksinler yukarıda da bahsedildiği üzere özel bir hücrel protein olan Ah reseptörlerine yüksek bir ilgiyle bağlanması sonucu etkilerini oluşturur (10, 40, 84). AhR arındırılmış farelerde organ atrofisi ve teratojeniteyi içeren dioksin kaynaklı semptomların görülmemesi bu reseptörlerin önemini açıkça ortaya koymaktadır (33). Bu nedenle bu reseptörler dioksin zehirliliğinde hayati bir rol oynamaktadır. Ancak dioksin tarafından oluşturulan immun sistem baskılanması AhR içermeyen mekanizma(lar) tarafından da meydana getirilmektedir. Bununla ilgili olarak; protein kinazlar, fosfolipaz C ve düşük

dansititeli lipoprotein reseptörlerindeki dioksin kaynaklı değişikliklerin AhR'den bağımsız bir mekanizma aracılığında meydana geldiği ileri sürülmektedir (119). Bu nedenle dioksin toksitesinin bazı şekillerinin AhR gerektirmediği gözlemlenmiştir (58).

İnsan ve diğer omurgalılarda dioksinler başta kanser olmak üzere; immun yetersizlik (138); üreme ve gelişme anomalileri; merkezi ve çevresel sinir sistemi hasarları (40), diyabetler (76) ve tiroid bozukluklarını (96) içeren endokrin bozukluklar; akciğer fonksiyonlarının azalması ve bronşit (132); serum testosteron seviyesinin değişmesi (119); göz kapağında bulunan meibomian bezin hipersekresyonu ve hiperpigmentli konjunktivayı içeren gözkapağı patolojileri; dişeti pigmentasyonu (79); mide bulantısı; kusma; iştah kaybı; klorakne veya akneyi içeren deri döküntüleri; hipertirikoz (aşırı tüylenme); karaciğer hasarı; serum kolesterol ve gliseritlerinin yükselmesi (119); ve çocuklarda kalıcı dişlerin mine tabakalarında mineral kayıplarına neden olabilmektedir (7).

Kociba ve ark. (68)'ları TCDD'ye kronik maruz kalmanın üremeyi bozduğunu bildirmişlerdir. Erkeklerde, TCDD ve diğer dioksinler seminifer tubüllerde spermatogenezisi bozarak testis ağırlığında azalmaya neden olmaktadır. Dişilerde ise uterus ve ovaryumlarda görülen morfolojik lezyonların östrus siklusunu baskıladığı ve buna bağlı olarak plazma progesteron ve östrojen düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (55, 128).

### **3.1.11. Dioksin ve Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, başta hücrelerin lipit tabakasının peroksidasyona sebep olan serbest radikallerin oluşumu ile vücudun antioksidan savunması arasındaki

dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküllerdir. Çoğu olayda serbest radikal üretimi, pato-mekanizmanın bir parçasıdır ve birçok ksenobiyotiğin toksisitesi de serbest radikal üretimi ile ilgilidir. Reaktif oksijen türleri (ROT) ve onların yüksek derecede yıkımlayıcı tabiatları en az 30 yıldır bilinmektedir. Ancak hayati organlar üzerindeki çeşitli patofizyolojik etkileri hala büyük ilgi konusudur (1).

Serbest radikaller; hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ), süperoksit ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), nitrik oksit (NO) ve lipid peroksit radikalleri gibi çeşitli kimyasal yapılardır. Aranan dengede, radikaller başka bir elektron elde etmek için yakınındaki moleküllere hücum ederek bu molekülün yapısını ve fonksiyonunu hasara uğratar. Serbest radikaller inaktive edilmemişse; onların kimyasal reaktiviteleri; proteinleri, karbonhidratları, lipitleri ve nükleik asitleri içine alan bütün hücrel makromoleküllere zarar verebilir. Aynı zamanda bu radikaller genotoksik etkileriyle DNA'nın yapısını değiştirerek kanser olaylarını da başlatabilirler (1, 82).

Yapılan birçok çalışmada TCDD'nin uzun dönem toksitesinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (9, 49, 117). TCDD'ye maruz kalınmasını takiben oksidatif stres oluşumu ile sonuçlanan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen oksidatif stres göstergelerinden lipid peroksidasyonunu artırdığı, indirgenmiş glutasyon (GSH) içeriğini azalttığı, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHgd) miktarını artırdığı, karaciğer membran akışkanlığını azalttığı, DNA hasarını arttırdığı, süper oksit oluşumunu artırdığı, protein olmayan sülfhidril ve NADPH içeriğini azalttığı rapor edilmiştir (8, 22, 63, 110).

Shertzer ve ark. (112)'ları tarafından yapılan bir çalışmada TCDD'nin dişi farelerde 3 gün 5 µg/kg dozunda TCDD uygulamasını takiben 8 hafta kadar devam eden güçlü bir oksidatif stres cevabına neden olduğu bildirilmiştir. Yine, son zamanlarda yapılan bir çalışmada günlük 0,45 ng/kg dozunda TCDD verilen hayvanlarda beyinde oksidatif stresin tetiklendiği rapor edilmiştir. Ancak düşük doz subkronik TCDD kaynaklı oksidatif stres, tamamen karakteristik değildir ve TCDD doku konsantrasyonlarıyla, bununla ilgili oksidatif stres cevabı arasındaki ilişki açık bir biçimde tanımlanamamıştır (52).

Dioksin uygulanmasından sonra oluşan oksidatif strese Ah reseptörlerinin aracılık ettiği bildirilmiştir (9). TCDD kaynaklı ROT oluşumunun olası bir mekanizmasında sitokrom p450 enzimlerinin gerektiği ileri sürülmektedir (95) ve Ah gen dizisindeki üyelerinden CYP 1A1 ve CYP 1A2'nin TCDD kaynaklı oksidatif stres ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (92). Dioksin tarafından CYP 1A1, CYP 1A2 ve CYP 1B1'in indüksiyonu serbest radikallerin oluşumunu ve sonuçta lipit peroksidasyonun artması ile sonuçlanmaktadır (63). Ah reseptör kaynaklı ksantin oksidaz ve ksantin dehidrojenaz sisteminin de TCDD uygulanmış ratlarda oksidatif stres ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (75). İleri sürülen bir diğer mekanizma da TCDD kaynaklı sitokrom p450 enzimleri yoluyla östrojenin metabolik aktivasyonudur. Normal enzim fonksiyonu süresince ROT üretiminde sitokrom p450'nin ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir ve östrojen de TCDD'nin neden olduğu bu ROT'a katkıda bulunmaktadır (117). Sitokrom p450 katalitik siklusunda su ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) serbest radikalleri açığa çıkarmaktadır. Ancak bu fizyolojik olay tam olarak aydınlatılamamıştır (116).

Ksenobiyotik kaynaklı oksidatif stresin temel ve direk bir indikatörü olan peritoneal lavaj hücreleri başta olmak üzere fagositik hücrelerde ROT üretiminin arttığı bildirilmiştir. Fagositik hücreler TCDD'nin akut toksitesine karşı ve TCDD'ye oluşan cevapta makrofaj infiltrasyonu meydana gelmektedir. Aynı zamanda, TCDD uygulanmış rat ve farelerin karaciğerlerinde çoğunlukla lenfositler ve polimorfonükleer lökositler başta olmak üzere yangı hücreleri infiltrasyonu görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar, TCDD'nin akut toksitesinde tümör nekroz faktörü TNF- $\alpha$ 'nın varlığını göstermişlerdir. Tümör nekroz faktörü, ROT salgılamak için bu hücreleri indükleyen ajanlara karşı fagositik hücreleri duyarlı hale getirmektedir. (8, 63, 123).

### **3.1.12. Dioksin Toksikitesinde Tedavi**

Dioksinlerin vücutta birikme özelliği göstermesinden dolayı dioksin zehirlenmelerinde daha çok vücutta birikiminin önlenmesi ve atılımını hızlandırarak uzun olan yarı-ömrünü düşürmeye yönelik yaklaşımlar denenmiştir. Dioksin zehirlenmeleri sonucu oluşan klorakne için normal akne tedavisi uygulanmaktadır (85, 108).

Dioksinlerin atılımını hızlandırmak için daha çok hayvan çalışmalarında bitkisel gıdalar denenmiştir. Yapılan çalışmalar pirinç kepeği (87, 126), chitosan (67), deniz yosunu (88) gibi bitkisel diyet maddelerinin dioksin atılımını artırdığını göstermiştir. Ayrıca; klorella gibi klorofil bakımından zengin gıda maddelerinin de böyle bir etkisi olduğu bildirilmiştir (89, 125). Bunlara ilave olarak alifatik doymuş bir hidrokarbon olan skualan (85) ve yağ yerine kullanılan

sindirimi güç bir madde olan olestra'nın (91) da TCDD'lerin atılımını hızlandırdığı ortaya konulmuştur.

Kolesterol düşürücü bir ajan olan kolesitraminin dioksinlerin vücut yükünü azaltıcı etkileri ispatlanmıştır. Aktif kömürle rodentlerde yapılan çalışmalarda ise PCB'lerin bağırsaklarda emilimini azalttığı bildirilmiştir (85).

Antioksidan tedavisi TCDD'nin toksik etkilerinin çoğuna karşı koruyucu etki yapmaktadır (8, 48, 75). Örneğin; suda çözünebilir bir antioksidan olan butillenmiş hidroksiaanisol'ün ratlara uygulanması TCDD'nin lethal bir dozundan kısmi koruma sağladığı ve lipit peroksidasyonu baskıladığı tespit edilmiştir (47). Vitamin A, vitamin, karatenoidler ve doğal bitkisel bir fenolik bileşik olan ellagik asitin de TCDD'nin oksidatif etkilerine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (51).

### **3.2. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ**

Serbest radikallerin oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek, ayrıca bunların uzaklaştırılmasını sağlamak için normal fizyolojik şartlarda çeşitli “antioksidan savunma sistemleri” gelişmiştir. “Antioksidanlar” olarak da adlandırılan bu sistemdeki moleküller, serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında ve dolayısıyla oksidatif hasarın önlenmesinde birinci derecede rol alırlar (42, 45, 134). Antioksidan terimi kısaca, hedef bir moleküldeki oksidatif hasarı geciktiren veya inhibe eden herhangi bir madde olarak tanımlanmaktadır. (1).

Antioksidanlar elektronları vererek serbest radikalleri etkisizleştirmek için yeterli derecede kararlı yapıya sahiptirler. Bu moleküller; oksijeni, geçiş

metal iyonlarını (demir, nikel, kadmiyum gibi), ROT'u uzaklaştırarak ve başlamış olan zincir reaksiyonunu kırarak etkili olmaktadır (1, 46).

Günümüzde çok sayıda bileşiğin antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayanlar olarak sınıflandırılmaktadır. Hücresel seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olanı antioksidan enzimlerdir. Bunların arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve Glutasyon-S transferaz (GST) bulunmaktadır. Bu enzimatik sistem serbest radikallerin hasarına karşı savunmanın ana unsurlarıdır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise, indirgenmiş GSH, N-asetilsistein ve tiyoller gibi protein olmayan sülfhidriller, karotenoidler, A, C, E vitaminleri, taurin, melatonin, ürik asit ve daha başka molekülleri kapsamaktadır (1, 14, 45, 82).

Vücut; vitamin E, vitamin C ve vitamin A prekürsörü olan  $\beta$ -karoten gibi antioksidan vitaminlerin havuzlarını korumaktadır. Birinci savunma sistemi olan enzimatik sistem bütün serbest radikalleri kontrol altında tutmayı dener. Ancak, oksidatif stres sistemin kapasitesinden daha büyükse savunmanın ikinci hattı (vitaminler) devreye girer. Vitaminler, serbest radikalleri süpürür ve baskılar. Bu süreçte onları okside ve inaktive eder. Bu antioksidan gıdaların her biri spesifik aktivitelere sahip olup vücudun genel antioksidan kapasitesini güçlendirmek için sinerjik olarak iş görürler (1).

### 3.2.1. Karotenoidler

Karotenoidler, bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen pigmentlenmiş bileşiklerin bir ailesidir. Tetraterpen yapısında olup 600'den fazla doğal çeşidi bulunmaktadır. Hayvanlar ve insanlar tarafından sentezlenmeyip dışarıdan besinlerle alınırlar. Karotenoidler meyve ve sebzelerde mikrokomponentler olarak bulunurlar ve onlara genellikle sarı, turuncu, kırmızı renklerini veren pigment bileşikleridir. Kalp-damar hastalıkları, kanser ve diğer kronik hastalıklarda faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (103).

Eksojen ve endojen olarak ortaya çıkan ROT birçok hastalığın patolojisi üzerinde etkilidir. Karotenoid bakımından zengin gıdaların tüketilmesinin sağlık açısından bazı faydaları olduğu ve önemli olan bu faydalarının çoğunun oksidatif hasara karşı koruma sağlayabilme yeteneğinden ileri geldiği bildirilmektedir (99).

Karotenoidler üzerine yapılan bir çalışmada, antioksidan aktivitenin likopen>  $\alpha$ - tokoferol>  $\alpha$ -karoten> $\beta$ -kriptoksantin>zeaksantin= $\beta$ karoten>lutein sırasıyla değiştiği bildirilmiştir (120).

Son yıllarda başta likopen olmak üzere karotenoidlerin antioksidan etkileri araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir. Bu çalışmada bir karotenoid olan likopen kullanıldığı için ayrı bir başlık olarak geniş bir şekilde aşağıda ele alınmıştır.

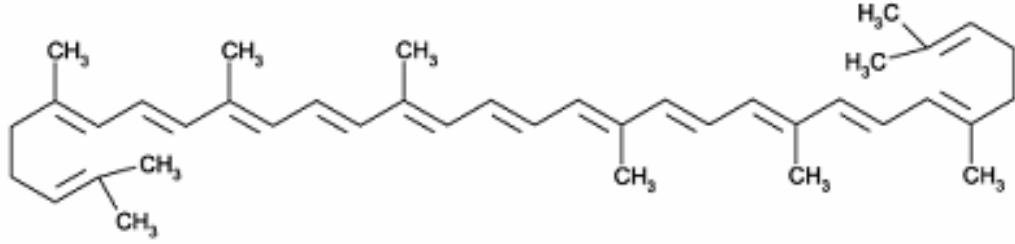
### 3.3. LİKOPEN

Likopen; bitkiler ve mikroroganizmalar tarafından fotosentez esnasında ışığı emmek ve fotosensitizasyona karşı korumak için sentezlenen doğal bir pigmenttir. Domates, guava (tropikal bir meyve), kuşburnu, karpuz, kayısı ve pembe greyfurt gibi birçok meyve ve sebze ye kırmızı rengini veren likopendir (99, 113, 114). Bununla ilişkili olarak kırmızı sebze ve meyvelerde yoğun olarak bulunmaktadır. Örneğin; domates ve domates ürünleri (özellikle koyu kırmızı taze domates suyu) doğada en önemli likopen kaynaklarıdır (94, 114). Konuyla ilgili olarak domates ve domates kaynaklı gıdaların besinlerdeki likopenin %85'inden daha fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir (99)

#### 3.3.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Likopen, fitokimyasalların karotenoid ailesinin antioksidan bir üyesidir (103). Düz bir sıra halinde dizilmiş 11 konjuge ve 2 konjuge olmamış çift bağ içeren açık hidrokarbon zincirinden oluşmaktadır (Şekil 3). Moleküler formülü  $C_{40}H_{56}$ , molekül ağırlığı 536,85 daldondur (99, 113). Diğer bazı karotenoidlerden farklı olarak likopen, yapı ve provitamin A aktivitesindeki terminal  $\beta$ -iyonik halkadan yoksundur. Likopenin yapısındaki çift bağların varlığından dolayı hem *cis* hem de *trans* izomeri formlarında olabilmektedir. Doğada likopen başlıca bütün izomerik formlarında bulunmaktadır (23). Ancak, onun *cis* izomerik formu ışık, termal enerji ve kimyasal reaksiyonlarla mono veya poli izomerizasyona uğrayabilmektedir. Son derece stabil bir molekül olmakla birlikte oksidatif, termal

ve fotodegradasyona uğrayabilir (4). Çalışmalar likopenin termal işlem ve depo şartları altında stabil olacağını göstermiştir (3).



**Şekil 3.** Likopenin kimyasal yapısı (19).

### 3.3.2. Emilim ve Doku Dağılımı

Besin kaynaklarından likopenin emilimi, likopen ihtiva eden gıda matriksinin bozulması, pişirme ısıları, lipitler ve öbür karotenoidleri içeren diğer yağda çözünebilir bileşiklerin varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir. Likopenin emilimi diğer yağda çözünebilir bileşiklere benzemekle birlikte şilomikron aracılı bir mekanizma ile sindirim kanalından olmaktadır (103). Likopen besinlerle alındıktan sonra lipit misellerle birleşip pasif difüzyonla intestinal mukozadan emildikten sonra şilomikronlarla birleşerek karaciğere taşınmak için lenfatik sisteme salıverilmekte ve daha sonra da lipoproteinlere bağlanarak farklı organlara taşınmaktadır (97, 99, 113).

Besinlerle alınan likopenin insanlarda %10-30 kadarı emilir. Likopen domates sosu, domates suyu ve domates oleoreçine kapsülleri gibi farklı

kaynaklardan eşit olarak yeterli biçimde emilebilmektedir (37, 98). Bununla birlikte, işlenmiş domates ürünlerindeki likopenin çiğ domatesle kıyaslandığında daha iyi emildiği bildirilmiştir (19). Üretim sırasında besin matriksinden likopenin salıverilmesinde kullanılan ısı işlemi, izomerizasyonu indükleyerek tüm formların biyoyararlanımını artırmaktadır. İşlenmiş domates ürünlerinden likopenin artmış emilimi, likopenin *cis*-izomerinin biyoyararlanımının *trans*-izomerinden daha fazla olması ile ilişkilidir. Çünkü *cis* izomerler safra asit misellerde ve birleştiği şilomikronlarda daha fazla çözünmektedir (19, 97, 99, 113). Likopenin biyoyararlanımı yalnızca izomerik şekilden değil; aynı zamanda yağ da dahil besinler yoluyla alınan bileşenler, diğer karotenoidler, vitaminler ve minerallerden de etkilenmektedir. Likopen emiliminin düşük dozlarda daha etkili olduğu, ayrıca β-karoten ile birlikte alındığında emiliminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (99).

Emilen likopen dolaşım sistemi yoluyla bütün vücuda dağılmaktadır. Likopen yaklaşık 2-3 günlük bir yarı-ömür ile insan plazmasında en etkili karotenoiddir (121). Likopen doğal lipofilik karakterde olduğundan serumda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) fraksiyonunda yer alırken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) fraksiyonunda bulunmamaktadır (99). Her ne kadar bitkilerde likopenin en etkili geometrik izomeri bütün-*trans* izomerleri ise de insan plazmasında likopen izometrik bir karışım olarak mevcuttur ve toplam likopenin %50'sini *cis*-izomerler oluşturmaktadır (100). Hayvanlar yoğun olarak bütün *trans* izomerik formlarını içeren likopen ile beslendiğinde, serum ve doku likopeni *cis* likopen varlığı göstermiştir (60). Benzer sonuçlar insan serumunda da gözlenmektedir. Testis, adrenal bezler, prostat, meme ve karaciğerin insanlarda likopenin en yüksek

seviyelerine sahip olduğu bölgeler olarak gösterilmiştir (60, 97). Dokulardaki likopen oksidasyon ve metabolizmaya uğramaktadır. Likopen ve polar metabolitlerinin bazı oksitlenmiş formları son zamanlarda izole ve identifiye edilmiştir (65). Yalnız bu formların biyolojik önemi açık değildir.

### 3.3.3. Metabolizma ve Etki Mekanizması

Likopenin *in vivo* metabolizması çok az bilinmektedir. Ratlarda yapılan *in vitro* bir çalışmada; likopenin metabolik ürünlerinin iki tipi olan kırılma ürünleri ve oksidasyon ürünleri tanımlanmıştır. Kırılma ürünleri arasında tanımlananlar; 3-keto-apo-13-likopenon ve 3,4-dehidro-5,6-dihidro-15-apo-likopenal'dır. Oksidasyon ürünleri ise; 2-ene-5,8-likopenal-furanoksit, likopen-5,6.5',6'-diepoksit, likopen-5,8-furanoksit izomer [I], likopen-5,8-furanoksit izomer [II] ve 3-keto-likopen-5',8'-furanoksittir (65). Başka bir çalışmada; likopenin enzimatik olmayan bir şekilde asikloretinal, asikloretinoik asit ve apolikopenallere bölündüğü gösterilmiştir. Yalnız, 5,6-dihidroksi-5,6-dihidro likopen gibi bazı metabolitleri insan plazmasında tespit edilmiştir (64, 65, 66).

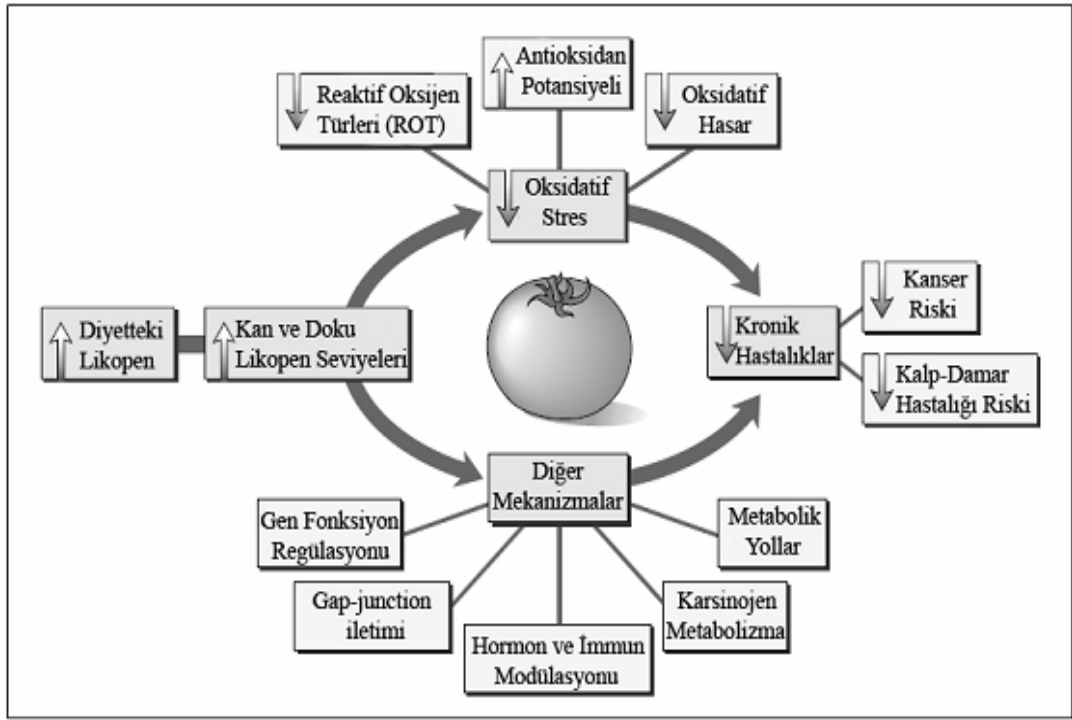
Likopenin insan dokularında biriktiği bilinmektedir. Domates suyunun uzun süre ve aşırı tüketimi sonucunda deri ve karaciğerde likopenemi adı verilen renklenme ortaya çıkar. Likopenin dağılımı bütün dokularda aynı değildir. Dağılımdaki bu farklılıklar likopenin özellikle prostat, karaciğer, adrenal bez ve testislerde yüksek miktarda bulunan spesifik mekanizmaları olduğunu göstermektedir. Bu dokulardaki yüksek likopen konsantrasyonuna neden olan biyokimyasal mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte bir teoriye göre

likopenin lipoproteinler aracılığıyla taşındığı ve bu dokularda da lipoprotein reseptörlerinin sayısının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (97, 99, 113).

Likopen diğer vücut sıvılarında ve insan sütünde de saptanmıştır. Ayrıca kısır erkeklerde likopen ve  $\beta$ -karoten seviyesinin normal erkeklere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (97).

Likopenin antioksidan etkisi ve onun biyolojik rolü araştırmaların ana odağı konumundadır. Bu etkisine ilaveten likopenin, gen fonksiyonlarının düzenlenmesi, gap-junction iletişimi, hormon ve immün modülasyon, karsinojen metabolizması ve faz II ilaç metabolize enzimlerini içeren metabolik yolları içine alan diğer mekanizmalar aracılığıyla da etki gösterdiği bilinmektedir (53, 103).

Diyetle alınan likopen vücutta likopen seviyesini artırarak bir antioksidan olarak ROT'u yakalar. Bununla birlikte bütün antioksidan potansiyeli artırarak lipitlere (lipoproteinler, membran lipitleri), proteinlere (önemli enzimler) ve genetik materyale (DNA) bağlı oksidatif hasarı azaltarak oksidatif stresi azaltmaktadır. Oksidatif stresin azalması kanser ve kalp-damar hastalıklarının riskini azaltmaktadır. Alternatif olarak vücutta artan likopen seviyesi gen fonksiyonlarını, hücrelerarası iletişimi, hormon seviyesini ve immün cevabı veya metabolizmayı düzenleyerek kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltmaktadır (Şekil 4)(4).



**Şekil 4.** Kronik hastalıkların önlenmesinde likopenin rolü için önerilen mekanizmalar (97).

### 3.3.4. Likopenin Biyokimyasal Etkileri

#### 3.3.4.1. Oksidatif Etkileri

Çoğu karotenoidler antioksidan etkilidirler. İnsan vücudundaki çeşitli savunma mekanizmaları arasında singlet oksijeni ( $^1\text{O}_2$ ) giderme yeteneği ve peroksil radikallerini yakalama bunun iki örneğidir (114). Provitamin A aktivitesine sahip olmamasına rağmen likopen antioksidan olarak görev yapabilmekte ve aktif oksijenin etkisini engelleyebilmektedir (113).

Likopenin antioksidan etkisi ile ilgili yapılan *in-vitro* çalışmalarda, bu karotenoidin güçlü bir radikal temizleyicisi olduğu bildirilmiştir (28, 83).

Likopen, konjuge olmuş çift bağlarının yüksek miktarları nedeniyle, bütün karotenoidler arasında singlet oksijeni giderici ve peroksil radikali temizleyici etkileri bakımından en etkililerinden biridir (28, 142). Karotenler aktif oksijeni fiziksel ya da kimyasal yollarla bağlayabilmektedirler. Fiziksel bağlanma kimyasal olandan çok daha etkilidir ve singlet oksijenden aktiflik enerjisinin karotene transfer edilmesiyle oksijenin normal duruma getirilmesi esasına dayanır. Aktive edilmiş karotendeki enerji ise dönme ve titreme etkileşimleriyle ortamdaki çözücüye iletilir ve karoten tekrar normal enerji seviyesine dönerken ortam sıcaklığı artar. Bu işlem birçok kez devam edebilir. Kimyasal mekanizma ile serbest radikal bağlanma oranı çok düşüktür Bu oran toplam aktivite içinde sadece %0,05'tir. Ayrıca kimyasal bağlanma bağlamada rol alan karotenin yıkımlanmasına da yol açmaktadır (114, 142).

Likopenin  $H_2O_2$  ve NO radikallerini inaktive ettiği bildirilmiştir (18). Mortensen ve ark (90) pulse radyoliz tekniğini kullanarak karotenoidlerin azot dioksit ( $NO_2$ ), tiyl ve sülfonil radikallerini temizlediğini göstermişlerdir. Lenfositlerde membran hasarı ve hücre ölümlerine yol açan  $NO_2$  radikaline karşı likopenin  $\beta$ -karotenden en az iki katı kadar daha etkili koruma sağladığı bildirilmiştir (18, 129). Likopenin diğer önemli diyet karotenoidleri arasında en etkili temizleyici olduğuna dair belirtiler vardır (28, 90).

Likopen aşırı derecede hidrofobiktir ve çoğunlukla hücre membranları, serumun düşük yoğunluklu ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein fraksiyonları içerisinde bulunur (4, 99). Bundan dolayı likopenin ROT ile olan etkileşimlerinin daha çok lipofilik çevrelerde olduğu düşünülmektedir (99).

### 3.3.4.2. Oksidatif Olmayan Etkileri

Karotenoidlerin hücreler arasındaki gap junctional (iki hücre arasında yer alan haberleşme kanalları) iletişimi teşvik etme yeteneğinin, kanser gelişimine karşı koruyucu etkilerinin potansiyel bir esası olduğu ileri sürülmektedir. Likopenin hücrelerarası iletişimi artırma kapasitesinde olduğu gösterilmiştir fakat etkisi  $\beta$ -karoten ve kantaksantinden daha az belirgindir (99). Krutovskikh ve ark. (71) tarafından yapılan bir çalışmada, likopen ve  $\beta$ -karotenin *in vivo* rat karaciğerinde çok düşük dozlarda (0.5 mg/kg) gap junctional iletişimde hiç etkiye sahip olmadığı; ortalama dozlarda (5 mg/kg) iletişimi artırmış olduğu ve çok yüksek dozlarda ise (50 mg/kg) inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu veriler karotenoidlerin gap junctional iletişim yeteneği ile  $^1\text{O}_2$  imha yetenekleri veya antioksidan özelliklerinin birbirlerinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Likopenin oksidatif olmayan fonksiyonlarından biri de hipokolestremik rolüdür. Bu etki kolesterol sentezinde hızı sınırlandıran enzim olan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMGCoA) redüktazın inhibisyonuyla ilgilidir (36). Ayrıca, likopenin karaciğer ilaç metabolizması enzimi sitokrom p450 2E1 üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu da ileri sürülmektedir (11).

### 3.3.5. Likopenin Sağlık Üzerine Etkileri

Likopeninin sağlık için olumlu etkileri temelde güçlü antioksidan etkisi ile ilişkilidir. Çünkü vücutta ROT'un birikiminin hücresel biyomoleküllerinin oksidasyonuna; buna bağlı olarak da kronik hastalık riskinin artmasına sebep olacağı düşünülmektedir. Hücresel komponentlerin oksidasyonu ile başlayan bir

olayın çeşitli hastalıkların insidensini artırdığı bilinmektedir. Örneğin; LDL'nin oksidasyonu kalp-damar hastalıklarının riskini artırırken benzer şekilde, DNA'nın oksidasyonu da kanser oluşumunun başlangıç basamağı olarak tanımlanmaktadır. Protein oksidasyonu metabolik enzimlerin aktivitesini değiştirmekte ve bunun sonucunda da birçok hastalığın durumunu etkilemektedir. Likopen gibi antioksidanlar hücrel oksidasyonu erken safhalarda engelleyerek hastalıkların önlenmesinde ya da ilerlemesinin gecikmesinde etkili olmaktadır (101).

Likopenin sağlık üzerine olumlu etkilerinin belirlendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar likopenin özellikle kanser riskini azalttığını/önlediğini göstermektedir (99, 101).

Rao ve Ali (101), likopenin prostat, meme, servikal, ovariyal, karaciğer ve diğer organların çeşitli kanserlerini azalttığını bildirmişlerdir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında prostat kanserli hastalarda serum likopen seviyelerinin önemli derecede azalması; ya kanserin likopen emilimini bozduğu ya da prostat kanserinde likopen kullanımının arttığı şeklinde ifade edilmiştir (99). Serum likopen seviyelerinin yükselmesi lipit, proteinler ve DNA'nın oksidasyonunu önemli derecede azaltmaktadır. Her ne kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda elde edilen deliller kanserde likopenin koruyucu etkisinin olduğunu gösterse de kanserli hastalardaki oksidatif stres ve likopenin durumu tam olarak bilinmemektedir (101). Likopenin sağlık üzerine olumlu faydalarından biri de kalp-damar sistemi hastalıkları ile ilgilidir. Adipöz doku antioksidan durumu ve miyokardiyal infarktüs arasında doza bağımlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (69, 101). Likopen seviyesinin azalmasıyla koroner kalp hastalıklarından ölüm riskinin ve mortalitesinin arttığı ileri sürülmüştür (70). Aynı zamanda likopenin okside

olmuş LDL (kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir) ve serum toplam kolesterolün seviyelerini de düşürerek kardiyovasküler hastalıkların risklerini azalttığı ifade edilmiştir (101).

Likopenin kanser önleyici ve kalp-damar hastalıklarıyla ilişkili faydalı etkileri yanında değişik sistem hastalıkları üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır. Mohanty ve ark. (86) infertil erkeklerde likopenin sperm yoğunluğu ve motilitesini gösteren seminal sıvılarının kalitesini önemli derecede artırdığını belirlemişlerdir. Rao ve ark. (97, 105, 106) likopenin osteoblast aktivasyonunu artırırken osteoklast aktivasyonu azalttığını ve likopenin osteoporozisin önlenmesinde etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Aizawa (6) tarafından Japon toplumunda yapılan bir çalışmada likopenin amfizeme karşı koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir. Son zamanlarda Alzheimer de dahil bir çok nörodejeneratif hastalık üzerine likopenin etkileri araştırılmaktadır (102).

### **3.3.6. Likopenin Günlük Alım Seviyeleri ve Tavsiye Edilen Seviyeleri**

Likopenin günlük alım seviyelerinin hesaplanması besin kaynaklarındaki bildirilen likopen seviyelerinin ve besin alımı kayıtlarının çeşitliliğinden dolayı zordur. Günlük alım seviyeleri; Amerika Birleşik Devletlerinde 3,7 ile 16,2 mg arasında, Kanada'da 25,2 mg, Almanya'da 1,3 mg, İngiltere'de 1,1 mg, Finlandiya'da 0,7 mg olarak belirlenmiştir. Kuzey Amerikan toplumunun yaklaşık %50'sinin her gün 1,9 mg veya daha az likopen tükettiği hesaplanmıştır. Bu miktarların likopenin faydalı etkilerini sağlamak için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Diğer taraftan likopen henüz temel bir besin maddesi olarak

tanımlanmadığı için tavsiye edilen resmi bir günlük alım miktarı belirlenmemiştir (101). Bu konuda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda likopenin günlük alım miktarının 30-35 mg seviyelerinde olması gerektiği ifade edilirken (101), son yıllarda 5-7 mg alınmasının yeterli olacağı bildirilmektedir (104). Ancak, kanser ve kalp-damar hastalıkları gibi hastalık durumlarında her gün 35-75 mg gibi yüksek bir miktarın alınması önerilmektedir (72).

### **3.4. AMAÇ**

Bu çalışmada farklı dozlarda subkronik TCDD uygulanan ratların beyin, karaciğer, böbrek ve kalp dokularında oksidan-antioksidan sistemler üzerine TCDD'nin etkileri ile bu etkiler üzerine son yıllarda antioksidan olarak yaygın bir şekilde kullanılan likopenin muhtemel koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 4. GEREÇ ve YÖNTEM

### 4.1. GEREÇ

#### 4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Amonyum sülfat	Merck 1216
Bakır-2-klorür	Merck 2733
Bakır-2-sülfat	Merck 1.02787
Disodyum etilendiamintetraasetik asit dihidrat	Sigma E5134
Disodyum hidrojen fosfat-2-hidrat	Merck 6580
5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit	AppliChem 69-78-3
Etanol	Riedel 32221
Folin&ciocalteus-phenol Reaktifi	Sigma F9252
Glutasyon peroksidaz	Sigma G6137
Glutasyon redüktaz	Sigma G3664
Hidrojen peroksit (%35)	Merck 1.08600
Hidroklorik asit (%37)	Merck 1.00314
İndirgenmiş glutasyon	Sigma G4251
İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat	Sigma N1630
Ksantin	Sigma X7375
Ksantin oksidaz	Sigma X4376
Kloroform	Merck 2431
Likopen FS % 10 FS	DSM redivivo™ 0108

Nitroblu tetrazolyum klorür	Sigma N6639
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck 4873
Potasyum hidroksit	Merck 5032
Potasyum klorür	Merck 4936
Sığır serum albumini	Fluka 05470
Sodyum azid	Riedel 35088
Sodyum hidroksit	Sigma S-0899
Sodyum karbonat	Merck 1.06398.1000
Sodyum klorür	Merck 1.06404.1000
Sodyum potasyum tartarat	Merck 8085.1000
1,1',3,3'- Tetraetoksipropan	Acros Organics 122-31-6
2,3,7,8-Tetraklorodibenzo- <i>p</i> -dioksin	AccuStandard D-404N
Trikloroasetik asit	Merck 807
Tris tamponu	Sigma T6066
2-Tiyobarbitürik asit	Merck 1.08180.0025

#### 4.1.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Balon joje (5, 10, 25, 50 ml)	Isolab
Beher (25, 50, 100 ml)	
Bidistile su cihazı	GFL 2104
Cam tüp (16x100 mm)	Isolab
Erlen (25, 50, 100, 250 ml)	
Hassas terazi	Denver instrument Apx-153
Homojenizatör	B.BRAUN 853022
İnkübatör	Nüve FN <sub>500</sub>
Manyetik karıştırıcı	Colara Magnetomix
Mavi ve sarı pipet ucu	Isolab
Mikro pipet (10-100, 100-1000 µl)	Thermo Labsystems
pH metre	WTW pH 340i
Soğutmalı santrifüj	Hettich Universal 320R
-20°C soğutucu	Arçelik 2553 D
Spektrofotometre	Techcomp UV 7500
Spektrofotometre küveti (normal ve kuvarz)	
Su banyosu	Nüve NB9
Vorteks	Velp Scientifica 10.0176

### 4.1.3. Deneysel Hayvanları

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nden (FÜTDAM) temin edilen 6-8 haftalık, 190-250 gr. ağırlığında 64 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat kullanıldı ve çalışma FÜTDAM'da gerçekleştirildi. Ratlar standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık olmak üzere) 4'erli gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi. Ratlara taze su ve yem *ad libitum* olarak verildi. Ratların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik rat pellet yemleri kullanıldı. Ratların beslenmesinde kullanılan yemin bileşimi Tablo 2.'de verilmiştir.

Deneysel hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu (Toplantı tarihi: 01.11.2006; Karar Sayısı: 2006/13) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Deneysel süresi 13 hafta olarak belirlendi.

Ratların 13 hafta boyunca haftada bir canlı ağırlık tartımları yapılarak çalışma sonunda canlı ağırlık ortalamaları değerlendirildi. Ayrıca, çalışma periyodu boyunca ölen hayvanların ölüm günleri de kaydedildi.

**Tablo 2.** Ratlara verilen yemin bileşimi.

<b>Yem Bileşimi</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Su (en çok)</b>	<b>% 12</b>
<b>Ham protein (en az)</b>	<b>% 24</b>
<b>Ham selüloz (en çok)</b>	<b>% 7</b>
<b>Ham kül (en çok)</b>	<b>% 8</b>
<b>HCl'de çözünmeyen kül (en çok)</b>	<b>% 2</b>
<b>NaCl (en çok)</b>	<b>% 1</b>
<b>Mineral Karması *</b>	<b>% 1.25</b>
<b>Vitamin Karması **</b>	<b>%1.25</b>
<b>Metabolik enerji</b>	<b>2650 kcal/kg</b>

\* Mineral Karması: Kalsiyum (% 1.0-2.8), Fosfor (% 0.9), Sodyum (%0.5-0.7), Mangan (10 mg/kg), Çinko (4 mg/kg).

\*\* Vitamin Karması: Vitamin A (300 IU/kg), Vit. D3 (1000 IU/kg), Vit. E (60 mg/kg), Vit. B2 (4 mg/kg).

#### 4.1.3.1. Deney Grupları

Her grupta 8 hayvan olacak şekilde ratlar 8 gruba ayrıldı;

**Grup 1;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı gavajla uygulandı.

**Grup 2;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde likopen 10 mg/kg dozunda gavajla uygulandı..

**Grup 3;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde TCDD 50 ng/kg dozunda gavajla uygulandı

**Grup 4;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde TCDD 500 ng/kg dozunda gavajla uygulandı.

**Grup 5;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde TCDD 1000 ng/kg dozunda gavajla uygulandı.

**Grup 6;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde 50 ng/kg dozunda TCDD ile eşzamanlı olarak 10 mg/kg dozunda likopen gavajla uygulandı.

**Grup 7;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde 500 ng/kg dozunda TCDD ile eşzamanlı olarak 10 mg/kg dozunda likopen gavajla uygulandı.

**Grup 8;** 13 hafta süreyle hayvanlara günlük olarak 0,5 ml mısır yağı içerisinde 1000 ng/kg dozunda TCDD ile eşzamanlı olarak 10 mg/kg dozunda likopen gavajla uygulandı.

#### **4.1.4. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması**

Onüç hafta sonunda ratlar dekapite edilerek alınan doku örneklerinde (karaciğer, kalp, böbrek, beyin) malondialdehit (MDA) düzeyleri ile SOD, CAT, GSH-Px, GSH ve protein ölçümleri yapıncaya kadar -20°C'de muhafaza edildi.

##### **4.1.4.1. Homojenatların Hazırlanması**

Derin dondurucudan alınan dokular tartılarak cam tüplere konuldu. Üzerine 1/10 (g/h) oranında dilüsyon olacak şekilde %1,15'lik potasyum klorür ilave edildikten sonra soğuklukları muhafaza edilerek cam-teflon homojenizatörde 16.000 devir/dakika hızda 3 dakika homojenize edildi. Hazırlanan bu homojenatlarda doku MDA ve protein tayinleri yapıldı.

Geri kalan homojenat +4°C'de 45 dakika süreyle 3500 rpm'de santrifüj edilerek süpernatant elde edildi. Bu süpernatantlarda GSH ve protein düzeyleri ile GSH-Px ve CAT enzim aktiviteleri ölçüldü.

Geri kalan süpernatant kısmına kloroform/etanol (3/5, h/h) karışımından oluşan ayıraç 1/1 (h/h) oranında ilave edildi ve vorteks yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra 45 dakika 3500 rpm'de santrifüj edildi. Üstte kalan kloroform/etanol fazında SOD enzim aktivitesi ve protein ölçümleri tekrar yapıldı.

## 4.2. YÖNTEMLER

### 4.2.1. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçümü

Doku MDA düzeylerinin tayini spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. (93) tarafından önerilen metoda göre yapıldı.

**Prensip:** Doku MDA tayini; aerobik şartlar altında ve pH:3.5'te, doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkubasyonu sonucu, lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın TBA ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır.

### 4.2.2. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü

Süperoksit dismutaz, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Dokulardaki SOD enzim aktivitesi Sun ve ark. (124) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

**Prensip:** Bu yöntemde SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Oluşan süperoksit radikallerinin NBT'yi indirgemesi ile oluşan renkli formazon spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbanı verir. Enzimin olmadığı ortamlarda indirgenme meydana gelerek mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD bulunduğunda ise indirgenme olmayıp mavi-mor renk oluşmaz ve enzim aktivitesine bağlı olarak daha açık bir renk oluşur.

#### 4.2.3. Doku Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivite Ölçümü

Glutasyon peroksidaz, redükte glutasyonu kullanarak  $H_2O_2$ 'nin suya dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Dokulardaki GSH-Px aktivitelerinin tayini Beutler (16) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

**Prensip:** Glutasyon peroksidaz,  $H_2O_2$  varlığında GSH'yi okside glutasyon (GSSG)'a dönüşmesini katalize eder.  $H_2O_2$ 'nin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımıyla tekrar GSH'a dönüştürülür. GSH-Px aktivitesi, deney ortamındaki NADPH'ın  $NADP^{+}$ 'ya çevrilmesi ile optik dansitede meydana gelen absorbans farkının 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplanır.

#### 4.2.4. Doku Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçümü

Katalaz, katalitik aktivitesiyle  $H_2O_2$ 'yi dekompoze ederek su ve oksijene dönüştürmektedir. Dokulardaki CAT enzim aktivitelerinin tayini Aebi (2) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

**Prensip:** Hidrojen peroksit, 240 nm dalga boyunda maksimum absorbans göstermektedir. Deney ortamına ilave edilen  $H_2O_2$ 'nin CAT enzimi tarafından parçalanması, ultraviyole spektrumda bir absorbans azalması olarak takip edilir. Absorbansta görülen bu azalma enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

#### 4.2.5. Doku Redükte Glutasyon (GSH) Ölçümü

Dokulardaki GSH aktiviteleri Ellman (30) tarafından ditiyonitrobenzoik asit geri çevirim metodu olarak tanımlanan yöntemle göre tayin edildi.

**Prensip:** 5,5'-ditiyo-bis[2-nitrobenzoik asit] (DTNB), sülhidril bileşikleri tarafından redükte edilerek bir disülfit bileşiği olan sarı renkli kompleks oluşturur. Bu sarı renkli bileşiğin optik dansitesi 412 nm dalga boyunda ölçülerek GSH aktivitesi saptanır.

#### 4.2.6. Doku Protein Ölçümü

Homojenat ve süpernatantlardaki protein miktarı tayinleri Lowry ve ark. (77) tarafından tarif edilen yönteme göre ölçüldü.

**Prensip:** Alkali bakır ayırıcındaki  $\text{Cu}^{++}$  peptid bağları ile kompleks yapmaktadır. Her 7 veya 8 aminoasit artığı 1 atom bakır bağlamaktadır. Folin-Fenol ayırıcı, bakır ile muamele edilmiş karışıma ilave edildiğinde mor-mavi bir renk şekillenir. Oluşan bu renk 650 nm'de okunur.

#### 4.2.7. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler, "SPSS for Windows 10.0" paket programı kullanılarak yapıldı. Normallik testi yapıldıktan sonra veriler non-parametrik test varsayımlarına uyduğu için grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H varyans analizi kullanıldı. Önemlilikler, Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Deneysel aşamalar sürerken oluşan hayvan ölümleri

Çalışma süresince gruplarda görülen ölüm sayıları ve hayvanların öldüğü günler Tablo 3'te sunulmuştur.

Deneysel çalışmalar süresince Kontrol (Grup 1), likopen (Grup 2), 50 ng/kg TCDD (Grup 3) ve 50 ng/kg TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan (Grup 6) gruplarda herhangi bir ölüm olayı meydana gelmemiştir.

Tek başına 500 ng/kg dozunda TCDD uygulanan Grup 4'te ilk olarak 9. haftadan başlamak üzere çalışma sonuna kadar toplam 4 adet hayvan ölümü gözlemlendi. 500 ng/kg TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan Grup 7'de ise 10. haftadan başlamak üzere çalışma sonuna kadar yine toplam 4 adet hayvan ölümü gözlemlendi.

Daha yüksek dozda tek başına 1000 ng/kg TCDD uygulanan Grup 5'te ilk olarak 6. haftadan başlayarak 8. haftaya kadar; 1000 ng/kg dozunda TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan Grup 8'de ise 7. haftadan başlamak üzere 9. haftaya kadar gruptaki hayvanların tamamının öldüğü görüldü.

**Tablo 3.** Çalışma süresince görülen hayvan ölümlerine ait günler.

<b>Ölüm Görülen Gruplar</b>	<b>Ölüm Zamanları (gün)</b>
<b>Grup 4</b>	62., 71., 85., 86.
<b>Grup 5</b>	42., 44, 47, 48., 54., 56., 57., 58.
<b>Grup 7</b>	70., 75., 77., 83.
<b>Grup 8</b>	50., 52., 54, 55, 56., 58, 62., 63.

## **5.2. Deneysel çalışmalar süresince hayvanların haftalık canlı ağırlık değişimleri**

Deneysel çalışmalar sonunda gruplarda gözlenen canlı ağırlık değişimleri Tablo 4’te; çalışma başlangıcından sonuna kadar hayvanların haftalık canlı ağırlık ortalamaları da Tablo 5’te sunulmuştur.

Kontrol ve tek başına likopen uygulanan gruplarda canlı ağırlık ortalamalarının başlangıç gününe göre çalışma sonunda sırasıyla, %34,3 ve %33,2 oranında anlamlı şekilde artmış olduğu tespit edildi. Grup 3’teki (50 ng/kg TCDD) hayvanların canlı ağırlık ortalamalarının başlangıç gününe göre çalışma sonunda %23,7 oranında, Grup 4’te (500 ng/kg TCDD) ise ortalama %7,7 oranında arttığı belirlenmiştir. Ancak Grup 5’te (1000 ng/kg TCDD) deneye

alınan hayvanların başlangıç gününe göre canlı ağırlıklarında azalmalar (%15,9) olduğu görülmüştür.

TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplardan Grup 6'da canlı ağırlık ortalamalarının başlangıç gününe göre çalışma sonunda ortalama %24,1 oranında artmış olduğu, bu düzeyin tek başına TCDD verilen gruba (Grup 3) göre sadece %0,3 fazla olduğu tespit edildi. Yine likopenle birlikte 500 ng/kg dozunda TCDD verilen grup 7'de canlı ağırlık kazanımının %20,4 olduğu, bu değerlerinde likopenin etkisiyle tek başına TCDD verilen gruba göre %12,7 daha olumlu şekilde yansıdığı görülmektedir. Ancak, 1000 ng/kg dozunda TCDD ile birlikte likopen uygulaması yapılan Grup 8'de canlı ağırlık ortalamalarının başlangıç gününe göre 9. haftada %11,1 oranında artmış olduğu tespit edildi. Tek başına bu dozda TCDD verilen grupta azalmalar oluşmasına karşın likopen uygulanan bu grupta canlı ağırlık kazanımları görülmüştür.

Tablo 5 incelendiğinde gruplara ait haftalık canlı ağırlık durumları görülecektir. Her grubun kendi içerisinde ve haftalara göre istatistiksel değerlendirmeleri tablodan da görüleceği üzere belirli bir haftaya veya doza göre düzenli görülmemektedir.

**Tablo 4.** Çalışma periyodu boyunca gruptaki canlı ağırlık değişimleri.

<b>Gruplar</b>	<b>Canlı Ağırlık Değişimleri (%)</b>
<b>Grup 1</b>	+34,3
<b>Grup 2</b>	+33,2
<b>Grup 3</b>	+23,7
<b>Grup 4</b>	+7,7
<b>Grup 5</b>	-15,9
<b>Grup 6</b>	+24,1
<b>Grup 7</b>	+20,4
<b>Grup 8</b>	+11,1

**Tablo 5.** Çalışma süresince gruptaki hayvanların haftalık canlı ağırlık ortalamaları (g) ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	Grup 8
<b>Haftalar</b>								
<b>1. hafta</b>	209,8±14,8 <sup>c</sup>	214,2±8,4 <sup>f</sup>	221,1±10,1 <sup>cd</sup>	196,5±10,3	194,2±02,2 <sup>c</sup>	207,5±13,9 <sup>c</sup>	190,7±10,5	199,7±08,4
<b>2. hafta</b>	232,7±15,5 <sup>bc</sup>	232,8±7,8 <sup>e</sup>	214,6±09,9 <sup>d</sup>	211,5±10,2	232,7±15,5 <sup>ab</sup>	219,2±11,7 <sup>bc</sup>	201,1±15,0	213,8±08,0
<b>3. hafta</b>	241,2±16,2 <sup>abc</sup>	234,6±7,2 <sup>e</sup>	215,3±14,5 <sup>d</sup>	213,3±10,4	241,2±16,2 <sup>a</sup>	221,0±11,3 <sup>bc</sup>	216,6±07,8	208,6±06,7
<b>4. hafta</b>	253,0±16,2 <sup>abc</sup>	246,2±6,4 <sup>de</sup>	233,7±06,6 <sup>cd</sup>	222,1±10,1	202,7±03,7 <sup>bc</sup>	221,6±09,2 <sup>bc</sup>	216,1±07,9	202,5±05,8
<b>5. hafta</b>	236,3±13,8 <sup>abc</sup>	234,7±6,2 <sup>e</sup>	222,8±04,8 <sup>cd</sup>	207,1±07,2	202,2±05,9 <sup>bc</sup>	215,7±05,9 <sup>bc</sup>	210,0±07,2	191,6±05,1
<b>6. hafta</b>	257,5±15,5 <sup>abc</sup>	251,0±5,8 <sup>cde</sup>	246,3±06,3 <sup>bc</sup>	215,2±09,8	194,0±07,5 <sup>cd</sup>	227,6±07,9 <sup>bc</sup>	215,5±08,2	203,8±16,4
<b>7. hafta</b>	254,3±14,8 <sup>abc</sup>	251,2±6,6 <sup>cde</sup>	248,3±05,7 <sup>bc</sup>	208,7±12,1	187,8±10,0 <sup>cd</sup>	220,8±08,4 <sup>bc</sup>	209,2±09,7	186,1±21,5
<b>8. hafta</b>	283,5±16,4 <sup>ab</sup>	269,3±6,2 <sup>abc</sup>	271,5±04,6 <sup>ab</sup>	212,7±13,2	184,6±06,3 <sup>cd</sup>	244,0±07,9 <sup>ab</sup>	215,5±10,2	202,0±45,3
<b>9. hafta</b>	281,1±16,3 <sup>ab</sup>	258,1±3,5 <sup>bcd</sup>	264,8±07,0 <sup>ab</sup>	213,5±13,2	163,2±07,6 <sup>d</sup>	243,1±07,6 <sup>ab</sup>	209,8±12,2	222,0±53,0
<b>10. hafta</b>	277,1±15,4 <sup>ab</sup>	284,1±5,6 <sup>a</sup>	280,5±07,8 <sup>a</sup>	214,6±17,9	-	255,8±06,7 <sup>a</sup>	200,8±19,6	-
<b>11. hafta</b>	286,2±16,3 <sup>a</sup>	285,5±6,1 <sup>a</sup>	289,1±08,3 <sup>a</sup>	210,0±22,1	-	262,0±08,0 <sup>a</sup>	222,6±18,0	-
<b>12. hafta</b>	267,0±14,3 <sup>ab</sup>	271,2±5,7 <sup>ab</sup>	283,2±11,6 <sup>a</sup>	211,0±32,3	-	241,5±07,2 <sup>ab</sup>	235,2±11,2	-
<b>13. hafta</b>	282,0±15,3 <sup>ab</sup>	285,3±6,4 <sup>a</sup>	273,5±12,6 <sup>ab</sup>	211,7±35,1	-	257,5±07,5 <sup>a</sup>	229,7±06,2	-
<b>P</b>	0,016	0,000	0,000	0,994	0,002	0,000	0,499	0,333

a, b, c, d, e, f: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arası farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

### 5.3. Biyokimyasal Parametreler

#### 5.3.1. Doku MDA Düzeyleri

**Karaciğer:** Kontrol grubu MDA düzeylerinin 34,1 nmol/g doku olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 38,4 ve 48,4 ( $p<0,001$ ) nmol/g doku düzeyleriyle arttığı tespit edildi. Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 21,6 ve 27,6 nmol/g doku değerleriyle tek başına TCDD uygulanan gruplara göre MDA düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 6).

**Böbrek:** Kontrol grubu MDA düzeylerinin 89,5 nmol/g doku olduğu, buna karşın tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 135,8 ve 126,5 nmol/g doku düzeyleriyle anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ( $p<0,001$ ). TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 100,4 ve 62,5 nmol/g doku değerleriyle tek başına TCDD uygulanan gruplara göre MDA düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğu görülmekle birlikte (sırasıyla;  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ); 50 ng/kg TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan Grup 6'da MDA düzeylerinin yine de kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlendi (Tablo 6).

**Kalp:** Kontrol grubu MDA düzeylerinin 34,4 nmol/g doku olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla, 53,8 ve 69,4 nmol/g doku düzeyleriyle anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 20,5 ve 23,9 nmol/g doku değerleriyle tek başına TCDD uygulanan gruplara göre MDA düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 6).

**Beyin:** Kontrol grubu MDA düzeylerinin 63,8 nmol/g doku olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 78,7 ve 81,5 nmol/g doku MDA düzeyleriyle anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 63,2 ve 48,0 nmol/g yaş doku MDA değerleriyle tek başına TCDD uygulanan gruplara göre anlamlı azalmalar olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 6).

Bütün gruplardaki doku MDA düzeylerinin grup içi ikili istatistiksel karşılaştırmalarına ait  $p$  değerleri Tablo 11’de sunulmuştur.

**Tablo 6.** Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan gruplarda doku MDA düzeyleri (nmol/g doku).

	<b>Karaciğer</b>	<b>Böbrek</b>	<b>Kalp</b>	<b>Beyin</b>
<b>Gruplar</b>	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	34,19±0,72 <sup>b</sup>	89,55±1,39 <sup>bc</sup>	34,42±1,62 <sup>c</sup>	63,86±1,40 <sup>b</sup>
<b>Grup 2</b>	28,12±1,21 <sup>c</sup>	79,17±3,37 <sup>cd</sup>	22,23±1,59 <sup>d</sup>	58,54±3,26 <sup>bc</sup>
<b>Grup 3</b>	38,45±1,35 <sup>b</sup>	135,85±7,24 <sup>a</sup>	53,89±2,87 <sup>b</sup>	78,75±1,92 <sup>a</sup>
<b>Grup 4</b>	48,47±0,88 <sup>a</sup>	126,58±7,43 <sup>a</sup>	69,45±2,10 <sup>a</sup>	81,51±1,73 <sup>a</sup>
<b>Grup 6</b>	21,65±0,52 <sup>d</sup>	100,44±5,25 <sup>b</sup>	20,55±0,88 <sup>d</sup>	63,25±2,02 <sup>b</sup>
<b>Grup 7</b>	27,64±0,82 <sup>c</sup>	62,50±7,27 <sup>d</sup>	23,94±3,72 <sup>d</sup>	48,06±1,98 <sup>c</sup>
<b>P</b>	0,000	0,000	0,000	0,000

<sup>a, b, c, d</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen grup arası farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0,05).

### 5.3.2. Doku SOD Aktiviteleri

**Karaciğer:** Kontrol grubu SOD aktiviteleri düzeyinin 46,4 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 40,4 ve 37,4 U/g protein düzeyleriyle azaldığı tespit edildi. Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulamasının Grup 6'da 48,3 U/g protein değeriyle tek başına TCDD uygulanan Grup 3'e göre SOD aktivitesindeki düşüşü bertaraf ettiği belirlendi. 500 ng/kg TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan Grup 7'de ise 43,2 U/g protein düzeyleriyle SOD aktiviteleri düzeylerinin kontrol grubuna göre yine de düşük olduğu bulundu (Tablo 7).

**Böbrek:** Kontrol grubu SOD aktiviteleri düzeyinin 33,5 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 32,3 ve 27,3 U/g protein düzeyleriyle SOD aktivitelerinin azaldığı tespit edildi. Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulanmasının Grup 6'da 37,4 U/g protein değeriyle tek başına TCDD uygulanan Grup 3'e göre SOD aktivitesindeki düşüşü bertaraf ettiği belirlendi. 500 ng/kg TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan Grup 7'de ise 29,0 U/g protein düzeyleriyle SOD aktivitelerinin kontrol grubuna göre yine de düşük olduğu bulundu (Tablo 7).

**Kalp:** Kontrol grubu SOD aktiviteleri düzeyinin 80,1 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 74,2 ve 76,7 U/g protein düzeyleriyle SOD aktivitelerinin azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 77,5 ve 72,3 U/g protein değerleriyle SOD aktivitelerinin pek etkilenmediği ve kontrol grubuna göre yine de düşük olduğu görüldü (Tablo 7).

**Beyin:** Kontrol grubu SOD aktiviteleri düzeyinin 64,0 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 58,3 ve 55,2 U/g protein düzeyleriyle SOD aktivitelerinin azaldığı tespit edildi. Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulamasının Grup 6'da 72,1 U/g protein değeriyle tek başına TCDD uygulanan Grup 3'e göre SOD aktivitesindeki düşüşü bertaraf ettiği; 500 ng/kg dozunda TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan Grup 7'de ise 57,2 U/g protein düzeyleriyle kontrol grubuna göre yine de düşük olduğu belirlendi (Tablo 7).

Bütün gruptaki doku SOD aktivite düzeylerinin grup içi ikili istatistiksel karşılaştırmalarına ait *p* değerleri Tablo 12'de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan gruplarda doku SOD aktiviteleri düzeyleri (U/g protein).

	<b>Karaciğer</b>	<b>Böbrek</b>	<b>Kalp</b>	<b>Beyin</b>
<b>Gruplar</b>	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	46,47±2,35 <sup>ab</sup>	33,52±3,23 <sup>bc</sup>	80,11±3,20	64,05±5,67 <sup>ab</sup>
<b>Grup 2</b>	57,02±2,42 <sup>a</sup>	47,23±2,12 <sup>a</sup>	76,36±6,32	74,33±1,96 <sup>a</sup>
<b>Grup 3</b>	40,47±2,10 <sup>b</sup>	32,33±1,99 <sup>bc</sup>	74,24±2,98	58,33±3,96 <sup>b</sup>
<b>Grup 4</b>	37,41±3,49 <sup>b</sup>	27,36±1,89 <sup>c</sup>	76,74±2,78	55,24±6,90 <sup>b</sup>
<b>Grup 6</b>	48,32±2,74 <sup>ab</sup>	37,45±1,83 <sup>b</sup>	77,50±6,52	72,17±4,73 <sup>ab</sup>
<b>Grup 7</b>	43,24±3,72 <sup>b</sup>	29,05±2,22 <sup>bc</sup>	72,39±4,95	57,28±3,23 <sup>b</sup>
<b>P</b>	0,002	0,001	0,610	0,013

<sup>a, b, c</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen grup arası farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

### 5.3.3. Doku CAT Aktiviteleri

**Karaciğer:** Kontrol grubu CAT aktivite düzeyinin 67,1 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 55,7 ve 18,4 ( $p<0,001$ ) U/g protein düzeyleriyle CAT aktiviteleri düzeylerinde azalmalar görüldüğü tespit edildi. Buna karşın, TCDD ile birlikte eşzamanlı likopen uygulanan gruplardan Grup 6'da tek başına TCDD uygulanan Grup 3'e göre 70,6 U/g protein düzeyleriyle CAT aktivitesindeki düşüşü bertaraf ettiği gözlenirken, 500 ng/kg dozunda TCDD ile eşzamanlı likopen uygulanan Grup 7'de ise 41,9 U/g protein düzeyleriyle kontrol grubuna göre yine de düşük olduğu belirlendi (Tablo 8).

**Böbrek:** Kontrol grubu CAT aktivite düzeyinin 22,1 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 14,9 ve 14,5 U/g protein düzeyleriyle CAT aktivitelerinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ( $p<0,01$ ). Bunun yanı sıra, TCDD ile birlikte eşzamanlı likopen uygulanan gruplarda sırasıyla 13,8 ve 15,0 U/g protein değerleriyle CAT aktivite düzeylerinin kontrol grubuna göre yine de düşük olduğu belirlendi (Tablo 8).

**Kalp:** Farklı dozlarda TCDD uygulamalarının kalp dokusunda CAT aktivitelerini kontrol grubuna göre hafif düşürdüğü; bununla birlikte eşzamanlı likopen uygulamalarının bu düşüşü çok az bertaraf ettiği tespit edilse de CAT aktivite düzeyleri bakımından kalp dokusunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 8).

**Beyin:** Kontrol grubu CAT aktivite düzeyinin 1,2 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 0,8 ve 0,7 ( $p<0,01$ )

U/g protein değerleriyle CAT aktiviteleri düzeylerinin azaldığı tespit edildi. Bunun yanı sıra, TCDD ile birlikte eşzamanlı likopen uygulanan gruplarda sırasıyla 1,0 ve 0,8 U/g protein değerleriyle tek başına TCDD uygulanan gruplara göre CAT aktivitelerinin yüksek olduğu, ancak kontrol grubuna göre yine de düşük olduğu belirlendi (Tablo 8).

Bütün gruplardaki doku CAT aktivite düzeylerinin grup içi ikili istatistiksel karşılaştırmalarına ait *p* değerleri Tablo 13'te sunulmuştur.

**Tablo 8.** Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan gruplarda doku CAT aktivite düzeyleri (U/g protein).

	<b>Karaciğer</b>	<b>Böbrek</b>	<b>Kalp</b>	<b>Beyin</b>
<b>Gruplar</b>	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	67,17±4,18 <sup>b</sup>	22,15±1,50 <sup>a</sup>	4,48±0,35	1,29±0,18 <sup>a</sup>
<b>Grup 2</b>	85,15±3,39 <sup>a</sup>	18,73±1,89 <sup>ab</sup>	4,71±0,36	1,09±0,12 <sup>a</sup>
<b>Grup 3</b>	55,75±3,79 <sup>bc</sup>	14,95±1,46 <sup>b</sup>	3,34±0,41	0,82±0,03 <sup>ab</sup>
<b>Grup 4</b>	18,47±5,36 <sup>d</sup>	14,51±3,37 <sup>b</sup>	4,71±0,72	0,71±0,04 <sup>b</sup>
<b>Grup 6</b>	70,64±4,00 <sup>ab</sup>	13,87±0,83 <sup>b</sup>	4,31±0,46	1,01±0,10 <sup>ab</sup>
<b>Grup 7</b>	41,94±6,54 <sup>cd</sup>	15,00±1,92 <sup>b</sup>	3,56±0,57	0,83±0,18 <sup>ab</sup>
<b>P</b>	0,000	0,015	0,180	0,038

<sup>a, b, c, d</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen grup arası farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

#### 5.3.4. Doku GSH-Px Aktiviteleri

**Karaciğer:** Kontrol grubu GSH-Px aktivite düzeyinin 84,2 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 57,1 ve 51,9 U/g protein düzeyleriyle anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ( $p<0,001$ ). Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda dozlara göre sırasıyla 69,8 ve 58,0 U/g protein değerleriyle tek başına TCDD uygulanan gruplara göre GSH-Px aktivite düzeylerinin yüksek olduğu, ancak yine de kontrol grubu düzeylerinden düşük olduğu belirlendi (Tablo 9).

**Böbrek:** Kontrol grubu GSH-Px aktivite düzeyinin 45,1 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 36,6 ve 35,5 U/g protein düzeyleriyle azaldığı tespit edildi. Bununla birlikte TCDD ile birlikte eşzamanlı likopen uygulanan gruplarda dozlara göre sırasıyla 41,3 ve 38,0 U/g protein düzeyleri ile tek başına TCDD uygulanan gruplara göre GSH-Px aktivite düzeylerinin yüksek olduğu; ancak yine de kontrol grubu seviyelerinden düşük olduğu belirlendi (Tablo 9).

**Kalp:** Kontrol grubu GSH-Px aktivite düzeyinin 35,7 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 37,0 ve 29,9 U/g protein düzeyleriyle TCDD uygulamalarının GSH-Px aktivitelerini pek etkilemediği tespit edilirken; TCDD ile birlikte eşzamanlı likopen uygulanan gruplarda 40,1 ve 39,0 U/g protein düzeyleri GSH-Px aktivitelerini artırdığı görüldü (Tablo 9).

**Beyin:** Kontrol grubu GSH-Px aktivite düzeyinin 32,6 U/g protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 27,3 ve

25,0 ( $p<0,001$ ) U/g protein düzeyleriyle azaldığı tespit edildi. Buna karşın, TCDD ile birlikte eşzamanlı likopen uygulanan gruplarda 29,8 ve 28,5 U/g protein değerleriyle tek başına TCDD uygulanan gruplara göre GSH-Px aktivite düzeylerinin yükseldiği, ancak yine de kontrol grubu düzeylerinden düşük olduğu belirlendi (Tablo 9).

Bütün gruplardaki doku GSH-Px aktivite düzeylerinin grup içi ikili istatistiksel karşılaştırmalarına ait  $p$  değerleri Tablo 14’te sunulmuştur.

**Tablo 9.** Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan gruplarda doku GSH-Px aktivite düzeyleri (U/g protein).

	<b>Karaciğer</b>	<b>Böbrek</b>	<b>Kalp</b>	<b>Beyin</b>
<b>Gruplar</b>	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	84,20±3,14 <sup>ab</sup>	45,11±3,60 <sup>ab</sup>	35,78±1,33 <sup>b</sup>	32,63±1,52 <sup>ab</sup>
<b>Grup 2</b>	89,04±2,66 <sup>a</sup>	49,51±2,22 <sup>a</sup>	50,55±3,17 <sup>a</sup>	33,77±0,84 <sup>a</sup>
<b>Grup 3</b>	57,13±2,73 <sup>cd</sup>	36,64±1,29 <sup>b</sup>	37,05±2,17 <sup>bc</sup>	27,39±1,14 <sup>bc</sup>
<b>Grup 4</b>	51,95±3,54 <sup>d</sup>	35,57±1,26 <sup>b</sup>	29,98±2,34 <sup>c</sup>	25,03±1,06 <sup>c</sup>
<b>Grup 6</b>	69,89±4,51 <sup>bc</sup>	41,36±2,18 <sup>ab</sup>	40,11±1,28 <sup>ab</sup>	29,84±1,24 <sup>abc</sup>
<b>Grup 7</b>	58,01±4,69 <sup>cd</sup>	38,04±1,08 <sup>b</sup>	39,09±2,01 <sup>b</sup>	28,59±2,80 <sup>abc</sup>
<b>P</b>	0,000	0,007	0,001	0,003

<sup>a, b, c, d</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen grup arası farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

### 5.3.5. Doku GSH Düzeyleri

**Karaciğer:** Kontrol grubu GSH düzeylerinin 3,74 nmol/mg protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 2,3 ve 2,5 nmol/mg protein değerleriyle düşük olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 3,3 ve 2,3 nmol/mg protein değerleriyle GSH düzeylerinin yine de kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlendi (Tablo 10).

**Böbrek:** Kontrol grubu GSH düzeyinin 7,5 nmol/mg protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 4,9 ve 5,2 nmol/mg protein değerleriyle düşük olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 6,6 ve 4,8 nmol/mg protein değerleriyle GSH düzeylerinin yine de kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlendi (Tablo 10).

**Kalp:** Kontrol grubu GSH düzeyinin 1,95 nmol/mg protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 1,4 ( $p<0,01$ ) ve 1,94 nmol/mg protein düzeyleriyle düşük olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 2,5 ( $p<0,01$ ) ve 1,96 nmol/mg protein değerleriyle kontrol grubuna göre GSH düzeylerinin yüksek olduğu belirlendi (Tablo 10).

**Beyin:** Kontrol grubu GSH düzeyinin 9,1 nmol/mg protein olduğu, tek başına TCDD uygulanan gruplarda ise dozlara göre sırasıyla 8,9 ve 8,1 nmol/mg protein düzeyleriyle düşük olduğu tespit edildi. Buna karşın, TCDD ile birlikte likopen uygulanan gruplarda 11,7 ve 9,8 nmol/mg protein değerleriyle kontrol grubuna göre GSH düzeylerinin yüksek olduğu belirlendi (Tablo 10).

Bütün gruptaki doku GSH düzeylerinin grup içi ikili istatistiksel karşılaştırmalarına ait *p* değerleri Tablo 15’te sunulmuştur.

**Tablo 10.** Farklı dozlarda TCDD ve likopen uygulanan grupta doku GSH düzeyleri (nmol/mg protein).

	<b>Karaciğer</b>	<b>Böbrek</b>	<b>Kalp</b>	<b>Beyin</b>
<b>Gruplar</b>	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	3,74±0,60 <sup>abc</sup>	7,58±0,76	1,95±0,06 <sup>a</sup>	9,19±0,40
<b>Grup 2</b>	4,04±0,31 <sup>a</sup>	6,09±0,33	2,00±0,06 <sup>a</sup>	12,91±2,00 <sup>a</sup>
<b>Grup 3</b>	2,35±0,31 <sup>bc</sup>	4,92±0,57	1,48±0,11 <sup>b</sup>	8,90±0,54
<b>Grup 4</b>	2,56±0,15 <sup>bc</sup>	5,24±1,02	1,96±0,07 <sup>a</sup>	8,17±1,20
<b>Grup 6</b>	3,31±0,25 <sup>ab</sup>	6,67±1,00	2,59±0,28 <sup>a</sup>	11,79±1,00
<b>Grup 7</b>	2,35±0,09 <sup>c</sup>	4,89±0,71	1,92±0,14 <sup>ab</sup>	9,89±1,78
<b><i>P</i></b>	0,005	0,143	0,002	0,100

<sup>a, b, c</sup>: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen grup arası farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (*p*<0.05).

## 6. TARTIŞMA

Günümüzde, gelişen sanayi ve teknolojiye bağlı olarak çevresel kirleticilerin doğada bulunmaları ve bunların canlılar üzerine olan etkileri ciddi sorunlar meydana getirmektedir. Bugün; başta kanser olmak üzere birçok kronik hastalığın temelinde bu çevresel kirleticilerin neden olduğu toksitenin rol oynadığı iyi bilinmektedir.

Dioksin ve benzeri bileşikler ekosistemin hemen her bölümünde eser miktarlarda bulunabilen, güçlü zehirli etkiye sahip çevresel kirleticilerdir (34). Toksikolojik açıdan dioksin ve benzeri bileşiklerin insan ve hayvanlar tarafından alınmasına bağlı olarak birçok olumsuzluk oluşmakta ve en kötüsü de bu olumsuzlukların giderek artan bir şekilde devam etme potansiyeline sahip olmasıdır. Çünkü bu bileşiklerin doğaya salıverilmeleri günden güne artmakta ve bu tür zehirlenme vakalarının çok daha ciddi problemler doğurmasını beklemek hiçte yabana atılabilecek bir durum değildir (133).

Bugüne kadar dioksinin insanlarda çevresel maruz kalma ve kazasal zehirlenmelerine ilişkin bilgiler hep sınırlı kalmıştır. TCDD ve diğer konjenerleri ile olan zehirlenme vakalarında doğrudan ölüm oranlarının arttığına dair bilgiler tam olarak ortaya konulamamasına karşın bu bileşiklerin neden olabilecekleri birçok hastalığa (kanser, kalp-damar hastalıkları gibi) bağlı olarak gelişen ölüm vakalarının ise ciddi bir şekilde arttığı bilinen bir gerçektir (133).

Dioksin ve benzeri bileşikler ile ilgili olarak en önemli konu bu bileşiklerin çevrede uzun yıllar kalıcı olmalarından dolayı insan ve hayvanlarda daha çok kronik tipte zehirlenmelere neden olmalarıdır. Genel olarak insan ve

hayvanlardaki zehirlenme semptomları benzer olduğundan daha çok hayvanlarda dioksin zehirlenme modelleri oluşturulmakta ve bu modeller insanlara uyarlanmaktadır. Uzun süre ve düşük dozlarda dioksine maruz bırakılan hayvanlarda görülen en önemli semptomlar gıda alımının düşmesi, iştahsızlık ve sonuçta ölüme kadar giden kilo kayıplarıdır (17, 109). Hayvanlarda dioksin zehirlenmelerinin bilinen en önemli belirtilerden olan canlı ağırlık azalması yağ ve kas dokunun kaybına bağlı olarak görülmektedir. Wasting Sendromu olarak bilinen bu durumda kilo kayıpları ölüme kadar yavaş yavaş gelişir ve ölüm anında yaklaşık %50 düzeyinde ağırlık kayıpları söz konusudur. Ancak ölümlerin nedeni olarak tek başına gıda ve su alımının azalması gösterilemeyeceği, aynı zamanda sindirim kanalından gıdaların emiliminin bozulması ve diğer birçok faktöründe etkili olabileceği gösterilmiştir (84).

Yapılan bu çalışmada dioksin uygulaması yapılan gruplarda dozlara göre artan şiddette canlı ağırlıklarının önemli şekilde azaldıkları görülmektedir (Tablo 4). Özellikle 500 ve 1000 ng/kg dozunda TCDD verilen gruplarda canlı ağırlık kayıplarının kontrol grubuna göre anlamlı azalması, bu hayvanların hem gıda alımlarının düşmesine hem de gıdaların emilim ve diğer mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanabileceğini göstermektedir. Yine dioksin zehirlenmelerinin en belirgin semptomlarından olan Wasting Sendromu ile ilişkili olarak 500 ng/kg dozundaki gruplarda deneye alınan hayvanların yarısının, 1000 ng/kg dozunda TCDD verilen gruplarda ise tüm hayvanların ölmesi yukarıdaki araştırmacıların görüşleriyle paralellik göstermektedir.

Gasiewicz ve ark (38), dioksin zehirlenmelerinde ölüm olaylarının doza bağlı olarak 6-42. günlerde oluşabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada 50 ng/kg

dozunda uygulama yapılan grupta hiçbir hayvanın ölmediği, 500 ng/kg dozunda ise ölümlerin 62-86. günler arasında olduğu, 1000 ng/kg dozunda ise ölümlerin 42-58. günler arasında meydana geldikleri görülmektedir. Bu sonuçlardan da görüleceği üzere ölüm sayılarının dozlara göre arttığı ve doz arttıkça ölümlerin daha erken oluşabildiği tespit edilmiştir. TCDD ile birlikte likopen uygulaması yapılan gruplarda ise likopenin canlı ağırlık ortalamalarını tek başına TCDD verilen gruplara göre olumlu yönde etkilediği (Tablo 4), ölüm sayılarını önleyemediği ve ölümlerin meydana geldiği günler bakımından ise yaklaşık 1 hafta geciktirerek etki gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 3).

Günümüzde, birçok ksenobiyotığın toksik etkileri onların serbest radikal oluşumunu artırmasıyla ilgili olduğu iyi bir şekilde bilinmektedir. Aynı şekilde yapılan birçok çalışmada TCDD'nin toksitesinde de ROT üretiminin arttığı ve sonuçta oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (49, 75, 117). ROT üretimi ve bunların yüksek aktivite gösterebilen özellikleri en az 30 yıldır bilinmesine rağmen hayati organlar üzerindeki çeşitli pato-fizyolojik etkileri hala büyük ilgi konusudur (1). Dokularda oluşabilecek serbest radikaller ve diğer ROT ürünleri SOD, CAT, GSH-Px, GSH-redüktaz vb antioksidan savunma sistemleri tarafından etkili bir biçimde temizlenebilmektedir. Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan denge arasındaki değişiklikler sonucunda meydana gelmekte ve ROT lehindeki artışlar oksidatif hasar olarak görülebilmektedir (8, 15). Serbest radikaller yüksek reaktivitelerinden dolayı hücre zarında bulunan doymamış yağ asitleri ile etkileşerek lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Oluşan lipid peroksitler kolaylıkla yıkımlanarak başta MDA olmak üzere birçok sekonder ürünler meydana getirebilmektedir (43). Bu ürünlerin çok çabuk bir şekilde

ortamda farklı ürünlere dönüşmesi ve saptanmalarının zorluğu nedeniyle, bu çalışmada lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak TBA ile MDA arasında oluşan tiyübarbitürik asit reaktif sübstanslarının (TBARs) düzeyleri analiz edilmeye çalışılmıştır.

TCDD'nin lipit peroksidasyonunu artırdığı ve oksidatif stresi tetiklediği birçok literatürde ortaya konulmuştur. Hassoun ve ark. (50) tarafından yapılan bir çalışmada 13 hafta süreyle 1, 10 ve 50 ng/kg dozunda TCDD uygulanmasının ratların karaciğer ve beyin dokusunda superoksit, lipit peroksit ve DNA hasarlarının dozlara göre artan şekilde indüklendiği gösterilmiştir. Lipit peroksidasyonun bir göstergesi olarak TBARs üretiminin değerlendirildiği başka bir çalışmada da, subkronik TCDD uygulanmasının (46 ng/kg dozunda; 13 hafta) ratların beyin dokusunda TBARs üretimini güçlü bir şekilde artırdığı bildirilmiştir (48). Slezak ve ark. (117) düşük dozlarda (0.15 ng/kg/gün ve 13 hafta) bile TCDD'nin farelerin karaciğer, akciğer, dalak ve böbreklerinde oksidatif stresi indüklediğini ifade etmişlerdir. Shon ve ark. (115) 25 µg/kg tek doz TCDD uygulanan ratlarda oksidatif stres göstergesi olarak karaciğer mikrozomal MDA miktarının yükseldiğini bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada TCDD uygulanan gruplarda karaciğer, böbrek, kalp ve beyin dokularında MDA düzeylerinin tüm dozlarda anlamlı şekilde arttığı tespit edilmesine karşın; sadece 50 ng/kg dozunda TCDD uygulanan grupta karaciğer MDA düzeylerinin hafif bir artış gösterdiği ancak istatistiksel bir anlam ifade etmediği görülmektedir. Elde edilen bu bulgular genel olarak yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik göstermektedir. En küçük doz grubunda (50 ng/kg) karaciğer MDA düzeylerinin anlamlı bir şekilde artış göstermemesi

kullanılan hayvan ırkları, yaşları, ağırlıkları ve laboratuvar şartlarının farklı olmasından kaynaklanabilir (Tablo 6).

Oksidatif strese karşı çok sayıda antioksidanın koruyucu etkiler gösterebileceği birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur (25, 29, 44, 51). Karotenoidler içerisinde en güçlü antioksidan etkilerinin olduğu gösterilen maddenin likopen olduğu ileri sürülmektedir (127, 136). Özellikle  $^1\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , NO, sülfonil, peroksil ve diğer serbest radikallere karşı güçlü antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir (18, 122, 129). Rao ve Shen (104) tarafından düşük dozda domates sosu ve likopen kapsülü kullanılarak yapılan bir çalışmada, serum likopen seviyelerinin artması ile lipit ve protein oksidasyonunun önemli derecede azaldığı bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, likopenin sisplatin ve gentamisin gibi nefrotoksik maddelerle oluşturulan böbrek hasarlarının likopen tedavisiyle ciddi şekilde önlenemediği gösterilmiştir (13, 62). Yılmaz ve ark. (143) tarafından yapılan başka bir çalışmada adriyaminle oluşturulan kardiyotoksisite çalışmasında da kalp dokusunda oluşan MDA düzeylerinin likopen tarafından önemli düzeylerde düşürüldüğü ortaya konulmuştur. Matos ve ark. (80) tarafından rat prostat dokusunda yapılan bir çalışmada lipit peroksidasyon düzeyleri değerlendirilmiş ve demir ve MDA düzeylerinin likopen uygulanmasıyla anlamlı oranda düştüğü bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada yukarıdaki araştırmacıların görüşlerine paralel olarak TCDD uygulamasına bağlı olarak artan MDA düzeylerinin likopen tarafından düşürüldüğü belirlenmiştir. Likopenin kimyasal yapısından dolayı  $^1\text{O}_2$  ve serbest radikallerin eşleşmemiş elektronlarını kendi üzerine çekerek onların reaktivitelerini azalttığı ve sonuçta da bu radikallerin oluşturabilecekleri peroksidasyon ürünlerini azalttığı düşünülmektedir. Ancak 500

ve 1000 ng/kg dozlarında meydana gelen ölüm olayları oluşan peroksidasyon ürünlerinin aşırı fazla olması veya TCDD'nin muhtemel başka yollarla oluşabileceği toksik etkilerden dolayı likopen tarafından önlenememiştir. Zira literatürde de bu kadar yüksek doz uygulamasına karşın antioksidanların koruyucu etkileri hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Yaklaşık 50 ng/kg dozlarında TCDD tarafından meydana getirilen değişikliklerin araştırmacılar ile aynı yönde etkiler göstermesi beklenen bir sonuçtur (Tablo 6).

Oksidan moleküller organizmada sürekli bir oluşum ve antioksidanlar tarafından sürekli bir etkisizleştirilme süreci içindedirler. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasındaki bu hassas denge korunamadığı takdirde hücreler hasar görür ve birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır (141). Günümüzde çok sayıda maddenin antioksidan etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayanlar olarak sınıflandırılmaktadır. Oksijen metabolizması gerçekleştirilen tüm hücrelerde bulunan SOD, GSH-Px ve CAT enzimleri serbest oksijen radikalleri hasarına karşı en önemli savunma mekanizmalarını oluşturan enzimatik antioksidanlardır. SOD, süperoksit radikallerinin  $H_2O_2$  ve moleküler oksijene parçalanmasını hızlandırarak, GSH-Px hücrelerde bulunan  $H_2O_2$  ve diğer peroksitlerin yıkımını katalize ederek, CAT ise esas olarak yine  $H_2O_2$ 'in etkisizleştirmesini katalize ederek etkilerini gösterirler (111). Bu enzim aktiviteleri çeşitli ksenobiyotiklere hafif derecede maruz kalındığında artmakta, yüksek düzeylerde olduğunda ise enzim aktivitelerinde inhibisyonlar görülebilmektedir (59). Bu çalışmada doku örneklerinde SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerine bakılarak hayvanların oksidatif stresten ne düzeyde etkilendiği araştırılmıştır.

Latchoumycandane ve ark. (74) 1, 10 ve 100 ng/kg dozlarında TCDD uygulanmasının ratlarda testis dokusu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düzeylerini artırırken, SOD, CAT, GSH-Px ve redüktaz aktivitelerinin azaldığını ortaya koymuşlardır. Kern ve ark. (63), 30 ng/kg dozunda TCDD uygulanmasının adipoz dokuda CAT aktivitesinin %52 azaldığı, SOD ve GSH-Px aktivitelerinin değişmediğini, buna karşılık karaciğer GSH-Px aktivitesinin önemli derecede inhibe edildiğini bildirmişlerdir. Aynı şekilde Shon ve ark (115) 25 ng/kg dozunda TCDD uygulanan ratlarda karaciğer GSH-Px ve GST aktivitelerinde önemli azalmalar olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan bu çalışmada karaciğer, böbrek, kalp ve beyin SOD aktivitelerinin TCDD uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre genellikle dozlara göre azaldığı ancak istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmektedir (Tablo 7). TCDD uygulanan gruplara ait CAT aktivitelerinde kontrol grubuna göre karaciğer, böbrek ve beyin dokularında doza bağımlı olarak anlamlı azalmalar gözlenirken, kalp dokusunda ise CAT aktivitelerinin TCDD uygulamasından pek etkilenmediği belirlendi (Tablo 8). GSH-Px aktivitelerinde ise tek başına TCDD uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı azalmalar olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9).

Breinholt ve ark. (20), ratlarda antioksidan ve ilaç metabolize eden enzimler üzerine likopenin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, likopenin karaciğerde SOD, GSH-Px ve GSH-redüktaz aktivitelerini önemli derecede indüklediğini, CAT aktivitesi üzerine ise herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Yine demir yüklemesi ile kolit oluşturulmuş ratlarda eritrosit SOD aktivitelerinin azaldığı buna karşın diyetle verilen likopenin SOD aktivitelerini

normal seviyelere getirdiğini bildirmişlerdir (107). Ateşşahin ve ark. (12) tarafından yapılan başka bir çalışmada, siklosporin uygulamasıyla böbrekte GSH-Px ve CAT aktivitelerinin önemli oranda azaldığı; bununla birlikte likopen uygulamasının bu enzimin aktivitelerini normale yaklaştırdıklarını göstermişlerdir. Yılmaz ve ark (143) tarafından ratlarda adriyaminle oluşturulan kardiyotoksitite ve nefrotoksitite çalışmasında, adriyamin uygulamasının kalp ve böbrekte CAT aktivitesini önemli derecede azaltırken, her iki dokuda da GSH-Px aktivitelerinin değişmediğini; likopen uygulamasının ise hem böbrek hem de kalpte CAT aktivitelerini normal düzeylere çektiğini ifade etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada tek başına TCDD uygulanan gruplardaki SOD aktiviteleri ile karşılaştırıldığında likopen uygulamasının bu enzim aktivitesindeki inhibisyonu normal değerlere yaklaştırdığı ama inhibisyonu tümünden ortadan kaldıramadığı görülmektedir (Tablo 7). Karaciğer ve beyin CAT aktivitelerinin tek başına TCDD verilen gruba göre likopenin olumlu etkileri olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Böbrek ve kalp dokusu CAT aktivitelerinde ise tek başına TCDD ve eşzamanlı likopen tedavisinin herhangi olumlu bir etkisinin görülmediği tespit edilmiştir (Tablo 8). Kalp dokusu GSH-Px aktivitelerinin likopen uygulamasına en iyi cevap verdiği ve normal değerlere yakın düzeylere çıkardığı, karaciğer, böbrek ve beyin GSH-Px aktivitelerini ise tek başına TCDD verilen grupla karşılaştırıldığında artmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunamadığı tespit edilmiştir (Tablo 9). TCDD uygulanması sonucu oluşan enzim aktivitelerindeki azalmalar serbest radikal üretiminin arttığını ve bu radikallerle mücadele eden enzimatik antioksidanların tükenmeye bağlı inhibisyonlarından kaynaklanabilir. Likopenin TCDD'nin oluşturduğu

oksidatif stresi ve lipit peroksidasyonunu azaltmanın yanı sıra, antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmayı önemli ölçüde önlemeye çalıştığı yukarıdaki sonuçlardan çıkarılabilmektedir.

Normal hücrelerde enzimatik savunma sistemi dışında birçok enzimatik olmayan savunma sistemi de bulunmaktadır. Önemli bir endojen ve enzimatik olmayan antioksidan olan GSH, serbest radikaller ve peroksinitritlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidan hasara karşı korumaktadır. Ayrıca protein yapısındaki sülfhidril gruplarını indirgenmiş halde tutarak pek çok proteinin ve enzimin inaktivasyonunu engellemektedir (141).

Slezak ve ark. (117) tarafından farelerde yapılan bir çalışmada, subkronik TCDD uygulanmasının (0.15 ng TCDD/kg/gün ve 13 hafta) karaciğer, akciğer ve böbrekte GSH miktarlarının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Shon ve ark. (115), farelerde 25 µg/kg tek doz TCDD uygulanmasının karaciğerde toplam GSH düzeylerini artırdığını, benzer şekilde, Shertzer ve ark. (112) tarafından dişi farelere üç gün 5 µg/kg dozunda TCDD uygulanması sonucu karaciğer GSH seviyelerinin yine kontrol grubuna göre 2 kat arttığını bildirmişlerdir. Ancak, TCDD uygulaması sonucu GSH düzeylerindeki bu artışın sadece düşük doz uygulamalarda görüldüğü; yüksek doz uygulamalarda görülmediği bildirilmiştir (115, 117). Yapılan bu çalışmada; tek başına TCDD uygulamalarının dokulardaki GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi (Tablo 10).

Gupta ve ark. (41), likopen ile kataraktın önlenmesi üzerine yaptıkları bir çalışmada, azalan GSH düzeylerinin likopen uygulamasıyla normale geldiğini göstermişlerdir. Ateşşahin ve ark. (13) tarafından yapılan başka bir çalışmada, sisplatin ve gentamisin tarafından oluşturulan nefrotoksite ve oksidatif strese

bağlı olarak böbreklerde azalmış olan GSH seviyelerinin likopen uygulanmasıyla normal seviyelere yükseldiği bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada; karaciğer, böbrek ve kalp dokusunda tek başına TCDD uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında düşük doz TCDD grubunda likopenin GSH düzeylerini normale yaklaştırırken, yüksek doz TCDD uygulanan grupta ise herhangi bir olumlu etkisi tespit edilememiştir. Beyin dokusunda ise her iki dozda da GSH düzeylerini olumlu yönde artırmıştır (Tablo 10).

Sonuç olarak; TCDD'nin dozlara göre muhtemelen serbest radikal oluşumunu artırdığı, oluşan bu radikal artışlarının lipit peroksidasyonunu tetiklediği ve sonuçta MDA oluşumunda ciddi artışlara neden olduğu belirlenmiştir. Artan lipit peroksidasyonuna karşın enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan seviyelerinin ise daha çok yüksek dozlarda olmak üzere ciddi sayılabilecek ölçüde azaldıkları tespit edilmiştir. Güçlü bir antioksidan olan likopenin ise dokularda meydana gelen lipit peroksidasyonunu ve oksidatif hasarı önemli ölçüde bertaraf ettiği görülmektedir. Bu önemli etkilerine ilaveten; dışarıdan alınan likopenin vücutta antioksidan savunma sistemini destekler mahiyette bir özellik göstererek GSH-Px, CAT ve SOD aktiviteleri ile GSH gibi enzimatik olmayan antioksidanların düzeylerini önemli ölçüde artırdığı da görülmektedir. Bu olumlu etkilerin hepsi bir bütün olarak değerlendirildiğinde; günümüzde başta kanser olmak üzere birçok kronik hastalığın en önemli sebebi olarak görülen oksidatif strese karşı, bu güçlü antioksidanın tedavide kullanılabilme potansiyelinin olduğunu ve bu bulguların yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit* 10(6): 141-147.
2. Aebi H. (1984). Catalase in vitro assay methods. *Methods Enzymol* 105: 121-126.
3. Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao A. (2001). Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *J Med Food* 4(1): 9-15.
4. Agarwal S, Rao AV. (2000). Carotenoids and chronic diseases. *Drug Metab Drug Interact* 17(1-4): 189-210.
5. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1998). Toxicological profile for chlorinated Dibenzo-p-Dioxins (update). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.
6. Aizawa, K. (2006). Tomato and Health Update from Japan. Proceedings of the 7th World Congress and 10th ISHS Symposium on the Processing of Tomato. Tunis, Tunisia.
7. Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, Lukinmaa PL, Kovero O, Needham L, Patterson DG, Tuomisto J, Mocarell P. (2004). Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect* 112: 1313-1318.
8. Alsharif NZ, Hassoun EA. (2004). Protective effects of Vitamin A and Vitamin E succinate against 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-Induced bodywasting, hepatomegaly, thymic atrophy, production of reactive oxygen species and DNA damage in C57BL/6J mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95: 131-138.
9. Alsharif NZ, Schlueter WJ, Stohs SJ. (1994). Stimulation of NADPH-dependent reactive oxygen species formation and DNA damage by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Environ Contam Toxicol* 26: 392-397.
10. Aoki A. (2001). Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzop-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters—what we have learned from Yusho Disease. *Environ Res Sec A* 86: 2-11.
11. Astrog P, Gradelet S, Berges R, Suschetet M. (1997). Dietary lycopene decreases initiation of liver preneoplastic foci by diethylnitrosamine in rat. *Nutr Cancer* 29(1): 60-68.
12. Ateşşahin A, Çeribaşı AO, Yılmaz S. (2007). Lycopene, a carotenoid, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 100: 372-376.
13. Ateşşahin A, Yılmaz S, Karahan İ, Çeribaşı AO, Karaoğlu A. (2005). Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology* 212: 116-123.
14. Aydın A, Sayal A, Işimer A. (2001). Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ayın Kitabı*.
15. Bandyopadhyay U, Das D, Banerjee RK. (1999). Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. *Curr Sci* 77(5): 658-666.

16. Beutler E. (1975). Red cell metabolism. In: *A Manual of Biochemical Methods*. New York: Grune Strottan Sayfa: 67-69.
17. Birnbaum LS, Tuomisto J. (2000). Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. *Food Addit Contam Part A* 17(4): 275-288.
18. Bohm F, Tinkler JH, Truscott TG. (1995). Carotenoids protect against cell membrane damage by nitrogen dioxide radical. *Nat Med* 1: 98-99.
19. Bramley PM, (2000). Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry* 54(3): 233-236.
20. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J. (2000). Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett* 154: 201-210.
21. Buckland SJ, Bates MN, Garrett N, Ellis HK, Van Maanen T. (2001). Concentrations of selected organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. Ministry for the Environment Wellington.
22. Chan CYY, Kim CP, Winn LM. (2004). TCDD-induced homologous recombination: The role of the Ah receptor versus oxidative DNA damage. *Mutat Res* 563(1): 71-79.
23. Clinton SK. (1998). Lycopene: Chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1: 35-51.
24. Coutinho M, Pereira M, Rodrigues R, Borrego C. (2006). Impact of medical waste incineration in the atmospheric PCDD/F levels of Porto. *Portugal Sci Total Environ* 362: 157-165.
25. Davies KJA. (1995). Oxidative stress: The paradox of aerobic life. In: Rice-Evans C, Halliwell B, Lunt, GG, editors. *Free Radicals and Oxidative Stress: Environment, Drugs, and Food Additives*. London: Portland Press, Sayfa: 7-18.
26. Department for environment, food and rural affairs and the environment agency. (2003). Contaminants in soil: Collation of toxicological data and intake values for humans dioxins, furans and dioxin-like PCBs. Environment Agency, Rio House, Waterside Drive, Aztec West, Almondsbury, Bristol, BS32 4UD.
27. Diaz-Ferrero J, Rodriguez-Larena MC, Cornellas L, Jimenez B. (1997). Bioanalytical methods applied to endocrine disrupting polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans: A review. *Trends Anal Chem* 16: 563-573.
28. Dimascio P, Kaiser S, Sies H. (1989). Lycopene as the most effective biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 274: 532-538.
29. Dimascio P, Murphy ME, Sies H. (1991). Antioxidant defense systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am J Clin Nutr* 53: 194-200.
30. Ellman G. (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 82: 70-77.
31. Emond C, Birnbaum LS, De Vito MJ. (2004). Physiologically based pharmacokinetic model for developmental exposures to TCDD in rat. *Toxicol Sci* 80: 115-133.

32. European Commission (EC). (2001). Opinion of the scientific committee on food on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Updated opinion based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22 November 2000. Adopted on 30 May 2001, CS/CNTM/DIOXIN/20 Final, European Commission, Scientific Committee on Food, Brussels.
33. Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM, Rudikoff S, Ward JM, Gonzalez FJ (1996). Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 140: 173-179.
34. Fiedler H, Hutizinger O, Timms CW. (1990). Dioxins, sources of environmental load and human exposure. *Toxicol Environ Chem* 29: 157-234.
35. Food Standard Agency (FSA). (2001) Statement on the tolerable daily intake for dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Food Standards Agency, London.
36. Fuhrmann B, Elis A, Aviram M. (1997). Hypocholesterolemic effect of lycopene and p-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophage. *Biochem Biophys Res Commun* 233: 658-662.
37. Gartner C, Stahl W, Sies H. (1997). Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 66: 116-122.
38. Gasiewicz TA, Holscher MA, Neal RA. (1980). The effect of total parenteral nutrition on the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Toxicol Appl Pharm*, 54(3): 469-488.
39. Geyer HJ, Schramm KW, Feicht EA, Behechti A, Steinberg C, Bruggemann R, Poiger H, Henkelmann B, Kettrup A. (2002). Half-lives of tetra-, penta-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxin in rats, monkeys, and humans: a critical review. *Chemosphere* 48(6): 631-644.
40. Guo YL, Yu ML, Hsu CC. (2003). The Yucheng rice oil poisoning incident. In: Schecter A, Gasiewicz TA. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, Sayfa: 893-920.
41. Gupta SK, Trivedi D, Srivastava S, Joshi S, Halder N, Verma SD. (2003). Lycopene attenuates oxidative stress induced experimental cataract development: An in vitro and in vivo study. *Nutrition*, 19: 794-799.
42. Gutteridge JM, Halliwell B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. *Ann NY Acad Sci* 899: 136-147.
43. Gülcü F. (2006). Kronik Hiperhomosisteinemi Oluşturulan Ratlarda Alfa-Lipoik Asidin Plazma ve Çeşitli Dokularda Oksidan Antioksidan Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması, (Doktora Tezi), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.
44. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. (1992). Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now?. *J Lab Clin Med* 119: 598-620.

45. Halliwell B, Gutteridge JMC. (1999). Free radicals in biology and medicine, 3rd ed. New York, Oxford.
46. Halliwell B. (1997). Antioxidants and human disease: A general introduction. *Nutr Rev* 55: 44-49.
47. Hassan MQ, Stohs SJ, Murray WJ. (1985). Effects of vitamins E and A on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced lipid peroxidation and other biochemical changes in the rat. *Arch Environ Contam Toxicol* 14: 437-442.
48. Hassoun EA, Al-Ghafri M, Abushaban A. (2003). The role of antioxidant enzymes in TCDD-induced oxidative stress in various brain regions of rats after subchronic exposure. *Free Radic Biol Med* 35: 1028-1036.
49. Hassoun EA, Li F, Abushaban A, Stohs SJ. (2000). The relative abilities of TCDD and its congeners to induce oxidative stress in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure. *Toxicol* 145: 103-113.
50. Hassoun EA, Li F, Abushaban A, Stohs SJ. (2001). Production of superoxide anion, lipid peroxidation and DNA damage in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure to mixtures of TCDD and its congeners. *J Appl Toxicol* 21: 211-219.
51. Hassoun EA, Vodhanel J, Abushaban A. (2004). The modulatory effects of ellagic acid and vitamin E succinate on TCDD-Induced oxidative stress in different brain regions of rats after subchronic exposure, *J Biochem Molecular Toxicology* 18(4): 196-203.
52. Hassoun EA, Wilt SC, DeVito MJ, Van Birgelen A, Alsharif NZ, Birnbaum LS, Stohs SJ. (1998). Induction of oxidative stress in brain tissues of mice after subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci* 42: 23-27.
53. Heber D, Lu QY. (2002). Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 227(10): 920-923.
54. Hu K, Bunce NJ. (1999). Metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related dioxin-like compounds *J Toxicol and Environ Health, Part B* 2(2): 183 -210.
55. Institute of Medicine (IOM). (2005). Veterans and agent orange: Update 2004. National Academic Press, Washington, DC.
56. International Agency for Research on Cancer (IARC). (1997). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume: 69. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
57. International Agency for Research on Cancer (IARC). (1998). An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 106(2): 755-760.
58. Ishida T, Hori M, Ishii Y, Oguri K, Yamada H. (2005). Effects of dioxins on stress-responsive systems and their relevance to toxicity. *J Dermatol Sci Suppl* 1: 105-112.
59. İlhan N. (1998). Deneysel olarak karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan kobaylarda oksidan ve antioksidan sistemin incelenmesi, (Doktora Tezi), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

60. Jain CK, Agarwal S, Rao AV. (1999). The effect of dietary lycopene on bioavailability, tissue distribution, in-vivo antioxidant properties and colonic preneoplasia in rats. *Nutr Res* 19: 1383-1391.
61. Karademir A. (2002). Tehlikeli atık yakma tesisi dioksin emisyonlarının doğadaki dağılımlarının modellenmesi ve risk değerlendirmesi, (Doktora Tezi), Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
62. Karahan İ, Ateşşahin A, Yılmaz S, Çeribaşı AO, Sakin F. (2005). Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicol* 215: 198-204.
63. Kern PA, Fishman RB, Song W, Brown A, Fonseca V. (2002). The effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on oxidative enzymes in adipocytes and liver. *Toxicol* 171: 117-125.
64. Khachik F, Beecher GR, Smith Jr JC. (1995). Lutein, lycopene and their oxidative metabolite in chemoprevention of cancer. *J Cell Biochem* 22(Suppl): 236-246.
65. Khachik F, Carvallo L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. (2002). Chemistry, distribution and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Exp Biol Med* 227(10): 845-851.
66. Khachik F, Spangler CJ, Smith Jr JC, Canfield LM, Steck A, Pfander H. (1997). Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 69: 1873-1881.
67. Kimura Y, Nagata Y, Buddington RK. (2004). Some dietary fibers increase elimination of orally administered polychlorinated biphenyls but not that of retinol in mice. *J Nutr* 34: 135-142.
68. Kociba RJ, Keeler PA, Park CN, Gehrich PJ. (1976). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): results of a 13-week oral toxicity study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 35: 553-574.
69. Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, Martin BC, Steck SE, Kardinaal AFM, Ringstad J, Thamm M, Masaev V, Riemersma R, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Kok FJ. (1997). Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol* 146:618-626.
70. Kristenson M, Ziedén B, Kucinskiene Z, Abaravicius A, Razinkovienė L, Elinder LS, Bergdahl B, Elwing B, Calkauskas H, Olsson AG. (1997). Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *Br Med J* 314: 629-633.
71. Krutovskikh V, Asamoto M, Takasuka N, Murakoshi M, Nishino H, Tsuda H. (1997). Differential dose-dependent effects of CI-, p-carotenes and lycopene on gap junctional intercellular communication in rat liver in vivo. *Jpn J Cancer Res* 88: 1121-1124.

72. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W. (2001). Phase II randomized clinic trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 861-868.
73. Kulkarni PS, Crespo JG, Afonso CA. (2008). Dioxins sources and current remediation Technologies: a review, *Environ Int* 34(1): 139-153.
74. Latchoumycandane C, Chitra KC, Mathur PP. (2002). Induction of oxidative stress in rat epididymal sperm after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p –dioxin. *Arch Toxicol* 76: 113-118.
75. Latchoumycandane C, Mathur PP. (2002). Effects of vitamin E on reactive oxygen species-mediated 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin toxicity in rat testis. *J Appl Toxicol* 22: 345-351.
76. Longnecker MP, Michalek JE. (2000). Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among air force veterans with background levels of exposure. *Epidemiol* 11(1): 44-48.
77. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein measurement with pholin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275.
78. Mandal PK. (2005). Dioxin: a review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology. *J Compar Physiol B* 175(4): 221-230.
79. Masuda Y. (2003). The Yusho rice oil poisoning incident. In: Schecter A, Gasiewicz TA. (Eds.) *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, Sayfa: 855-892.
80. Matos HR, Marques SA, Gomes OF, Silva AA, Heimann JC, Di Mascio P, Medeiros MHG. (2006). *Braz J Med Biol Res*, 39(2): 203-210.
81. McKay G. (2002). Dioxin characterisation, formation and minimisation during municipal solid waste (MSW) incineration: review. *Chem Eng J* 86(3): 343-368.
82. Mercan U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi, *YYU Vet Fak Derg* 15(1-2): 91-96.
83. Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA. (1996). Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett* 384: 240-246.
84. Mitrou PI, Dimitriadis G, Raptis SA. (2001). Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds. *Eur J Intern Med* 12(5): 406-411.
85. Mochida Y, Fukata H, Matsuno Y, Mori C. (2007). Reduction of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human body. *Fukuoka Acta Med* 98(4): 106-113.
86. Mohanty NK, Kumar R, Gupta NP. (2001). Lycopene therapy in the management of idiopathic oligoasthenospermia. *Ind J Urol* 56: 102-103.
87. Morita K, Hirakawa H, Matsueda T, Iida T, Tokiwa H. (1993). Stimulating effect of dietary fiber on fecal excretion of polychlorinated dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated dibenzo-pdioxins (PCDD) in rats. *Fukuoka Igaku Zasshi* 84: 273-281.
88. Morita K, Matsueda T, Iida T. (1999). Effect of green vegetable on digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans in rats. *Fukuoka Igaku Zasshi* 90: 171-83.

89. Morita K, Ogata M, Hasegawa T. (2001). Chlorophyll derived from *Chlorella* inhibits dioxin absorption from the gastrointestinal tract and accelerates dioxin excretion in rats. *Environ Health Perspect* 109: 289-294.
90. Mortensen A, Skibsted LH, Sampson J, Rice-Evans C, Everett SA. (1997). Comparative mechanisms and rates of free radical scavenging by carotenoid antioxidants. *FEBS Lett* 418, 91-97
91. Moser GA and McLachlan MS. (1999). A non-absorbable dietary fat substitute enhances elimination of persistent lipophilic contaminants in humans. *Chemosphere* 39: 1513-1521.
92. Nebert DW, Puga A, Vasiliou V. (1993). Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] gene battery in toxicity, cancer, and signal transduction. *Ann NY Acad Sci* 685: 624-640.
93. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95: 351-358.
94. Omoni AO, Aluko RE. (2005). The anticarcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: a review. *Trends Food Sci Tech* 16: 344-350.
95. Park JY, Shigenaga MK, Ames BN. (1996). Induction of cytochrome P4501A1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or indolo(3,2-b)-carbazole is associated with oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci* 93: 2322-2327.
96. Pavuk M, Schechter AJ, Akhtar FZ, Michalek ZE. (2003). Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin (TCDD) levels and thyroid function in air force veterans of the Vietnam. *War Ann Epidemiol* 13: 335-343.
97. Rao AV, Ray MR, Rao LG. (2006). Lycopene. *Advances in Food and Nutr Res* 1: 99-164.
98. Rao AV, Agarwal S. (1998). Bioavailability and antioxidant properties of lycopene from tomato products. *Nutr Cancer* 31: 199-203.
99. Rao AV, Agarwal S. (1999). Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. *Nutr Res* 19(2): 305-323.
100. Rao AV, Agarwal S. (2000). Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am College Nutr* 19(5): 563-569.
101. Rao AV, Ali A. (2007). Biologically active phytochemicals in human health: Lycopene. *Int J Food Propert* 10(2): 279-288.
102. Rao AV, Balachandran B. (2003). Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutr Neurosci* 5(5): 291-309.
103. Rao AV, Rao LG. (2007). Carotenoids and human health. *Pharm Res* 55: 207-216.
104. Rao AV, Shen HL. (2002). Effect of low dose lycopene intake on lycopene bioavailability and oxidative stress. *Nutr Res* 22: 1125-1131.
105. Rao LG, Krishnadev N, Banasikowska K, Rao AV. (2003). Lycopene I. effect on osteoclasts; lycopene inhibits basal and parathyroid hormone (PTH)-stimulated osteoclast formation and mineral resorption mediated by reactive oxygen species (ROS) in rat bone marrow cultures. *J Med Food* 6(2): 69-78.

106. Rao LG, Krishnadev N, Liu LJ-F, Murray TM, Rao AV. (2001). Lycopene inhibits osteoclastic bone resorption mediated by reactive oxygen species (ROS). *J Bone Min Res* 16 (s1), S: 382.
107. Reifen R, Nissenkorn A, Matas Z, Bujanover Y. (2004). 5-ASA and lycopene decrease the oxidative stress and inflammation induced by iron in rats with colitis. *J Gastroenterol* 39: 514-519.
108. Schechter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD. (2006). Dioxins: An overview, *Environ Res* 101(3): 419-428.
109. Seefeld MS, Corbett SW, Keesey RE, Peterson RE. (1984). Characterization of the wasting syndrome in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 73: 311-322.
110. Senft AP, Dalton TP, Nebert DW, Genter MB, Hutchinson RJ, Shertzer HG. (2002). Dioxin increases reactive oxygen production in mouse liver mitochondria. *Toxicol Appl Pharmacol* 178: 15-21.
111. Seven A, Candan G. (1996). Antioxidant defense systems. *Cerrahpaşa J Med* 27: 41-50.
112. Shertzer HG, Nebert DW, Puga A, Ary M, Sonntag D, Dixon K, Robinson LJ, Cianciolo E, Dalton TP. (1998). Dioxin causes a sustained oxidative stress response in the mouse, *Biochem Biophys Res Commun* 253: 44-48.
113. Shi J, Mazza G, Maguer M. (2002). Lycopene from tomatoes. *Functional Foods: Biochemical and Processing Aspects* 2: 136-152.
114. Shixian Q, Dai Y, Kakuda Y, Shi J, Mittal G, Yeung D, Jiang Y. (2005). Synergistic anti-oxidative effects of lycopene with other bioactive compounds. *Food Rev Int* 21(3): 295-311.
115. Shon Y, Park I, Moon I, Chang HW, Park I, Nam K. (2002). Effect of chitosan oligosaccharide on 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-Induced oxidative stress in mice. *Biol Pharm Bull* 25(9): 1161-1164.
116. Slezak BP, Hamm JT, Reyna J, Hurst CH, Birnbaum LS. (2002). TCDD-Mediated oxidative stress in male rat pups following perinatal exposure. *J Biochem Mol Toxicol* 16(2): 49-52.
117. Slezak BP, Hatch GE, DeVito MJ, Diliberto JJ, Slade R, Crissman K, Hassoun E, Birnbaum LS. (2000). Oxidative stress in female B6C3F1 mice following acute and subchronic exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol Sci* 54: 390-398.
118. Smith AH, Lopipero P. (2001). Evaluation of the toxicity of dioxins and dioxin-like PCBs: A health risk appraisal for the New Zealand population, Final report released by the Ministry for the Environment.
119. Srogi K. (2008). Levels and congener distributions of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs in environmental and human samples: a review. *Environ Chem Lett* 6(1): 1-28.
120. Stahl W, Junghans A, Boer BD, Driomina ES, Briviba K, Sies H. (1998). Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Lett* 427(2): 305-308.

121. Stahl W, Sies H. (1996). Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 336: 1-9.
122. Stahl W, Sies H. (2003). Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med* 24(6): 345-351.
123. Sugita-Konishi Y, Kobayashi K, Naito H, Miura K, Suzuki Y. (2003). Effect of lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the susceptibility to *Listeria* infection. *Biosci Biotechnol Biochem* 67: 89-93.
124. Sun Y, Oberley LW, Li Y, (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 34: 497-500.
125. Takekoshi H, Suzuki G, Chubachi H, Nakano M. (2005). Effect of *Chlorella pyrenoidosa* on fecal excretion and liver accumulation of polychlorinated dibenzo-p-dioxin in mice. *Chemosphere* 59: 297-304.
126. Takenaka S, Moria K, Takahashi K. (1991). Stimulation of the fecal excretion of polychlorinated biphenyls (KC-600) by diets containing rice bran fiber and cholestyramine. *Fukuoka Igaku Zasshi* 82: 310-316.
127. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. (2004). The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 58(2): 100-110.
128. Ten Tuscher GW, Koppe JG. (2004). Perinatal dioxin exposure and later effects: a review. *Chemosphere* 54: 1329-1336.
129. Tinkler JH, Bohm F, Schalch W, Truscott TG. (1994). Dietary carotenoids protect human cells from damage. *J Photochem Photobiol* 26: 283-285.
130. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (1994). Health Assessment document for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Related Compounds. External Review Draft. United States Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment and Office of Research and Development, Washington, D.C. EPA/600/BP-92/001a-c.
131. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (1999). Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and related compounds update: Impact on fish advisories. Office of Water, EPA-823-F-99-015.
132. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2003). Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds National Academy Sciences (NAS) Review Draft. Part I: Estimating Exposure to Dioxin-Like Compounds. Volume 2: Properties, Environmental Levels, and Background Exposures, Chapter 2: Physical and Chemical Properties and Fate. Exposure Assessment and Risk Characterization Group National Center for Environmental Assessment - Washington Office Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC.
133. United States Environmental Protection Agency (USEPA). (2004). Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related

Compounds. National Academy Sciences (NAS) Review Draft, Part I: Estimating Exposure to Dioxin-Like Compounds, Volume 1: Sources of Dioxin-Like Compounds in the United States, Washington, D.C., National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency.

134. Urso ML, Clarkson PM. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicol* 189: 41-54.
135. Van Leeuwen FR, Younes M. (2000). Food additives and contaminants, assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI), Taylor & Francis, London.
136. Velmurugan B, Santhiya ST, Nagini S. (2004). Protective effect of sallylcysteine and lycopene in combination against N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine-Induced genotoxicity. *Pol J Pharmacol* 56: 241-245.
137. Weber LW, Ernst SW, Stahl BU, Rozman K. (1993). Tissue distribution and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats after intravenous injection. *Fundam Appl Toxicol* 21(4): 523-534.
138. Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GAM, Sas TCJ, Mulder PGH, Sauer PJJ, Hooijkaas H. (2000). Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 108: 1203-1207.
139. World Health Organization (WHO). (1998). Executive Summary Report of 'Assessment of health risks of dioxins; re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI).
140. World Health Organization (WHO). (2001). Summary and conclusions, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Fifty-Seventh Meeting, Rome.
141. Yalçın AS. (1998). Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 11: 342-346.
142. Yılmaz E. (2002). Domates tüketimi, likopen ve sağlığımız. *Gıda* 66-71.
143. Yılmaz S, Ateşşahin A, Şahna E, Karahan İ, Özer S. (2006). Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity, *Toxicol* 218: 164-171.

## 8. EKLER

### 8.1. EK-A

**Tablo 11.** MDA değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait *p* değerleri.

Karşılaştırılan Gruplar	Karaciğer	Böbrek	Kalp	Beyin
Grup 1-Grup 2	<b>0,001</b>	0,046	<b>0,001</b>	0,318
Grup 1-Grup 3	0,013	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 1-Grup 4	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 1-Grup 6	<b>0,001</b>	0,021	<b>0,001</b>	0,916
Grup 1-Grup 7	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>
Grup 2-Grup 3	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 2-Grup 4	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 2-Grup 6	<b>0,004</b>	<b>0,003</b>	0,318	0,318
Grup 2-Grup 7	0,287	0,011	0,916	0,035
Grup 3-Grup 4	<b>0,001</b>	0,342	<b>0,001</b>	0,292
Grup 3-Grup 6	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 3-Grup 7	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 4-Grup 6	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 4-Grup 7	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 6-Grup 7	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,527	<b>0,001</b>

## 8.2. EK-B

**Tablo 12.** SOD değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait *p* değerleri.

<b>Karşılaştırılan Gruplar</b>	<b>Karaciğer</b>	<b>Böbrek</b>	<b>Kalp</b>	<b>Beyin</b>
<b>Grup 1-Grup 2</b>	0,016	<b>0,005</b>	0,248	0,294
<b>Grup 1-Grup 3</b>	0,093	0,495	0,172	0,141
<b>Grup 1-Grup 4</b>	0,035	0,140	0,399	0,140
<b>Grup 1-Grup 6</b>	0,529	0,345	0,345	0,093
<b>Grup 1-Grup 7</b>	0,206	0,292	0,058	0,140
<b>Grup 2-Grup 3</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	0,674	<b>0,003</b>
<b>Grup 2-Grup 4</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,206	<b>0,001</b>
<b>Grup 2-Grup 6</b>	0,093	<b>0,005</b>	0,916	0,753
<b>Grup 2-Grup 7</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,527	<b>0,001</b>
<b>Grup 3-Grup 4</b>	0,292	0,058	0,399	1,000
<b>Grup 3-Grup 6</b>	0,059	0,141	0,753	0,059
<b>Grup 3-Grup 7</b>	0,399	0,140	0,399	0,833
<b>Grup 4-Grup 6</b>	0,011	<b>0,003</b>	0,292	0,035
<b>Grup 4-Grup 7</b>	0,091	0,205	0,205	0,673
<b>Grup 6-Grup 7</b>	0,206	0,011	0,833	0,035

### 8.3. EK-C

**Tablo 13.** CAT değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait *p* değerleri.

<b>Karşılaştırılan Gruplar</b>	<b>Karaciğer</b>	<b>Böbrek</b>	<b>Kalp</b>	<b>Beyin</b>
<b>Grup 1-Grup 2</b>	<b>0,006</b>	0,172	0,600	0,401
<b>Grup 1-Grup 3</b>	0,074	<b>0,005</b>	0,059	0,059
<b>Grup 1-Grup 4</b>	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>	0,833	<b>0,002</b>
<b>Grup 1-Grup 6</b>	0,401	<b>0,001</b>	0,674	0,156
<b>Grup 1-Grup 7</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	0,140	0,015
<b>Grup 2-Grup 3</b>	<b>0,001</b>	0,294	0,021	0,093
<b>Grup 2-Grup 4</b>	<b>0,001</b>	0,206	1,000	<b>0,004</b>
<b>Grup 2-Grup 6</b>	0,016	0,115	0,462	0,345
<b>Grup 2-Grup 7</b>	<b>0,001</b>	0,140	0,035	0,035
<b>Grup 3-Grup 4</b>	<b>0,001</b>	1,000	0,092	0,058
<b>Grup 3-Grup 6</b>	0,027	0,674	0,141	0,495
<b>Grup 3-Grup 7</b>	0,058	0,833	0,674	0,206
<b>Grup 4-Grup 6</b>	<b>0,001</b>	0,674	0,674	0,140
<b>Grup 4-Grup 7</b>	0,011	1,000	0,091	1,000
<b>Grup 6-Grup 7</b>	<b>0,001</b>	0,399	0,206	0,206

#### 8.4. EK-D

**Tablo 14.** GSH-Px değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait *p* değerleri.

Karşılaştırılan Gruplar	Karaciğer	Böbrek	Kalp	Beyin
Grup 1-Grup 2	0,208	0,529	<b>0,002</b>	0,208
Grup 1-Grup 3	<b>0,001</b>	0,059	0,345	0,024
Grup 1-Grup 4	<b>0,001</b>	0,058	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
Grup 1-Grup 6	0,021	0,401	0,021	0,115
Grup 1-Grup 7	<b>0,002</b>	0,092	0,035	0,058
Grup 2-Grup 3	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	<b>0,002</b>
Grup 2-Grup 4	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Grup 2-Grup 6	<b>0,006</b>	0,046	0,016	0,021
Grup 2-Grup 7	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>	0,058
Grup 3-Grup 4	0,206	0,399	0,035	0,058
Grup 3-Grup 6	0,046	0,248	0,529	0,345
Grup 3-Grup 7	1,000	0,527	0,674	1,000
Grup 4-Grup 6	<b>0,006</b>	0,035	<b>0,001</b>	0,091
Grup 4-Grup 7	0,091	0,035	<b>0,001</b>	0,091
Grup 6-Grup 7	0,058	0,399	0,833	0,399

## 8.5. EK-E

**Tablo 15.** GSH değerlerinin grup içi ikili karşılaştırmalarına ait *p* değerleri.

Karşılaştırılan Gruplar	Karaciğer	Böbrek	Kalp	Beyin
Grup 1-Grup 2	0,248	0,115	0,674	0,093
Grup 1-Grup 3	0,059	0,021	<b>0,005</b>	0,674
Grup 1-Grup 4	0,092	0,035	0,399	0,399
Grup 1-Grup 6	0,834	0,462	0,016	0,027
Grup 1-Grup 7	0,035	0,011	0,460	0,527
Grup 2-Grup 3	<b>0,006</b>	0,208	<b>0,002</b>	0,074
Grup 2-Grup 4	<b>0,001</b>	0,527	0,674	0,058
Grup 2-Grup 6	0,046	0,753	0,027	0,674
Grup 2-Grup 7	<b>0,001</b>	0,058	0,399	0,292
Grup 3-Grup 4	0,399	0,527	<b>0,002</b>	0,674
Grup 3-Grup 6	0,074	0,172	<b>0,009</b>	0,036
Grup 3-Grup 7	0,399	0,383	0,035	0,674
Grup 4-Grup 6	0,020	0,399	0,011	0,011
Grup 4-Grup 7	0,091	0,673	0,398	0,673
Grup 6-Grup 7	<b>0,003</b>	0,292	0,035	0,092

## 9. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Hatay'ın Kırıkhan ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İskenderun Demir-Çelik'te tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım ve 2001 yılında bu fakülteden mezun oldum. 2004 yılı Şubat döneminde Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.