

T.C.

AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMPİSİLİN'İN ERKEK SIÇAN KALP VE KARACİĞER
DOKULARINDAKİ YAĞ ASİTLERİ, KOLESTEROL VE
BAZI VİTAMİN DEĞERLERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Bülent IŞIK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

EYLÜL 2011

KIRŞEHİR

T.C.

AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AMPİSİLİN'İN ERKEK SIÇAN KALP VE KARACİĞER
DOKULARINDAKİ YAĞ ASİTLERİ, KOLESTEROL VE
BAZI VİTAMİN DEĞERLERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Bülent IŞIK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ

EYLÜL 2011

KIRŞEHİR

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç.Dr. Ökkeş YILMAZ

Üye.....

Yrd. Doç.Dr. Alpaslan DAYANGAÇ

Üye.....

Yrd. Doç.Dr. Ergin KARİPTAŞ

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

... / ... / 2011

Doç.Dr. Mustafa KURT

Enstitü Müdürü

AMPİSİLİN'İN ERKEK SIÇAN KALP VE KARACİĞER DOKULARINDAKİ
YAĞ ASİTLERİ, KOLESTEROL VE BAZI VİTAMİN DEĞERLERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Bülent IŞIK

ÖZET

Bu tezde, belirli dozda ve sürede antibiyotik kullanımının sıçanlara ait kalp ve karaciğer dokularında bulunan yağ asidi, vitamin ve kolesterol değerlerine olan etkisinin tespiti amaçlanmıştır. Çalışmada Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Çalışma, kontrol (n=6, serum fizyolojik) ve uygulama (n=6, ampisilin, 25mg/kg/gün) olmak üzere iki gruptan oluşturuldu. Uygulamalar sona erdikten sonra hayvanlar, kas içi (i.m) rompun (25 mg/kg) ve ksilazin (75 mg/kg) uygulanarak anestezide alındı ve kalpten kan alma yolu ile canlılıkları sonlandırıldı. Gerekli ekstraksiyon yapıldıktan sonra yağ asit çeşitleri ve değerleri GC cihazı ile analiz edilirken, vitamin ve kolesterol değerleride HPLC cihazında analiz edildi. Karaciğerde miristik (14:0) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi (p<0,05). Karaciğer dokusunun kolesterol, K₁ vitamini ve β-sitosterol miktarları, kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı hesaplandı (p<0,05). Fakat vitamin K₂'nin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi (p<0,05). Kalp dokusundaki tekli doymamış yağ asitlerinin (MUFA) kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı (p<0,05) ve çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi (p<0,05). Miristik (14:0) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi (p<0,05). Kolesterolün kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi (p<0,05). Bu çalışma sonucunda antibiyotiklerde yaygın olarak kullanılan ampisilin maddesinin sıçan kalp ve karaciğer dokularındaki MUFA, PUFA, kolesterol ve lipofilik vitamin değerlerini etkilediği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Ampisilin, Kalp, Karaciğer, Kolesterol, Sıçan, Vitamin, Yağ Asidi.

OBSERVING THE EFFECTS OF AMPICILLIN ON FATTY ACIDS,
CHOLESTROL AND SOME VITAMINS IN A MALE RAT HEART AND LIVER
TISSUE

Bülent IŞIK

ABSTRACT

In this thesis, it was tried to determine the effects of a certain dose and time of antibiotics on fatty acids, vitamins and cholesterol values within heart and liver tissues of male rats . Wistar albino male rats were used. The team consisted of two groups; the control group (n=6, serum physiologic) and the applying group (n=6, ampicillin, 25 mg/kg/day). After the applications, rompun (25 mg/kg) and ksilazin (75 mg/kg) was given to animals intramuscularly by means of anesthesia, then by taking blood from the heart their viability was terminated. For the determination of fatty acid types and their values necessary extraction procedures were made and analyzed in the GC equipment. At the same time, vitamin and cholesterol types were analyzed by HPLC equipment too. In the liver, myristic (14:0) fatty acid from the ampicillin group had a less value than the control group ($p<0.05$). Futhermore, the amount of cholesterol, K_1 and β -sitosterol, in the liver tissue increased in the ampicillin group compared with the control group ($p<0.05$). However, vitamin K_2 in the ampicillin group was less then the control group ($p<0.05$). Heart tissue monounsaturated fatty acids (MUFA) decreased in the ampicillin group ($p<0.05$) and polyunsaturated fatty acids (PUFA) showed an increase in the ampicillin group ($p<0.05$). It was also shown that myristic (14:0) fatty acid decreased in the ampicillin group compared with the control group ($p<0.05$). Cholesterol decreased in the ampicillin group compared with the control group ($p<0.05$). As a result of this study, it was observed that ampicillin which is widely used in antibiotics; affects MUFA, PUFA, cholesterol and vitamin values in the tissues of rat's heart and liver.

Keywords: Ampicillin, Fatty Acid, Cholesterol, Liver, Vitamin, Rat, Heart.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hoşgörü ve sabırla her konuda beni destekleyen tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ'a,

Eğitim ve tez çalışmama bilgi birikimleri ve görüşleriyle katkıda bulunan Ahi Evran Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistanlarına ve bölüm çalışanlarına,

Dokuların alınması ve incelenmesi sırasında yardımlarını gördüğüm, Fırat Üniversitesi Biyoloji Bölümü, Doç. Dr. Ökkeş YILMAZ ve Arş. Gör. Muammer BAHŞİ'ye

FBA-10-06 nolu projemize destek veren T.C. Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Birlikte çalıştığımız ve bilgi paylaşımında bulunduğumuz Sn.Tural ÖZARSLAN, Sn.Mustafa DEMİR, Sn.Cemalettin KARAPIÇAK ve Sn.Rahmi ÜNALAN ile tüm arkadaşlarıma,

Çalışmalarımnda her zaman yanımda yer alan başta Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı, Sn. Özcan ÖZKAN olmak üzere tüm laboratuvar personeline,

Ayrıca, hayatım boyunca bana hep destek olan annem ve babama, eğitimim süresince maddi ve manevi her konuda bana destek olan okul idarecilerime, eşim Yasemin ve çocuklarım Enver Suat ile Nilüfer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bülent IŞIK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİSİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. ANTİBİYOTİKLER	2
2.1.1. Beta Laktam Antibiyotikler	3
2.1.1.1. Ampisilin	5
2.1.1.2. Ampisilinin Kimyasal Yapısı	6
2.1.1.3. Ampisilinin Etki Mekanizması	6
2.2. LİPİTLER	7
2.2.1. Lipitlerin Sınıflandırılması	8
2.2.1.1. Basit Lipitler	8
2.2.1.2. Bileşik Lipitler	9
2.2.1.3. Lipit Türevleri	9
2.2.1.4. Lipitlerle İlgili Diğer Maddeler	10
2.2.2. Lipitlerin Metabolizması	10
2.2.3. Plazma Lipitleri	11
2.2.3.1. Serbest Yağ Asitleri	11

2.2.3.2. Triglisericidler-----	16
2.2.3.3. Fosfolipitler-----	17
2.2.3.4. Steroidler-----	17
2.2.3.5. Kolesterol-----	19
2.2.4. Plazma Lipoproteinleri-----	20
2.2.4.1. Şilomikronlar-----	21
2.2.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)-----	21
2.2.4.3. İntermadiyer Dansiteli Lipoproteinler (IDL)-----	21
2.2.4.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)-----	21
2.2.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)-----	22
2.2.4.6. Lipoproetin (a)-----	22
2.2.5. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu-----	23
2.2.6. Yağ Asitlerinin Biyosentezi-----	26
2.2.7. Lipit Metabolizması Bozuklukları-----	31
2.2.8. Hormonların Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri-----	32
2.2.9 Karaciğer ve Lipit Metabolizması-----	33
2.3. VİTAMİNLER-----	34
2.3.1. Suda Çözünen Vitaminler-----	34
2.3.1.1. Tiamin (B ₁ Vitamini)-----	34
2.3.1.2. Riboflavin (B ₂ Vitamini)-----	35
2.3.1.3. Niyasin (PP Faktörü)-----	35
2.3.1.4. Pridoksin (B ₆ Vitamini)-----	35
2.3.1.5. Biotin (B ₇ Vitamini)-----	36
2.3.1.6. Pantetonik Asit(B ₅ Vitamini)-----	36
2.3.1.7. Folik Asit (B ₉ Vitamini)-----	36

2.3.1.8. Siyankobalamin (B ₁₂ Vitamini)	37
2.3.1.9. C Vitamini (Askorbik Asit)	37
2.3.2. Yağda Çözünen Vitaminler	39
2.3.2.1. A Vitaminleri	39
2.3.2.2. D Vitaminleri	41
2.3.2.4. E Vitaminleri (Tokoferoller)	41
2.3.2.4. K Vitaminleri	44
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. MATERYAL	45
3.1.1. Kimyasal Malzemeler, Organik Çözücüler ve Yardımcı Aletler	45
3.1.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı	45
3.1.3. Deney Hayvanlarının Beslenmesi	46
3.2. YÖNTEMLER	46
3.2.1. Doku Örneklerinin Alınması	47
3.2.2. Lipitlerin Ekstrasyonu	47
3.2.3. Biyolojik Örneklerinin Lipit Bileşimi İçindeki Kolesterol Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi	48
3.2.4. Biyolojik Örneklerdeki ADEK Vitaminleri Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi	48
3.2.5. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması	49
3.2.6. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi	49
3.2.7. İstatistikî Analizler	50
4. BULGULAR	51
4.1. Karaciğer Dokusunun Yağ Asidi Değerleri (%)	51
4.2. Kalp Dokusunun Yağ Asidi Değerleri (%)	53

4.3. Karaciğer Dokusundaki ADEK Vitaminleri İle Kolesterol Miktarlarının Değişimi -----	55
4.4. Kalp Dokusundaki ADEK Vitaminleri İle Kolesterol Miktarlarının Değişimi -----	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ -----	64
KAYNAKLAR -----	70
ÖZGEÇMİŞ -----	81

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bazı Önemli Yağ Asitleri -----	16
Tablo 2. Deney Hayvanlarına Verilen Yem Bileşimi-----	46
Tablo 3. Karaciğer Dokusunun Yağ Asidi Bileşimi -----	52
Tablo 4. Kalp Dokusunun Yağ Asidi Bileşimi-----	54
Tablo 5. Karaciğerdeki Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi -----	55
Tablo 6. Kalp Dokusundaki Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi ----	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ampisilin'in Formülü -----	6
Şekil 2. Bir Yağ Asidinin Genel Formülü -----	12
Şekil 3. Doymuş Yağ Asidi Zinciri -----	14
Şekil 4. Doymamış Yağ Asidi Zinciri -----	14
Şekil 5. Ergosterol'ün Formülü -----	18
Şekil 6. β -Sitosterol'ün Formülü -----	18
Şekil 7. Kolesterolün Moleküler Yapısı -----	20
Şekil 8. Yağ asidlerinin β -Oksidasyon Reaksiyon Basamakları -----	23
Şekil 9. Asetil – KoA' nın Malonil – KoA' ya Dönüşümü -----	27
Şekil 10. Memelilerde Esansiyel Olmayan Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları -----	28
Şekil 11. Memelilerde Esansiyel Olan Yağ Asitlerinin Metabolik Yolları -----	29
Şekil 12. Stearoil – KoA Desaturaz Enziminin Lipit Sentezindeki Rolü -----	30
Şekil 13. Askorbik Asitin Yapısı -----	38
Şekil 14. α - Tokaferol'ün Formülü -----	43
Şekil 15. Karaciğer Kontrol Grubu Yağ Asidi Metil Esterine Ait GC Kromatogramı -----	57
Şekil 16. Karaciğer Ampisilin Grubu Yağ Asidi Metil Esterine Ait GC Kromatogramı -----	57
Şekil 17. Kalp Kontrol Grubu Yağ Asidi Metil Esterine Ait GC Kromatogramı -----	58

Şekil 18.	Kalp Ampisilin Grubu Yağ Asidi	
	Metil Esterine Ait GC Kromatogramı -----	58
Şekil 19.	Karaciğer Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve	
	Kolesterole Ait HPLC Kromatogramı-----	59
Şekil 20.	Kalp Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve	
	Kolesterole Ait HPLC Kromatogramı-----	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
CAT	: Katalaz
Co-A	: Koenzim A
DHA	: Dokosaheksaenoik Asit
GC	: Gaz Kromatografi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
H ₂ SO ₄	: Sülfürük Asit
HIP	: Hekzan İzopropanol
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
İV	: İntravenöz
İM	: İntramusküler
KBrO ₃	: Potasyum Bromat
KCl	: Potasyum Klorür
KHCO ₃	: Potasyum Hidrojen Karbonat
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MUFA	: Tekli Doymamış Yağ Asidi
NADH	: Nikotin Amid Adenin Dinükleotid
NaCl	: Sodyum Klorür
Na ₂ SO ₄	: Sodyum Sülfat
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asidi
SPF	: Süpernatant Protein Faktör
TAP	: α-Tokoferol Bağlayıcı Protein
TSH	: Troid Uyarıcı Hormon
UV	: Ultraviyole

1. GİRİŞ

Beta-laktam antibiyotik grubundan olan penisilin güçlü bakterisit etkileri yanında zehirlilikleri nispeten düşük olan ve sık kullanılan doğal veya yarı-sentetik antibiyotiklerdir. Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda ampisilin gibi etki eden çok sayıda penisilin, ilaçların aktif maddesi olarak tesir etmektedir [1].

Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonlarda ve ameliyat sonrası aşamalarda yaygın olarak kullanılmakta ve antibiyotik kullanımının bazı dokularda lipit metabolizmasına etki gösterdiği belirtilmektedir. Antibiyotik kullanımının bazı durumlarda bakteriyel endotoksik durumu ortadan kaldırarak karaciğer dokusunda lipit birikmesini engellediği de belirtilmektedir [2].

Damar sertliği; kolesterol ve lipit gibi maddelerin atar damar çeperlerinde yağlı sarı bir birikim oluşturmasıdır. Yağ benzeri yapıdaki arteroskleroz plak, damar iç yüzeyini kaplayarak kan akımını azaltmaktadır [3].

Yağ asitleri bütün hayvansal dokularda lipit metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin özellikle kalp dokusunda kasılma mekanizmasında ve oksijen tüketiminde etkin rol aldığı belirtilmektedir. Yağ asitleri depolandıkları yağ dokusundan, kullanım yerleri olan karaciğer ve kas dokusuna serbest yağ asitleri şeklinde taşınırlar. Yağ asitlerinden uzun zincirli doymamış yağ asitleri (PUFAs) kalp damarlarının tıkanmasına iyileştirici etki gösterdiği belirtilmiştir [4, 5].

Yapılan bu tezde, belirli dozda antibiyotik kullanımının sıçanlara ait kalp ve karaciğerde bulunan yağ asidi ve lipofilik vitaminleri değerlerine ne gibi bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Daha önceleri yapılan birçok çalışmada antibiyotiklerin bakteri hücre membranına veya hücre içi metabolik olaylara olan etkileri saptanmıştır. Benzer şekilde antibiyotik kullanımının canlıda olan metabolik etkileri de araştırma konusu olmuştur. Ancak, antibiyotiklerin sıçanların kalp ve karaciğer dokularındaki yağ asitlerine olan etkisini konu alan deneylerin azlığı, çalışmamızın önemini artırmaktadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Bu bölümde yapılan çalışmalarla ilgili olan teorik bilgilere yer verilmiştir.

2.1. ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler, bakteri, mantar gibi canlı mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen veya sentezle hazırlanan, düşük yoğunlukta bile bakterilerin gelişmesini etkileyen ya da onları öldüren maddelerdir [1, 6].

Antibiyotik ismi 1945 yılında ilk kez Waksman tarafından kullanılmış olmasına karşın antibiyotiklerin kullanımı eski çağlara kadar uzamaktadır. 2500 yıl önce Çin'de ayakta oluşan yaraların iyileştirilmesinde özellikle küflendirilmiş ayakkabıların giydirilmesi ya da küflendirilmiş soya fasulyelerinin kullanılması aslında iyileşmeyi küflerden açığa çıkan antibiyotiklerin sağladığını açıkça göstermektedir. Antibiyotikler, etki spektrumlarına göre ise dar ve geniş spektrumlu antibiyotikler olarak da sınıflandırılırlar. Antibiyotikler modern tıbbın önemli tedavi araçlarından birini oluştururken, sürekli yeni ilaçların kullanım alanına girmesi de uygun ilacın seçilmesini giderek zorlaştırmaktadır [7, 8].

Mikroorganizmaların sağaltımında yararlanılabilecek bir klinik potansiyele sahip olabileceklerini gözlemlerine dayanarak ilk kez düşünen Pasteur ve Joubert olmuştur. Havadaki bakterilerle kirlenmiş insan idrarında üreyemeyen şarbon basillerinin steril idrarda kolayca üreyebildiklerini gözlemleyen araştırmacılar, patojen olmayan bakterilerle karşılaştırılarak deney hayvanlarına bulaştırılan patojen şarbon basillerinin, enfeksiyona yol açmadıklarını da göstermişlerdir. Gözlemlerini, deneylerini ve sonuçlarını 1877 yılında yayınlayan Pasteur ve Joubert, enfeksiyonların antibiyotik maddelerle sağaltımı alanındaki ilk umut ışıklarını oluşturmuşlardır. Antibiyotiklerle ilgili olarak 1881 yılında Tyndal tarafından yapılan bir çalışmada Tyndal, bakteriyel üreme sonucu bulanıklığı artan bir kültür ortamına küfün kontamine olduğu durumda bakteriyel bulanıklığın yok olduğunu gözlemiş ve rapor etmiştir [9, 10].

1929 yılında Alexander Fleming ise *Staphylococcus aureus* kültürüne tesadüfen kontamine olan *Penicillium notatum* küfünün bakteri kolonilerini tahrip ettiğini gözlemiştir. A. Fleming ve arkadaşları bu çalışmayı genişleterek yüksek oranda antibiyotik elde etmeyi başarmışlardır. Paul Ehrlich çeçe sineği ile bulaşan uyku hastalığına çare ararken kemoterapinin temelini atmış, 1935'de Domagk'ın sülfonamidleri kullanılmasıyla bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır [11, 12].

Antibiyotikler sadece bakterilere karşı değil aynı zamanda funguslara, virüslere, parazitlere karşı da kullanılmaktadır. Bütün bakterilerde yavaş gelişme, hızlı gelişme ve dinlenme dönemlerinden oluşan üç çoğalma devresi vardır. Antibiyotikler bakterilerin yavaş ve hızlı gelişme dönemlerinde etki gösterirler. Bu etkileşim ya bakterilerin öldürülmesi (bakterisid etki) veya bakterilerin gelişimi ve üremesinin durdurulması (bakteriostatik etki) şeklinde olur [13, 14].

2.1.1. Beta Laktam Antibiyotikler

Molekülünün anti bakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında β -laktam halkası içeren antibiyotiklere β -laktam antibiyotikler adı verilir. Tüm beta-laktam antibiyotikler bakterilerde hücre duvar sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) transpeptidaz aktivitesini bloke ederek peptidoglikan sentezini engellemek suretiyle etki ederler. Sonuçta, hücre duvar sentezi yapılamayan bakteri lizise uğrar ve ölür. Beta-laktam antibiyotikler bakterisidal etkilidirler ve bu etkileri yavaştır [15].

Beta-laktam grubu antibiyotikler, günümüzde en yaygın kullanılan ve "beta-laktam" halkası olarak adlandırılan ortak kimyasal molekülleri ile diğer antibiyotiklerden ayırdedilen antibiyotik grubudur. İlk olarak 1928 yılında besiyerine rastgele düşen *Penicillium notatum* türü mantarın çevresinde staphylococcus türü bakterilerin üreyememesi nedeniyle dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu 1949 yılında penisilin G geliştirilerek klinik kullanıma sunulmuştur. Sonraki yıllarda geliştirilen yeni beta-laktam grubu antibiyotiklerin tümü, ortak molekül olan beta laktam halkasına bağlı aminoasitler üzerinde yapılan çeşitli modifikasyonlar sonucunda şekillendirilmiştir [16].

Beta-laktam antibiyotikler yan etkilerinin azlığı ve bakterisit olmaları nedeniyle günümüzde en sık kullanılan antibiyotik grubudur. Bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan (müreïn) tabakası mikroorganizmanın yapısını ve bütünlüğünü sağlar. Beta-laktam antibiyotikler alkali pH da daha iyi emilir [16, 17].

Beta laktam grubu antibiyotikler başlıca, penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktamaz inhibitörleri olmak üzere 5 grupta toplanırlar [18, 19].

Penisilinler, güçlü bakterisit etkileri yanında toksisiteleri nispeten düşük olan ve sık kullanılan doğal ve yarı sentetik tıp alanında kullanılan en eski antibiyotiklerdir. Bakterisit aktiviteye sahip olmaları, tüm vücuda dağılım gösteren iyi bir farmakokinetik özellikleri, toksisitelerinin az olması, ucuz olması ve duyarlı olan bakteriyel enfeksiyonlarda etkin sonuçlar oluşturması gibi özelliklerinden ötürü pek çok enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Beta-laktam antibiyotik grubundan olan penisilin güçlü bakterisit etkileri yanında zehirlilikleri nispeten düşük olan ve sık kullanılan doğal veya yarı-sentetik antibiyotiklerdir. İlk bulunan ve kısa aralıklarla yeni türevlerinin tıbbi kullanışa sunulması nedeniyle halen en çok kullanılan gösteren antibiyotik grubunu oluştururlar [20, 21].

Günümüzde ana molekül üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ampisilin, amoksisilin, karbenisilin gibi etki spektrumları geniş çok sayıda yarı-sentetik penisilinler kullanıma sokulmuştur. 1928 yılında Alexander Fleming ilacı bulduğunda, birçok hasta için ilaç, yeni bir umut anlamına geliyordu. Kireç kaymağı, arsenik, kinin, iyot gibi bir takım maddelerin mikropları öldürdüğü biliniyordu, fakat bu maddeler yanlış kullanıldığında veya yüksek dozda kullanıldığında hastaları zehirleyerek zarar verebiliyordu. Oysa penisilin normal dozlarda kullanıldığında zehirli değildir ve bu antibiyotiğe direnç gösterebilen bazı bakteri türleri dışında, birçok bakteri türü üzerinde etkilidir.

Fleming, vücut dokusuna zarar vermeden, mikropları öldürme gücüne sahip antibiyotik grubu ilaçların ilk örneği bulmuş oldu. Mikroskopla bakıldığında çok küçük boya fırçalarını andıran bu canlıların oluşturduğu topluluğa, fırça anlamına gelen latince penicella kelimesinden türeyen isim verilmiştir [22, 23].

Bu grup antibiyotikler hayvan hücrelerinde hücre duvarı bulunmadığı için bu anlamda olumsuz etki göstermezler. Etkilerini başlangıçta yani mikroorganizma üremesinin ilk evrelerinde iken yaparlar ve mikroorganizmanın hücre duvarının kurulmasını engelleyerek mikroorganizma üzerine etkili olurlar. Penisilinler, tabii ve sentetik penisilinler olmak üzere 2 grupta incelenir. Sentetik penisilinlerde, aminopenisilinler (ampisilin), karboksipenisilinler (karbenisilin) ve penisilinaz dayanıklı penisilinler (metisilin) olarak 3 grupta incelenirler [24, 25].

2.1.1.1. Ampisilin

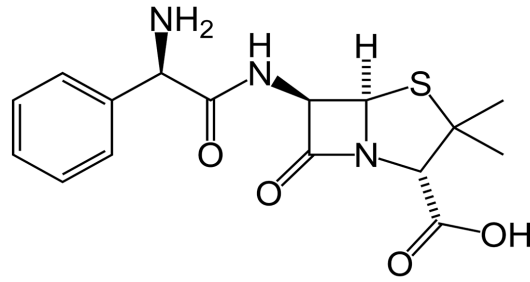
Penisilin grubu yarı sentetik bir antibiyotiktir. Ampisilin vücut içerisindeki bakterilerle savaşır. Geniş spektrumlu antibiyotik olarak bilinirler. Aminopenisilinler grubunda yer alan ampisilin ve amoksisilin oral ve parenteral, bakampisilin ise yalnızca oral olarak kullanılabilen bir aminopenisilindir [26].

1939 yılında Oxford Üniversitesi William Dunn Patoloji Okulu'ndan H. W. Florey başkanlığındaki araştırma grubu, penisilin konusuna yeniden dönmüş ve deneysel çalışmaları başlatmıştır. Chain ve Abraham'ın da dahil olduğu bu grup penisilin deneysel stafilokok enfeksiyonlarında başarılı olduğunu 1940 yılında göstermiş ve 1941 yılında karışık stafilokok + streptokok enfeksiyonu nedeniyle ölmek üzere olan bir hastada etkinliğini göstermiştir [27].

Bağırsaklardan emilebilmesi, çeşitli mikrop cinslerine etkili olabilmesi ve yan etkilerinin az olması nedeni ile çok kullanılan bir penisilindir. Bazı kimselerde mide, barsak bozukluğu, deri döküntüsü, ateş v.b. yapabilir ampisilin sodyum tuzu kalçadan veya damardan verilebilir. Bütün antibiyotikler gibi ancak gerektiğinde doktorun izniyle ve yeterli dozda alınan ampisilin, alfasilin, binotal, ampisina, pentrexyl v.b. isimler altında satılan birçok preparatları bulunmaktadır [25, 27].

2.1.1.2. Ampisilin kimyasal yapısı

Bazı mantarların salgı maddesi olarak bilinen penisilin kimya yapısı 1959'da Batchelor tarafından bulununca artık sentetik olarak birçok penisilin türleri yapılmaya başlanmıştır (Şekil 1). Alfa amino benzil penisilin yani kısa adı ile ampisilin gram (+) ve (-) birçok mikroba etkili, ağızdan verilebilen bir antibiyotiktir. Bağırsaklardan emilebilmesi, çeşitli mikrop cinslerine etkili olabilmesi ve yan tesirlerinin az olması nedeni ile çok kullanılan bir penisilindir [25, 29].



Şekil 1. Ampisilin'in formülü [30].

2.1.1.3. Ampisilin etki mekanizması

Ampisilin biyoyararlanımı çok düşüktür. Ampisilin oral alımdan sonra %30 emilir ve gıdalarla emilimi azalır. Ampisilin vücuda dağılımı iyidir. Yeterli teröpatik konsantrasyonda asit, plevral, sinoviyal sıvılara ulaşır, ancak inflamasyon olmadıkça BOS'a (beyin omirilik sıvısı) geçişi zayıftır [30].

Ampisilin, vücut doku ve sıvılarının çoğuna kolaylıkla yayılır. Beyin ve beyin-omirilik sıvısına geçebilmesi ancak meninksler iltihaplı olduğunda mümkündür. Ampisilin büyük oranda değişmeden böbreklerden atıldığı için idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Safraya geçer ve safrada serum konsantrasyonundan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Proteine bağlanma oranı düşük olup yaklaşık %20 kadardır [31]. Ampisilin 500 mg oral alımından 2 saat sonra serum pik konsantrasyonu 2-6 mg/l arasındadır. Aynı doz i.m.(intramusküler) verildiğinde serum pik konsantrasyonu 7-14 mg/l, i.v. (intravasküler) verildiğinde ise 1 saat sonra 12-29 mg/l'ye ulaşmaktadır [31, 32].

2.2. LİPİTLER

Suda çözünmeyen fakat eter, benzen, kloroform gibi organik çözücülerde çözünen biyokimyasal maddelere 'lipit' denir. Besinde ve vücutta birçok kimyasal bileşikler lipitler olarak sınıflandırılır. Bunların arasında trigliseritler olarak bilinen nötral yağ, fosfolipitler, kolesterol ve daha az önemli diğer bileşikler bulunur.

Kimyasal olarak trigliseritler ve fosfolipitlerin temel lipit yapıları basit olarak uzun-zincirli hidrokarbonlu organik asitler olan yağ asitlerdir. Kolesterol yağ asidi içermediği halde yağ asidi moleküllerinin yıkım ürünlerinden sentezlendiği için diğer lipitlerin birçok fiziksel ve kimyasal özelliklerini taşımaktadır [33, 34].

Trigliseritler, vücutta çeşitli metabolik süreçlere enerji sağlamak için kullanılır. Bununla birlikte bazı lipitler özellikle kolesterol, fosfolipitler ve az miktarda trigliseritler vücudun tüm hücrelerinin zarlarını oluşturmak ve vücudun diğer hücre fonksiyonlarını yerine getirmek amacı ile kullanılmaktadır [35].

Kısa zincirli yağ asitleri dışında, besinlerdeki yağların hemen hepsi, bağırsaklardan lenfaya absorbe olmaktadır. Sindirim sırasında trigliseritlerin çoğu monogliserit ve yağ asitlerine parçalanır. Daha sonra bağırsak epitelyum hücrelerinden geçerken tekrar yeni trigliserit moleküllerine sentezlenirler. Bunlar bir araya gelerek lenfaya şilomikron adı verilen küçük damlacıklar halinde geçerler. İnce bağırsaktan emilen kolesterol ve fosfolipitlerin çoğu şilomikronlara daha sonrada venöz dolaşıma girerler [36].

Lipitler, biyolojik kaynaklı organik bileşiklerdir. Lipitlerin yapılarında C, H, O bulunur; ayrıca N, P, S gibi elementler de bazı lipitlerin yapısına girerler; O miktarı, C ve H atomlarına oranla daha azdır. Lipitler, yağ asitlerinin esterleridirler ya da esterleşebilen bileşiklerdir; temel yapı taşları yağ asitleridir [37].

Lipitler, kloroform, eter, benzen, sıcak alkol, aseton gibi organik çözücülerde çözünebilirler; buldukları bitkisel ya da hayvansal dokulardan bu çözücülerle ekstrakte edilebilirler. Lipitlerin enerji değerleri yüksektir; ancak yanma için karbonhidrat ve proteinlerden daha fazla oksijene gereksinim gösterirler [38].

Lipitlerin, insan organizmasında, depo ve yapısal fonksiyonu önemlidir. Trigliseritler, enerji yedeğini oluşturmak üzere depolanırlar ve depo lipitler olarak bilinirler. Membranların ve steroid hormonların, vitamin D gibi bazı önemli maddelerin yapısını oluşturan fosfolipitler, glikolipitler ve kolesterol, yapısal lipitler olarak bilinirler. Lipitlerin, yapılarında yer alan yağ asitlerine göre, membranlarda yapı taşı görevi yapmak, A, D ve E vitaminlerinin molekül yapılarını oluşturmak, metabolizma için gerekli hücresel yakıt maddesi olarak depo edilmek, metabolizma için gerekli yakıtın taşınabilir şekli olmak gibi çok önemli fonksiyonları vardır. [37,38].

Lipitlerin büyük kısmı organizmaya dışarıdan alınır, bir kısım lipitler ise doğrudan doğruya organizmada yapılırlar. Esansiyel yağ asitleri gibi bazı önemli lipitlerin mutlaka bu yağ asitlerini içeren gıdalarla birlikte dışarıdan alınması gereklidir. Ortak ve belirleyici özellikleri suda çözünmemek olan biyolojik lipitler farklı bir kimyasal bileşik grubudur. Lipitlerin biyolojik işlevleri kendi kimyaları kadar çeşitlidir. Yağlar birçok organizmada başlıca depo enerji şeklidir [38,39].

2.2.1. Lipitlerin Sınıflandırılması

Lipitleri birçok şekilde sınıflandırmak mümkündür. Bloor adlı araştırmacıya göre lipitler, dört gruba ayrılmaktadır [38].

2.2.1.1. Basit lipitler

Yağ asitlerinin çeşitli alkollerle oluşturdukları esterlerdir.

Nötral yağlar : Yağ asitlerinin gliserol (gliserin) ile oluşturdukları esterlerdir; trigliseritler veya triaçilgliseroller diye de adlandırılırlar.

Mumlar : Yağ asitlerinin gliserolden daha büyük moleküllü alkollerle oluşturdukları esterlerdir [38].

Kolesterol esterleri : Yağ asitlerinin kolesterol ile oluşturdukları esterlerdir.

Vitamin A esterleri : Yağ asitlerinin vitamin A ile oluşturdukları esterlerdir.

Vitamin D esterleri : Yağ asitlerinin vitamin D ile oluşturdukları esterlerdir.

2.2.1.2.Bileşik Lipitler

Yağ asitleri ve alkole ek olarak başka gruplar içeren lipitlerdir [40].

Fosfolipitler : Bir fosforik asit içeren bileşik lipitlerdir.

Sfingolipitler : Gliserol içermeyen, yağ asidi ve uzun zincirli bir amino alkol olan sfingozin içeren bileşik lipitlerdir. Sfingolipitlerin fosfat içerenleri, sfingomyelinlerdir; fosfat içermeyip karbonhidrat içerenleri glikolipitler olarak bilinirler.

Lipoproteinler : Trigliserit, kolesterol ve fosfolipitlerin değişik oranlarda protein ile birleşimi sonucu oluşan moleküler agregatlarıdır; suda çözünürler, organik çözücülerde çözünmezler [38].

Proteolipitler : Lipitlerin proteinlerle oluşturdukları komplekslerdir; suda çözünmezler, organik çözücülerde çözünürler; özellikle beyin ve sinir sisteminde bulunurlar [37,38].

2.2.1.3. Lipit türevleri

Basit veya bileşik lipitlerin hidrolizi sonucu oluşan ve lipit özelliği gösteren maddelerdir [40].

Yağ asitleri: Yağ asitleri yağların sabunlaşması ile elde edilen asitlerdir.

Monoaçil ve diaçil gliseroller: Trigliseridlerin hidrolizi sonucu oluşurlar.

Alkoller : Karbon atomuna doğrudan doğruya -OH grubunun bağlı olduğu organik bileşiklere verilen genel addır. Gliserol ve sfingozin, bileşik lipidlerin yapısında en sık bulunan alkollerdir.

Yağ aldehitleri: Yağ asitlerinin indirgenmesiyle oluşan bileşiklerdir.

Keton cisimleri: Keton cisimleri, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun normal son ürünleri olan asetoasetik asit, β -hidroksibutirik asit ve asetondur. Keton cisimleri, bazı metabolizma bozukluklarında kanda artar ve idrarda saptanırlar [40].

2.2.1.4. Lipitlerle ilgili diğer maddeler

İzoprenoidler : Karotenoidler ve steroidler, önemli izoprenoid lipidlerdir.

Vitamin E : E vitamini (alfa-tokoferol) antioksidan olup yağda çözünen bir vitamindir.

Vitamin K : K vitamini (naftokinonlar) yağda çözünen bir vitamindir [38].

2.2.2. Lipitlerin Metabolizması

Lipitler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen hidrofobik organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Lipitler organizmanın depo enerji kaynağını oluşturur. Deri altı yağ dokusu ve bazı organların çevresinde ısı yalıtım görevi vardır. Myelinli sinirlerdeki polar olmayan lipitler elektriksel yalıtım ve depolarizasyon dalgalarının iletiminden sorumludur [38,40].

Yağ ve protein bileşiminden oluşan lipoproteinler ise hücre ve sitozoldeki organellerin membranlarını oluşturarak yapısal bütünlüğü sağlar, ayrıca plazmada lipitleri taşıma görevi vardır. Lipitler steroid hormonlar ve safra asitlerinin sentezinde gerekli ana maddelerdir. Prostaglandinler ve fosfatidilinositol gibi hücre içi ve hücreler arası ikincil haberci görevi yapan maddeler de lipitlerden sentezlenir.

İnsan plazmasında bulunan başlıca lipitler, trigliseritler, fosfolipitler ve kolesterol esterleridir. Bu moleküllerin hepsi de, uzun zincirli yağ asitlerinin esterleridir [38,40]. Lipitler insan organizmasına başlıca triaçilgliserol (nötral yağ) şeklinde dâhil olurlar. Kolesterol ve diğer lipitler de kısmen besin maddeleri ile

alınırlar. Lipitler ağızda emilmezler, midede mevcut pH derecesi mide lipazının etkisi için uygun değildir. İnce bağırsaklarda lipitler, safra asitleri, pankreas lipazı ve diğer ilgili enzimlerin etkisi ile gliserol, mono ve diaçilgliseroller ve yağ asitlerine parçalanmak suretiyle emilirler. Bir hidrolaz (esteraz) olan "lipaz" enzimi etkisi ile triaçilgliseroller, yağ asitleri ve gliserole parçalanırlar [38].

Kimyasal olarak trigliseritler ve fosfolipitlerin temel lipit yapıları basit olarak uzun-zincirli hidrokarbonlu organik asitler olan yağ asitlerdir. Kolesterol yağ asidi içermediği halde yağ asidi moleküllerinin yıkım ürünlerinden sentezlendiği için diğer lipitlerin birçok fiziksel ve kimyasal özelliklerini taşımaktadır.

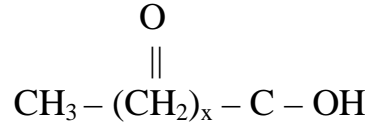
Trigliseritler vücutta başlıca çeşitli metabolik süreçlere enerji sağlamak için kullanılır. Bununla birlikte bazı lipitler özellikle kolesterol, fosfolipitler ve az miktarda trigliseritler vücudun tüm hücrelerinin zarlarını oluşturmak ve vücudun diğer hücrel fonksiyonlarını yerine getirmek amacı ile kullanılmaktadır [37, 38].

2.2.3. Plazma Lipitleri

Plazma lipitleri; sindirilen yağların intestinal emiliminden, yağ depolarından mobilizasyonla ya da sentezlenme olayları sonucu oluşur. Başlıca plazma lipitleri kolesterol, kolesterol esterleri, trigliseritler ve fosfolipitlerdir. Bunlardan en yaygın olarak ölçülenler, total kolesterol olarak bildirilen kolesterol ve kolesterol esterleridir [40].

2.2.3.1. Serbest yağ asitleri

İnsanoğlunun beslenme alışkanlıkları zamanla köklü değişikliklere uğramıştır. Yapılan araştırmalar, insanların beslenme alışkanlıkları ile karşılaştıkları hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle günümüzde, özellikle gelişmiş ülkelerde, sağlıklı yaşam sürmek isteyen insanlar beslenmelerine özen göstermektedir. Yağ asitlerini genel formülleri $CH_3 (CH_2)_n COOH$ olarak gösterilir (Şekil 2).



{ Alifatik Zincir } { Karboksil Grubu }

Şekil 2. Bir yağ asidinin genel formülü [39].

Karbonhidrat, protein ve yağlar yaşayan organizmanın varlığını sürdürebilmesi için en önemli yapı taşı ve enerji kaynaklarıdır. Yağlar, insan ve hayvan diyetlerinde önemli yer tutan temel bileşendir; birim ağırlıkta en yüksek enerjiyi verir ve enerji depolamak için çok uygundur. Yağların fiziksel ve kimyasal özelliklerini içerdikleri yağ asitlerinin kompozisyonu belirlemektedir [39]. Doğada kırktan fazla yağ asidi vardır. Yağ asitleri çift bağ içerip içermemelerine göre doymuş ve doymamış yağ asidi, insan vücudunda sentezlenip sentezlenememesine göre de elzem (esansiyel-temel) ve elzem olmayan yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır [40].

Yağ asitleri genellikle kısa sembollerle ifade edilmektedir. Bu sembollerde yağ asitlerinin ihtiva ettiği karbon sayısı belirtilir ve ihtiva ettiği çift bağın sayısı ve konfigürasyonu ifade edilir. Örneğin onaltı karbona sahip palmitik asit, 16:0 şeklinde gösterilir. Onsekiz karbon atomuna sahip oleik asit ise 18:1 Δ^9 şeklinde ifade edilir. Semboldeki birinci rakam yağ asitinde bulunan karbon sayısını ikinci rakam ise bir çift bağ olduğunu ve bu bağın 9 ile 10'uncu karbon atomu arasında bulunduğunu ve cis konfigürasyonunda olduğunu ifade etmektedir [40].

Eğer çift bağ trans konfigürasyonunda ise bu ayrıca gösterilmektedir. Elaidik asit 18 karbonlu ve trans pozisyonunda bir çift bağ ihtiva eden bir yağ asitidir ve elaidik asit 18:1 Δ^9 trans şeklinde ifade edilmektedir. Yüksek organizasyonlu bitki ve hayvanlarda bulunan yağ asitlerine ait bazı genellemeler yapmak mümkündür. En sık rastlanan yağ asitleri çift karbonlu olup 14 ile 22 karbon atomuna sahip olanlardır. Bunların içinde çoğunluğu ise 16 ve 18 karbonlu yağ asitleri almaktadır.

Doymuş yağ asitleri içinde en genel olanları ise 16 karbonlu (C16) palmitik asit ve 18 karbonlu (C18) stearik asit ve de yine 18 karbonlu olan ve doymamış yağ asitlerinin bir üyesi olan oleik asittir. Özellikle yüksek organizasyonlu bitkilerde ve

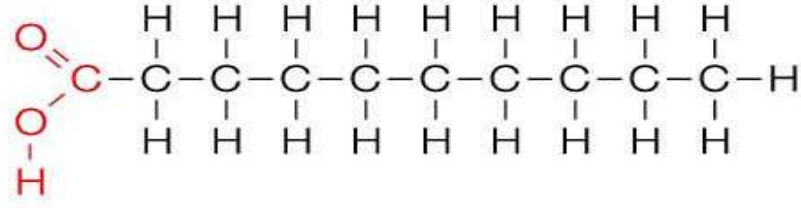
düşük sıcaklıklarda yaşayan hayvanlarda, doymamış yağ asitlerinin miktarı doymuş yağ asitlerine oranla daha fazladır.

Yüksek organizasyonlu canlılarda rastlanan monoansature (monoenoik) yağ asitlerinin çift bağı genellikle 9 ve 10 nolu karbonlar arasında yer almaktadır. Poliansature (polienoik) yağ asitlerindeki çift bağlardan birisi yine 9 ve 10 nolu karbonlar arasında yer almakta diğerleri ise 9 ve 10 nolu karbonlar ile metil ucu arasında yer almaktadır. Doymamış yağ asitlerinin pek çoğunda çift bağlar en azından bir metilen grubu ile birbirinden ayrılmaktadır [40].

Lipitleri meydana getiren öğelerden gliserol, bütün yağ bitkilerinde aynı, buna karşılık yağı oluşturan diğer unsur olan yağ asitleri her bir yağ bitkisinde değişik bir kompozisyonda bulunmaktadır. İçerdikleri yağ asitleri kompozisyonu yağın kullanım alanlarını belirlemektedir. Yağ asidi, yapısında karboksil grubu (-COOH) taşıyan düz bir hidrokarbon zinciri olup, yağın en önemli öğesidir. Yağlarda baskın yağ asitleri, çift karbon atomu sayılı ve bir karboksil grubu içeren yağ asitleridir [41, 42].

Serbest yağ asitlerinin dönüşümü çok hızlıdır ve dakikada plazmaya giren total kitlenin %20-40'i oksidasyon ve reesterifikasyonda kullanılır veya diğer yağ asitlerine dönüşür. Başlıca oksidasyon yerleri, dinlenme esnasında karaciğer ve kalp, egzersiz sırasında ise iskelet kasıdır ve oksitlenme oranı %20'den %60'a yükselir. Karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin çoğu reesterifikasyona uğrayarak trigliseritleri oluştursa da linoleik asit gibi bazı yağ asitleri fosfolipit yapımında da kullanılır [40, 43]. Yağ asitleri genelde düz zincir türevleri olup doymuş (saturated) ve doymamış (unsaturated) yağ asitleri olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılır.

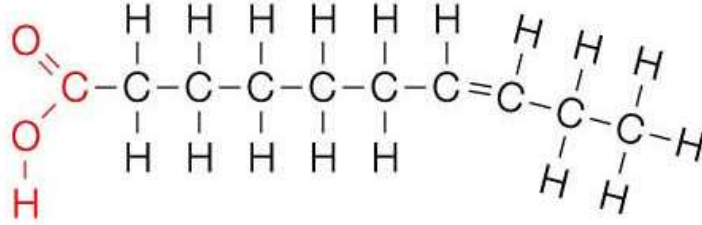
Karbon-karbon atomları arasında tek bir kovalent bağdan (-C-C-) oluşan ve oda sıcaklığında genelde katı olan yağ asitleri doymuş yağ asitleri olarak adlandırılır. Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymuş yağlar denir (Şekil 3). Doymuş yağ asitleri insan vücudunda sentez edilirler; hiç yağ yenilmese bile bu tip yağ asitleri karbonhidrat metabolizması ile oluşan moleküllerden sentez edilebilir. 2 C'ludan 24 C'luya kadar bulunabilir [40].



Şekil 3. Doymuş yağ asidi zincirinde C atomları [43]

Laurik asit (C12:0), miristik asit (C14:0), palmitik asit (C16:0), stearik asit (C18:0), araşidik asit (C20:0) ve behenik asit (C22:0) bitkisel yağlarda bulunan en önemli doymuş yağ asitleridir. Özellikle palmitik ve stearik asit bitkisel yağlarda bulunan en yaygın doymuş yağ asitleridir [44].

Doymamış yağ asitleri, karbon zinciri üzerinde çeşitli konumlarda, karbon-karbon arasında bir veya daha fazla kovalent çift bağ içeren yağ asitleri doymamış yağ asitleri olarak isimlendirilir (Şekil 4). Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymamış yağlar denir. Yapılarındaki çift bağlar nedeniyle, doymamış yağ asitleri doymuş yağ asitlerine göre daha reaktiftir. Bu reaktivite yağ asidi zincirindeki çift bağ sayısına göre artmaktadır [45].



Şekil 4. Doymamış yağ asidi zincirinde C atomları [43].

Hidrokarbon zinciri ya palmitik asit de olduğu gibi doymuştur veya oleik asitte olduğu gibi bir veya birden fazla çift bağ ihtiva etmektedir. Yağ asitleri ya ihtiva ettikleri karbon zinciri uzunluğu veya ihtiva ettikleri çift bağ sayısı ile birbirinden ayrılmaktadır [46, 47].

Yapılarında bir çift bağ içeren yağ asitleri tekli doymamış (MUFA, monounsaturated) yağ asitleri veya monoenoik yağ asitleri olarak isimlendirilir. Bu

grubun en önemli iki üyesi, palmitoleik asit (C16:1) ile oleik asittir (C18:1). Bunlardan palmitoleik asit daha çok deniz hayvanları yağları için karakteristik bir bileşen olduğu halde, oleik asit bugüne değin bilinen bütün doğal yağların yapısında yer almıştır [48]. Yapılarında, birden fazla çift bağ içeren yağ asitleri ise çoklu doymamış (PUFA, polyunsaturated) yağ asitleri olarak isimlendirilir. Linoleik (C18:2), linolenik (C18:3), araşidonik (C20:4) ve eikosapentaenoik (C22:5) asitler çoklu doymamış yağ asitlerinin en önemlileridir (Tablo 1).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin omega-3 ve omega-6 yağ asitleri olmak üzere iki ana grup vardır. Memelilerde doymuş ve tekli doymuş yağ asitleri sentezlenebilmesine karşılık, desatüraz tipi enzimler taşımadıklarından, n3 (omega 3) ve n6 (omega 6) çoklu doymamış yağ asitleri sentezlenememektedir. Dolayısıyla bu yağ asitlerinin besinler yoluyla alınması gerekmektedir. Bitkilerde ise, genel olarak, n6 tipi yağ asitleri (linoleik asit) sentezlenmektedir. Bu nedenle, sık tükettiğimiz mısır, zeytin, ayçiçek yağı gibi yemeklik bitkisel yağlarda temel bileşen olarak farklı oranlarda linoleik asit yer almaktadır [48].

Diğer taraftan, bazı bitkilerde n-6'nın yanı sıra alfa (α)-linolenik asit gibi n3 çoklu doymamış yağ asitleri de sentezlenebilmektedir. Özellikle koyu yeşil renkli sebzeler (ıspanak, brokoli, brüksel lahanası) ve bazı tohumlar (ceviz, soya, keten tohumu, hardal tohumu ve kanola) alfa-linolenik asit bakımından zengindir. Ancak bu bitkilerin yağ bileşimlerinde de yüksek oranda linoleik asit bulunmaktadır. Omega-6 yağ asitlerinden (en önemlisi omega-6 yağ asidi olan linoleik asittir) zengin bitkisel yağlar mısır özü, ayçiçeği, soya fasülyesi yağıdır.

Vücutta linoleik asit araşidonik aside metabolize olur, bir kısmı da γ (gamma) linoleik aside dönüştürülür. Linoleik asit vücutta serbest radikal oksidasyonuna yatkın olduğundan, diyetle alınan linoleik asit miktarı total kalorinin %10'unu geçmemelidir [49]. Omega-3 yağ asitlerinin en önemli yağ asidi alfa linoleik asittir. Alfa linolenik asit vücutta eikosapentaenoik aside (EPA) ve dokosaheksaenoik aside (DHA) metabolize olur. Eikozapentanoik asit ve dokosahegzanoik asit soğuk su balıklarında (somon, sardalya, uskumru, ton balığı vs.) bol miktarda bulunmaktadır. Balıklardaki bu yağ asidinin kaynağı beslendikleri deniz yosunlarıdır.

Omega-3 yağ asitleri trigliserid düzeyini düşürmekte ve yemek sonrası trigliserid artışını da engellemektedir. Bu etki LDL- ve VLDL yükseklığı gösteren kombine hiperlipidemilerin tedavisinde yararlı olmaktadır [48, 49].

Tablo 1. Bazı önemli yağ asitleri [49].

YAĞ ASİTLERİ		
<u>1. Doymuş yağ asitleri:</u>		
Asetik asit	2 karbonlu	CH ₃ .COOH
Propiyonik asit	3 "	CH ₃ .CH ₂ .COOH
Bütirik asit	4 "	CH ₃ .(CH ₂) ₂ .COOH
Kaproik asit	6 "	CH ₃ .(CH ₂) ₄ .COOH
Kaprilik asit	8 "	CH ₃ .(CH ₂) ₆ .COOH
Kaprik asit	10 "	CH ₃ .(CH ₂) ₈ .COOH
Laurik asit	12 "	CH ₃ .(CH ₂) ₁₀ .COOH
Miristik asit	14 "	CH ₃ .(CH ₂) ₁₂ .COOH
Palmitik asit	16 "	CH ₃ .(CH ₂) ₁₄ .COOH
Stearik asit	18 "	CH ₃ .(CH ₂) ₁₆ .COOH
Arahidik asit	20 "	CH ₃ .(CH ₂) ₁₈ .COOH
Behenik asit	22 "	CH ₃ .(CH ₂) ₂₀ .COOH
Lignoserik asit	24 "	CH ₃ .(CH ₂) ₂₂ .COOH
Serotik asit	26 "	CH ₃ .(CH ₂) ₂₄ .COOH
Montanik asit	28 "	CH ₃ .(CH ₂) ₂₆ .COOH
<u>2. Doymamış yağ asitleri</u>		
Palmitoleik asit	16 karbonlu	CH ₃ .(CH ₂) ₅ .CH = CH(CH ₂) ₇ .COOH
Oleik asit	18 "	CH ₃ .(CH ₂) ₇ .CH = CH(CH ₂) ₇ .COOH
Vaksenik asit	18 "	CH ₃ .(CH ₂) ₅ .CH = CH(CH ₂) ₉ .COOH
Linoleik asit (İki çift bağ)	18 "	CH ₃ .(CH ₂) ₄ .CH = CH.CH ₂ .CH = CH.(CH ₂) ₇ .COOH
Linolenik asit (Üç çift bağ)	18 "	CH ₃ .CH ₂ .CH = CH.CH ₂ .CH = CH.CH ₂ .CH = CH.(CH ₂) ₇ .COOH
Arahidonik asit (Dört çift bağ)	20 "	CH ₃ .CH ₂ .CH = CH.CH ₂ .CH = CH.CH ₂ .CH = CH.CH ₂ .CH = CH.(CH ₂) ₃ .COOH

2.2.3.2. Trigliseritler

Trigliseritler gliserolün yağ asidi esterleridir. Genellikle, iki veya üç değişik yağ asidi içerirler. Trigliserit sentezi, karaciğer ve yağ dokusunda gliserofosfat yolu

ile ince bağırsakta ise yağ absorpsiyonu sırasında monogliserit yolu ile meydana gelir. Diyet trigliseritleri, şilomikron şeklinde absorbe edildikten sonra intestinal lenf sistemi yolu ile sistemik dolaşıma girerler. Endojen yağ asitlerinden türeyen trigliseritler, ince bağırsaktan köken alırlarsa da asıl sentez yerleri karaciğerdir ve buradan kana VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler) olarak salgılanır. Şilomikron ve VLDL' deki trigliseritlerin yağ asidi içeriği, diyet trigliseritlerinin yağ asidi kompozisyonundan etkilenir [40, 50].

Trigliseritler koroner arter hastalığı oluşumunda risk faktörü olmakla beraber total kolesterol ve LDL-kolesterol yükseklikleri, şişmanlık ve hipertansiyon gibi bağımsız risk faktörlerinden biri veya birkaçı ile birlikte bulunduğu takdirde daha etkin olmaktadır. Genel olarak trigliseritlerin diğer lipitlere göre daha az aterosikleroza neden olduğu düşünülmektedir [38, 51].

2.2.3.3. Fosfolipitler

Fosfolipitler, fosfat içeren lipitlerdir. Plazmada bulunan başlıca fosfolipitler fosfatidilkolin (lesitin) ve sfingomiyelindir. Fosfolipitlerin başlıca sentez yeri karaciğerdir. Hücre membranının başlıca komponentlerinden biridir [40].

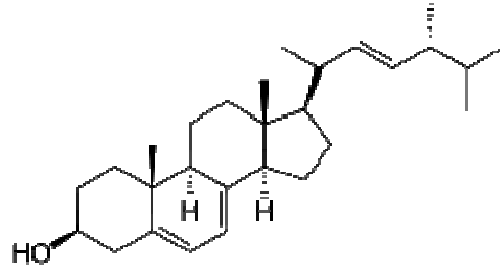
Kefalin, başta beyinde olmak üzere tüm vücut dokularında bulunur, özellikle sellüler membranların yapısında yer alır; trombosit agregasyonunu artırıcı etki gösterir. Sefalin, pıhtılaşmada rol oynar. Lesitin, alveoler sürfaktantın yapısına girerek inspirasyon ve ekspirasyonda yüzey gerilimini ayarlar; sonuçta alveollerin yırtılmalarını ve yapışmalarını önler. Plazmalojenler, beyinde, miyelinde, kalp ve iskelet kaslarında bulunurlar. Kalp fosfolipitlerinin yaklaşık yarısı plasmalojenlerden oluşmaktadır [52, 8].

2.2.3.4. Steroidler

Steroidler, hayvansal ve bitkisel dokularda çok yaygın olarak bulunan maddelerdir. Bunlar steroller (sterinler), safra asitleri, cinsiyet hormonları, adrenal korteks hormonları ve vitamin D grubu olmak üzere beş grup altında toplanırlar [53].

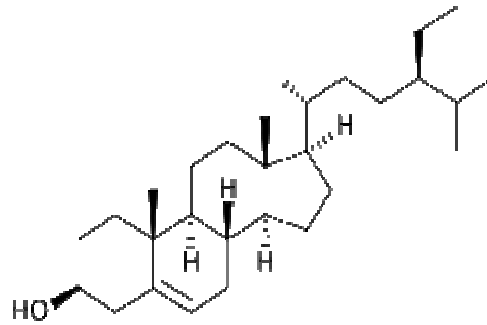
Steroller, üç numaralı karbondaki alkolik bir hidroksil grubu bulunan steroidlerdir; Zoosteroller (kolesterol, lanosterol), mukosteroller (ergosterol) ve fitosteroller (stigmasterol, sitosterol) olarak üç grup oluştururlar.

Mukosteroller, mantar ve mayalarda bulunan sterollerdir. Mukosterollerin en önemli üyesi, ergesteroldür (Şekil 5). Ergesterol UV ışık etkisinde kalırsa ergokalsiferole (vitamin D₂) dönüşür. Lanosterol, özellikle koyunların yünlerinde bol miktarda bulunan lipidlerden elde edilmektedir [53].



Şekil 5. Ergesterol'ün formülü [52].

Fitosteroller, bitkisel kaynaklı sterollerdir. Fitosterollerin en önemli üç üyesi, stigmasterol, sitosterol ve kampesteroldür. Stigmasterol, özellikle soya fasulyesinde bol miktarda bulunur; bu maddenin progesteron hormonuna çevrildiği laboratuvar deneyleriyle gösterilmiştir. Sitosterol, özellikle tahıl tanelerinde bol miktarda bulunmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6. β-sitosterol'ün formülü [52].

Safra asitleri, 24 karbonlu steroidlerdir; Safra asitleri, safra içindeki kolesterolün çökmesini önlerler [53].

2.2.3.5. Kolesterol

Kolesterol (kolesterin), yalnız insan ve hayvan organizmasında teşekkül eden ve bu canlıların dokularında bulunan, yağa benzer sarımtırak bir maddedir. Kolesterol'ün insan vücudunda önemli işlevleri vardır. Safranin yapımı, yağların emilimi ve sindirimi, cinsiyet ve adrenal hormonların yapımı bunlardan önde gelenlerdir [54].

Kolesterol kanda lipoproteinlerle taşınır. Başlıca plazma lipitler; kolesterol, kolesterol esterleri, trigliseritler ve fosfolipitlerdir. Dokulara ulaşmak için kanda, suda çözülebilen lipoprotein denilen proteinlere bağlı kompleksler olarak taşınırlar. Lipoproteinler içerdikleri proteinlerin yoğunluğuna göre gruplara ayrılırlar [54].

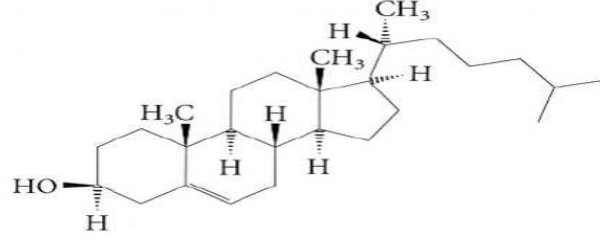
Kolesterol insanda hem serbest sterol hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur. Kolesterolün serbest formu, bütün hücre membranlarının komponenti olduğu gibi birçok dokuda da başlıca bulunuş şeklidir. Ancak, adrenal korteks, plazma ve ateromatöz plaklarda kolesterolün baskın biçimi ester formudur [55].

Kolesterol, insanlarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının insidansı ile yüksek kan kolesterol düzeyi arasındaki kuvvetli ilişki nedeniyle en çok sözü edilen lipittir. Serum kolesterol düzeylerinin yüksekliği ile ateroskleroz arasındaki ilişki, bu hastalığın önlenmesinde veya kontrol altına alınmasında serum kolesterol düzeylerinin kontrolünün faydalı olabileceğini göstermiştir.

Sağlıklı erişkin bir şahsın açlık serum total kolesterol düzeyi, kardiyovasküler risk oluşturmaması için, %200 mg'ın altında olmalıdır. Kolesterolün birçok membran yapısındaki ve steroid hormonlar ile safra asitlerinin prekürsörü olarak rolü de önemlidir [56].

Kolesterol, hayvansal kökenli bir steroiddir; ilk kez 1775 yılında insan safra taşından izole edilmiştir; insan safrasında bol miktarda bulunur. Kolesterol, lipit

sınıfının büyük bir alt grubunu oluşturan steroidlerin bir üyesidir; molekül yapısı, steroid yapıda ortak özellik olan bir steran halkası içerir (Şekil 7).



Şekil 7. Kolesterol'ün moleküler yapısı [43].

Kolesterol yağlarda çözüldüğünde onların su çekmesine yardım eder; koyun tüyü yağı olan lanolinin su çekme özelliği, çok kolesterol içermesindedir. Kolesterolün elektrik iletkenliği çok azdır; beyin ve sinir dokusunda çok bulunuşu, belki de impuls oluşturma ve taşıma görevi olan bu sistemde bir yalıtıcılık fonksiyonu üstlenmesindedir [57].

Mayadan da bitkisel kaynaklı bir kolesterol türü elde edilmiştir. Bu maddenin adı ergesteroldür. Safranın yapımı, yağların emilimi ve sindirimi ve adrenal hormonların yapımı kolesterolün görevleri arasındadır [58].

Kan kolesterol düzeyinin yüksek olmasıyla, koroner kalp hastalığı görülme riski arasında sıkı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Nitekim koroner kalp hastalığı, kalıtsal hiperkolesterolemili çocuklar en ağır şekilde tespit edilmiştir. Bu çocuklarda LDL (düşük dansiteli lipoproteinler)'yi normalde kandan uzaklaştıran çok özel reseptörler mevcut değildir. Diyetlerinde hayvansal yağları fakir olan hızla kilo kaybeden popülâsyonlarda ateroskleroz, koroner kalp hastalığının ve kalp krizlerinin çok daha az görüldüğü gösterilmiştir. Kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin ölüm riskini azalttığı birçok araştırmalar sonucunda görülmüştür[58].

2.2.4. Plazma Lipoproteinleri

Lipoproteinler, hidrofobik lipitler (TG'ler ve kolesterol esterleri)'i kapsayan bir çekirdek ile apolipoproteinler ve amfipatik lipitler (kolesterol ve fosfolipit)'den oluşan bir yüzey tabakasından meydana gelen çok özel taşıyıcı proteinlerin

moleküler agregatlarıdır. Her lipoprotein sınıfı, sentez özelliği, lipit kompozisyonu ve apolipoprotein içeriği vasıtasıyla belirlenen çok özel bir fonksiyona sahiptir [55].

2.2.4.1. Şilomikronlar

Lipoproteinlerin en büyükleri ve dansitesi en küçük olanlarıdır. Yüksek oranda trigliserit içermektedirler. Şilomikronlar, dolaşım sürecinde şilomikron kalıntılarına ve daha ileri aşamada VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler)'lere dönüşürler. Şilomikrondan periferik dolaşıma serbestleşmiş olan yağ asitleri albümine bağlanır ve kas hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır veya yağ dokusunda yeniden trigliseritlere sentezlenebilir [58].

2.2.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

VLDL'ler, çok düşük dansiteli lipoproteinlerdir; şilomikronlardan daha küçüktürler. Diyet yakıt olarak hemen gerekenden daha fazla yağ asidi içerirse, yağ asitleri karaciğerde trigliserit haline dönüştürülürler. VLDL'ler, dolaşım sürecinde lipit içeriğinin gittikçe azalması sonucu ara dansiteli lipoproteinlere (IDL) ve daha ileri aşamada LDL'lere değişirler. VLDL'nin %55-80'i trigliserit, %20'den azı kolesteroldür [54].

2.2.4.3. İntermediyer Dansiteli Lipoproteinler (IDL)

Plazma konsantrasyonları çok düşüktür. Yapı ve kompozisyon olarak VLDL ve LDL arasında yer alır. Karaciğer tarafından temizlenir veya lipazın etkisiyle LDL'e dönüşerek katabolize olur [54].

2.2.4.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

LDL'ler, düşük dansiteli lipoproteinlerdir. VLDL'lerden daha küçüktürler; trigliserit içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin lipoproteinlerdir. LDL'ler, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar. Düz kas hücrelerinde kolesterol esterlerinin birikmesi, arteriyal duvarlarda aterosklerotik plakların gelişmesine neden olur. LDL esas olarak VLDL ve IDL'nin katabolizması sonucu oluşur. İnsanlardaki damar sertliği hastalığında düşük yoğunluktaki lipoproteinlerin, LDL kolesterolün, önemli rolü vardır. Başta kalp damar hastalıkları olmak üzere hemen hemen bütün atardamar hastalıklarının oluşumunda gerçek suçlu

sayılmaktadır ve bu hastaların kanlarında daima yüksek düzeyde LDL kolesterol bulunur. Kan dolaşımında çok miktarda LDL olduğu zaman kalp ve beyni besleyen arterlerin duvarlarında yavaş yavaş birikmeye baslar. Diğer maddelerle birlikte LDL-kolesterol kalın plaklar meydana getirir. Aterosklerozis olarak bilinen arterlerin tıkanmasına yol açarlar. Bu yüzden LDL kolesterol kötü kolesterol olarak adlandırılmaktadır [40, 54].

2.2.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

Düşük dansiteli lipoproteinlerden daha küçüktürler. HDL'ler, karaciğerde ve ince bağırsak duvarında sentezlenirler. Yeni sentezlenen ve kan dolaşımına salınan HDL, dolaşımdaki diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini toplar ve küre şekilli olgun HDL şekline dönüşür. Kolesterolden zenginleşen HDL, karaciğere dönünce kolesterolü bırakır; böylece HDL, kolesterolü dokulardan karaciğere taşımış olur. HDL'in kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu, antiaterojenik etki oluşturur [54].

Anti aterojenik lipoproteinler olarak tanımlanan HDL kolesterol düzeylerinin kanda yüksek bulunması, koroner damar hastalığının meydana gelmesini azaltmaktadır. HDL kolesterol düzeyinin düşük olması yine koroner damar hastalığının artmasına neden olmaktadır. Az miktarda kolesterol içerir ve iyi huylu kolesterol olarak tanımlanır. HDL kolesterolün arteriyoskleroz oluşumunu önleyerek insanları kalp damar hastalığından koruması, damar sertliği yapan LDL kolesterolü damar duvarlarından reseptörleriyle alarak karaciğere taşınmaları ile izah edilmektedir. Bundan dolayı yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol kanda, bütün vücut hücrelerinde lipitler arasında bulunan bir maddedir. Kolesterol, sağlıklı vücudun önemli bir parçasıdır. Çünkü hücre membranlarının şekillenmesinde, bazı hormonların ve diğer dokuların ihtiyaç duyduğu bir maddedir [54].

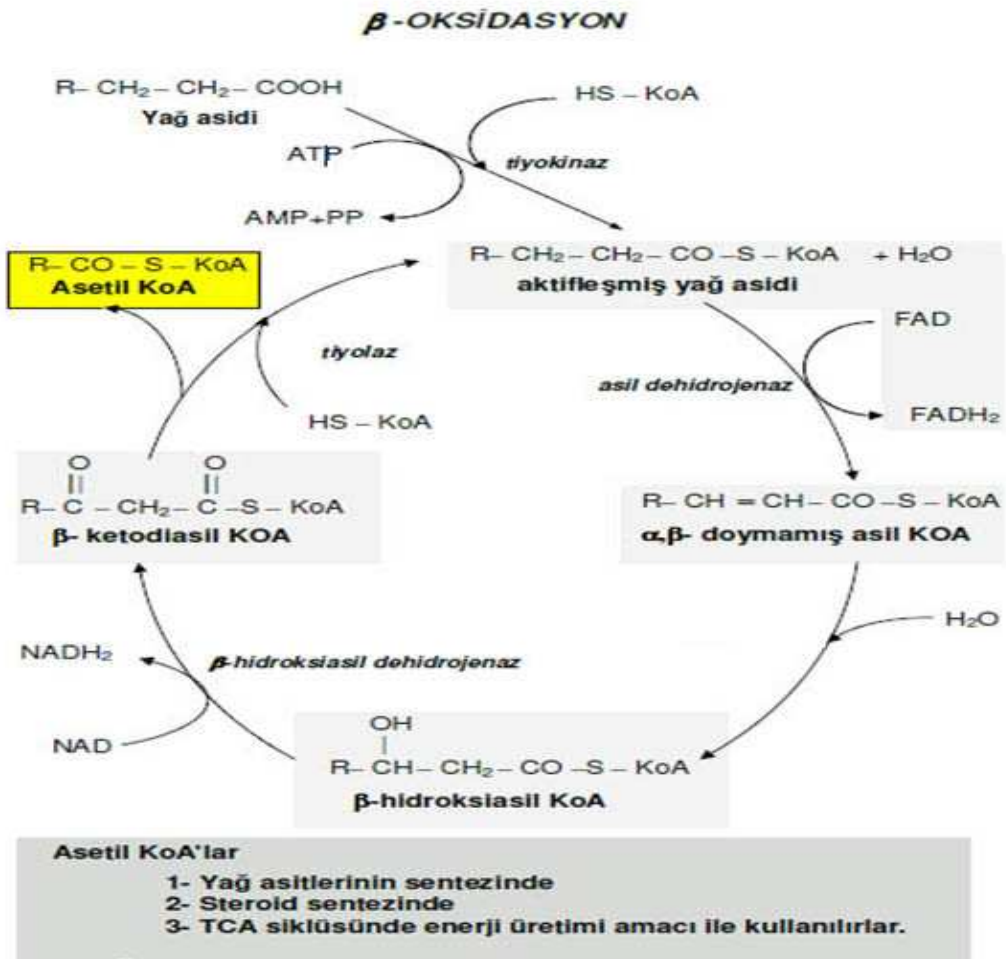
2.2.4.6 Lipoprotein (a)

Lipit içeriği çoğunlukla kolesterol esterleri olan lipoproteinler, karaciğerde sentezlenmektedir (Şekil 8). Büyüklüğü 30-40 nm'dir. Dansitesi HDL' ye yakındır. Yağ ve protein bileşiminden oluşan lipoproteinler, hücre ve sitozoldeki organellerin

membranlarını oluşturarak yapısal bütünlüğü sağlar, ayrıca plazmada lipitleri taşıma görevinde bulunmaktadır [55].

2.2.5. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

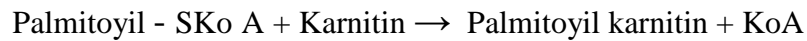
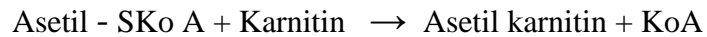
Hayvansal organizmalarda yağ asitleri başlıca beta(β) oksidasyon olarak adlandırılan bir yoldan oksidasyona uğrarlar. Bunun dışında alfa ve omega oksidasyonlar oldukça kısıtlı oksidasyon şekilleridir. Hayvansal organizmada yağların çok büyük bir kısmı β oksidasyonu ile yıkılırlar (Şekil 8). Yağlar lipaz etkisi ile gliserol ve yağ asitlerine hidroliz edilirler. Gliserol esasta bir karbonhidrattır. Fosfogliseraldehid-3-fosfat şekline dönüşerek glikolitik reaksiyonlar zincirindeki yerini alır. Bu nedenle yağların oksidasyonu bir anlamda yağ asitlerinin oksidasyonu demektir [56].



Şekil 8. Yağ asitlerinin β oksidasyonunun basamakları ve reaksiyonlar dizisinin oluşumu [64].

Yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondriler içerisinde meydana gelir. Ancak uzun ve kısa zincirli yağ asitlerinin mitokondri içerisine girebilmeleri için ‘Karnitin’ e ihtiyaç vardır. Karnitin, genellikle karaciğer ve böbreklerde sentezlenen, vücuda giren besinlerin enerjiye çevrilmesinde önemli rol oynayan bir besin maddesidir. Karnitin vücutta oynadığı rol dolayısıyla vitaminlere benzetilse de vücudumuzda da düşük miktarda üretilebildiği için vitaminler sınıfında yer almamaktadır. Yağ asitlerinin mitokondrilerden dışarı çıkabilmeleri için de karnitin bulunması gerekmektedir. Yağ asitleri her iki yönde de hareket ederken karnitinle esterleşmiş halde bulunurlar [59, 60].

Yağ asitlerinin karnitinle esterleşmeden önce ATP enerjisinden yararlanmak sureti ile koenzim A ile ester yapmasına ihtiyaç vardır. Yağ asidi ancak bu şekilde esterleştikten sonra karnitin ile birleşebilir. Bu reaksiyon mitokondrial bariyer içerisinde yer aldığı sanılan iki enzim tarafından katalize edilir. Bunlardan birisi kısa zincirli yağ asitlerinin açıl-Ko-A sından açıl kısmını karnitine transfer ederek asetilkarnitin yapımını katalize eden enzimdir. Adına “asetil koenzim A karnitin asetil transferaz” denilmektedir. Diğeri ise uzun zincirli yağ asitleri ile karnitin asetilasyonunu katalize eden enzimdir, bunun adına da “palmitoyil SKo akarnitin palmitoyil transferaz” adı verilmektedir. Reaksiyonlar aşağıdaki şekilde meydana gelmektedir [60].



Mitokondri içerisine dâhil olan yağ asidi açıl karnitin bileşiği burada tekrar Ko-A ile reaksiyona girerek, açıl Ko-A teşekkül eder ve karnitin ayrılır. Yağ asidi açıl karnitin ile Ko-A nın reaksiyonunu katalize eden enzime “Thiokinaz” denilmektedir. Ancak yağ asidinin mitokondri içerisindeki aktivasyonunu katalize eden thiokinaz enzimi mitokondri dışındakinden farklı olarak ATP (adenozin trifosfat) yerine GTP (guanozin trifosfat)’ den yararlanır. Sitoplâzmadaki yağ asitlerini aktive eden enzimlere genellikle “yağ asidi thiokinazları” denilir. Fakat bunların uluslararası adı “yağ asidi-Ko-aligaz” dır [61].

Yağ asitlerinin zincir uzunluklarına göre koenzim A ile bağlanmasını katalize eden başlıca üç çeşit yağ asidi koenzim A ligaz enzimi mevcuttur. Bunlar iki ve üç C atomu zincirli yağ asitlerini, 4-12 C atomu ihtiva eden yağ asitlerini ve 12-22 C zincirli yağ asitlerini aktive eden ligazlardır. Bu son iki orta ve uzun zincirli yağ asitlerini aktive eden ligazlar hem alfa ve beta hidroksi yağ asitlerini hem de doymuş ve doymamış yağ asitlerini aynı zamanda aktive etme yeteneğine sahiptirler [62].

Yağ asitlerinin aktivasyonundan sonra β oksidasyon sonuçlanıp iki karbon atomu ihtiva eden bir zincir parçası asetil koenzim A şeklinde ayrılıncaya kadar dört basamaktan ibaret bir reaksiyonlar dizisi daha meydana gelir. Bunlardan birincisi açıl koenzim A'nın birinci dehidrogenizasyon basamağıdır. "Açıl koenzim A dehidrogenaz" denen enzimin etkisi ile açıl-Ko-A'nın alfa ve beta karbon atomlarından hidrojen almak sureti ile her iki karbon atomu arasında çifte bağ meydana gelmesi sağlanmış olur. Aktivatör kısım olarak FAD ihtiva eden bu koenzimlerinde değişik yağ asitleri üzerine etkisi bulunan dört değişik şeklinin mevcut olduğu kabul olunmaktadır [61, 62].

Bu değişik enzimler değişik zincir uzunluğuna sahip yağ asitlerini etkilemektedir. Alfa ve beta karbon atomlarından H alarak indirgenen ve $FADH_2$ şekline dönüşen koenzim aldığı hidrojeni doğrudan doğruya sitokrom b ye transfer etme yeteneğinde değildir. Bunun için aracı olarak elektron transferi yapan bir flavoproteine ihtiyaç vardır.

Yağ asidi açıl koenzim A'nın bu ilk dehidrogenizasyonu sonucu meydana gelen ara maddeye α , β - doymamış açıl-Ko-A denilmektedir. Bu defa doymamış açıl- koenzim A bir molekül su almak suretiyle "L- β - hidroksiaçıl koenzim A" ya dönüşür. Bu reaksiyon "enoyil hidraz" denen enzim tarafından katalize edilir. Enzimin kofaktöre ihtiyacı yoktur. Bundan sonraki basamak ikinci dehidrogenizasyon basamağıdır. Bu sırada karbon atomu hidrojen kaybetmek suretiyle keto şekline dönüşür.

Meydana gelen ara maddenin ismi " β -keto-açıl koenzim-A" dır. Dehidrogenizasyonu katalize eden enzim " β -hidroksiaçıl koenzim A dehidrogenaz" veya diğer deyimini ile "L- β -hidroksiaçıl- koenzim A dehidrogenaz" dır. Koenzim

NAD'dan ibarettir. NAD çok özel bir elektron akseptörüdür. $\text{NADH} + \text{H}^+$ şekline dönüşür ve sahip olduğu elektron ekivalanlarını solunum zincirindeki NADH dehidrogenazlarına verir.

β oksidasyonunun son basamağı β - ketoaçil Ko-A'nın yeni bir Ko-A ile reaksiyona girerek bir mol asetil – Ko-A'nın ayrılması safhasıdır. Geriye iki karbon atomu daha kısa zincirli bir yağ asidi açıl Ko-A'sı kalır. Bu basamakta keto şekline dönüşmüş bulunan β karbon atomu yeni bir Ko-A ile birleşir. Reaksiyonu katalize eden enzime “thiolaz” veya “ β -ketothiolaz” denilmektedir [62, 63].

Yağ asitlerinin mitokondri içi yıkımı geri dönüşümlüdür. Bu reaksiyonların ters yönde gelişimi ile yağ asitleri teşekkül eder. Sitoplâzma içerisindeki yağ asidi sentezinden farkı, bu sentezin aynı enzimlerle meydana gelişi ve kısa zincirli yağ asitlerinden mitokondriler içerisinde bu yoldan daha uzun zincirli yağ asitlerinin yapılışı şeklindedir. Mitokondriye giren piruvat ilk önce asetil koenzim-A adlı bileşiğe dönüştürülür. TCA (sitrik asit) döngüsü piruvattan türeyen organik yakıtı okside eden metabolik bir fırın gibi iş görmektedir .

Döngünün her turunda substrat fosforilasyonu ile bir ATP üretilmekle birlikte kimyasal enerjinin çoğu redoks tepkileleri sırasında NAD^+ ve FAD'ye aktarılır. FADH_2 ve koenzimleri yüksek enerjili elektronlar şeklindeki kargolarını elektro taşıma zincirine verirler. Elektron taşıma zinciri oksidatif fosforilasyon ile ATP sentezlemek için bu enerjiyi kullanmaktadır [60].

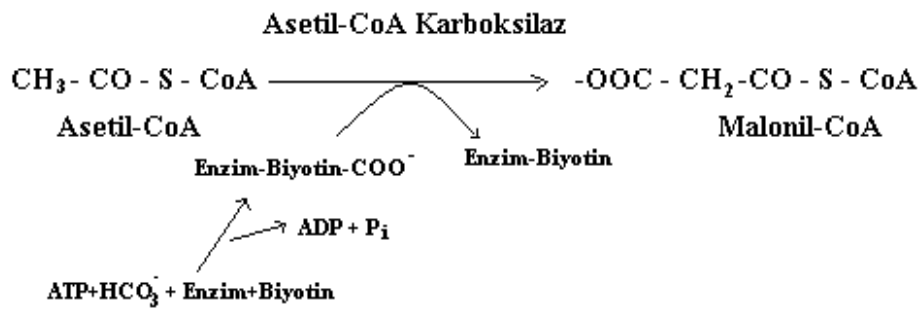
2.2.6. Yağ Asitlerinin Biyosentezi (Lipogenezis)

Lipitler canlı organizmanın en önemli kaynaklarından bir tanesidir. İnsanlarda karaciğer ve kaslarda bir miktar glikojen depo edilmektedir. Fakat bu, insanın ancak 12 saatlik ihtiyacını karşılamaktadır. Oysa vücuda dışarıdan besinlerle alınan veya vücut içinde sentezlenen lipitler depolanabilmektedir. Depo edilen lipitler, dışarıdan besinlerle alınmakta veya vücut ihtiyacından fazla alınan karbonhidrat ve aminoasit öncüllerinin yağ asitlerine de nova olarak dönüştürülmesiyle oluşmaktadır. Besinlerle alınan karbonhidratlar glikolitik yolda ve sitrik asit döngüsünde yıkılmakta ve enerji elde edilmektedir. Karbonhidratların çok az bir kısmı glikojen olarak depo edilirken

büyük kısmı asetil-KoA' ya dönüştürülerek yağ asidi sentezinde kullanılmaktadır. Yağ asitleri de triaçilgliserollere dönüşerek yağ dokularında kullanılmaktadır [64].

Yağ asitlerinin de novo sentezi sitoplâzma da gerçekleşir. Bu sistem, karaciğer, böbrek, beyin, akciğer, meme bezi ve yağ dokusu dâhil birçok dokuda bulunur. Bu yolun kofaktör gereksinimleri, NADPH, ATP, Mn, biyotin ve HCO_3^- (CO_2 kaynağı olarak) dır. Hemen sağlanan substrat, asetil-KoA olup son ürün ise palmitat'dır. Bu özellikler β -oksidasyon ile belirgin tezat oluşturur. İlk zamanlar yağ asidi sentezinin yıkım olayının tersine dönmesi şeklinde geliştiği sanılıyordu. Fakat zaman içerisinde bu metabolik olayları tamamen farklı mekanizmalarla gerçekleştiği anlaşılmıştır [64].

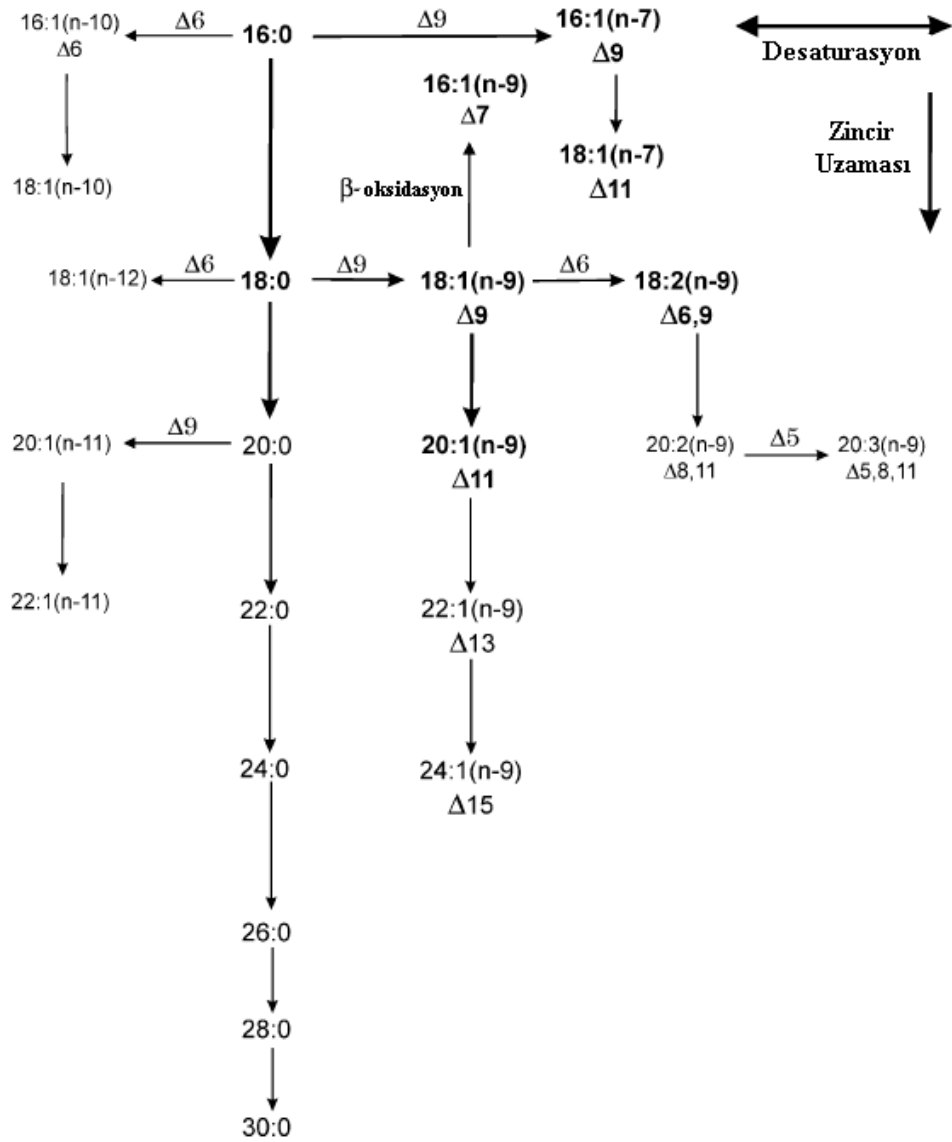
Yağ asidi sentezi hücre sitoplâzmasında gerçekleşmekte ve malonil-KoA ile başlamaktadır. Malonil-KoA ise asetil-KoA'dan elde edilmektedir (Şekil 9). Metabolik faaliyetlerde kullanılan bütün asetil-KoA'lar ise mitokondri matriksinde sentezlenmektedir. Dolayısıyla mitokondride bulunan asetil-KoA'nın sitoplâzma ya geçişi için asetil-KoA, sitrat sentetaz enzimine gereksinim duyulur. Enzim aracılığıyla asetil-KoA oksaloasetat ile birleşerek sitrat oluşturur. Oluşan sitrat mitokondri membranında bulunan özel trikarboksilat taşıma sistemi ile sitoplâzma ya geçer. Sitoplâzma ya geçen sitrat burada sitrat liyaz enzimiyle ATP harcanarak parçalanır ve tekrar asetil-KoA açığa çıkar [64].



Şekil 9. Asetil-KoA'nın malonil-KoA'ya dönüşümü [64].

Asetil-KoA sitoplâzma da asetil-KoA karboksilaz enzimi ile malonil-KoA'ya dönüştürülür. Asetil-KoA karboksilaz enzimi oldukça karmaşık bir enzim olup bu reaksiyonu ATP varlığında, CO_2 kaynağı olarak HCO_3^- 'i ve kofaktör olarak biyotini

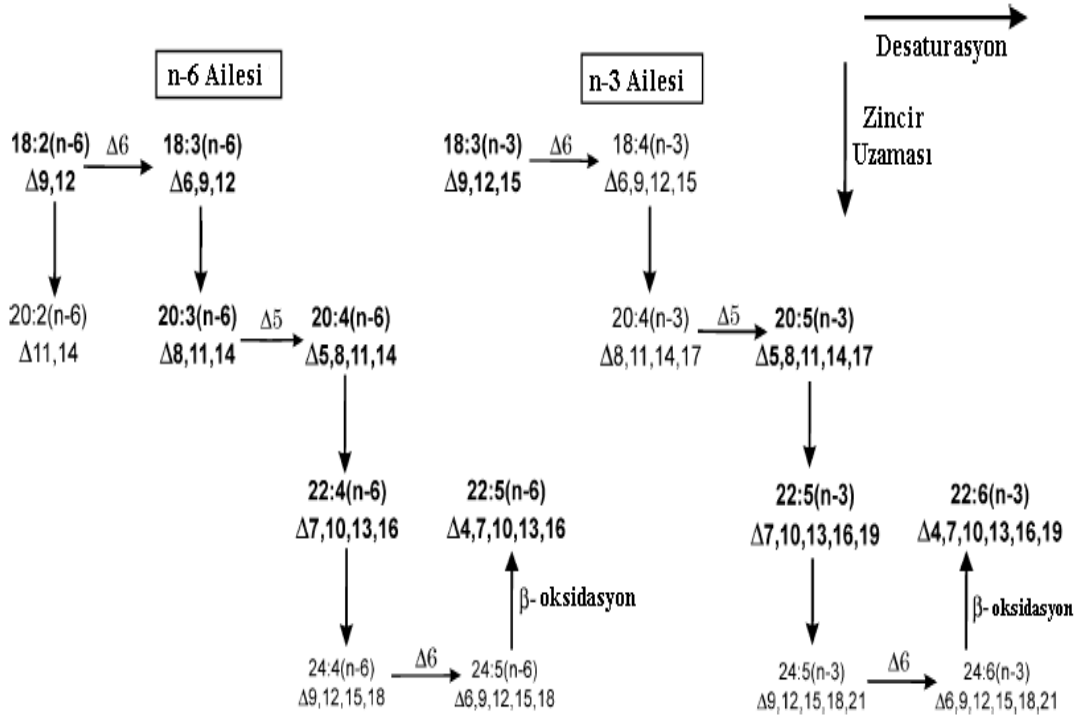
kullanarak gerçekleştirir. Asetil-KoA karboksilaz enzimi, yağ asidi sentezinde ilk ve regülasyonu sağlayan enzimdir. Enzimin aktivatörleri sitrat, α -ketoglutarat ve izositrat. Malonil-KoA'nın oluşmasıyla yağ asidi sentetaz enzimi aktif hale gelir. İnsülin hormonu tarafından aktive edilen yağ asidi sentetaz çoklu enzim sistemine sahiptir ve bu enzim aktivitesi sonucunda asetil-KoA ile başlayan sentez reaksiyonları sonucunda 16 C'lu palmitoil KoA ve sonrasında palmitik asit (16:0) oluşur. Bu olaya lipogenez adı verilir (Şekil 10). Gaz kromatografisi ile yapılan çalışmalarda insan serum ve dokularında 60 tane yağ asidinin olduğu belirlenmiştir. Bunların sadece bir bölümü biyolojik çalışmalarda metabolik olaylarla ilişkilidir.



Şekil 10. Memelilerde esansiyel olmayan yağ asitlerinin metabolik yolları [65].

Memeli organizmaları tercihen düz zincirli ve çift karbon numaralı yağ asitlerini sentezleme yeteneğindedir. Tekli doymamış yağ asitleri $\Delta 9$ pozisyonundaki çift bağla şekillenmiş yağ asitleridir. Bu şekilde oluşan yağ asitleri 16:1 n7 ve 18:1n9'dur. 20–24 karbonlu n9 ailesine mensup tekli doymamış yağ asitleri 18:1 n9 yağ asitinin uzama reaksiyonu ürünleridir. n11 ailesi yağ asitleri de 20:0 yağ asitlerinin desaturasyon ve uzama reaksiyonlarının ürünleridir [64, 65].

18:1 n9 yağ asitinin desaturasyonu ($\Delta 6$, $\Delta 5$) ve uzama reaksiyonlarıyla 20:3 n–9 yağ asidi üretilmektedir (Şekil 11). Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri memeliler tarafından sentez edilemeyip tamamen diyetle alıma bağımlıdır.

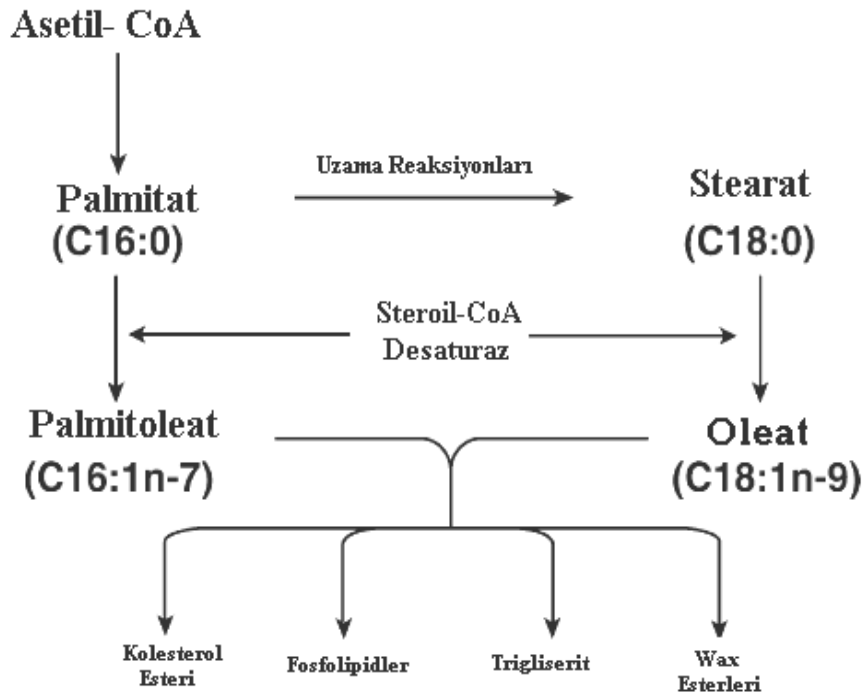


Şekil 11. Memelilerde esansiyel yağ asitlerinin metabolik yolları [65].

Çoklu doymamış yağ asitlerinin ana esansiyel yağ asitleri olarak bilinen n–6 ailesi için linoleik asit (18:2 n6), ve n3 ailesi için α -linolenik asit (18:3 n3) olmak üzere mevcut iki temel öncülü vardır. Yağ asitleri, mekanik koruma ve yalıtım, enerjinin depolanması ve transportu gibi birçok biyolojik olaylarda önemli bir role sahiptir. Biyolojik membranlardaki yağ asidi kompozisyonunu özellikle çoklu doymamış yağ asitleri içermekte olup, membran proteinlerinin fonksiyonları

(reseptörler, iyon kanalları, enzimler, taşıyıcılar), membran kalınlığı ve akışkanlık gibi membran özelliklerini etkilemektedir.

Temel lipit sınıflarında (kolesterol esterleri, trigliserit, fosfatidilkolin) yağ asitlerinin kompozisyonu; yağ asidi sentezinin hızı, diyetle alınan yağ asitleri, organizmanın metabolik talepleri (lipit, eikosanoidler ve hidroksi yağ asitlerinin sentezi) ve enzimatik olmayan yıkımlarının sayısı gibi çeşitli metabolik işlemlerden etkilenmektedir. Kolesterol esterleri ve fosfatidilkolindeki yağ asidi kompozisyonu doku yağlarının yağ asidi modelini oluşturur [39]. Palmitik asit (16:0) ve zincir uzamasıyla elde edilen stearik asidin (18:0) doymamış yağ asidi formları olan palmitoleik asit (16:1 n9) ve oleik aside dönüşüm reaksiyonunu stearoil-KoA desaturaz enzimi katalize eder (Şekil 12).



Şekil 12. Stearoil KoA desaturaz enziminin lipit sentezindeki rolü [65].

Bu enzim hücre fizyolojisi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda stearoil-Koa desaturaz enziminin memelilerin birçok dokusunda görülmüş olup ayrıca fare ve sıçan dokularında da varlığı tespit edilmiştir [39].

2.2.7. Lipit Metabolizması Bozuklukları

Normal bir lipit metabolizması, lipitlerin sentezlerinin, depolanmalarının, mobilizasyonlarının ve yıkılmalarının dengeli olarak meydana geldiği bir metabolizma düzenidir. Bu düzenin herhangi bir safhasındaki dengesizlik lipit metabolizması bozukluğuna sebep olur [65, 66].

Şişmanlık bir lipit metabolizması bozukluğudur. Fazla miktarlarda karbonhidrat ve yağlardan oluşan besin maddelerinin alınması ve özellikle ihtiyaç için gerekli olan miktardan daha fazla besin maddesi alınması bu enerji veren maddelerin çoğunlukla triaçilgliserol (nötral yağ) şeklinde vücutta depo edilmeleri sonucunu doğurur. Obezlerde yağ hücresi LPL (lipoprotein lipaz) aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu yüzden yağ asitlerinin trigliserit halinde depolanması artmıştır [67, 68].

Bazı lipit türlerinin bazı organlarda veya kanda anormal şekilde birikimi ile lipit birikimi hastalıkları adı verilen metabolizma bozuklukları meydana gelirler. Lipit birikimi hastalıkları belirli organlarda genellikle kolesterol, sifingomiyelin ve diğer sifingozin bileşimleri ile trigliserit ve lipoprotein gibi lipit türlerinin birikiminden ileri gelirler.

Kolesterolden oluşan safra taşlarını, arteriosklerozda kan damarlarının intima tabakasında görülen kolesterolden yapılmış atheromatöz plakların oluşumunu da bu çeşit hastalıklar arasında saymak mümkündür.

Familial hiperkolesterolemi, kalıtsal bir hastalık olup, kanda ileri derecede kolesterol birikimi ile karakterizedir. Ksantomatozide kemiklerde, ciltte, tendonlarda, özellikle göz kapaklarında kolesterol nodüllerinin teşekkül ettiği görülür. Kanın kolesterol düzeyinde de yükselme vardır. Handschüller Christian hastalığı da esasta bir kolesterol metabolizması bozukluğudur. Kafatası ve diğer kemiklerde kolesterol birikimi görülür [69, 64].

Sifingomiyelin birikimi sonucu meydana gelen kalıtsal hastalığın adı "Niemann Pick" hastalığıdır. Karaciğer dalak hücreleri köpüğümsü bir hal almışlardır.

Gangliosid birikimi sonucu ortaya çıkan bir kalıtsal hastalıkta vardır. "N-Asetil-galaktozaminidaz" enziminin bir defekt sonucu bulunmayışından ileri gelen bu metabolik bozuklukta, beyinde normale kıyasla 100 katı daha fazla gangliosid bulunduğu görülür [64].

Serebrosit birikimi ile karakterize bir metabolizma hastalığı da "Gaucher Hastalığı"dır. Dalak, karaciğer ve lenf nodüllerinde glikolipitlerin biriktikleri görülür. Seramid-galaktoz-sülfat birikimi görülen başka bir rahatsızlığa da "Scholz" hastalığı denilmektedir [69].

2.2.8. Hormonların Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri

Hormonların lipit metabolizması üzerine olan etkileri ilgi çekicidir. Bu hormonlar başta insülin olmak üzere, adrenal korteks hormonları, bazı hipofiz hormonları, adrenal medulla hormonlarından ve tiroit hormonundan oluşurlar [70].

Adrenal korteks tarafından salınan, "glikokortikoidler" direkt bir etki ile yağ hücrelerinde yağın mobilizasyonunu hızlandırır. Glukokortikoidler "ketojenik" maddeler olarak kabul olunurlar. İnsülinin, yağ dokusunda yağ asitlerinin serbest hale geçmesini kuvvetli bir şekilde inhibe eder ve triaçilgliserollerin ve lipitlerin sentezini arttırır. İnsülin yetersizliğinde (diyabet) yağ depoları boşalır, yağ asidi oksidasyonu artar ve kanda keton cisimleri çoğalır [60].

Hipofiz hormonlarından, adrenokortikotropin, büyüme hormonu, vazopressin, luteotropin ve adipokinetik hormonların da lipolizisi hızlandırıcı etkileri olduğu anlaşılmaktadır. Bunlardan özellikle kortikotropin ve büyüme hormonunun (growth hormon) yağları mobilize eden bir etkileri vardır. Tabiidir ki kortikotropin korteks hormonlarını uyarmak sureti ile lipolitik etkisini sürdürmektedir.

Adrenal medulla hormonlarından epinefrin ve norepinefrinin de yağ dokularından yağları mobilize eden bir etkileri vardır. Özellikle stres halinde medulladan kana bol miktarda epinefrin ve norepinefrin salınması ile kandaki serbest yağ asitlerinin düzeyinde önemli bir yükselme görülür. Amaç stresle artan metabolizmaya yetecek kadar yağ asidinin sağlanmasıdır [60].

2.2.9. Karaciğer ve Lipit Metabolizması

Karaciğer lipit metabolizması yönünden son derece önemli bir organdır. Sindirim sistemi yolu ile vücuda dâhil olan besin maddeleri bir defa karaciğere uğramadan geçmezler. Özellikle lipitler yönünden karaciğer daha da büyük bir değer kazanır. Kan plazması lipitlerinin bunlar arasında bilhassa fosfolipitlerin sentezleri, kana verilmeleri, yağ asitlerinin zincir uzamaları veya kısaltmaları karaciğerde meydana gelir.

Ketogenez, başlıca karaciğerde oluşan önemli bir olaydır. Kolesterol yapımının en zengin kaynağını da karaciğer teşkil eder. Safra asitlerinin yapımı da karaciğerde olur. Vücut için zehirli etkileri olan aromatik maddeler, fenoller, alkoller, bazı dallı alifatik asitler, karaciğer tarafından zararsız hale getirilirler [71].

Karaciğerde lipit metabolizmasının önemli bir bölümünü lipoproteinlerin yapımı teşkil eder. Plazmanın başlıca lipit taşıyıcı fraksiyonu olan lipoproteinlerin yapılamaması nedeni ile kullanılmayan yağ asitleri karaciğer tarafından triaçilgliserollerin yapımı için kullanılır. Neticede karaciğerde triaçilgliserol birikimi meydana gelir. Bu hale "yağlı karaciğer" denir. Yağlı karaciğer nedeni ile karaciğerde biriken nötral yağın fiziksel etkisi ile karaciğer hücreleri baskıya uğrayarak yavaş yavaş dejenere olmaya başlarlar. Fibröz bir doku ve sonuçta siroz dediğimiz dejeneratif hastalık meydana gelir.

Yağlı karaciğerin başka nedenleri de vardır. Karbontetraklorür, kurşun, kloroform, arsenik ve fosfor zehirlenmeleri sonucu ortaya çıkabilir. Açlık ve diyabet gibi hallerde yağ depolarından çok fazla miktarda yağ mobilize edilir ve plazmadaki serbest yağ asitlerinin miktarı artar. Eğer meydana gelen bu yağ asidi seviyesi karaciğerin bunları kullanarak lipoprotein yapma kapasitesinin üstüne çıkacak olursa yine yağlı karaciğer meydana gelebilir [71].

2.3. VİTAMİNLER

Vitaminler organizmadaki biyokimyasal reaksiyonların hızlı ve düzenli olarak yürümesi için çok az miktarları yeterli olan ve genelde organizmanın sentezini yeterli miktarda yapamadığı, dışarıdan alınması zorunlu olan organik bileşiklerdir [59]. Vitaminlerin yapılarının ve vücuttaki fonksiyonlarının birbirinden çok farklı oluşları, gıdalarda eser miktarda bulunmaları ve ısı, ışık oksidasyon gibi dış etmenlerden aşırı derecede etkilenmeleri nedeniyle tayinleri oldukça zor, karmaşık ve zaman alıcıdır. Normal beslenme koşullarında vitamin eksikliğinin ortaya çıkması söz konusu değildir. Bu daima tek yönlü beslenmenin bir sonucudur [63].

Vitaminler, lipofil veya hidrofil olmalarına göre yağda çözünenler ve suda çözünenler diye iki grupta incelenir. Bu sınıflandırma hangi tür besin maddelerinin söz konusu vitamini yüksek konsantrasyonda içerdiği hakkında fikir vermesi bakımından da önemlidir [59]. Vitaminler metabolik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan ya da kendilerine özgü fonksiyonları olabilen, doğal olarak besinler içerisinde yer alan, büyük çoğunluğu ile dış kaynaklı, büyüme, çoğalma ve sağlığın devamı için gerekli az miktarları ile etki yapan küçük organik moleküllerdir. Vücutta sentezlenmedikleri (veya yetersiz miktarlarda sentezlenebildikleri) için mutlaka besinlerle alınmalıdırlar. Vitaminler yapı taşı veya enerji kaynağı olarak kullanılmazlar. Genellikle ısıya dayanıklı maddelerdir. Parenteral yoldan veya sindirim kanalı ile vücuda dâhil olabilirler [63].

2.3.1. Suda Çözünen Vitaminler

2.3.1.1 Tiamin (B₁ Vitamini)

Yağ asitlerinin ve sterol denen maddelerin üretimine katılır. Bu yolla besinlerle alınan karbonhidratların gereğinde kullanılmak üzere yağa çevrilerek depolanmasını sağlar. Sinir sisteminin işlemesine yardımcı olur. Zihin faaliyetlerine olumlu katkısı vardır. Özellikle öğrenme üzerine yararlıdır. Damar duvarına yağların yapışmasını engelleyerek damar sertliği oluşumunu önlemektedir [63].

2.3.1.2. Riboflavin (B₂ Vitamini)

Yiyeceklerdeki protein ve yağlardan enerji sağlanmasına yardım eder. Derinin sağlıklı olması ve dokularının tamiri için gereklidir. Kırmızı kan hücrelerinin oluşumu ve vücudun savunma sisteminin önemli bir parçası olan antikorların üretilmesi için gereklidir. Karbonhidrat, protein, yağ metabolizması, demir ve B₆ vitamininin emilebilmesi için gerekli olan bir vitamindir [70].

Bitkiler riboflavin sentezlemektedirler. Maya ve küflerin birçoğu riboflavin sentezleyebilir ama hayvanlar sentezleyemezler. Ancak hayvanların bağırsaklarında bulunan bakteriler tarafından sentezlenebilir. Riboflavin normal koşullarda oldukça kararlıdır [70].

2.3.1.3. Niyasin (Nikotik asit, PP Faktörü, B₃)

Niasin, B₃ vitamini olarak da bilinir ve sindirim için gerekli olan hidroklorik asit üretimi için olduğu gibi, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması için de tüm insanlar tarafından gereksinim duyulan zorunlu bir vitamindir.

Niasin, midede asit üretimi için gerekli olmasının yanı sıra karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirilmesine, kan dolaşımına, cilt sağlığı ve sinir sisteminin işlevlerinin yapılabilmesine yardımcı olmaktadır. Kolesterol ve trigliserit düşürülmesi ve alkolizmin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca damarlara etkisi nedeniyle arteriyosklerozda, migrende ve bazı nörolojik hastalıklarda da tedavi aracı olarak kullanılmakta ve en yüksek oranda bira mayasında bulunmaktadır [64, 70].

2.3.1.4. Piridoksin (B₆ Vitamini)

Bağışıklık sistemi, böbrek ve kalp fonksiyonları için yardımcıdır. Büyüme ve hücre çoğalmasında rol oynayan nükleik asitler için gereklidir. Ayrıca oldukça kararlı bir vitamindir [70].

Linoleik asidin araşidonik aside çevrilmesinde bir koenzim gibi etki eder. Hücre zarlarından sadece aminoasitlerin ve bazı metal iyonların, birbiriyle şelat kompleksleri oluşturarak geçmelerini sağlar. Bağışıklık sistemi, böbrek ve kalp

fonksiyonları için yardımcıdır. Büyüme ve hücre çoğalmasında rol oynayan nükleik asitler için gereklidir [71, 72].

2.3.1.5. Biotin (PP, B₇ Vitamini)

Biotin çeşitli bakterilerde ve yüksek bitkilerde, ayrıca simbiyotik mikroorganizmalar tarafından hayvanların bağırsaklarında sentezlenir. Biotin özellikle sinir dokusunun tam ve doğru fonksiyon göstermesi için çok önemlidir. Biotin, karboksilasyon tepkimelerinde karboksil grubu taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle glukoneojenez ve yağ sentezinde çok önemli bir role sahiptir [73, 74].

2.3.1.6. Pantotenik asit (B₅ Vitamini)

Pantotenik asit, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında görev alır. Besinsel bu etkinin yanı sıra deri, saç ve epitel dokuların sağlıklı olması ve sağlıklı kalması için gereklidir. Stresin vücuda olan etkilerini önlemek için görev yapmaktadırlar. Bazı uzmanlar bu vitamininin, depresyon tedavisinde yararı olduğunu düşünmektedirler [70].

Koenzim A sterollerin, kısmen adrenal hormonların düzenlenmesi için gereklidir. Aynı zamanda asetilkolin sentezi için esansiyeldir. Bilindiği gibi asetilkolin önemli bir nörotransmitterdir [73].

2.3.1.7. Folik asit (B₉ vitamini)

Folik asit portakal sarısı renğinde bir katıdır. Isıtmakla erimez, fakat 250°C'de esmerleşerek bozunur. Serbest asit halinde az, sodyumtuzu halinde suda çok çözünür. Bazik ve nötr çözeltilerinde ısıya pek dayanıklı değildir. Folik asit en fazla yapraklı yeşil sebzeler, bira mayası, karaciğer, böbrek, yumurta, zarı alınmamış tahıllar, ceviz, badem, fındık, fıstık, mercimek, ıspanak, yonca, mavi-yeşil alg, maydanoz, nane, baklagiller ve tohumlu gıdalarda bulunur ve insanlarda sentez edilememektedir [72].

DNA ve alyuvar oluşumu, aminoasit metabolizması, sinir sisteminin gelişimi ve işlevi, hücre büyümesi ve yenilenmesi için zorunludur. Kalp-damar hastalıkları riskini, tümör oluşumunu ve damar sertliğini önlemektedir [72].

2.3.1.8. Siyankobalamin (Vitamin B₁₂)

B₁₂ vitamini insan vücudu için çok önemlidir. Kırmızı kan hücrelerinin rejenerasyonu ve düzenlenmesi, böylece aneminin önlenmesine yardımcı olur. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması için gereklidir ve sinir sisteminin sağlığını korur. Çocuklarda büyüme yardımcı olur. Kalsiyum absorpsiyonu için gereklidir. DNA sentezine yardımcı olur. İnsanların stresten kurtulmasına etki eder. Çiftlik hayvanlarındaki doğurganlık veriminin artışına yardımcı olur ve hastalıklarla mücadele eder, bağışıklık sistemini kuvvetlendirir. [56, 72].

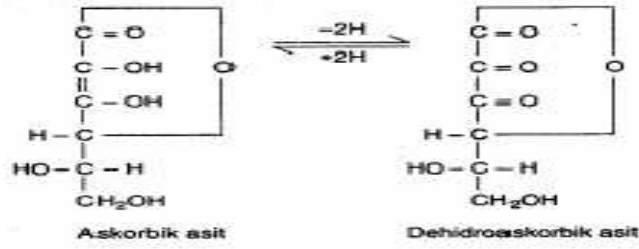
B₁₂ vitamini diğer B vitaminlerinden farklı olarak yüksek bitkiler tarafından sentezlenemez. Fakat bazı küfler ve birçok bakteriler tarafından sentezi mümkündür. Bu durum bağırsak bakterilerine kadar yayılmıştır. Bazı geviş getiren hayvanların gastrointestinal bölgesinde B₁₂ sentezlendiği ve burada sentezlenen vitaminlerin kullanıldığı yolunda bulgular vardır. İnsanlarda B₁₂ vitaminin kaynağı beslenmedir [75, 76].

2.3.1.9. C Vitamini (Askorbik asit)

Vitamin C suda çözünen bir vitamindir. Vitamin C'ye askorbik asit de denilmektedir. Askorbik asit bir monosakkarit türevidir (Şekil 13). Vitaminler içerisinde oksidasyon kabiliyeti en çok olan vitamindir. C vitamini bir antioksidan olarak β-karoten ve vitamin E ile benzer yolları izleyerek organizmayı zararlı maddelere karşı korumaktadır. C vitamininin en önemli farkı, vücut sıvılarında serbest radikallerine karşı savaşmasıdır. Askorbik asit suda eriyen peroksil radikallerini ve lipit peroksidasyonu ürünlerini etkisiz hale getirmede birincil etkiye sahip bir antioksidandır [77, 78].

Vitamin C'nin lipit peroksidasyonuna karşı önemli etkileri vardır. Çünkü oksijen merkezli radikallere karşı oldukça yüksek reaktiviteye sahiptir. Askorbik asitin asıl önemli görevi hücre içi oksidanlara karşı koruyucu etkisinin yanında hücre

dışı oksidanlar üzerindedir. Askorbik asit ve LDL oksidasyonu arasındaki ilişkinin büyük bir bölümü hücre dışında gerçekleşmektedir [79]. E vitamini radikaller ile reaksiyona girdiğinde kendisi radikal formuna dönüşmekte ve daha sonra C vitamini membranlara bağlanmış tokoferoksil radikalini aktif alfa tokoferole çevirerek E vitamininin dayanaklılığını artırmaktadır [80, 81].



Şekil 13. Askorbik asitin yapısı [72].

Aterosklerotik süreçte C vitaminin başka etkileri de vardır. Aterogenezisin en erken evresi monositlerin endotele yapışmasıdır. Askorbik asit özellikle sigara içen bireylere monositlerin endotele yapışmasını engellemektedir. C vitamini ayrıca kolesterolün safra asitlerine ve steroidlere dönüşmesine rol oynamaktadır [82, 83].

C vitamininin önemli bir diğer fonksiyonu ise kollojen biyosentezinde koenzim olarak görev yapması ve bu nedenle de akciğer dokularının tamirinde rol almasıdır. C vitaminin immün fonksiyonlar üzerinde ve yara iyileşmesinde de önemli görevleri vardır. Eksikliği ikincil enfeksiyonlar, deri kuruması, diş dökülmesi, kanama, foliküler hiperkeratozis, kramplar kas yorgunluğu gibi önemli pek çok soruna neden olmaktadır [84, 85].

C vitamini yetersizliklerinde; yorgunluk, iştahsızlık, yara iyileşmesinde gecikme, büyümede duraklama, anemi, enfeksiyonlara karşı direncin azalması, diş eti kanamaları, diş kayıpları, eklemlerde şişmeler, ateş, kanamalar ve kemik kırılmaları görülebilir. Kimyasal yapı bakımından monosakkaridlere benzer. C vitamini hidroksilasyon tepkimelerinde koenzim olarak kullanılmaktadır. Vitaminlerin içinde en kararsızdır ve oksijene duyarlıdır. Isı, ışık ve hava ile vitaminin etkisi kaybolmaktadır [86, 87]

2.3.2. Yağda Çözünen Vitaminler

A, D, E, ve K vitaminleri yağda çözünen vitaminlerdir. Birkaç yönden suda çözünen vitaminlerden ayrılırlar. Gıdaların katı ve sıvı yağlı kısımlarında yer alırlar. Sadece safrada sindirilebilirler, çünkü suda çözünemezler [88].

2.3.2.1. A Vitaminleri (Retinol)

Suda çözünmeyen, yağda ve organik çözücülerde çözünen bir maddedir. A vitamini bir primer alkol grubuna ve çok sayıda doymamış bağa sahiptir. Bir büyüme vitamini olan A vitamininin alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retinoik asit) formları da mevcuttur [89].

Ayrıca α -karoten ve γ -karotenin birleşmesiyle bir molekül A vitamini oluşur. A vitamini karaciğerden yağ asidi esteri halinde depolanmaktadır. Gıda ile alınan β -karotenler, karoten dioksigenaz enzimi ile oksidatif parçalanmaya uğrarlar. Bu parçalanmada moleküler oksijenden yararlanılır ve safra tuzlarının varlığında hızlanan olay sonucunda iki molekül retinal açığa çıkmaktadır. İntestinal mukozada retinal NADPH yardımıyla özel bir retinal redüktaz enzimi tarafından retinole indirgenir. Retinolün büyük kısmı doymuş yağ asitleri ile ester oluşturularak kan dolaşımına lenf kanalı ile verilir. Düşük oksijen kısmi basınçlarında β -karotenler, antioksidan özellik göstermektedirler [89].

A vitamini kavramı retinol, retinoik asit ve retinal gibi biyolojik aktif moleküllerin tümü için kullanılmaktadır. Retinol uzun zincirli yağ asitleriyle oluşturduğu retinil esteri formunda hayvansal dokularda, β -karoten ise, hemen hemen tüm bitkisel kaynaklarda bulunur. β -karoten incebağırsakta parçalanır ve iki molekül retinol oluşur. Diyetle bulunan retinol esterleri incebağırsak mukozasında hidroliz edilir, retinol ve serbest yağ asitleri oluşur. Esterler ve β -karotenlerin kırılması ve indirgenmesi sonucu oluşan retinol, incebağırsak mukoza hücrelerinde uzun zincirli yağ asitleriyle tekrar esterleştirilir ve şilomikronların bir bileşeni olarak lenfatik sisteme verilir. Şilomikronlardaki retinol esterleri karaciğer tarafından alınır ve depolanırlar. Bu bakımdan serum A vitamini düzeyleri karaciğerdeki depolar aracılığıyla korunmaktadır [90].

Sebze, meyve, kabuklu yiyecekler ve tahılların insanlardaki birçok hastalığa karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Bu koruyucu etki, antioksidanların bir sonucu olabilir. Epidemiyolojik kanıtlar yüksek vücut oranlarının; kısmen sigara içiciliği, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar riskinin azaltılmasıyla ilişkili olduğu ve antioksidan gıdalar olarak vitamin A ve vitamin C'nin sıklıkla kullanıldığını göstermiştir [90, 91].

β -karoten, düşük oksijen basınçlarında güçlü bir oksijen tutucusu ve serbest radikal reaksiyonları için önemli bir substrattır. Serbest radikallerle reaksiyona girerek okside olan β -karotenler, E vitamini tarafından tekrar redükte edilmekte ve karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır [92].

α - tokoferolle karşılaştırıldığında oldukça zayıf bir antioksidandır. İnsan LDL' sinde α - tokoferol'un 1/20'si oranında bulunur ve α - tokoferol bittikten sonra kullanılır. Antioksidan olarak faaliyet yaparak hücreleri kansere ve diğer hastalıklara karşı korur, yaşlanma sürecini yavaşlatır, yağ depolanmasına yardımcı olur. A vitamininin vücut açısından diğer bir önemi, proteinlerin A vitamini olmadan kullanılamamasıdır. A vitamininin büyük bir kısmı (%90) insanda karaciğerde retinil ester formunda depo edilir; %9'u diğer dokulara (böbrek, akciğer, adrenal doku, retina) dağılır; %1 de serumda kalır. A vitaminine gereksinim olduğunda karaciğerden retinol formunda salınır. Bu serbest retinol, bağlayıcı protein ile bağlanarak dolaşımında taşınmaktadır [89,93].

β -karoten, A vitamini öncü maddesi olup, serumda alfa-tokoferolden elli kat daha az bulunmasına rağmen benzer şekilde serbest radikal tutucu olarak görev yapar ve doku hasarlarını önlemektedir. Yağda eriyen bir vitamin olan α -karoten, alkoksil ve peroksil radikallerinin etkin temizleyicisidir. β -karoten, vücutta depolanmaktadır. A vitaminine de dönüştürülen bu kırmızımsı-turuncu pigment çok güçlü bir antioksidandır ve birçok kanser türüne yakalanma riskini azaltmasıyla bilinmektedir [93, 94].

2.3.2.2. D Vitaminleri

D vitamini etkisi gösteren en az 10 kadar değişik bileşik mevcuttur. Bunlar arasında biyokimyasal yönden en önemlilerini D₂ ve D₃ vitaminleri meydana getirirler. D₂ Vitamini bitkisel kaynaklı olup, bir bitkisel steroid olan ergosterolün irradiyasyonu ile elde edilir. D₃ vitamini ise 7-dehidrokolesterolün irradiyasyon ürünüdür [90].

Yapılan araştırmalar, D vitamininin organizmada metabolik değişikliklere uğradığını, kolekalsiferol'ün (D₃ vitamini) önce karaciğerde mikrozomlarda 25-hidroksikolekalsiferol'e dönüştüğünü bu hidroksikolekalsiferol'ün daha sonra böbreklerde mitokondriler içerisinde 1,25-dihidroksikolekalsiferole oksitlendiğini ve bu sonuncu maddenin de kan yolu ile asıl etki gösterdiği bağırsak mukozasına taşındığını ve orada kalsiyumun absorpsiyonunda bir tür taşıyıcı olarak görev yapan özel bir proteinin yapımını regüle ettiğini ortaya koymuştur. D vitamini bu etkisi ile tıpkı bir hormon gibi görev yapmaktadır. Kanda kalsiyum düzeyinin alçılması parathormon salınımına neden olmakta, kana dökülen parathormon bir taraftan idrarla daha çok fosfat atılımına yol açarken bir taraftan da 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini çoğaltmaktadır [90].

2.3.2.3. E Vitaminleri (Tokoferoller)

E vitamini (α - tokoferol) antioksidan olup yağda çözünen bir vitamindir. E vitamini, vücudun bütün dokularında bulunmaktadır. Kaslarda, kalpte ve testislerde vitamin yoğunluğu diğer dokulardan daha yüksektir [95]. Vitamin E'nin sekiz doğal formu bulunmaktadır. Bunlardan dördü tokoferol diğer dördü ise tokotrienoldür ve yağda eriyen 6-hidroksikroman bileşikleridir. Standart E vitamini etkinliği gösteren α - tokoferoldür. α - tokoferol çoğunlukla membran içerisinde, kandaki lipoproteinlerde ve adrenal bezlerde bulunur ve hücre membranlarını serbest radikallerin oksidatif hasarından korur. Lipit peroksidasyonunu önleyerek okside LDL kolesterol düzeyini azalmasının yanı sıra E vitamini trombin çözücü olduğu için trombus oluşumunu engeller, lipooksijenaz aktivitesini inhibe ederek antiagregatör etki gösterir ve HDL kolesterol düzeyini artırmaktadır [96, 97].

Vitamin E, kanda ve hücre membranlarında yağda çözünebilir büyük bir antioksidandır. Vitamin E diğer antioksidanlara benzer etki göstererek hücreleri oksidatif hasardan korur. Vitamin E'nin sıçanlarda uygulanması ile birlikte organizmada meydana gelecek olan bazı hastalıkların oluşma riskini azalttığı belirtilmiştir [97]. E vitamini içinde alfa, beta, gama ve delta tokoferoller bulunur. Bunların içinden özellikle alfa tokoferol önemli bir antioksidandır (Şekil 14).

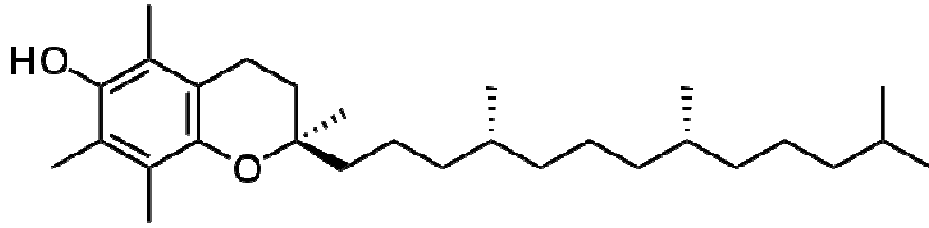
E vitamini dışında farklı maddelerde bulunan tokoferoller ise rahatça tahrip olabilir. Fakat yağda kızartma ve tahılların öğütülmesi esnasında E vitaminleri de tahrip olur ve çoğu bozunur. Bu yüzden E vitamini ihtiva eden ürünleri yağda kızartmadan pişirmek ve özellikle beyazlatılmadan geçmemiş tahıl ürünlerini (kepekli ürünler gibi) tüketmek daha akıllıca ve sağlıklı olmaktadır [98, 99]. E vitamininin diyetle alımı çoklu doymamış yağ asitleriyle (özellikle linoleik asit) ilişkilidir. Yağda eriyen vitaminlerden olduğu için çoklu doymamış yağ asitleri üzerindeki antioksidan etkisi de önemlidir. Sıvı yağlar, yağlı tohumlar, buğday embriyosu ve koyu yeşil yapraklı sebzeler en zengin kaynaklardır [100].

Tokoferoller bitki ve hayvan dokularında yeterince bulunur. En zengin kaynakları; yeşil yapraklı bitkiler, yağlı tohumlar ve bunlardan elde edilen yağlar, sert kabuklu meyveler (fındık, ceviz vb.) ve kuru baklagillerdir. Et, yumurta ve balıkta da bir miktar bulunmaktadır. En zengin kaynağı yağlı tohumlardır, palmiye yağı tokoferoller içeriği olarak çok zengindir [95]. E vitaminin yetersizliğinde klinik etkiler tam açıklanmamış olsa da eritrositlerin yaşam süresini kısalttığı ve nörolojik ilsem bozukluklarına yol açtığı belirtilmiştir. E vitamini çoğunlukla hücre membranlarında yüksek oranda bulunmaktadır [101].

E vitamininin dokularda lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etki gösterdiğini destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. E vitamini alyuvarların parçalanmasını engellemekte, çeşitli toksik ajanların (karbontetraklorür, bleomisin, sülfürdioksit vb.) dokulardaki zararlı etkilerine karşı antioksidan koruma göstermektedir. E vitamini, yapısındaki fenolik hidroksil grubundan dolayı güçlü bir antioksidan özellik gösterir. Zincir kırıcı antioksidatif etkinliği ile membran fosfolipitlerinde bulunan PUFA'yı serbest radikal hasarından koruyan ilk savunma hattını oluşturmaktadır [102].

Besin ve vücut dokularındaki E vitamini kimyasal ve kromatografik yöntemlerle ölçülmektedir. Membranlarda oksijen radikallerinin ana temizleyicisidir. En aktif formu α -tokoferoldur. Tokoferoller, fenolik bir hidrojeni, peroksitlenmiş çoğul doymamış yağ asidine aktararak serbest radikal zincir tepkimesini kırarak antioksidan etki göstermektedirler. Diplock tarafından yapılan açıklamaya göre E vitamininin büyük oranda eksikliği nörodejenerasyona ve aterosklerozun hızlanmasına sebep olmaktadır.

Esansiyel bir antioksidan olmasının yanında E vitamininin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu Gey tarafından rapor edilmiştir. Yağlarda doğal olarak bazı antioksidanlar bulunduğu gibi, yapay olarak elde edilen belirli maddeler de bu işi görür. Doğal antioksidanların en fazla dağılmış ve en iyi bilinenleri tokoferollerdir [90].



Şekil 14. α -tokoferol'ün formülü [90].

Tokoferol ve benzeri maddelerin kuvvetli antioksidan bir etkiye sahip oldukları görülmektedir. Yağlar içerisinde bulunan tokoferoller yüksek yapılı doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önlemektedirler. E vitamini yetersizliği bulunan deney hayvanlarından hazırlanan mitokondrilerde aktivitenin ileri derecede bozulduğu görülmektedir. Bu bozukluk mevcut doymamış yüksek yağ asitlerinin hematinle katalize edilen peroksidasyonundan ileri gelmektedir. E vitamini ilâvesi antioksidan etkisi ile bu peroksidasyona mani olmaktadır.

Yapılan gözlemler E vitamini noksanlığı gösteren deney hayvanlarının kaslarında daha çok oksijen kullanıldığını ortaya koymuştur. Bu durum özellikle kalp ve iskelet kaslarında daha belirgin bir haldedir. Vitamin E etkisi ile koenzim-Q etkisi arasında bir benzerlik veya ilişki olduğu zannedilmektedir [90].

2.3.2.4. K Vitaminleri

Vitamin K ismini koagulasyon kelimesinin baş harfinden almaktadır. K vitamininin yetersiz olduğu hallerde kan pıhtılaşmasının geciktiği görülür. Ayrıca K vitamininin oksidatif fosforilasyonda görevi bulunduğu anlaşılmaktadır. Bazı bulgular K vitamininin hayvansal dokuda elektron taşınmasında özel bir yoldan koenzim görevi yaptığı olasılığını düşündürmektedir. Heparin veya diğer antikoagulanlar gibi damar içi trombozların önlenmesinde kullanılmaktadır [90].

Genel olarak tüm K vitaminlerinin etki mekanizmaları benzerdir. Yine de bağırsaktaki emilimi, taşınması ve doku dağılımı ile ilişkili olarak önemli farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Isıya oldukça dayanıklı olan K vitaminleri, bahsi geçen kimyasal özellikleri hasebiyle suda çözünmezler. İnsan vücudu K vitaminini depolayabildiği için günlük K vitamini katkısına ihtiyaç duymaz. K₂ vitamini (menakinon) normalde bağırsaklardaki bakteriler tarafından üretilirler ve yetersizliği, bağırsaklar ağır bir şekilde zarar görmemişse, oldukça nadirdir.

Besinlerde K vitamini yaygın halde bulunduğu ve insanlarda ince bağırsaklarda mikroorganizmalar tarafından K₂ vitamini sentez edilebildiğinden K vitamini yetersizliğine rastlanmamaktadır. Yağda eriyen vitaminlerin genel karakterleri yönünden müşterek oldukları önemli özellikleri, bunların lipitlerin absorpsiyonlarındaki düzene tâbi olarak bağırsaklardan absorbe oluşturmalarıdır [90].

3. MATERYAL VE METOT

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kimyasal Malzemeler, Organik Çözücüler ve Yardımcı Aletler

Araştırmada analitik saflıkta olan Sigma-Aldrich (Germany) marka; vitamin E (α -tokoferol), hekzan, izopropanol, potasyum klorür (KCl), sodyum sülfat (Na_2SO_4), sülfürik asit (H_2SO_4), sodyum klorür (NaCl), potasyum hidrojen karbonat (KHCO_3), yağ asidi metil esteri standartları (doymuş ve doymamış türleri), kolesterol, retinol, δ -tokoferol, α -tokoferol, α -tokoferol asetat, D₂, D₃, K₁, K₂ vitaminlerinin standartları, spektrofotometre, santrifuj, döner buharlaştırıcı, gaz kromatografi, azot tüpü, vortex, dereceli su banyosu ve otomatik pipetler, derin dondurucu, sızdırma yapmayan vida kapaklı deney tüpleri ve santrifuj tüpleri, kan almak için kullanılacak vakumlu tüpler, ölçüm için kullanılacak stripler, deney hayvanlarının tartımında kullanılacak terazi ve deney hayvanlarının beslenmesinde kullanılacak gıda maddeleri kullanıldı.

3.1.2. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Araştırmada kullanılan, ağırlıkları 220-250 gram arasında değişen 3-4 aylık, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan alınan 12 adet ağırlığında erkek Wistar albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar özel tel kafeslerde barındırılarak, ticari sıçan yemi ile beslendi. Sıçanlar ağırlıkları esas alınarak eşit sayıda deney hayvanı bulunduran 2 gruba ayrılmıştır.

1. grup: Kontrol grubu (serum fizyoloji), (K)
2. grup: Ampisilin grubu (2 doz ampisilin) (A)

Ampisilin (deney) grubundaki hayvanlara bir ay süre ile günde iki doz gavaj ile 25 mg/kg/gün ampisilin uygulaması gerçekleştirilmiştir. Grupları oluşturulan hayvanlara uygulamalar belirtilen dozlarda sabah ve akşam aynı saatlerde (08.00-20.00 saatleri arası) 30 gün süreyle bakıma alındılar. 30. günün sonunda hayvanlar anesteziye alınıp, kalbinden kan alma yolu ile canlılığı sona erdirildikten sonra karaciğer ve kalp dokularındaki yağ asitleri ve biyokimyasal parametreler değişiminin incelenmesi için laboratuvar ortamına alındılar.

3.1.3. Deneş Hayvanlarının Beslenmesi

Deneş hayvanlarının beslenmesinde kullanılan yem, Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü'nden temin edildi. Satın alınan yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Deneş hayvanlarına verilen yem bileşimi

Yem Maddeleri	Yüzdesi (%)
Buğday	10
Mısır	22
Arpa	15
Kepek	8
Soya Küspesi	26
Balık Unu	8
Et-Kemik Unu	5
Melas	5
Tuz	5
* Vitamin Karması	1,25
**Mineral Karması	1,25

- * Vitamin Karması: Deneş hayvanları içeriğı belli olan bir vitamin karması ile beslendi. Vitamin karması A, D₃, E, K, B₁, B₂, B₆, B₁₂ vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, biotin ve kolin klorit'ten oluşmaktadır.
- ** Mineral Karması: Mineral karması ise mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum, antioksidan ve kalsiyum'dan oluşmuştur.

3.2. Yöntemler

Uygulama grubundaki hayvanlara bir ay süre ile günde iki doz gavaj ile 25 mg ampisilin uygulaması gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu hayvanlara ise plasebo uygulama yapılmıştır. Deneş hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında

Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Etik Kurulu onayı alınarak, çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı.

Yapılan çalışmada, uygulama bitiminde hayvanlar anesteziye alınarak, kalbinden kan alma yolu ile canlılığı sona erdirildikten sonra kalp ve karaciğer dokuları çıkarılıp laboratuvar ortamına alınmıştır. Lipitlerin ekstraksiyonu ve yağ asitlerinin elde edilip gaz kromatografik analizler için uygun türevlerinin hazırlanma işlemi Hara ve Radin metoduyla yapılmıştır [103].

3.2.1. Doku Örneklerinin Alınması

Deney hayvanlarının baş, karın ve göğüs bölgesi açılarak, karaciğer ve kalp dokuları alındı. Bu doku kısımları, bekletilmeden % 0.9 serum fizyolojik ile yıkanarak, kandan temizlenmeleri sağlandı ve biyokimyasal işlemler yapılmaya kadar -85-25 °C arasında saklandı. Karaciğer ve kalp dokularında bazı biyokimyasal değerlerin seviyeleri belirlendi. Ayrıca yağ asidi bileşimindeki bireysel yağ asitlerinin oranları bulundu.

3.2.2. Lipitlerin Ekstraksiyonu

Doku örneklerinden lipitlerin ekstraksiyonu 3:2 (v\v) hekzan izopropanol karışımının kullanıldığı Hara ve Radin metoduyla yapıldı. Bunun için; dokular Micra-D.8 homojenizatöründe 1100 rpm'de 1 dk. süre ile 3:2 (v\v) oranında 50 ml hekzan-izopropanol ile parçalandı. Homojen karışım Buchner hunisi ile Nuçe erlenine vakumlanarak süzüldü ve doku pelletinden tamamıyla ayrıldı. Süzülme sırasında 10 ml (3:2 v\v) hekzan-izopropanol karışımı ile homojenizasyon yapıldığı homojenizatör kabı ve doku artığı pelleti tekrar karıştırılarak süzülmeleri sağlandı.

Filtre edilmiş homojen karışım toplanarak çözücüsü uçurma aşamasına getirildi. Homojenize olmuş toplam filtratın çözücüsü kısmen 35 °C de uçurularak 35 ml'lik KLIMAX marka deney tüplerine alındı, lipit olmayan safsızlıklar içermemesine rağmen, hekzan fazından izopropanol fazını ayırmak ve kısmen de lipit olmayan safsızlıkları uzaklaştırmak için hacminin ¼'ü kadar % 0.88 lik KCl çözeltisi ilave edilip vorteks'le iyice karıştırılması sağlandı. Fazların ayrılması için 10-12 saat dinlenmeye bırakıldı. Daha sonra üst faz pipet ile alınarak başka bir tüp içine aktarıldı.

Yukarıdaki işlemten sonra bütün lipit ekstraktları susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek içeriğinde mevcut olan su atığından ayrıldı ve hacimleri belirlenerek temiz tüplere alındı. Bu örneklerden yağ asitleri ve kolesterol miktarlarının belirlendiği gaz kromatografi analizi yapılana kadar -20 °C deki derin dondurucu ortamında muhafaza edildi [103, 104].

3.2.3. Biyolojik Örneklerin Lipit Bileşimi içindeki Kolesterol Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi

1. 0.3 g doku örneği tartıldı ve 2 ml asetonitril/izopropanol (70:30, v/v) karışımı ile 1 dakika süreyle homojenizatör cihazı ile homojenize edildi.
2. Doku homojenizati 2 ml'lik mikro santrifüj tüpler (Isolab Germany) içerisine alınarak 4 °C de 10 dakika 6000xg'de santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Süpernatant kısımdan 1 ml otosampler viallerine alınarak HPLC cihazında analiz edildi.
3. Kolesterol analizinde mobil faz olarak % 70 asetonitril ve % 30 izopropanol karışımı kullanıldı. Mobil fazın 1 dakikada akış miktarı 1 ml/dakika olarak belirlendi. Kolon sıcaklığı 40 °C de tutuldu.
4. Kolesterol analizi için supelcosil LC 18 DB (250 x 4.6 mm, 5 µm) kolon kullanıldı. Analiz UV detektörde yapıldı ve dedeksiyon dalga boyu 202 nm olarak belirlendi.
5. Kolesterolün kolondan çıkış süresinin (alınma süresi) 10 dakika içinde gerçekleştiği gözlemlendi.
6. Kolesterol miktarı dokularda µmol/g doku olarak hesaplandı.

3.2.4. Biyolojik Örneklerdeki ADEK Vitaminlerinin Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi

1. 0,3 g doku örneği tartıldı ve 2 ml asetonitril/metanol (3/1, v/v) karışımı ile 1 dakika süreyle homojenize edildi.

2. Doku homojenizasyonu 2 ml' lik ependorf tüpler içerisine alınarak 4 °C de 10 dakika 6000xg'de santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Süpernatant kısımdan 1 ml otosampler viallerine alınarak HPLC'de analiz edildi.
3. HPLC analizinde mobil faz olarak % 75 asetonitril ve % 25 metanol karışımı kullanıldı. Mobil fazın akış miktarı 1 ml/dakika olarak belirlendi. Analitik kolonun sıcaklığı 40 °C de tutuldu.
4. Süpelcosil LC 18 DB (250 x 4,6 mm, 5 µm; Sigma, USA) kolonu kullanıldı. Dedeksiyon dalga boyu retinol (A vitamini) için 320 nm, vitamin E ve D₂ ve D₃ vitaminleri ile K₁ vitamini için 215 nm olarak belirlendi.
5. ADEK vitaminlerinin miktarı karaciğer ve kalp dokularında µg/g doku olarak hesaplandı.

3.2.5. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Lipitler içinde bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizlerinin yapılabilmesi için polar olmayan uçucu ve kararlı yapıya sahip olan metil esterleri türevlerine dönüştürülmesi gerekir.

Lipitler içindeki yağ asitlerini, metil esterleri gibi türevlerine dönüştürülmesinde değişik metotlar kullanılmasına rağmen, uygulaması pratik ve verimi yüksek olan asit katalizli esterleştirme yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle göre; metil esteri hazırlamak için lipit ekstraktından 5-10 ml kadar alındı çözücüsü 40 °C de döner buharlaştırıcıda azot akımı altında uçuruldu, 3 ml hekzanda çözüldü 30 ml'lik sızdırma yapmayan deney tüplerine alındı. Üzerine % 2'lik metanolik sülfürik asitten 5 ml ilave edildi, vorteks ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 50 °C lif su banyosunda 12 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. 12 saatlik süre sonunda, tüpler su banyosundan çıkarıldı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml % 5 lik sodyum klorür ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asiti metil esterleri 2x5 ml hekzan ile ekstre edildi ve hekzan fazı üstten pipetle absorbe edilerek alındı.

Metil esterlerini içeren hekzan fazı, 30 ml'lik bir ayırma hunisine alınarak 5 ml % 2 lik KHCO_3 ile yıkandı. Faz ayrılmasından sonra hekzan fazı, 20 ml lik deney tüpü içine alınarak susuz sodyum sülfatla kurutuldu ve süzgeç kâğıdından (Whatman No:1) süzülerek sodyum sülfattan ayrıldı. Son olarak metil esterlerini içeren karışım döner buharlaştırıcıda 45 °C de ve azot akımı altında gerekli yoğunlaştırma işlemi yapılarak, ağzı kapaklı deney tüplerine gaz kromatografi analizine kadar -20 °C de derin dondurucuda muhafaza edildi [104,105].

3.2.6. Yağ Asiti Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

Lipit ekstrakt içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 Ver. 3 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için 25 m uzunluğunda, 0,25 μm iç çapında ve PERMABOND 25 mikron film kalınlığına sahip MACHERY-NAGEL (Germany) kapiller kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 130 - 220 °C'de enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve detektör sıcaklığı 280 °C olarak tutuldu. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı.

Analiz sırasında örneklere ait yağ asiti metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asiti metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek (0.5-1 μl) her bir yağ asistin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemden sonra gerekli programlama yapılarak örneklere ait yağ asiti metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı.

3.2.7. İstatistik Hesaplaması

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS for Windows 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için tek yönlü t testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yapılan bu deneysel çalışmada ampisilin etkisine maruz bırakılan Wistar albino cinsi erkek sıçanların karaciğer ve kalp dokularında kolesterol, lipofilik vitaminleri ile yağ asidi düzeyleri üzerine ampisilin etkisi araştırıldı. Tablolardaki anlamlılık (p) değeri incelenir. $p>0,05$ ise gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. $p<0,05$ ise gruplar arasında incelenen özellik bakımından anlamlı fark olduğu anlaşılır.

4.1. Karaciğer Dokusundaki Bazı Yağ Asitlerinin Değişiminin Değerlendirilmesi

Karaciğer kontrol grubu yağ asidi metil esterine ait GC kromatogramı (Şekil 15) ile karaciğer ampisilin grubu yağ asidi metil esterine ait GC kromatogramı (Şekil 16) incelendiğinde, karaciğer dokusundaki miristik asit (14:0) miktarının kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Palmitik asit (16:0) miktarının kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Heptadekonoik (17:0) yağ asidi miktarı kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Tetrakosanoik (24:0) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Dokosapentaenoik (22:5 n3) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Oleik asit (18:1 n9) miktarının kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Stearik asit (18:0) miktarının kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi ($p<0,005$). Linoleik (18:2 n6) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi ($p<0,005$). Araşidonik (20:4 n6) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi ($p<0,005$). Diğer yağ asitlerinin miktarlarında ise kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) miktarının kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi ($p<0,001$). MUFA (tekli doymamış yağ asitleri) yağ asidinde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi. ($p>0,05$). Doymuş yağ asidinde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Doymamış yağ

asidinde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Karaciğer dokusunun yağ asidi bileşimi (%)

YAĞ ASİTLERİ	KONTROL	AMPİSİLİN	P
Miristik asit (14:0)	0,305±0,037	0,215±0,037^a	0,014
Pentadekanoik asit (15:0)	0.365±0.069	0.315±0.078	0,372
Palmitik asit (16:0)	17.617±0.922	16.11±0.216^a	0,019
Palmitoleik asit (16:1, n9)	1.347±0,431	0,802±0,218	0,065
Heptadekonoik asit (17:0)	0,682±0,50	0,57±0,014^a	0,049
Stearik asit (18:0)	17,27±1,48	19,33±1,062^a	0,048
Oleik asit (18:1, n 9)	5,63±0,604	4,743±0,475^a	0,040
Linoleik asit (18:2, n6t)	4,285±6,857	0,572±0,174	0,321
Linoleik asit (18:2, n6c)	15,85±1,464	17,067±0,742^a	0,048
Linolenik asit (18:3 n3)	0,445±0,079	0,352±0,30	0,072
Heneikosanoik asit (21:0)	0,612±0,110	0,602±0,046	0,872
Eikosatrienoik asit (20:3, n3)	0,498±0,116	0,403±0,087	0,239
Araşidonik asit (20:4, n6)	24,437±0,691	25,76±1,011^a	0,047
Lignoserik asit (24:0)	0,54±0,131	0,328±0,094^a	0,039
Dokosapentaenoik asit(22:5)	0,785±0,126	0,573±0,113^a	0,046
Dokosaheksaenoik asit(22:6)	5,567±0,912	5,37±0,135	0,683
Heptadekanoik asit (17:1)	0,44±0,085	0,342±0,017	0,066
Doymuş	36,84±0,880	35,98±1,02	0,250
Doymamış	62,91±1,359	64,01±0,509	0,242
MUFA	13,70±0,974	12,25±1,12	0,098
PUFA	49,21±1,15	51,79±0,732^b	0,009

a- $p < 0.05$ b- $p < 0.001$

4.2. Kalp Dokusundaki Bazı Yağ Asitlerinin Değişiminin Değerlendirilmesi

Kalp kontrol grubu yağ asidi metil esterine ait GC kromatogramı (Şekil 17) ile kalp ampisilin grubu yağ asidi metil esterine ait GC kromatogramı (Şekil 18) incelendiğinde, miristik (14:0) yağ asidi miktarının kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Palmitoleik (16:1, n9) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Heptadekonoik (17:0) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Oleik (18:1 n9) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Stearik (18:0) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Linoleik (18:2, n6t) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Dokosapentaenoik (22:5 n3) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi. MUFA (tekli doymamış yağ asitleri) miktarının kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$).

PUFA (Çoklu doymamış yağ asitleri) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Araşidonik (20:4 n6) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi ($p<0,05$). Dokosaheksaenoik (22:6 n3) yağ asidinin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi ($p<0,05$). Diğer yağ asitlerinin miktarında ise grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Doymuş yağ asidinde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Doymamış yağ asidinde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4. Kalp dokusunun yağ asidi bileşimi (%)

YAĞ ASİTLERİ	KONTROL	AMPİSİLİN	P
Miristik asit (14:0)	0,54±0,67	0,43±0,051^a	0,040
Pentadekanoik asit (15:0)	1,625±0,169	1,575±0,116	0,643
Palmitik asit (16:0)	12,35±2,202	11,987±1,452	0,793
Palmitoleik asit (16:1, n9)	1,57±0,189	0,95±0,218^a	0,049
Heptadekonoik asit (17:0)	0,395±0,026	0,335±0,031^a	0,026
Stearik asit (18:0)	17,63±1,841	16,317±0,596^a	0,758
Oleik asit (18:1, n9)	7,55±1,69	5,41±0,878^a	0,046
Linoleik asit (18:2 n6t)	0,377±0,095	0,215±0,082^a	0,047
Linoleik asit (18:2, n6c)	25,17±1,93	24,01±2,501	0,487
Linolenik asit (18:3 n3)	0,402±0,105	0,375±0,089	0,704
Heneikosanoik asit (21:0)	0,235±0,060	0,205±0,069	0,535
Eikosatrienoik asit (20:3 n6)	0,32±0,083	0,273±0,090	0,468
Araşidonik asit (20:4 n6)	18,05±2,15	19,42±2,001^a	0,049
Lignoserik asit (24:0)	1,115±0,198	1,32±0,107	0,118
Dokosapentaenoik asit (22:5 n3)	0,475±0,093	0,800±0,236^a	0,043
Dokosaheksaenoik asit (22:6 n3)	3,359±3,54	6,45±1,147^a	0,048
Heptadekanoik asit (17:1)	0,797±0,109	0,832±0,031	0,561
Doymuş	31,95±1,85	31,38±1,978	0,691
Doymamış	67,96±1,898	68,62±1,98	0,649
MUFA	20,237±2,73	15,58±1,78^a	0,029
PUFA	47,907±2,803	53,04±2,059^a	0,026

a- p < 0.05

4.3. Karaciğerdeki Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterole ait HPLC kromatogramı (Şekil 19) incelendiğinde, vitamin K₂'nin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi (p<0,05). α-tokoferol kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi (p < 0.01). δ-tokoferol kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlendi (p<0,05). K₁ vitamininin kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlenmiştir (p<0,05). Kolesterolün kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlenmiştir (p<0,05). β-sitosterol kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı gözlemlenmiştir (p<0,05). D₂ ve D₃ vitamininde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlemlenmedi (p>0,05). Kampesterol ve ergosterolde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlemlenmedi (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Karaciğerdeki lipofilik vitaminleri ile kolesterol miktarlarının değişimi

PARAMETRELER (µg/g)	KONTROL	AMPİSİLİN	P DEĞERİ
Vitamin K ₂ (µg/g)	0,507±0,348	1,47±0,445^a	0,014
D ₃ Vitamini (µg/g)	0,05±0,008	0,05±0,008	1
Ergosterol (µg/g)	0,647±0,081	1,46±0,174	0,000
δ-Tokoferol (µg/g)	0,32±0,202	0,802±0,192^a	0,014
α -Tokoferol (µg/g)	7,437±0,948	3,117±1,464^b	0,003
Vitamin K ₁ (µg/ g)	0,33±0,018	0,525±0,134^a	0,028
Kolesterol (µg/g)	531,33±42,73	670,03±87,56^a	0,029
D ₂ Vitamini (µg/g)	0,175±0,119	0,185±0,133	0,914
Kampesterol (µg/g)	47,787±2,950	44,51±12,777	0,635
β-Sitosterol (µg/g)	9,67±1,093	13,30±2,35^a	0,011

a-p < 0.05

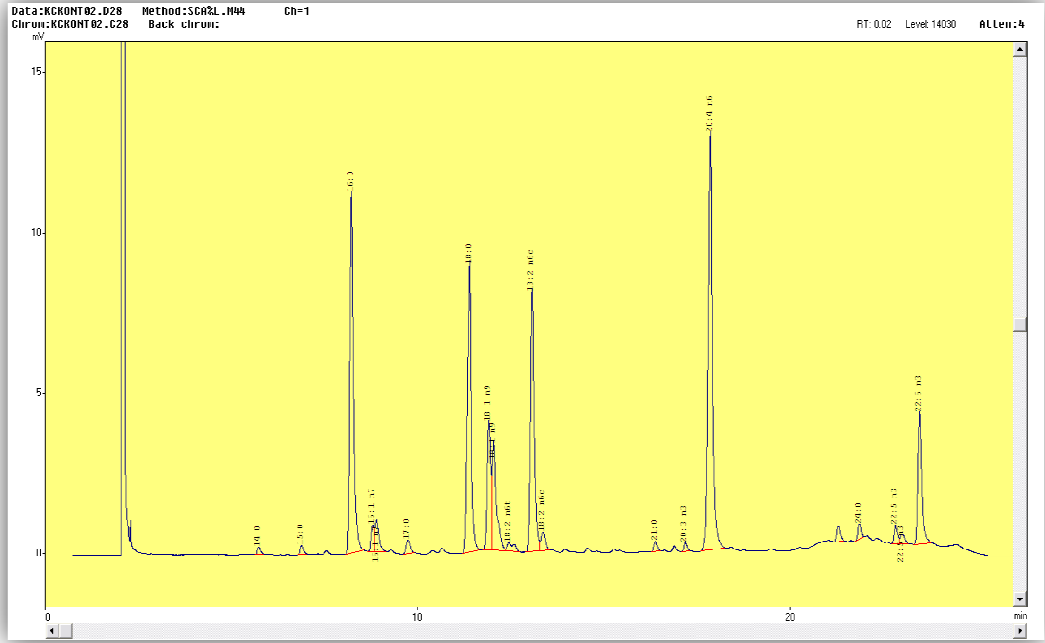
4.4. Kalp Dokusundaki Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

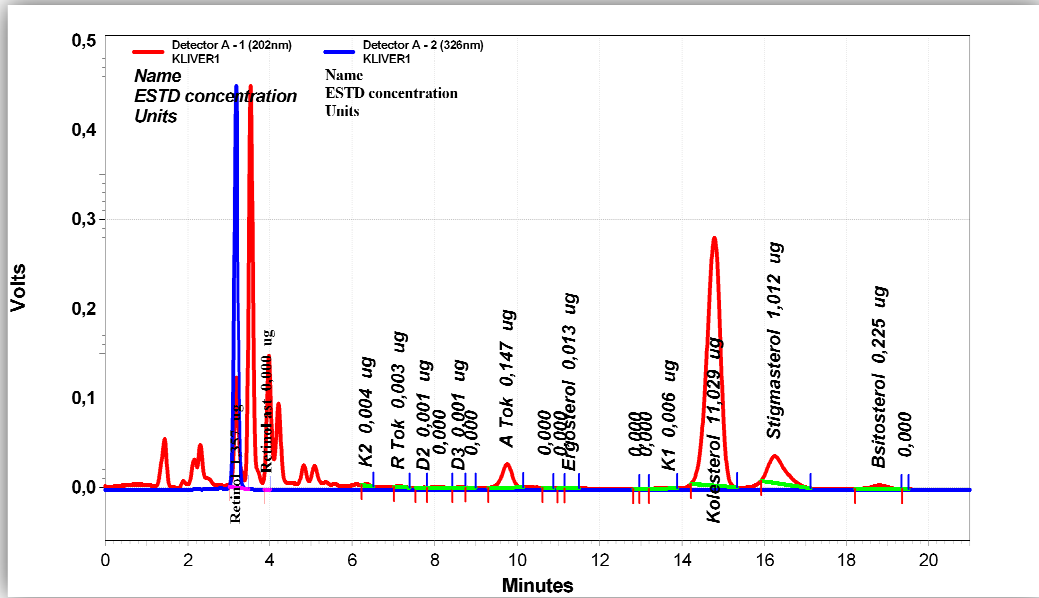
Kalp dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterole ait HPLC kromatogramı (Şekil 20) incelendiğinde, Kolesterol ve α -tokoferol' ün kontrol grubuna göre ampisilin grubunda azaldığı gözlemlendi ($p < 0,05$). K_2 ve D_3 vitamininde kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Ergosterol ve δ - tokoferol'de kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Vitamin K_1 ve D_2 'de kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Kampesterol ve β - Sitosterol'de kontrol grubuna göre ampisilin grubunda herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kalp dokusundaki lipofilik vitaminleri ile kolesterol miktarlarının değişimi

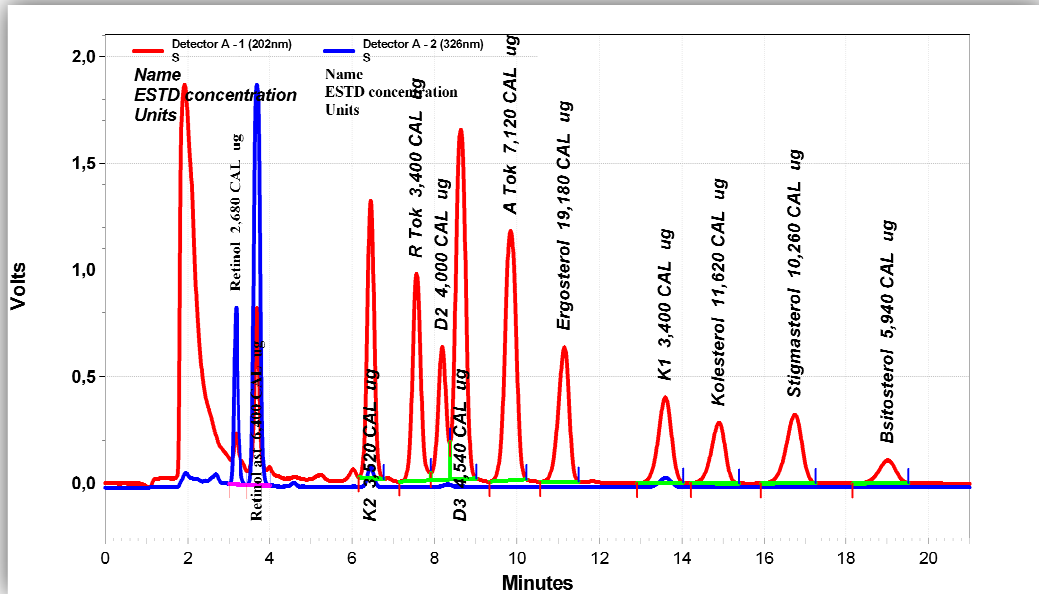
PARAMETRELER ($\mu\text{g/g}$)	KONTROL	AMPİSİLİN	P DEĞERİ
Vitamin K_2 ($\mu\text{g/g}$)	0,63 \pm 0,331	1,09 \pm 0,649	0,254
D_3 Vitamini ($\mu\text{g/g}$)	0,15 \pm 0,00	0,08 \pm 0,089	0,166
Ergosterol ($\mu\text{g/g}$)	0,442 \pm 0,427	0,597 \pm 0,111	0,509
δ -Tokoferol ($\mu\text{g/g}$)	0,447 \pm 0,456	0,25 \pm 0,308	0,500
α -Tokoferol ($\mu\text{g/g}$)	11,20 \pm 0,999	10,59\pm2,95^a	0,046
Vitamin K_1 ($\mu\text{g/g}$)	0,235 \pm 0,085	0,265 \pm 0,087	0,639
Kolesterol ($\mu\text{g/g}$)	420,75 \pm 44,98	313,15\pm35,07^a	0,045
D_2 Vitamini ($\mu\text{g/g}$)	0,027 \pm 0,022	0,05 \pm 0,008	0,106
Kampesterol ($\mu\text{g/g}$)	51,92 \pm 2,93	43,92 \pm 7,109	0,083
β –Sitosterol ($\mu\text{g/g}$)	7,555 \pm 1,776	5,83 \pm 0,985	0,140

a- $p < 0.05$





Şekil 19. Karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterole ait HPLC kromatogramı



Şekil 20. Kalp dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterole ait HPLC kromatogramı

Bulgularımızda karaciğer dokusunda, miristik asit (14:0), palmitik asit (16:0), heptadekonoik asit (17:0), tetrakosanoik asit (24:0), dokosapentaenoik asit (22:5 n3) miktarı kontrol grubuna göre, ampisilin grubunda belirgin düzeyde azaldığı halde ($p<0.005$), PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) miktarının yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.001$) (Tablo 3).

Karaciğer dokusundaki, miristik (14:0) yağ asidi ve palmitik asit (16:0) miktarının, kontrol grubuna göre, ampisilin uygulanan deney grubunda azalmasının nedeni ampisilin molekülünün glikoz metabolizması ve lipit biyosentezi üzerindeki etkisinden kaynaklanabilir. Palmitik asit karaciğer ve diğer dokularda karbonhidratlardan asetil KoA karboksilaz ve yağ asidi sentetaz gibi enzimler tarafından yürütülen lipogenez olayının son ürünüdür [106, 107].

Karaciğer dokusunda, ampisilin grubunda PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) miktarının kontrol grubuna göre artması çalışmamızı desteklemektedir. Ayrıca, bazı yağ asitleri miktarlarının artması, ampisilin uygulanması sonucu lipit metabolizmasının kontrolünün bozulması sonucu olabilir. Ampisilin uygulaması sonucu, karaciğerdeki lipit sentezini artar ve sentezlenen lipitler, karaciğerden başka dokulara taşınarak, depolanması sağlanır. Bu taşınma sırasında ampisilin etkisi altında olan bazı enzimler ile lipitleri karaciğerden hedef dokulara taşınmasını sağlayan lipoproteinlerin sentezi önemlidir. Kontrol grubuna göre bazı yağ asitlerinin miktarının yüksek olması bu metabolik düzenin bozulmasından kaynaklanabilir [107, 108].

Bulgularımızda karaciğer dokusundaki palmitoleik asitin (16:1, n7) kontrol grubuna göre azaldığı saptanmıştır (Tablo 3). Palmitoleik asit (16:1 n9 ve n7) hücredeki sterol KoA desaturaz enzimi tarafından palmitik asit ve stearik asitin (18:0) substrat olarak kullanılmasıyla üretilen yağ asitidir. Sterol KoA desaturaz enziminin SCD, SCD1 ve SCD2 izoenzimleri olmak üzere değişik formları vardır. Hücrede bulunan 16:1 n9, 16:1 n7, 18:1 n9, 18:1 n7 yağ asitleri diyetle alınmalarının dışında büyük bir kısmı sterol KoA desaturaz enzimi tarafından sentezlenmektedir.

Bulgularımızda karaciğer ve kalp dokusunda palmitoleik asitin miktarının azalması, karbonhidrat metabolizmasının bozulması sonucu sterol KoA desaturaz enziminin aktivitesinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır [109, 110].

Deney sonuçlarımızda, karaciğer dokusundaki PUFA miktarının kontrol grubuna göre artmasına karşın, MUFA miktarında bir fark görülmemiştir. Kalp dokusunda ise MUFA miktarı kontrol grubuna göre azalmıştır. Kalp dokusundan elde edilen sonuçlarda ampisilin'in sterol KoA desaturaz enzimi üzerindeki iyileştirici etkisini ortaya koymaktadır, fakat karaciğer dokusunda bu etki gözlenmemiştir.

Bulgularımızda yağ asidi sentezinin en önemli dokulardan olan karaciğer dokusunda, ampisilin grubundaki eikosatrienoik asit (20:3 n6) yağ asidi miktarının kontrol grubuna göre farklı olmayışı, ampisilin'in karaciğer dokusundaki esansiyel yağ asidi yetersizliğini önlediğini göstermektedir [111, 112].

Bulgularımızda karaciğer dokusunda oleik asit ve palmitoleik asitlerin miktarının azalması ve kalp dokusunda da oleik asidin (18:1, n 9) azalması ampisilin uygulanması sonucu karbonhidrat metabolizmasının değişmesi ve sterol KoA desaturaz enziminin aktivitesinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır [113].

Yaptığımız çalışmada ampisilin verilen grubunun kalp dokusunda yağ asidi bileşimi içinde palmitik asit miktarının kontrol grubuna göre farklı olmadığı görülmüştür. (Tablo 4). Fakat ampisilin verilen grubunun karaciğer dokusunda yağ asidi bileşimi içinde palmitik asit miktarının kontrol grubuna göre azaldığı görülmüştür. (Tablo 3). Bu sonuç ampisilin'nin bütün dokularda eşit miktarda etkili olmadığını göstermektedir. Ampisilin'nin karaciğer dokusunda etkili olmasının nedeni, bu dokuda vitamin E'nin bağlanmasını ve alınmasını sağlayan bir protein molekülünün olmasından kaynaklanabilir.

Bulgularımızda linoleik asit miktarı (18:2, n6), kontrol grubuna göre ampisilin grubunda az bir oranda artmıştır. Linoleik asit, bilindiği gibi bütün memeliler için esansiyel yağ asididir. Δ -12 desaturaz enziminin yokluğundan dolayı, bu yağ asidinin sentezi memeliler tarafından sentezlenmemektedir. Bu yağ asidi

insülin hormonu ve bazı diğer hormonların etkisi altında bulunan Δ -6 ve Δ -5 desaturaz enzimlerinin en önemli substratları arasında yer almaktadır. Δ -6 desaturaz ve Δ -5 desaturaz enzimlerinin aktivitesinin artışıyla linoleik asitten (18:2 n6) araşidonik asit (20:4 n6) ve dokosapentaenoik asit (22:5 n6) gibi uzun zincirli ve çok çift bağ içeren yağ asitlerinin sentezi gerçekleşir. Δ -6 ve Δ -5 desaturaz enzimlerinin normal aktivitelerinin yanı sıra, bazı dejeneratif hastalıklarda bu enzimlerin normal aktivitelerini bozmaktadır. İnsanlar ve hayvansal organizmalar bu yağ asidi ihtiyacını karşılamak için diyetleriyle almak zorundadırlar. Araştırmamızda kullandığımız sıçanların besinlerindeki yağ asidi içeriğine bakıldığı zaman linoleik asidi önemli düzeyde içerdiği görülmektedir. Aynı zamanda linolenik asit de bu besin maddelerinin içeriğinde az miktarda da olsa bulunmaktadır [50, 114].

Bu iki yağ asidi hücreler için iki ana fonksiyona sahiptirler. Bunlardan birincisi, bütün diğer yağ asitleri gibi hücre membranında bulunan fosfolipitlerdeki doymamış hidrokarbon zincirlerinin önemli bir kısmını meydana getirmektedir. Bunlardan linoleik asit özellikle kardiolipin adlı fosfolipit grubunda yüksek miktarda bulunmaktadır [25,31]. Bu yağ asitlerinin ikinci önemli özelliği ise, hücreler için esansiyel özellik taşıyan ve hücrede vazgeçilmez özelliklere sahip olan uzun zincirli ve çok doymamış yağ asitlerinin sentezini sağlayan Δ -4, Δ -5, Δ -6 desaturaz enzimlerinin substrat olarak kullanılmalarıdır [66, 115].

Karaciğer dokusunda linoleik asidin ampisilin grubunda kısmen artması ampisilinin etkisiyle olabilir. Linoleik asidin özellikle yaşlı bireylerde, yaşlanma süresi içinde azaldığı ileri sürülmüştür. Bu yağ asitlerinin yaşlanma süresince değişiminin yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan sağlıkla ilgili patolojik bozukluklardan ileri gelebileceği belirtilmiştir [70].

Karaciğer dokusunda araşidonik asit miktarı kontrol grubuna göre ampisilin grubunda arttığı halde, kalp dokusunda değişmediği gözlemlendi. Ayrıca dokosaheksaenoik asidin hem kalp dokusunda hem de karaciğer dokusunda değişmediği gözlemlendi. Hem araşidonik hem de dokosaheksaenoik asit hücrelerde Δ -6 desaturasyon yolunda yer alan enzimler tarafından sentezlenen uzun zincirli ve aşırı doymamış yağ asitleridir. Bu yağ asitleri hücrelerdeki metabolik işlevler açısından

büyük önem taşır ve hücre membranlarında akışkanlığı sağlayan en büyük faktörler arasında yer almaktadır [70, 116].

Araşidonik asit fosfolipitlerin yapısında en fazla bulunan aşırı doymamış yağ asidi grubu arasında yer alır ve fosfolipitlerin Sn 2 kısmında bulunan yağ asidini meydana getirir. Bu yağ asidi fosfolipitlerden fosfolipaz A₂ enzimi vasıtasıyla hidroliz edilerek serbest hale geçirilir ve siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimi tarafından kullanılarak eikosenoidler adı verilen bileşiklerin sentezinde kullanılır [103,117].

Bu yağ asidinin karaciğer dokusunda da artması, fosfolipit miktarının değişimiyle ilişkili olabilir. Başka bir ihtimal de linoleik asitten araşidonik asit sentezi sağlayan desaturaz enzimlerinin ampisilin tarafından inhibe edilmesiyle olabilir [118, 119].

Bu dokulardaki elde edilen sonuçlara göre ampisilin'nin kalp dokusundaki araşidonik asit metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda ampisilin'nin araşidonik metabolizması üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [120, 121].

Araşidonik asidin (20:4, n6) sentezi sırasında enzim yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan eikosatrienoik asit (20:3 n9) dokulardaki esansiyel yağ asidi azlığını gösteren önemli bir kriterdir. 20:3 n9 diabet ve kanser gibi dejeneratif hastalıkların oluşmasıyla miktarı artan bu yağ asidi esansiyel yağ asidi azlığını gösteren etkenler arasında yer alır [109, 110].

Yaptığımız gaz kromatografi analiz sonuçlarına göre, karaciğer dokusunda (Şekil 16) ve kalp dokusundaki (Şekil 18) yağ asidi çeşitliliği yüksek bulunmuştur. Karaciğer ve kalp lipitlerinde miristik, palmitik, stearik, oleik, linoleik ve araşidonik, palmitoleik, oleik, dokosaheksoenoik, eikosenoik, dokosaheksoenoik asitlerin bulunduğu belirlendi. Karaciğer dokusu diyetle alınan ve uygulanan maddelerden doğrudan etkilenir ve bütün sentez ve yıkılım reaksiyonlarının meydana geldiği büyük önemi olan bir organdır. Ayrıca yağ asidi sentezi bakımından merkezi bir organ olarak kabul edilmektedir [66].

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bu deneysel çalışmada ampisilin etkisine maruz bırakılan Wistar albino cinsi erkek sıçanların, karaciğer ve kalp dokularında; yağ asidi, kolesterol ve lipofilik vitaminleri düzeyleri üzerine, ampisilin'nin etkisi araştırıldı. Ampisilin suda çözündüğü için albino sıçanların içme sularında çözülerek almaları sağlandı.

Sıçanlar bir aylık ampisilin uyguladıktan sonra doku örneklerinin alındığı zaman içinde ampisilin uygulaması yapılmamıştır. Bulgularımızda kontrol grubuna göre ampisilin gruplarında bazı yağ asitleri, lipofilik vitaminler ve kolesterol miktarlarının değiştiği saptanmıştır.

Miyata ve arkadaşları, 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada ampisilin uygulanan farelerde hepatik birincil safra asidi sentezinin arttığını gözlemlemişlerdir. Yapılan çalışmada, ileumdaki fibroblast büyüme hücrelerinin çoğalmasının engellenmesi yoluyla safra asidi sentezinin arttığını deneylerle açıklamışlardır [121].

Pugalendhi ve arkadaşları, 1992 yılında albino sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, antibiyotiklerin kolesterol sentezi ve karaciğer ve ince bağırsaktaki kolesterol içeriği üzerine etkisini araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada ampisilin uygulanmış albino sıçanların karaciğer ve ince bağırsaklarındaki HMG-KoA redüktaz enziminin faaliyeti azalmıştır. Sonuçta bağırsak ve karaciğerdeki kolesterol içeriği çok ciddi bir şekilde düşüş gösterdiğini bulmuşlardır [122].

Apstein ve arkadaşları, ampisilinin safrasal yağ bileşimini doğrusal etkilediğini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada ampisilinin safrasal fosfolipit ve kolesterol salınımını engelleyerek safradaki kolesterol yüzdesini düşürdüğünü fakat safra tuzuna etki etmediğini gözlemlemişlerdir [123].

Midtvedt ve arkadaşları, 1977 yılında yapmış oldukları çalışmada, insan bağırsağında kolesterolün koprostanole dönüşmesine antibiyotiklerin etkisini araştırmışlardır. Sonuçta ampisilin kullanımının insan dışkısında koprostanol seviyelerinin uzun süreli azaldığını gözlemlemişlerdir [124].

Bellringer ve arkadaşları, 1988 yılında yapmış oldukları çalışmada, sıçan karaciğer hücrelerinde bir kısım safra salgılama işlemlerinin ampisilin uygulanması sonucunda etkilendiğini gözlemlemişlerdir. Deneyin sonucunda fosfolipit, kolesterol, sıçan serumundaki albümin miktarının azaldığını fakat safra tuzlarının ampisilin uygulanmasından etkilenmediğini göstermişlerdir. Yapılan bu deneyde ampisilin etki mekanizmasının bu maddelerin taşınması sağlayan keselerin karaciğer hücrelerinin uygun kısmına ulaşmasını engellemesi şeklinde olduğu zannetmişlerdir [125].

Bulgularımızda karaciğer dokusunun ampisilin grubunda bazı yağ asidi ve kolesterol miktarının artması, ampisilin'in ketojenik etkisinden olabilir (Tablo 3 ve 5). Bazı şartlarda hücre tarafından enerji metabolizmasında kullanılan amino asitlerin bir kısmı piruvata dönüşerek metabolizmaya katılırlar, bir kısmı ise Asetil KoA üzerinden girerler. Asetil KoA üzerinden giren amino asitler daha çok ketojenik özellikte olup lipit ve kolesterol sentezinde kullanılabilirler.

Yaptığımız çalışmada, kalp dokusunun ampisilin grubunda kolesterol miktarı azalmıştır (Tablo 6). Bu azalışın sebebi ise hipokolesterolemik etki sonucuyla olabilir. Kalp dokusuna ampisilin uygulaması, kolesterol miktarını düşürdüğü halde karaciğer dokusunda ise kolesterol miktarı az artmıştır. Kolesterol hücre membranında fosfolipitlerde bulunan yağ asitleri ile birlikte en önemli bileşen olarak bulunur. Kolesterol, yağ asitleriyle birlikte bütün hücrelerin membranlarında bulunan yapısal bir komponenttir. Yapısal bir komponent olarak bulunmasına rağmen, kolesterolün hücre membranında normal düzeyin üzerine çıkmasının hücrenin metabolik fonksiyonları açısından dezavantajlar ortaya çıkarmaktadır [21,38].

Hücre membranlarının dış yüzeyinde iç yüzeyine oranla iki misli daha fazla bulunan kolesterol membran sistemi içinde yer alan önemli birleşik olduğu belirtilmiştir. Hidroksil grubunu su / lipit fazına yerleştiren kolesterolün, hidrofobik kısmı lipit tabakasında çözünmektedir. Bu yerleşime bağlı olarak fosfolipitler, hidrokarbon zincirlerinin molekül hareketliliğini kısıtlamakta ve daha az akışkan olmasına neden olmaktadır. Membran akışkanlığında kolesterol içeriğinin ilişkisi bulunmaktadır. Bilindiği gibi membran akışkanlığında doymamış yağ asitlerinin etkisi vardır ve fosfolipitlerin yapısında yer alan doymamış yağ asitleri de bu olayla

yakından ilgilidir. Bulgularımızda, ampisilin verilen karaciğer dokusundaki kolesterol miktarının artışı, ampisilin karaciğer metabolizma hızını artırmasından kaynaklanabilir [15].

Vijayalekshmy ve arkadaşları, 1992 yılında sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, antibiyotiklerin, lipit peroksidasyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada farelere yüksek kolesterol diyeti uygulanmış ve ampisilininde kullanıldığı 5 farklı antibiyotik verilmiştir. Deneyin sonucunda ampisilin uygulanan farelerde lipit peroksidatların, serbest yağ asitlerinin birçok dokuda azaldığını göstermişlerdir [126].

Bulgularımızda karaciğer dokusundaki α - tokoferol seviyesi ampisilin, grubunda azaldığı halde, kalp dokusunda kontrol ve ampisilin grupları arasında farklılık bulunmadı. (Tablo 5). α - tokoferol karaciğer ve kalp dokuları için çok önemli bir antioksidandır ve lipit peroksidasyonuna karşı membranı koruyarak hemolizi azaltır [92]. Karaciğer ve kalp dokusundaki α - tokoferol yağda çözünebilen ve membran düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda α - tokoferolün radikal yok edici olduğu ve bu nedenle peroksidede olmuş dokularda azalabileceği gösterilmiştir. α - tokoferol (vitamin E) ortamda bulunan serbest radikalleri tutarak lipit peroksidasyon reaksiyonunu durdurur. Bu sistemde α - tokoferol yapısı α - tokoferoksil radikale dönüşür [95, 96].

Önemli antioksidanlardan biri olan E vitamini selenoproteinler tarafından taşınır ve ortamda bulunan serbest radikalleri temizler. α - tokoferol LDL oksidasyonunu azaltarak endotel hücrelerin okside lipitlerden zarar görmesini önler. α - tokoferol diğer izomerlerinden farklı olarak protein kinaz C'yi inhibe eder ve arterlerdeki düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltır [97, 98].

α - tokoferol, protein kinaz C ve antioksidan aktivitesine bağlı mekanizmalar vasıtasıyla kolesterol süpürücü reseptörler olan SR-A ve CD36 reseptörlerinin ekspresyonunu azalttığı vurgulanmıştır. Bu sterol reseptörlerinin düzenlenmesi transkripsiyon seviyesinde yapılır. α - tokoferolün burada transkripsiyondan sorumlu olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir. α - tokoferol benzer olarak α - tokoferol taşıyıcı protein (α TTP)'in ekspresyonunu da arttırarak hücre içinde kendi lehinde önemli bir

rol oynamış olur. Bu bulgular Vitamin E ile kolesterol sentezinin düzenlenmesi arasında önemli bir ilişkinin olduğunu gösterir [99]. Bizim bulgularımızda da kalp dokusunda kolesterol düzeyinin azalması ile , α - tokoferol miktarındaki azalması arasında yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi benzer ilişkinin olacağını düşünmekteyiz (Tablo 6).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre ampisilin uygulamasının her türlü şartlarda faydalı olduğunu söyleyemeyiz. Ampisilin normal sıçanların kalp dokusuna uygulandığında kolesterol ile birlikte dokudaki α -tokoferol miktarını da azaltacağı için faydalı etkiler beklenirken diğer dokularda zararlı etkilerle karşılaşılabilir. Bu tip uygulamalarda uygulanan doza dikkat edilmesi gerekir. Ancak hipokolesterolemik sıçanlara uygulamalarda iyi sonuçlar alınabilir. Tablo 5 ve 6 da görüldüğü gibi, ampisilin uygulaması sırasında hücrenin önemli bir antioksidan molekülü olan α -tokoferolün de etkilendiği görülmektedir

Şekil 15 ve 16 daki gaz kromatografi analiz sonuçlarına göre, karaciğer dokusunun yağ asidi bileşimi incelendiğinde, palmitik asit miktarının ampisilin grubunda azaldığı saptanmıştır. Şekil 17 ve 18 deki gaz kromatografi analiz sonuçlarına göre, kalp dokusunda ise herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmediği görülmüştür. Palmitik asidin azalışı, dokuların enerji metabolizmasının bozulması ve dolayısıyla asetil Ko A karboksilaz ve yağ asidi sentaz enzimlerinin aktivitelerinin azalmasıyla olabilir. Elde edilen bu sonuçlardan ampisilin'in dokuların lipit biyosentezini etkilediği gözlenmiştir [107]. Özellikle karaciğer dokusunda stearik asit miktarı ampisilin grubunda arttığı halde, oleik asit miktarının azaldığı gözlenmiştir. Bulgularımızda oleik asit miktarının azalışı sterol Ko A desaturaz enzim aktivitesinin azalışıyla açıklanabilir. Bu etkisinin temelinde inildiğinde DNA molekülünün ampisilin tarafından okside edildiği düşünülebilir. Sterol Ko A desaturaz enzimi tek çift bağlı yağ asitlerinin sentezinde anahtar enzimdir. Aynı zamanda bu enzim aktivitesinin hücredeki homeostazi ile ilgilidir. Sterol Ko A desaturaz substrat olarak stearik asit ve palmitik asidi kullanır ve oleik asit ile palmitoleik asit gibi ürünlere dönüştürür [107, 108]. Aynı yağ asitleri bakımından kalp dokusu incelendiğinde yine aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlarla

dokulardaki stearik ve oleik yağ asidi metabolizmasının aynı olması ve ampisilinin dokulara göre aynı etkilere sahip olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz.

Kalp dokusundaki linoleik asit ampisilin grubunda azaldığı halde, araşidonik asit miktarının arttığı gözlenmiştir (Tablo 3). Esensiyal yağ asidi metabolizması içerisinde incelenen bu metabolik olay $\Delta 5,6$ desatüraz enzimleri tarafında katalize edilmektedir. Kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında kalp ve karaciğer dokularının yağ asidi bileşimi içinde araşidonik asidin arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç $\Delta 5,6$ desatüraz enzimlerinin kontrolsüz bir şekilde aktivitelerinin artışı ile açıklanabilir. Araşidonik asit hücre membran fosfolipitlerinde bulunan önemli bir doymamış yağ asidi olmasına rağmen, fosfolipaz-2 enzimi tarafından serbest bırakılması ve miktarının artması hücredeki sitotoksiteyi artırdığı, Ca^{++} metabolizmasını bozduğu ileri sürülmektedir [109].

Yine kalp dokusunda dokosaheksaenoik asidin artması $\Delta 5,6$ desatüraz enzimlerinin kontrolsüz olduğunu göstermektedir. Ayrıca linoleik asit miktarının azalması ve araşidonik asit miktarının artışı kalp dokusunda araşidonik asit sentezinin arttığı ve aynı zamanda fosfolipaz A2 enziminin de aktivitesinin arttığını göstermektedir. Bu enzimlerin karsinogenezis ve tümör oluşumunda etkilerinin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi aşırı doymamış yağ asitlerinin başlıca olarak beyin gelişimi, kalbin fonksiyonları, inflamatori cevaplar ve dengenin sağlanmasında esensiyal oldukları ifade edilmiştir [110]. Araşidonik asit (20:4), yapısında cis formunda dört adet doymamış çift bağ taşıyan aşırı doymamış yağ asididir.

Araşidonik asit hücre sitoplâzmasına ya hücrenin membranlarından fosfolipaz A2 enziminin aktivitesiyle serbest bırakılır ya da kan dolaşımından hücreler tarafından alınır. Hücre içindeki serbest halde bulunan araşidonik asit, muhtemelen üç metabolik yola gönderilir. Bunlardan birincisi hücre dışına diffüze edilir. İkincisi hücre membran fosfolipitlerine tekrar bağlanır ve üçüncüsü de metabolize edilerek başka moleküllerinin meydana gelmesini sağlar. Araşidonik asidin metabolize edilmesinde üç fark enzim aktif olarak kullanılır. Bunlardan siklooksigenaz enziminin aktivitesiyle prostoglandinler ve tromboksanların meydana gelmesi sağlanır, lipoksigenaz enziminin aktivitesiyle lökotrienler ve hidroksitetraenoik

asitler ve epoksigenaz enziminin aktivitesiyle de epoksitler meydana gelir. Hücre içindeki serbest araşidonik asit miktarı aşırı miktarda arttığı zaman, hücre için Ca^{++} iyonlarının artışına neden olduğu ve hücrede sitotoksik etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir. Bu metabolik olaylardan anlaşıldığı gibi araşidonik asit fizyolojik etkisi önemli olan bir yağ asididir. Araşidonik asit düzeyinin artışı, $\Delta 5,6$ desaturaz enzimlerindeki düzensizlikle açıklanabilir. Bunun moleküler temelinde de DNA molekülünün hasar görmesi ya da kontrol edilememesi olabilir [110,111].

Yağ asidi miktarları incelendiğinde karaciğer dokusunda doymamış yağ asitlerinden PUFA miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir. PUFA miktarının ampisilin verilen grupta artması ampisilin radikal moleküllere karşı olan etkisiyle açıklanabilir. Aynı sonucun kalp dokusu yağ asidi bileşiminde de gözlenmesi yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.

Sonuç olarak ampisilin etkisine maruz bırakılan sıçanların doku ve vücut sıvıları incelendiğinde, ampisilin uygulaması kalp dokusunda kolesterol miktarı üzerinde düşürücü etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Yapılan analizler bütün olarak incelendiğinde ampisilin önemli koruyucu etkilere sahip olduğu söylenebilir.

Dokular arasında birbirine paralel olmayan sonuçlar da elde edilmiştir. Bunun nedeni dokuların farklı özelliklere sahip olmasından ve yağ asidi metabolizmasında görev alan enzimlerin farklı aktivitelere sahip olmasından kaynaklanmakta olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmalarımız sonunda elde ettiğimiz sonuçlara göre, lipitler ve yağ asidi metabolizmasıyla ilgili birçok kıstas üzerinde ampisilin faydalı olduğu söylenebilir de bazı sürpriz sonuçların ortaya çıkması doğaldır. Bu sürpriz sonuçların daha iyi yorumlanması için daha ileri düzeyde araştırma yapmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Aslım, B.; Sağlam, M.; Beyatlı, Y. Determination of Some Properties of Bacillus Isolated from Soil, *Turkish Journal of Biology*, 26, 41-48, **2002**.
2. Bergheim, I.; Weber, S.; Vos, M.; Kramen, S.; Volynets, V.; Kaserouni, S.; Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice, Role of endotoxin, *Journal of Hepatology*, 48, 983–992, **2008**.
3. Daviglius, ML.; Stamler, J.; Orenca, A. Fish consumption and the 30 year risk of fatal myocardial infarction, *Journal of Medicine*, 336,1046–53, **1997**.
4. Engelbrecht, AM.; Engelbrecht, P.; Genade, S.; Niesler, C.; Page, C.; Smuts, M.; Lochner, A. Long-chain polyunsaturated fatty acids protect the heart against ischemia/reperfusion-induced injury via a MAPK dependent pathway. *Journal of Molecular and Cell Cardiology*, 39, 940–954, **2005**.
5. McLennan, PL.; Abeywardena, MY.; Charnock, JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Journal of Heart*, 16, 709–6, **1988**.
6. Kaya, S. Antibiyotikler, *Veteriner Farmakoloji*, Medisan Yayınevi, Ankara, Cilt 2, 4. Baskı, 329–469, **2007**.
7. Dökmeçi, İ.; Akçasu, A.; Banoğlu, N.; Berkarda, Ş., *Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar*, Nobel Tıp Kitapevleri, 705-785, **1992**.
8. Kunin, CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *Journal of Infect Diseases*, 151:388-98, **1985**.
9. Quintiliani, R.; Nightingale, C. Principles of antibiotic usage, *Journal of Clinic*, 190:31-5. **1984**,
10. Kayaalp, O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı, *Feryal Matbaacılık*, Ankara, 826-863, **1991**.
11. Kurt, H. Penisilinlerin farmakolojisi ve klinik farmakolojisi, *Turgut Yayıncılık*, İstanbul, 17-26, **2000**.
12. Ertan R.; Durukan M, Yeni Semisentetik Penisilinler, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 60-63 **1986**.

13. Şanlı, Y.; Kaya, S. Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri, *Medisan Yayınevi*, Ankara, 571-650, **1994**.
14. Şener, S. Veteriner Klinik Farmakoloji ve Formüller, *Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları*, 81-83, **1990**.
15. Akalın, E. Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal ilaçlar. 1. Baskı, , *Güneş Kitapevleri*, Ankara, 75-79,**1994**.
16. Öncül, Oral. Akılcı Antibiyotik Kullanımı, *Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi*, 31, 23-38, **2002**.
17. Gür, D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç, *Nobel Tıp Kitapevleri*, İstanbul, 182-93, **2002**.
18. Kfoury, S.; Araj, F. Recent development in B-lactamases and extended spectrum Blactamas, *British Journal Medicine*, 327,1209-13, **2003**.
19. Kurt H.; Tulunay FC.; Ergun H. Penisilinlerin farmakolojisi ve klinik farmakolojisi, *Antibiyotiklerin klinik farmakolojisi*, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 17-26, **2000**.
20. Chambers, HF. Penicillins, Principles and Practice of Infectious Diseases, *Elsevier Churchill Livingstone* , Sixth edition, Pennsylvania, 281-93,**2005**.
21. Parry, F. The Penicillins, *Medicine of Clinic*, North America, 7,1093-95, **1987**.
22. Gorbach, SL.; Mensa, J.; Gatell, SM.; Pocket Book of Antimicrobial Therapy Prevention, *Baltimore Journal Wilkins*, seventh edition, 132-40, **1997**.
23. Harold, C.; Neu, MD. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity, *Journal of Medicine*, 2-13, **1985**.
24. Sarı, H. Karbapenemlere dirençli gram-negatif basil izolatlarında imipenem-EDTA/meropenem-EDTA disk yöntemi ve modifiye hodge testi ile metallo-beta-laktamaz varlığının araştırılması, *Uzmanlık tezi*, İstanbul, 20-30, **2005**.
25. Yuluğ, N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi, *ANKEM Dergisi*, 11, 205-7, **1997**.
26. Livermore, DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clinic Microbial Review*, 8, 557-84, **1995**.

27. Umezawa, H.; Ueda, M.; Maeda, K. Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin, *Journal of Antibiotic*, Tokyo,100-181, **1957**.
28. Danel, F.; Hall, C.; Gür, D.; Akalın, E.; Livermore, M. Transferable production of PER-1 beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*, *Journal of Antimicrob Chemother*, 35:281-94, **1995**.
29. Giamarellou, H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host, *Medicine Clinic, North America*, 79, 559-80, **1995**.
30. Livermore, M. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control, *Journal of Antimicrob Chemother*, 24-41, **1998**,
31. Hall, LMC.; Livermore, M.; Gür, D.; Akova, M.; Akalın, E. Extended spectrum variant of OXA-10 (PSE) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother*, 37: 1637-44, **1993**.
32. Gür, D. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar ve klinik önemi, *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara, 70-84, **2005**.
33. Holmes, B.; Richards, D.; Brogden, R.; Heel, C. Drugs, *Medicine Clinic*, 28, 375-78, **1984**.
34. Landis, M.; Parker, K. A retrospective examination of the relationship between body mass index and polysmnogaphic measures of sleep in adolescents, *Journal of Adolescent Health*, 40,89-91,**2007**.
35. Tamer, K. Farklı Aerobik Antrenman Programlarının Serum Hormonları, Kan Lipitleri Ve Vücut Yağ Yüzdesi Üzerine Etkisi. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 1,1-11,**1996**.
36. Tüzün, C. Biyokimya, *Palme Yayınları*, Ankara, 44-49, **1991**.
37. Özdemir, N.; Denkbaş, E. Hayat veren yağlar, Omega yağları, *Bilim ve Teknik Dergisi*, 78,80-83, **2003**.
38. Kılıç, N. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, *Palme Yayıncılık*, 3.baskı, 363-368, **2005**.

39. Bahşi M. 7,12-Dmba Uygulanan Yaşlı Sıçanların Doku Ve Serumlarında Resveratrol ve a-Lipoik Asit'in Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri, *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, **2008**.
40. Gözükara, E. Biyokimya, *Nobel Tıp Kitabevleri*, 1, 248-258, **2001**.
41. Onishi, RC.; Jos'e, Z.; Costa, V.M.; Oliveira, M.A.; Fortes, Z.B. Ascorbic acid supplementation restores defective leukocyte-endothelial interaction in alloxan-diabetic rats. *Diabetes Metabolism Review*, 19: 60–68, **2004**,
42. Ersan, Y. Tip-I Diabetli Sıçanların Karaciğer, Kas ve Beyin Dokularındaki Bazı Biyokimyasal Değişimler Üzerinde Belirli Antioksidanların Düzenleyici Etkileri. F. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Elazığ, **2003**.
43. Harold, H.; Leslie, Craine.; David , Hart. Organic Chemistry, A Short Course, *Houghton Mifflin Company*, 12th Edition, 33-40, **2007**.
44. Galaris, D.; Evangelou A. The role of oxidative stress mechanisms, *Critical Reviews in Oncolog, Hematology*, 42, 93-45, **2002**.
45. Onishi, C.; Jos'e, Z.; Costa, V.M.; Oliveira, M.A.; Fortes, Z.B. Ascorbic acid supplementation restores defective leukocyte-endothelial interaction in alloxan-diabetic rats, *Diabetes Metabolism Result* , 19, 60–68, **2004**.
46. Nas, S.; Gökalp, H.; Ünsal, M. Bitki Yağ Teknolojisi. *Pamukkale Üniversitesi Mimarlık Fakültesi Matbaası*, 322-332, **2001**.
47. Williams, C.M. Dietary fatty acids and human health, *Journal of Zootechnology*, 49, 165–180, **2000**.
48. Kayahan, M. Yağ Kimyası, *ODTÜ Yayıncılık*, 78-82, Ankara, **2003**.
49. Karakuş, E. İnsülin uygulanmayan Tip – I diabetik albino sıçanların karaciğer ve böbrek dokularındaki glutatyon ve esansiyel yağ asitleri üzerinde lutein, melatonin ve vitamin E'nin etkilerinin karşılaştırılması. F. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Elazığ, **2004**.
50. Gökçe, E. 9-12 yaş futbolcularda uzun süreli aerobik antrenmanın kan, dolaşım ve solunum parametrelerine etkileri, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, **1991**.

51. Gülşen, M. Taurin Ve GABA'nın Yaşlı Albino Sıçanların Eritrosit Membran Lipidleri İle Karaciğer Ve Beyin Dokularındaki Bazı Metabolik Değişimler Üzerindeki Düzenleyici Etkileri. F. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, *Y Lisans Tezi*, Elazığ, **2003**.
52. Jialin L.; William N . Design of Substrate-Based Inhibitors of Ergosterol and Sitosterol Synthesis, Department of Chemistry and Biochemistry, *Texas University*, Lubbock, Texas, 79409, USA, **2009**.
53. Halliwell, B.; Chirico, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *Journal of Clinical Nutrition*, 57-715-25, **1993**.
54. Solak, H. ; Görmüş, N.; Solak, T.M. Spor ve Kalbimiz, *Nobel Yayınevi*, Ankara,31-40, **2007**.
55. Nelson, D.L.; Cox, M.M. Lehninger Principles of Biochemistry, *Worth Publishers*. New York, 67-82, **2000**.
56. Keser, S. Trans-3,5, 4'-Trihidroksistilben'in, Potasyum Bromat Etkisine Maruz Bırakılan Yaşlı Dişi Sıçanların Bazı Dokularındaki Biyokimyasal Değişimler Üzerine Etkisi, F. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Elazığ, **2006**
57. Özdamar, R. Kininil-B₁₂ ve indol-3-asetil- B₁₂ türevlerinin sentezi UV ve floresans özelliklerinin incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, E.Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, **1988**.
58. Cohen, V.G.; Caetano, L.F.; Liberatore Junior Rdel, R.; Cordeiro, J.A.; Souza, D. Lipit profile and risk factors for cardiovascular diseases in medicine students, *Journal of Cardiology*, 85, 57-62, **2005**.
59. Buskov, S.; Moller, P.; Sorensen, H. And Sorensen, J.C. Determination of vitamins in food based on supercritical fluid extraction prior to micellar electrokinetic capillary chromatographic analyses of individual vitamins, *Journal of Chromatography A*, 802, 233-241,**1998**.
60. Onat, T.; Emerk, K.; Sözmén, EY. İnsan Biyokimyası, *Palme yayıncılık*, Ankara, 248-257, **2002**.

61. Jain, S.K.; McVie, R. Hyperketonemia Can Increase Lipid Peroxidation and Lower Glutathione Levels in Human Erythrocytes In Vitro and in Type 1 Diabetic Patients, *Journal of Diabetes*,125-143, **1999**.
62. Sen, S.; Üstündag, S.; Yalçın, Ö. Deneysel Diyabetik Nefropatide Enalapril ve Karnitin Etkileri, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*, II, 223-229, **2002**.
63. Bates, C.J. Vitamin analysis, *Journal of Clinic Biochemistry*, 34, 599-626, **1997**.
64. Ası, T. Tablolarla Biyokimya, , *Ankara Üniversitesi Yayınları*, Cilt 2, 187-205 Ankara, **1999**.
65. Lonn, E.; Yusuf, S.; Hoogwerf, B.; Pogue, J. Yi, Q.; Zinman, B.; Bosch, J.; Dagenais, G.; Mann, J. F.; Gerstein, H. C. Study, H.; Study, M.H. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the Hope study and Micro-Hope substudy. *Diabetes Care*, 25, 1919–1927, **2002**.
66. Reilly, M.; Delanty, N.; Lawson J.; FitzGerald G.; Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers, *Journal of Circulation*, 94,19–25, **1996**.
67. Telefoncu, A. Besin Kimyası, *Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi Yayınları*, İzmir, 230-238, **1993**.
68. Fruhbeck, G.; J, Gomez-Ambrosi. ; FJ, Muruzabal.; M, Burrell. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation, *Journal of Physical Endocrine Metabolism*, 280, 827-847, **2001**.
69. Kayaalp, SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, *Hacettepe Taş*, 2. Cilt, 8. Baskı,1241-52, **1998**.
70. Richard A. Naturally Occuring Antioxidants, Boca Raton, *Lewis Publishers*, Erişim:<http://tr.wikipedia.org/wiki/Tiamin>, **1997**.
71. Jain, S.K.; McVie, R. Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in vitro and in type 1 diabetic patients, *Journal of Diabetes*, 227-237, **1999**.

72. Wintrobe, M.M. Vitamins, *Journal of Clinical Hematology*, 587-590. **1981**.
73. Mittermayr, R.; Kalman, A.; Trisconi, M.J.; Heudi, O. Determination of vitamin B₅ in range of fortified food products by reverse-phase liquid chromatography-mass spectrometry with electroscopray ionisation, *Journal of Choromatography A*, 1032, 1-6, **2004**.
74. Staggs, C.G.; Sealey, W.M.; McCabe, B.J.; Teague, A.M. Determination of the biotin content of select foods using accurate and sensitive HPLC/avidin binding, *Journal of Food Composition and Analysis*, 17, 776, **2004**.
75. Stamfer, M.J.; Hu, B. The primary prevention of coronary heart disease in women through diet and life style, *Circulation*, 184, 4585-97, **1999**.
76. Olivia, S. Family history of cardiovascular disease, diastolic blood pressure as a main target, *Journal of Heart*, 17, 545-47, **2004**.
77. Martha, H. Biochemical and Physiplogical aspects of human nutrition, *Sounders Company*, Philadelphia, 45-62, **2000**.
78. Cowie, M.R. Coronary risk-time for a more sophisticated approach, *Journal of Heart* , 23, 589-91, **2002**.
79. Yılmaz, Ö.; Çelik, S.; Dilsiz, N. Influence of intraperitoneally and dietary administered vitamin E and selenium on the lipid composition in reproductive organs of male animals, *Biology Chemistry*, 378, 425-30, **1997**.
80. Emberson, J.R. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time, *Journal of Epidemiol*, 161, 856-63, **2005**.
81. Douillet, C. High dosage vitamin E effect on oxidative status and serum lipids distribution in streptozotocin induced diabetic rats, *Biochemistry Medicine and Metabilic Biology*, 50, 265-276, **1993**.
82. Asplund, K. Antioxidants vitamins in the prevention of cardiovascular disease, a systemic review, *Journal of Intern Medicine*, 251, 372-92, **2002**.
83. Tsao, C. An overwiev of ascorbic acid chemisry and biochemistry, *journal of health and disease*, New York, 25-58, **1997**.

84. Ku, H.; Brunk, U.; Sohal, S. Relationship between mitochondrial and hydroperoxide production and longevity of mammalian species, *Free Radical Biology Medicine*, 15, 621–27, **1993**.
85. Esselty, C.B. In cholesterol lowering moderation kills, *Clinical Journal of Medicine*, 67, 560–64, **2000**.
86. Nostro, S. Supramolecular aggregates from vitamin C derivates, structure and properties, *Internet Journal of Science Biology*, 48-63, **1997**.
87. Stamfer, M.J.; Hu, B.F. The primary prevention of coronary heart disease in women through diet and life style, *Journal of Circulation*, 100-184, **1999**.
88. Olivia, S. Family history of cardiovascular disease, diastolic blood pressure as a main target, *Journal of Heart*, 17, 545-550, **2004**.
89. Aras, Kâzım.; Erşen, G.; Karhan, S. Tıbbi Biyokimya, Vitaminler, *Ankara Üniversitesi Basımevi*, Ankara, 143-183, **1976**.
90. Bingöl, Gazanfer. Vitaminler ve Enzimler ders notları, *Gürsoy Matbaası*, Ankara, 101-123, **1976**.
91. Chaudiere, J.; Ferrari, L. Intracellular antioxidants from chemical to biochemical mechanisms, *journal of food and chemical toxicology*, 37, 949-962, **1999**.
92. Sies, H.; Stahl, W.; Sundquist, A. Antioxidant functions of vitamins, vitamins E and C, beta carotene and other carotenoids. *Annals of the New York Academy of Science*, 669, 7-20, **1992**.
93. Aksoy, M. Beslenme Biyokimyası, *Hatipoğlu Yayınevi*, 83-104, Ankara, **2000**.
94. İlhan, N. Deneysel olarak karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan kobaylarda oksidan ve antioksidan sistemin incelenmesi, *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 22-56, **1998**.
95. Stamfer, M.J.; Hu, B.F. The primary prevention of coronary heart disease in women through diet and life style, *Journal of Circulation*, 100-184, **1999**.
96. Williams, P.I. Interactive effects of exercise, alcohol and vegetarian diet on coronary artery disease risk factors in runners, The National Runner's Health Study, *Journal of Clinic Nutrition*, 66-206, **1997**.

97. Adhirai, M.; Selvam R . Effect of cyclosporin on liver antioxidants and the protective role of vitamin E hyperoxaluria in rats, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50,501-505, **1998**.
98. Hornstra, G. Functional food science and cardiovascular system, *Journal of Nutrition*, 80, 55–56, **1998**.
99. Esselty, C.B. In cholesterol lowering moderation kills, *Cleve Clinical Journal of Medicine*, 67, 560–64, **2000**.
100. Cowie, M.R. Coronary risk-time for a more sophisticated approach, *Journal of Heart*, 23,589–91, **2002**.
101. Yeh, Y.; Liv, L. Cholesterol lowering effect of garlic extracts and organosulphur compounds, human and animal studies, *Journal of Nutrition* ,131,89–98, **2001**.
102. Guemouri, L.; Artur, Y.; Herbeth, B.; Jeandel, G.; Siest, G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood, *Clinic Chemistry*, 11,1932-1937, **1991**.
103. Ntambi J.M.; Miyazaki M. Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism, *Progress in Lipid Research*, 43, 91-94, **2004**.
104. Christie, W. G.C. Lipids, *Oil Pres Glaskow*, 302-305, **1992**.
105. Barnes, H.; Blackstock, J. Estimation of lipids in marine animals and tissues, Detailed investigation of the sulphophosphanillin method for total lipid, *Journal of Marine Biology*, 12,103-118, **1973**.
106. Emerk, K.; Onat,T. Temel Biyokimya, *Saray Medikal Yayıncılık*, İzmir, 1.Cilt 496-539, **1996**.
107. Subagio, A.; Morita, N. Prooxidant activity of lutein and its dimyristate esters in corn triacylglyceride, *Food Chemistry*, 81, 97-102, **2003**.
108. Nitambi, J.; Miyazaki, M.; Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism, *Progress in Lipid Research*, 43, 91-104, **2004**.
109. Yoshida,H.; Soh, H.; Sando, Y.; Okada, A. Beneficial Effects n-9 Eicosatrienoic Acid on Experimental Bowel Lesions, *Surgery Today*, 33,600– 605, **2003**.

110. Heyd, VL.; Eynard, R. Effects of eicosatrienoic acid on some promalignant-related properties of three human cancer cell lines, *Prostaglandins and other Lipid Mediators*,71,177-188, **2003**.
111. Reither, J.; Carneiro, R.; Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanism, *Protection by melatonin progres*, 29, 363-72, **1997**.
112. Gurr M., Harwood J. Lipid Biochemistry An introduction. *Chapman and Hall*, 186-187, **1991**.
113. Reiter, J. Oxidative damage in the central nervous system, *Protection by melatonin progres* , 56, 359-384, **1998**.
114. Yardımoğlu, M.; Mısırlıoğlu, D. Histological effects of ethanol and protective effects of vitamin E on the morphology of seminiferous tubules of mice. *Anadolu Tıp Dergisi*, 3, 155-159, **2001**.
115. Verma, RJ.; Nair, A. Vitamin E ameliorates aflatoxin induced biochemical changes in the testis of mice, *Asian Journal of Andrology* , 305-309, **2001**.
116. Özcan, O.; Karaöz, E.; Dağdeviren, A. Sıçanlarda rektal yoldan uygulanan asetik asitin neden olduğu deneysel kolit ve buna E vitamininin etkisi, *Gata Bülteni*, 35, 29-37, **1993**.
117. Mishra, M.; Acharya, UR. Protective action of vitamins on the spermatogenesis in lead-treated swiss mice, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18,173-178, **2004**.
118. Gottfried, P.; Rosemberg, B. Impoved manual spectrofotometric procedure for determination of serum triglicerides, *Clinical Chemistry*, 19, 1077-1078, **1973**.
119. Beutler, E.; Duron, O.; Kelly, B.M. Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Clinical Medicine*. 61, 882-888, **1963**.
120. Heyd, VL., Eynard, AR. Eynard Effects of eicosatrienoic acid (20:3 n9) on some promalignant-related properties of three human cancer cell lines, *Prostaglandins and other Lipid Mediators*, 71,177–188, **2003**.
121. Miyata,M.; Takamatsu, Y.; Kuribayashi, H.; Yamazoe, Y.J. Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of

- ileal fibroblast growth factor 15 expression, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 331(3):1079-85, **2009**.
122. Pugalendhi, KV.; Sudhakaran, PR.; Ramakrishnan, S. Effect of antimicrobials on cholesterol synthesis and content in liver and small intestines, Department of Biochemistry, Rajah Muthiah Medical College, India, *Indian Journal of Experimental Biology* 30, 152-154, **1992**.
123. Apstein, D.; Russo, R. Ampicillin inhibits biliary cholesterol secretion, *Scientific discovery*, March, 30, 253-6, **1985**.
124. Midtvedt, T.; Lingaas, E.; Carlstedt, B.; Höverstad, T. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol in man. Influence of antibiotics. *Department of Medical Microbial Ecology*, Karolinska Institute, Stockholm, 98, 839-44, **1990**.
125. Bellringer, E.; Steele, J.; Rahman, K.; Coleman, R. Ampicillin inhibits the movement of biliary secretory vesicles in rat hepatocytes. Department of Biochemistry, University of Birmingham, *Biochimica et Biophysica Acta*, 7, 941, 71-5, **1988**.
126. Vijayalekshmy, KS.; Menon, VP.; Leelamma, S.; Role of antibiotics in lipid peroxidation. Department of Biochemistry, University of Kerala, *Indian Journal of Biochemical and Biophysical*, 29, 371-374, **1992**.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : IŞIK, Bülent

Doğum tarihi ve yeri : 13.02.1977

e-mail : bulentnarin@hotmail.com

Eğitim Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lise	Ankara Lisesi	1993
Lisans	Dumlupınar Üniversitesi	1997

Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yabancı Dil

İngilizce