



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.  
2020; 34 (1): 23 - 27  
http://www.fusabil.org

Emre KAYA <sup>1, a</sup>  
Seval YILMAZ <sup>1, b</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0002-7445-3091

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0001-5472-3560

### Nitrozomorfolin Uygulanmış Ratlarda Enginar (*Cynara scolymus* L.)'in Lipid Peroksidasyon Düzeyleri ve Bazı Antioksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisinin Araştırılması

Çalışmada, lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimlerin aktiviteleri değerlendirilerek, ratların kanında nitrozomorfolin (NMOR)'in oluşturabileceği toksisiteye karşı enginarın etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Wistar-Albino erkek ratlar; kontrol grubu, enginar uygulanan grup (1.5 g/kg vücut ağırlığı, gavaj yoluyla, 14 gün), NMOR uygulanan grup (10 mg/kg vücut ağırlığı, gavaj yoluyla, 14 gün) ve NMOR+enginar uygulanan grup şeklinde dört gruba ayrılmıştır. NMOR ve enginar uygulamalarına aynı anda başlanmıştır. Deney periyodunun sonunda tüm ratlar sakrifiye edilmiş ve kan örnekleri antikoagulant içeren tüplere alınmıştır. Çalışmada, enginarın NMOR kaynaklı toksisitesi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla malondialdehid (MDA), redükte glutatyon (GSH) düzeyleri, katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri ölçülmüştür. NMOR uygulanan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA (P=0.036) düzeylerinde anlamlı artışlar saptanırken, GSH (P=0.001) düzeyleri ile KAT (P=0.001), GSH-Px (P=0.003) ve SOD (P<0.001) aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler gösterdiği saptanmıştır. NMOR+enginar uygulanan grupta tüm parametrelere ait değerler kontrol grubu değerleri düzeyine ulaşmıştır. NMOR+enginar uygulanan grup NMOR uygulanan grup ile karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin düştüğü, KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerinin ise arttığı belirlenmişken GSH düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir. Sonuçlar NMOR uygulanan ratların plazmasında MDA düzeylerinin arttığını, eritrosit GSH düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, enginarın NMOR'un neden olduğu toksisiteye karşı koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nitrozomorfolin, enginar, malondialdehid, antioksidan

### Investigation of the Effect of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) on Lipid Peroxidation Levels and Some Antioxidant Enzyme Activities in Nitrosomorpholine Applied Rats

In this study, it was aimed to investigate the effects of artichoke against the toxicity in the blood of rat caused by nitrosomorpholine (NMOR) by evaluating lipid peroxidation and antioxidant enzymes. Male Wistar-Albino rats were divided into four groups as; control group, artichoke-treated group (1.5 g/kg/day body weight, by gavage for 14 days), NMOR-treated group (10 mg/kg/day body weight, by gavage for 14 days) and NMOR+artichoke-treated group. NMOR and artichoke applications were started at same time. At the end of the experiment, all animals were sacrificed and blood samples were removed into anticoagulant containing tubes. In this study, malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH) levels, catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) activities were measured to determine the effects of artichoke on NMOR-induced toxicity. In NMOR-treated group, MDA levels (P=0.036) were significantly higher while GSH levels (P=0.001), CAT (P=0.001), GSH-Px (P=0.003) and SOD (P<0.001) activities were significantly lower compared to control group. In NMOR+artichoke group, all parameters were similar to control group values. When NMOR+artichoke group was compared with NMOR group, MDA levels were decreased, CAT and GSH-Px were increased, and SOD activities and GSH levels did not change. The results showed that plasma MDA levels were increased and erythrocyte GSH levels and antioxidant enzyme activities decreased in NMOR treated rats. It is concluded that artichoke may have protective effect against the toxicity caused by NMOR.

**Key Words:** Nitrosomorpholine, artichoke, malondialdehyde, antioxidant

**Geliş Tarihi** : 18.11.2019  
**Kabul Tarihi** : 10.01.2020

#### Yazışma Adresi Correspondence

**Emre KAYA**  
Fırat Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Elazığ – TÜRKİYE

emrekaya@firat.edu.tr

#### Giriş

Nitrozaminler doğada çok çeşitli ve yaygın olarak bulunan kanserojenik bileşiklerdir. Bu nedenle deneysel modellerde nitroso bileşiklerinin etkileri incelenmiş ve kanser oluşumuna sebep olabileceği yönünde önemli bilgilere ulaşılmıştır (1-4). Tavşan, balık, fare gibi birçok hayvan türünde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda nitrozaminlerin karaciğer, böbrek, akciğer, idrar kesesi, bağırsak, yemek borusu, beyin, sinir sistemi ve mide gibi önemli organ ve sistemlerde tümör oluşumuna neden olduğu belirlenmiştir. Bu tümoral oluşumlar nitrozaminlerin alınan miktarına ve yapısına bağlı olarak bir veya birkaç organda meydana gelebilmektedir (2-5).

Nitrozomorfolin (NMOR)'in kanserojen ve mutajenik özelliklere sahip olduğu iyi bilinmektedir (6). NMOR'in bebek şişeleri ve emziklerdeki kauçuklar da dahil olmak üzere kauçuk ürünlerinde bir kirletici madde olarak bulunduğu ve ayrıca çeşitli sebzelerde, peynirlerde, alkollü içeceklerde ve meyvelerde de bulunduğu gözlenmiştir. NMOR'in ABD'de ticari olarak kullanımı yasaklanmıştır. NMOR'in sağlık üzerindeki

etkileri hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. İnsanlarda NMOR'in akut, kronik, üreme, gelişimsel veya kanserojen etkileri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, oral yoldan NMOR'e maruz bırakılan hayvanlarda karaciğer, nazal boşluk, akciğer ve böbrekler üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir (6-8).

Normal şartlarda kararlı bir yapıya sahip olan nitrozaminlerde nitrozo grubuna bağlı karbon atomunda sitokrom P-450'ye bağlı olarak hidroksillenmesi ile başlayan reaksiyonlar çeşitli hücrelerin nükleofilik bölgelerinde etkileşime geçerek tümör oluşmasında etkili olan elektrofilik ara ürünlerin oluşmasıyla sonuçlanmaktadır. Bunu ise önemli hücre faaliyetlerinin değişmesiyle ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROT)'nin artması izlemektedir (6, 9).

Günümüzde kimyasal toksik maddelere ve kansinojenlere maruziyet sonucu oluşan toksikasyonlara bağlı meydana gelen oksidatif stresin önlenmesi ya da azaltılması üzerinde çalışılan konuların başında gelmektedir. Bu amaçla antioksidan özelliği olan maddelerin araştırılması ve geliştirilmesi üzerine yapılan çalışmalara geçmişte olduğu gibi şimdide gereksinim duyulmuş ve *in vitro* ve *in vivo* çeşitli modeller kullanılmıştır (10).

Enginar (*Cynara scolymus* L.) güçlü antioksidan özelliğe sahip olup, içeriğinde bulunan flavonoidler (luteolin, apigenin) ve kafeoil kinik asit türevleri (sinarin ve klorogenik asit) sayesinde karaciğer koruyucu, antimikrobiyal, kolesterol düşürücü özellikleri olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte dispepsi ve bağırsak sendromu gibi durumlarda da sıkça kullanılmaktadır (11). Etkin maddelerin suda çözünürlüğünden ve acı lezzetinden dolayı tıbbi olarak daha çok çayları ve kurutulmuş yaprakların sulu ekstratları kullanılmaktadır (11, 12). Birçok çalışmada (13-16) enginarın antioksidan ve hepatoprotektif etkisi üzerinde durulmuş ve etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Çalışmada; ratların plazma malondialdehid (MDA), kan redükte glutatyon (GSH) düzeyleri ile bazı antioksidan enzim aktiviteleri incelenerek, NMOR'un oluşturabileceği toksisiteye karşı enginarın etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

**Hayvanlar ve Çalışma Düzeni:** Çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın izni ile yapılmıştır (2017/07-30). Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme Ünitesi'nden temin edilen 28 adet 2.5 aylık erkek Wistar-Albino cinsi ratlar kullanılmıştır. Ratlar, %60-65 düzeyinde nem, 25±2 °C sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık üzere standart şartlarda barındırılmış ve deneysel uygulamalar boyunca ratlara standart ticari rat yemi (pellet yem) ve musluk suyu *ad libitum* sağlanmıştır.

Ratlar dört gruba ayrılmış olup kontrol grubundaki ratlara herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Diğer gruplara sırasıyla; enginar, NMOR ve NMOR+enginar

uygulanmıştır. NMOR Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA, CAS No: 59-89-2), enginar yaprak ekstraktı ise Arı Mühendislik (Ankara/Türkiye) firmalarından temin edilmiş ve distile suda çözülerek hazırlanmıştır. NMOR 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda, enginar ise 1.5 g/kg vücut ağırlığı dozunda gavaj yoluyla 14 gün süre ile uygulanmıştır (15, 17). NMOR ve enginar uygulamalarına aynı anda başlanmış ve 14 gün süre ile devam edilmiştir. Çalışma sonunda kan dokuda MDA, GSH düzeyleri ile katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir.

**Biyokimyasal Analizler:** Uygulamaların sonunda ratlar sakrifiye edilerek kan örnekleri etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerde toplanmış ve plazmaların ayrılması için tüpler 10 dk boyunca +4 °C'de 3.000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Plazma MDA, tam kan ise GSH ve GSH-Px tayini için kullanılmıştır. EDTA'lı kan örnekleri plazmaları ayrıldıktan sonra serum fizyolojik ile 3 kez yıkanmış ve eritrositlerde KAT ve SOD aktiviteleri ile hemogloblin düzeyleri belirlenmiştir.

Plazma örneklerinde MDA düzeylerinde meydana gelen değişimler spektrofotometrik olarak Placer ve ark. (18)'dan modifiye edilmiş olan yöntemle ölçülmüştür. Bu metot lipid peroksidasyonunun aldehit ürünlerinden olan MDA ile tiyobarbitürik asit (TBA)'in reaksiyonu temeline dayanmaktadır. GSH tayini Ellman (19) tarafından bildirilen metotla yapılmıştır. Bu yöntem, 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) eklendiğinde sülfidril gruplarının meydana getirdiği sarı rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesi temeline dayanan bir yöntemdir. KAT aktivitesini belirlemek için Aebi metodu (20) kullanılmıştır. KAT, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'in yıkımını katalizleyen bir enzimdir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in KAT enzimi tarafından yıkım hızı, 240 nm dalga boyunda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in ışığı absorbe etmesinden faydalanılarak spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. GSH-Px aktivitesi ölçümü için Beutler metodu (21) kullanılmıştır. GSH-Px, GSH'un okside glutatyon (GSSG)'a oksidasyonunu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kullanarak katalizler. GSSG'un oluşum hızı glutatyon redüktaz reaksiyonu vasıtasıyla ölçülür. SOD aktivitesi Sun ve ark. (22)'nin modifiye ettikleri metoda göre tayin edilmiştir. SOD aktivite ölçümü, ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)'nin nitroblue tetrazolium (NBT)'u indirgeyerek renk oluşması esasına dayanan metot ile ölçülmüştür. Frankel ve ark. (23)'nin metodu hemogloblin düzeyi tayininde kullanılmıştır. Ferrisiyanür hemoglobindeki Fe<sup>+2</sup>'yi oksitleyerek +2 değerden +3 değerli demire çevirerek methemoglobine dönüşmesine neden olur. Bunu takiben potasyum siyanid ile stabil bir pigment olan siyanomethemogloblin meydana gelir. 546 nm'de siyanomethemogloblinin absorbanısı okunarak hemogloblin düzeyleri belirlenmiştir.

**İstatistiksel Analiz:** Elde edilen veriler ortalama ± standart hata olarak belirlenmiş ve istatistiksel analizler SPSS 22 programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin Shapiro-Wilk normallik testi sonucunda normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Gruplar arasındaki değerlendirme için tek yönlü varyans

analizi (One-way ANOVA) ve ve ileri analizler için de Tukey's HSD testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (24).

### Bulgular

Tablo 1 kontrol ve deney grupları kan örneklerinde MDA ve GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini göstermektedir. Enginar uygulanan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. NMOR uygulanan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA ( $P=0.036$ ) düzeylerinde anlamlı artışlar saptanırken, GSH ( $P=0.001$ ) düzeyleri ile KAT ( $P=0.001$ ), GSH-Px ( $P=0.003$ ) ve SOD ( $P < 0.001$ ) aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler gösterdiği saptanmıştır. NMOR+enginar uygulanan grupta tüm parametrelere ait değerler kontrol grubu değerleri düzeyine ulaşmıştır. NMOR+enginar uygulanan grup NMOR uygulanan grup ile karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin düştüğü, KAT, GSH-Px ve SOD aktivitelerinin ise arttığı belirlenmişken GSH düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir.

### Tartışma

Nitrozaminler, test edilen bütün hayvan türlerinde kanserojen olduğu bulunan ve bu nedenle insanlarda da kanserojen olduğundan şüphelenilen geniş bir kimyasal bileşik grubudur (25-27). NMOR'in indüklediği toksisitenin patogenezi halen dahi iyi anlaşılmamış olmasına rağmen, toksisitesinin ana mekanizması olarak serbest radikal oluşumu öne sürülebilmektedir. MDA düzeyindeki artış, oksidatif stresin önemli bir belirtisidir. MDA düzeyi, lipid peroksidasyonunun bir indeksi olarak belirlenir ve lipid peroksidasyonu, birçok karsinojenin toksisite ve karsinogenezinin ana belirtilerinden biridir (28). Çalışmada, NMOR uygulanmış ratların plazmasında MDA düzeylerindeki artış NMOR'in oluşturduğu hasarın bir göstergesi olarak düşünülebilir. GSH, birçok toksik maddenin detoksifikasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. GSH; peroksidasyonun meydana gelmesini engellerken, hücre membranlarının korunmasını ve serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını gerçekleştirmektedir (29). Çalışmada, NMOR uygulanmış ratların kanında GSH düzeylerindeki düşüş NMOR veya metabolitlerinin GSH ile konjugat

meydana getirip vücuttan atılmasını kolaylaştırması sırasındaki kullanımına bağlanmaktadır. Ayrıca GSH, NMOR'in zararlı etkilerinden dokuların korunmasında kritik bir rol oynamakta ve sonuç olarak GSH tüketimi GSH-Px aktivitesinde de önemli düşüşlere neden olabilmektedir. GSH-Px'in NMOR uygulaması sonrası aktivitesindeki azalma, substratın (GSH) mevcudiyetindeki azalmaya ve ayrıca protein yapısındaki ROT kaynaklı değişikliklere bağlı olabilir (29-31).

KAT ve GSH-Px gibi antioksidan enzimler ROT'lerine karşı ilk savunma hattını oluşturan enzimler olup, NMOR uygulaması ile enzim aktivitelerinde düşüş belirlenmiştir. NMOR'in neden olduğu oksidatif stresin KAT ve GSH-Px aktivitelerini düşürmesi, NMOR'in sebep olduğu ROT'nin bu enzimler üzerine göstermiş olabileceği inhibisyon etkisi ya da GSH-Px'in, GSH varlığında lipid peroksidin hidroksi asitlere dönüşümünü katalize etmesi esnasında substrat olarak GSH kullanılabilirliğinin azalması nedeniyle olabilir (29-31). Çalışmada enginar takviyesinin, kan antioksidan aktivitelerini artırdığı ve böylece peroksidasyon ürünlerinin zararlı etkilerini önlediği tespit edilmiştir.

Farklı nitrozamin bileşiklerinin uygulandığı çalışmalarda plazma MDA düzeylerinde önemli artış, eritrosit antioksidan enzim aktivitelerinde ise genel olarak düşüş belirlenmiştir. Araştırmacılar nitrozo bileşiklerinin oksidatif strese neden olabileceğini ve artan ROT'nin doku ve hücrelerde hasar oluşturabileceğini belirtmişlerdir (32, 33). Kim ve Choi (34) NMOR'in sebep olabileceği hepatokarsinogeneze karşı Kamichonggan-tang'ın etkilerini inceledikleri çalışmalarında NMOR uygulaması sonrası MDA düzeylerinin arttığını, GSH düzeylerinde ise belirgin değişikliklerin olmadığını saptamışlardır. Araştırmacılar NMOR'un lipid peroksidasyonuna sebep olarak MDA düzeylerini artırdığı sonucuna varmışlardır. Robichová ve ark. (35) memeli hücrelerinde NMOR'in genotoksik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında NMOR ile muamele edilmiş Caco-2 hücrelerinde reaktif oksijen / nitrojen türlerinin (ROT/ RNT) oluşumunu floresan analizleri ile belirlemişler ve NMOR ile muamele edilmiş model hücrelerde mutasyon artışı gözlemlenmişlerdir. Elde edilen veriler sonucunda NMOR'in ROT / RNT oluşumuna neden olduğunu doğrulamışlar ve NMOR'in

**Tablo 1.** NMOR uygulanan ratlarda enginarın plazma MDA ve eritrosit GSH düzeyleri ile KAT, GSH-Px ve SOD aktiviteleri üzerine etkileri

Parametreler	Kontrol	Enginar	NMOR	NMOR+ Enginar
MDA (nmol/mL)	8.17±0.01 <sup>b</sup>	8.15±0.08 <sup>b</sup>	8.60±0.10 <sup>a</sup>	8.18±0.15 <sup>b</sup>
GSH (µmol/mL)	52.01±1.26 <sup>a</sup>	50.54±1.45 <sup>a</sup>	43.74±1.69 <sup>b</sup>	47.18±1.25 <sup>ab</sup>
KAT (k/g Hb)	53.96±1.57 <sup>a</sup>	53.58±4.32 <sup>a</sup>	38.38±1.24 <sup>b</sup>	51.43±3.86 <sup>a</sup>
GSH-Px (U/g Hb)	0.498±0.01 <sup>a</sup>	0.508±0.03 <sup>a</sup>	0.370±0.02 <sup>b</sup>	0.475±0.02 <sup>a</sup>
SOD (U/g Hb)	76.74±0.80 <sup>ab</sup>	78.03±0.28 <sup>a</sup>	70.76±0.39 <sup>c</sup>	75.38±0.87 <sup>b</sup>

<sup>a, b, c</sup>: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir ( $P < 0.05$ ).

DNA hasarını sadece ilaç metabolize edici enzimler tarafından aktivasyonu ile dolaylı olarak değil, ayrıca doğrudan ROT / RNT oluşunu yoluyla da indükleyebileceğini göstermişlerdir. Robichová ve Slameňová (36) NMOR ve N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) gibi iki farklı nitrozo bileşiğinin hamster V79 hücreleri ve insan kolon karsinoma (Caco-2) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri ile bu etkilere karşı E ve C vitaminlerinin etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında NMOR'in her iki hücre hattında doza bağlı canlı hücrelerin azalmasına neden olduğunu; MNNG'in ise sadece V79 hücrelerinde doza bağlı bir sitotoksik etki yarattığını saptamışlardır. Araştırmacılar bu sonuçlar ile farklı nitrozo bileşiklerinin, hücresel makromoleküllerle farklı tepki gösterebileceğini ortaya koymuşlardır. Ratlarda ve hamsterlerde NMOR buharlarının kanserojen potansiyelini değerlendirmek amacıyla yapılan bir inhalasyon çalışması ile NMOR buharının inhalasyonu sonucu da toksik etkiler meydana getirebileceği gösterilmiştir (37). Mevcut çalışmada da NMOR uygulaması sonrası MDA ve GSH düzeyleri ile antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiki olarak anlamlı değişimler saptanmış olup NMOR toksisitesinde radikallerin büyük bir rol oynadığı hipotezi desteklenmiştir. Çalışmadaki bulgular NMOR'in meydana getirdiği oksidatif stresteki yükseliş nedeniyle aktif serbest radikallerin oluşumuna sebep olabileceğini düşündürmektedir.

NMOR'in indüklediği toksisiteyi engellemek amacıyla bazı antioksidan özelliği olduğu düşünölen bileşikler denenmiş olup (34, 36), ratlarda NMOR'in indüklediği toksisite modellerinde enginar tedavisi verilen çalışmaya rastlanılmamıştır. Enginar yaprak ekstraktının onkojenik önemi olan sinyal yolları üzerindeki etkisi nedeniyle antitümöral aktivitesi deneysel testlerle gösterilmiştir (38). Çalışmada oluşan toksisite NMOR ve metabolitlerinin direkt ya da dolaylı etkileri ile hücre membranında meydana gelen hasara bağlı olarak oluşmaktadır. NMOR ile birlikte uygulanan enginarın MDA düzeyini azaltması, antioksidan enzim aktivitelerini artırması oksidatif hasara karşı bir koruma oluştuğu anlamına gelmektedir. Çeşitli çalışmalarda, enginarın antioksidan etkisi sinarin, klorojenik asit ve flavonoidler gibi bileşenlerin metalik iyonu şelatlama ve radikal

süpürme etkilerine bağlanmıştır. Enginarın antioksidan etkisi, inflamatuvar yolların gen ifadesine müdahale ve oksidatif stresi indirgemesi ile sonuçlanan antioksidan enzim sentezinin indüksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (39).

Kaymaz ve ark. (16) alfa-amanitin ile oluşturulmuş toksisite üzerine enginarın etkilerini inceledikleri çalışmalarında enginar uygulaması sonrası artmış olan MDA düzeylerinde azalma, GSH düzeyleri ile SOD, GSH-Px, KAT gibi antioksidan enzim aktiviteleri ile histopatolojik bulgularda iyileşme olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar enginar uygulaması sonrası meydana gelen değişikliklere dayanarak enginarın güçlü bir antioksidan etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ben Salem ve ark. (40) enginar yaprağı ekstraktının yüksek yağlı diyet kaynaklı hücresel obezite ve kardiyak hasardaki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında farklı dozlarda uygulanan enginarın lipid peroksidasyon düzeyleri ile antioksidan enzim aktivitelerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığını belirlemişlerdir. Yapılan birçok çalışmada farklı uygulamalar sonrası meydana gelen oksidatif strese karşı enginarın etkilerini incelenmiştir (13-16). Araştırmacılar enginar uygulaması sonrası lipid peroksidasyon düzeyleri ile antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin düzelme tespit etmiş ve bunu enginarındaki bazı aktif bileşenlerin radikalleri süpürme özelliğine bağlamışlardır.

Bu çalışmada, plazma MDA konsantrasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerinin düzelmesi enginarın NMOR kaynaklı oksidatif stresi ve hasarını önleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Bu durum enginarın serbest radikal üretilmesini sınırlayarak, antioksidan savunma sistemini artırarak oksidatif stres ve serbest radikalleri önleme yeteneğine sahip olması ile açıklanabilir. Bu sonuçlar, enginarın NMOR toksisitesini önleyebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; mevcut çalışma, enginarın farklı hücresel süreçlerde çeşitli mekanizmalar yoluyla NMOR ile indöklenen toksisiteye karşı potansiyel önleyici etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

## Kaynaklar

1. Lijinsky W. Chemistry and biology of n-nitroso compounds. Cambridge monographs on cancer research. J Clin Pathol 1993; 46: 95.
2. Cantwell M, Elliott C. Nitrates, nitrites and nitrosamines from processed meat intake and colorectal cancer risk. J Clin Nutr Diet 2017; 3: 27.
3. Mitacek EJ, Brunnemann KD, Suttajit M, et al. Exposure to N-nitroso compounds in a population of high liver cancer regions in thailand: Volatile nitrosamine (VNA) levels in thai food. Food Chem Toxicol 1999; 37: 297-305.
4. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. Int J Cancer 2002; 101: 560-566.
5. Proksch E. Review toxicological evaluation of nitrosamines in condoms. Int J Hygiene Environ Health 2001; 204: 103-110.
6. Oberemm, A, Ahr HJ, Bannasch P, et al. Toxicogenomics analysis of N-nitrosomorpholine induced changes in rat liver: Comparison of genomic and proteomic responses and anchoring to histopathological parameters. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 241: 230-245.
7. Song P, Wu L, Guan W. Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: A meta-analysis. Nutrients 2015; 7: 9872-9895.
8. Glover CM, Verdugo EM, Trenholm RA, Dickenson ER. N-nitrosomorpholine in potable reuse. Water research 2019; 148: 306-313.

9. Mallik MAB, Tesfai K, Pancholy SK. Formation of carcinogenic nitrosamines in soil treated with pesticides, and in sewage amended with nitrogen compounds. *Pro Oklahoma Acad Sci* 1981; 61: 31-35.
10. Klaunig JE, Wang Z, Pu X, Zhou S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 254: 86-99.
11. Holtmann G, Adam B, Haag S, et al. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1099-1105.
12. Tanker M, Tanker N. *Farmakognozi, Cilt 1*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1991.
13. Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl<sub>4</sub> toxicity in isolated rat hepatocytes. *J Nat Prod* 1987; 50: 612-617.
14. Speroni E, Cervellati R, Govoni P, et al. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *J Ethnopharmacol* 2003; 86: 203-211.
15. Mehmetçik G, Ozdemirler G, Koc NT, Cevikbas U, Uysal M. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60: 475-480.
16. Kaymaz MB, Kandemir FM, Pamukcu, E, Eröksüz Y, Özdemir N. Effects of aqueous artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract on hepatic damage generated by alpha-amanitine. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2017; 23: 155-160.
17. Ashby J, Lefevre PA. The rat-liver carcinogen N-nitrosomorpholine initiates unscheduled DNA synthesis and induces micronuclei in the rat liver in vivo. *Mutat Res Lett* 1989; 225: 143-147.
18. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BG. Estimation of products of lipid peroxidation in biological systems. *Anal Biochem* 1960; 16: 359-364.
19. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82: 70-77.
20. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU (Editor). *Methods of Enzymatic Analysis*. 2nd Edition, Weinheim: Verlag Chemie, 1974: 673-678.
21. Beutler E. *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods*, 3rd Edition, Orlando: Grune & Stratton, 1984.
22. Sun Y, Oberly LW, Ying LA. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
23. Frankel S, Reitman S, Sonnen AC. A textbook on laboratory procedure and their interpretation. In: Gradwohl RBH. (Editor). *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*. 1st Edition, USA, St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1970; 403-404.
24. Karagöz Y. *SPSS 22 Uygulamalı Biyoistatistik. Güncellenmiş 2. Basım*, Ankara: NOBEL Akademik Yayıncılık, 2015.
25. Brown JL. N-Nitrosamines. *Occup Med (Philadelphia, Pa.)* 1999; 14: 839-848.
26. Jalili C, Moradi D, Roshankhah S, Salahshoor MR. Effect of pentoxifylline on kidney damage induced by nitrosamine in male rats. *Res Pharm Sci* 2019; 14: 64-73.
27. Tricker AR, Spiegelhalder B, Preussmann R. Environmental exposure to preformed nitroso compounds. *Cancer Surv* 1989; 8: 251-272.
28. Siems WG. Lipid peroxidation and pharmaceutical drugs. *Free Radic Biol Med* 2018; 124: 565.
29. Farombi EO, Fakoya A. Free radical scavenging and antigenotoxic activities of natural phenolic compounds in dried flowers of *Hibiscus sabdariffa* L. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 1120-1128.
30. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. USA: Oxford University Press, 2015.
31. Kaya E, Yılmaz S. Ratlarda siklofosamid ile oluşturulmuş hemorajik sistitte propolis ve enginarın koruyucu etkileri. *FÜ Sağ Bil Vet Derg* 2018; 32: 93-98.
32. Tahan V, Ozaras R, Canbakan B, et al. Melatonin reduces dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *J Pineal Res* 2004; 37: 78-84.
33. Kaya E, Yılmaz S, Çeribaşı AO, Telo S. Protective effect of lycopene on diethylnitrosamine-induced oxidative stress and catalase expression in rats. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2019; 66: 43-52.
34. Kim DH, Choi JM. Effect of kamicheonggan-tang on pre-hepatocarcinogenesis induced by N-nitrosomorpholine. *J Physiol Pathol Korean Med* 2002; 16: 734-744.
35. Robichová S, Slameňová D, Gábelová A, Sedlák J, Jakubíková J. An investigation of the genotoxic effects of N-nitrosomorpholine in mammalian cells. *Chem Biol Interact* 2004; 148: 163-171.
36. Robichová S, Slameňová D. Effects of vitamins C and E on cytotoxicity induced by N-nitroso compounds, N-nitrosomorpholine and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Caco-2 and V79 cell lines. *Cancer Lett* 2002; 182: 11-18.
37. Klein RG, Spiegelhalder B, Preussmann R. Inhalation carcinogenesis of N-nitrosomorpholine (NMOR) in rats and hamsters. *Exp Pathol* 1990; 40: 189-195.
38. Pulito C, Mori F, Sacconi A, et al. *Cynara scolymus* affects malignant pleural mesothelioma by promoting apoptosis and restraining invasion. *Oncotarget* 2015; 6: 18134-18150.
39. Toreti VC, Sato HH, Pastore G, et al. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 1-13.
40. Ben Salem M, Affes H, Dhouibi R, et al. Effect of Artichoke (*cynara scolymus*) on cardiac markers, lipid profile and antioxidants levels in tissue of HFD-induced obesity. *Arch Physiol Biochem* 2019; 1-11.