

**RATLARDA ETİLEN GLİKOL'ÜN İNDÜKLEDİĞİ
ÜROLİTAZİSE KARŞI ROYAL JELLY'NİN
ANTIÜROLİTİATİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Zeyneb ASLAN

DANIŞMAN

Doç. Dr., Laçine AKSOY

KİMYA ANABİLİM DALI

Aralık, 2014

Bu tez çalışması 13.FEN.BİL.30 numaralı proje ile BAP tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

RATLARDA ETİLEN GLİKOLUN İNDÜKLEDİĞİ
ÜROLİTİAZİSE KARŞI ROYAL JELLY’NİN ANTIÜROLİTİATİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Zeyneb ASLAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Laçine AKSOY

KİMYA ANABİLİM DALI

Aralık, 2014

TEZ ONAY SAYFASI

Zeyneb ASLAN tarafından hazırlanan “**RATLARDA ETİLEN GLİKOLUN İNDÜKLEDİĞİ ÜROLİTİAZİSE KARŞI ROYAL JELLY’NİN ANTIÜROLİTİATİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 10/12/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr., Laçine Aksoy

Başkan : Doç. Dr., İbrahim Hakkı Ciğerci
Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi,

Üye : Doç. Dr., Laçine Aksoy
Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi,

Üye : Yrd. Doç. Dr., Ömer Hazman
Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun

...../...../..... tarih ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. İbrahim EROL

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede

başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

12/12/2014

Zeyneb ASLAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

RATLARDA ETİLEN GLİKOLÜN İNDÜKLEDİĞİ ÜROLİTİAZİSE KARŞI ROYAL JELLY’NİN ANTIÜROLİTİATİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Zeyneb ASLAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Laçine AKSOY

Bu çalışmada ratlarda etilen glikolün oluşturduğu ürolitiazise karşı Royal Jelly’nin antiürolitiatik etkileri incelendi. Bu amaçla wistar albino cinsi erkek ratlardan 5 çalışma grubu oluşturuldu. 1. grup Kontrol grubu olarak belirlendi. 2. gruptaki ratlara etilen glikol, içme suyunda (%1 oranında) verildi. 3. gruptaki ratlara her gün oral gavajla (100 mg/kg) Royal Jelly verildi. 4. grup koruyucu grup olarak belirlendi ve 28 gün boyunca içme suyunda etilen glikol (%1) verilirken, oral gavajla Royal Jelly (100 mg/kg) verildi. 5. grup tedavi edici grup olarak belirlendi ve çalışmanın ilk 14 günü etilen glikol (%1) içme suyunda, son 14 gün Royal Jelly (100 mg/kg) oral gavajla verildi. Çalışma sonunda uygulama yapılan ratlardan alınan idrar, kan ve doku örneklerinde MDA, GSH, CAT, NO, TAS, TOS, OSI, TNF- α , IL-1 β , IL-18, Ca, fosfat ve pH düzeyleri ölçüldü.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde etilen glikolün oksidatif stresi ve inflamasyonu indüklediği görülmüştür. Royal Jelly’nin antioksidatif sistemi desteklediği, lipid peroksidasyonunu azaltıcı etki gösterdiği belirlenmiştir. Etilen glikol maruziyetiyle oluşturulan ürolitiazise karşı Royal Jelly’nin olumlu etkileri olduğu söylenebilir. Royal Jelly uygulamasıyla tedavi edici grupta elde edilen sonuçlar özellikle dikkat çekicidir.

2014, xii + 95 sayfa

Anahtar Kelimeler: Etilen Glikol, Ürolitiazis, Royal Jelly, Antioksidan, İnflamasyon

ABSTRACT

M.Sc Thesis

INVESTIGATION OF ANTIUROLITHIATIC EFFECTS OF ROYAL JELLY ON ETHYLENE GLYCOL INDUCED UROLITHIASIS IN RATS

Zeyneb ASLAN

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Laçine AKSOY

The aim of the study was to investigate the antiurolithiatic effects of Royal Jelly on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. Male wistar albino rats were divided into five treatment groups. Group 1 was defined as the control group. Ethylene glycol added drinking water (%1) was given the rats in Group 2 for 28 days. In Group 3, Royal Jelly (100 mg/kg) was given the rats by oral gavage. In Group 4 (protective) ethylene glycol added drinking water was given for 28 days and Royal Jelly was administered by oral gavage. Group 5 was defined as the therapeutic group. The study's first 14 days ethylene glycol added drinking water was given rats in Group 5. Then Royal Jelly was administered for past 14 days by oral gavage. End of the study exposed rats obtained from urine, blood and tissue samples MDA, GSH, CAT, NO, TAS, TOS, OSI, TNF- α , IL-1 β , IL-18, Ca, phosphate and the pH levels were measured. Considering the results obtained in the ethylene glycol was found to induce oxidative stress and inflammation. Royal Jelly supports the antioxidative system, it was determined that the effect of reducing lipid peroxidation. Ethylene glycol induced negative changes in biochemical parameters of blood and tissue samples were partially reversed by treatment with Royal Jelly. Royal Jelly with the therapeutic applications of the results obtained in the group is particularly noteworthy.

2014, xii + 95 pages

Key Words: Ethylene Glycol, Urolithiasis, Royal Jelly, Antioxidant, Inflammation

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 13.FEN.BİL.30 proje numarası ile desteklenmiş olup, AKÜ Hayvan Etik Kurulu'nun 26/09/2013 tarih ve AKÜHADYEK-284-13 sayılı onayı ile yapılmıştır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her alanda yararlandığım danışmanım Sayın Doç. Dr. Laçine AKSOY'a,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve becerilerini paylaşmaktan çekinmeyen Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer HAZMAN'a, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü çalışanlarına,

Laboratuvar çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim AİLEM'e,

Hayatıma kattıkları için değer biçemeyeceğim, akademik anlamdaki destekleri için Sayın Prof. Dr. Yılmaz DÜNDAR'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Zeyneb ASLAN

AFYONKARAHİSAR, 2014

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ.....	3
2.1 Üriner Sistem Taş Hastalığı (Ürolitiazis).....	3
2.2 Üriner Sistem Taş Hastalığı Epidemiyolojisi.....	3
2.2.1 Irk ve Heredite	3
2.2.2 Yaş ve Cinsiyet	3
2.2.3 Coğrafi Konum ve İklim.....	4
2.2.4 Sıvı Alımı ve Beslenme.....	4
2.3 Taş Oluşum Teorileri.....	5
2.3.1 Süpersaturasyon Kristalizasyon.....	5
2.3.2 Nükleasyon (Çekirdek Oluşumu)	5
2.3.3 Kristal Agregasyonu	5
2.3.4 Kristal Retansiyonu.....	6
2.3.5 İnhibitör Eksikliği.....	6
2.3.5.1 İnorganik İnhibitör Eksikliği.....	7

	Sayfa
2.3.5.2 Organik İnhibitör Eksikliği	7
2.4 Taş Türleri.....	8
2.4.1 Organik Taş Türleri.....	8
2.4.1.2 Ürik Asit.....	8
2.4.1.3 Sistin Taş	8
2.4.1.4 Ksantin Taş.....	8
2.4.2 İnorganik Taş Türleri.....	9
2.4.2.1 Kalsiyum Oksalat	9
2.4.2.2 Kalsiyum Fosfat.....	9
2.4.2.3 Magnezyum Amonyum Fosfat (Struvit).....	9
2.5 Üriner Sistem Taş Hastalığında Tanı.....	10
2.5.1 Fiziksel Muayene Bulguları.....	10
2.5.2 Laboratuvar Bulguları.....	10
2.5.3 Radyoloji.....	10
2.6 Üriner Sistem Taş Hastalığında Tedavi Yöntemleri.....	11
2.6.1 Medikal Yöntemler.....	11
2.6.2 Açık Cerrahi Yöntemi	11
2.6.3 Perkütan Yöntem	11
2.6.4 ESWL.....	11
2.7 Üriner Sistem Taş Hastalığı ve Oksidatif Stres.....	12
2.8 Serbest Radikaller	12
2.8.1 Reaktif Oksijen Türleri	14
2.8.1.1 Süperoksit Radikali	14
2.8.1.2 Hidroksil Radikali	15
2.8.1.3 Hidrojen Peroksit.....	16
2.8.1.4 Singlet Oksijen.....	17

	Sayfa
2.8.2 Serbest Oksijen Radikali Kaynakları.....	18
2.8.3 Serbest Radikallerin Etkileri.....	18
2.8.3.1 Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkisi	18
2.8.3.2 Serbest Radikallerin Proteinlere Etkisi.....	19
2.8.3.3 Serbest Radikallerin Nükleik Asitler, DNA'ya etkisi.....	20
2.8.3.4 Serbest Radikallerin Lipid Peroksidasyonu	20
2.9 Antioksidanlar	23
2.9.1 Enzimatik Antioksidanlar.....	24
2.9.2 Non-enzimatik Antioksidanlar	26
2.10 Apiterapi.....	28
2.10.1 Royal Jelly (Arı Sütü).....	29
2.10.1.1 Royal Jelly'nin Fiziksel Özellikleri.....	31
2.10.1.2 Royal Jelly'nin Kimyasal Özellikleri	32
2.10.1.3 Royal Jelly'nin Sağlık Üzerine Etkileri	36
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1 Materyal.....	40
3.1.1 Deney Hayvanı.....	40
3.1.2 Kimyasal Materyal.....	40
3.2 Metod.....	40
3.2.1 Kan Örneklerinin Alınması.....	42
3.2.2 İdrar Örneklerinin Alınması.....	42
3.2.3 Eritrosit Paketinin Hazırlanması.....	42
3.2.4 Doku Homojenizasyonu	42
3.2.5 Biyokimyasal Analizler	43
3.2.5.1 Hemogloblin Tayini.....	43
3.2.5.2 MDA Tayini.....	43

	Sayfa
3.2.5.3 GSH Tayini.....	43
3.2.5.4 NO Tayini.....	44
3.2.5.5 Katalaz Tayini.....	44
3.2.5.6 TAS Tayini.....	45
3.2.5.7 TOS Tayini.....	45
3.2.5.8 OSI Tayini.....	45
3.2.5.9 Total Protein Tayini.....	46
3.2.5.10 Sitokin Tayinleri.....	46
3.2.5.11 Ca ²⁺ , PO ₄ ³⁻ Konsantrasyon ve pH Değerleri	46
3.3 İstatistiki Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	69
6. KAYNAKLAR.....	79
6.1 İnternet Kaynakları.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	93
EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi.....	95

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

RO·	Alkoksil radikali
A	Antioksidan
PO ₄ ³⁻	Fosfat
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HCl	Hidroklorik Asit
OH·	Hidroksil Radikali
HO ₂ ·	Hidroperoksit Radikali
Ca	Kalsiyum
LOOH	Lipid Hidro Peroksit
LOO·	Lipid Peroksil Radikali
L·	Lipid Radikali
µg	mikrogram
µL	mikrolitre
µmol	mikromol
mg	miligram
mm	milimetre
NO·	Nitrik Oksit
RCOO	Organik peroksit radikali
R·	Organik radikaller
ROO·	Peroksil radikali
¹ O ₂	Singlet Oksijen
O ₂ ⁻	Süperoksit Radikali
RS·	Tiyil Radikali

Kısaltmalar

DNA	Deoksiribonükleik asit
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ESWL	Ekstrakorporal Şok Dalga Litotripsisi
EG	Etilen Glikol
GSH	Glutasyon
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSSG-R	Glutasyon Redüktaz
GST	Glutasyon-S-transferaz
IL-18	İnterlökin 18
IL-1 β	İnterlökin 1-beta
CAT	Katalaz
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
GSSG	Okside Glutasyon
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RNA	Ribonükleik asit
RJ	Royal Jelly
SOD	Süperoksit Dismutaz
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
10-HDA	10-hidroksi-2-dekanoik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Malondialdehit Yapısı.....	22
Şekil 2.2 GSH Yapısı.....	26
Şekil 2.3 β -Karoten Yapısı.....	27
Şekil 2.4 α -Tokoferol Yapısı.....	27
Şekil 2.5 Askorbik Asit Yapısı.....	28
Şekil 2.6 10-HDA'nın Kimyasal Yapısı.....	35
Şekil 4.1 MDA Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	50
Şekil 4.2 GSH Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	52
Şekil 4.3 NO Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	54
Şekil 4.4 CAT Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	56
Şekil 4.5 TAS Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	58
Şekil 4.6 TOS Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	60
Şekil 4.7 OSI Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	62
Şekil 4.8 İdrar Ca, Fosfat Konsantrasyon ve pH Değerlerinin Grafik Gösterimi.....	68

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 2.1 Bir Bal Peteğinde Royal Jelly İçerisindeki Larvalar.....30

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Taş Oluşumunda Rol Oynayan, Birbirleri İle İlişkili Mekanizmalar.....	6
Çizelge 2.2 Taş Oluşum Mekanizması.....	7
Çizelge 2.3 Sık Karşılaşılan Serbest Radikaller ve Simgeleri.....	13
Çizelge 2.4 Antioksidanların Sınıflandırılması.....	24
Çizelge 2.5 Royal Jelly'nin Kimyasal İçeriği (%).....	32
Çizelge 2.6 Royal Jelly'de Bulunan Karbonhidrat İçeriği (%).....	36
Çizelge 4.1 Eritrosit, böbrek ve karaciğer doku MDA değerleri.....	49
Çizelge 4.2 Eritrosit, böbrek ve karaciğer doku GSH değerleri.....	52
Çizelge 4.3 Plazma, böbrek ve karaciğer doku NO değerleri	54
Çizelge 4.4 Eritrosit, böbrek ve karaciğer doku CAT değerleri.....	56
Çizelge 4.5 Plazma, böbrek ve karaciğer doku TAS değerleri.....	58
Çizelge 4.6 Plazma, böbrek ve karaciğer doku TOS değerleri.....	60
Çizelge 4.7 Plazma, böbrek ve karaciğer doku OSI değerleri.....	62
Çizelge 4.8 Plazma ve böbrek doku IL-1 β Değerleri.....	64
Çizelge 4.9 Plazma ve böbrek doku IL-18 Değerleri.....	65
Çizelge 4.10 Plazma ve böbrek doku TNF- α Değerleri.....	66
Çizelge 4.11 Ca, Fosfat Konsantrasyon ve pH Değerleri.....	68

1. GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı günümüzde oldukça sık görülen, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir rahatsızlıktır. Genetik özellikler, beslenme alışkanlıkları, yaşanan bölgenin özellikleri ve metabolizmaya yansımaları, hareketsizlik, stres, sigara, alkol, hava kirliliği gibi birçok faktörün üriner sistemde taş oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. Ancak rahatsızlığın etkenleri ve böbrek taşını kalıcı şekilde giderme yöntemleri henüz kesin olarak belirlenememiştir. ESWL (Ekstracorporal Shock Wave Litotripsi) günümüzde böbrek taşı tedavisinde en etkin kullanılan yöntemdir. Ancak taş büyüklüğü, taşın yeri, uygulama yapılacak kişinin fiziksel özellikleri, anatomik anomaliler gibi etmenler ve tedavi sonrasında taş oluşumunun hızlı tekrarlanması, oluşan bazı irreversibl hasarlar bu tedavinin herkese uygulanmasını ve böbrek taşı tedavisinde etkin sonuçlar alınmasını zorlaştırmaktadır (Tiselius 2006, Evan 2010, Narter ve Sarıca 2013).

Üriner sistem taşlarının oluşumunun önlenmesinde ve tedavisinde etkili klinik çalışmalara olduğu kadar, önleyici yöntemlere de ihtiyaç duyulmaktadır. İlaç sınıfında olmayan bitkisel ve hayvansal gıdaları, bitki ekstraktlarını ve biyolojik aktif bileşenleri kapsayan tamamlayıcı tıp, son yıllarda oldukça popüler bir konuma gelmiştir. Ancak tamamlayıcı tıpta kullanılan birçok maddenin rahatsızlıklar üzerine pozitif veya negatif etkileri ile ilgili yeterli düzeyde bilimsel çalışma bulunmamaktadır.

Astım, karaciğer rahatsızlıkları, pankreatitis, insomnia, mide ülseri, böbrek rahatsızlıkları, kemik kırığı, cilt rahatsızlıkları gibi birçok durumda sıklıkla kullanılan bu tip tamamlayıcı gıdalardan biri de Royal Jelly'dir. Royal Jelly; işçi arıların larvaları beslemek üzere salgıladıkları, arı sütü olarakta bilinen bir arı ürünüdür. Halk arasında üriner sistem taş hastalığına sahip insanlarda terapeütik etkileri olduğuna inanılmakta ve bu doğrultuda kullanılmaktadır (Balch 1997).

Royal Jelly'nin yapısında B vitaminlerinin tümü, C, D ve E vitaminleri ile Mg, Zn, Fe gibi biyoelementler bulunmaktadır (Genç 1993, Balch 1997). Ayrıca Royal Jelly'nin protein içeriği oldukça yüksektir. Literatürde Royal Jelly'nin oksidatif stresi azaltıcı ve

antioksidan aktiviteyi artırıcı özellik gösterdiğini bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak birçok alanda faydası bilimsel çalışmalarla da desteklenmiş olan Royal Jelly'nin üriner sistem taşlarına karşı gösterdiği etkiye dair literatürde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda Royal Jelly'nin üriner sistem taş rahatsızlıklarına karşı, gerek taş oluşumunu engelleyici gerekse var olan üriner sistem taşlarına etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

2.1 Üriner Sistem Taş Hastalığı (Ürolitiazis)

Üriner sistemin (sağ ve sol böbrek, üreterler, idrar torbası ve üretradan oluşan sistem) herhangi bir bölgesindeki taş varlığı üriner sistem taş rahatsızlığı teriminin kapsamındadır. İnsanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından olan üriner sistem taş hastalığı, üriner bölge enfeksiyonları ve prostat patolojilerinden sonra en sık görülen üçüncü üriner patoloji durumudur. M.Ö. 4800 yıllarında Mısır'da bulunan mumyalarda böbrek ve mesane taşları vasıtasıyla izine rastlanılan üriner sistem taş hastalığı, böbreklerde fonksiyon bozukluklarına hatta kalıcı renal hasarlara neden olabilen ciddi bir sağlık problemidir (Özkeçeli *et al.* 1998, Menon and Resnick 2002).

2.2 Üriner Sistem Taş Hastalığı Epidemiyolojisi

Üriner sistem taş hastalığının oluşma nedenleri, doğuştan gelen durumlar (ırk, cinsiyet, kalıtım vb.) ile dış etkenler (beslenme, coğrafi bölge, iklim vb.) olmak üzere birçok farklı başlık altında incelenmektedir.

2.2.1 Irk ve Heredite

Taş hastalıklarında genetik faktörlerin birey üzerindeki etkisi %25'dir (Lerolle *et al.* 2002, Favus 1989). Yetişkin beyaz erkeklerde %20 oranında taş görülme riski varken bu oran kadınlarda %5-10, yetişkin siyah erkeklerde %4-5 oranındadır (Kim *et al.* 2002).

2.2.2 Yaş ve Cinsiyet

Üriner sistem taş hastalığı yetişkin erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir. Çocuklarda hastalığın oluşumunda ise karaciğerde yapılan testosteron kaynaklı endojen oksalat miktarının azlığından dolayı cinsiyet farkı önemsiz olmaktadır (Fan *et al.* 1999).

Üriner sistem taş hastalığı her yaş grubunda görülebilen bir hastalıktır ancak yaşla yaygınlığı artar ve en çok 30 ila 60 yaşları arasında görülür (Fetter and Zimskind 1961).

2.2.3 Coğrafi Konum ve İklim

Üriner sistem taş hastalığı, tropikal ve dağlık bölgelerde daha sık görülmektedir. Akdeniz ülkeleri, İskandinav ülkeleri, Pakistan, Malezya, Avrupa ve Amerika'nın orta bölgeleri, Hindistan ve Avustralya'nın kuzey kesimlerinde daha sık görülen bu rahatsızlığa Güney Amerika ve Afrika'da seyrek olarak rastlanır.

İklim ile taş oluşumu arasında kesin bir bağlantı kurmak mümkün olmayabilir, ancak sıcaklığın yüksek olduğu yerlerde taş oluşumunda artış görülebilir (Menon and Resnick 2002). Bunun sebebi de hızlı terleme ve idrar hacminin azalmasıyla üriner bölgede kristal oluşumunun kolaylaşması olarak açıklanmıştır (Parry and Lister 1975, Blacklock 1976, Atan *et al.* 2005).

Ülkemiz üriner sistem taş hastalığının sık görüldüğü yerlerden biridir. Taş kuşağı olarak belirlenen Avrupa, Ortadoğu, Hindistan gibi üriner sistem taş hastalığının endemik olduğu ülkelere Türkiye'de dahildir (Barratt and Duffy 1999, Elder 2000). Akdeniz Bölgesi, Karadeniz Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde bulunan illerde de üriner sistem taş hastalığı diğer bölgelere göre daha yaygındır (Akıncı *et al.* 1991).

2.2.4 Sıvı Alımı ve Beslenme

Sıvı alımının taş oluşumu üzerine etkisi önemlidir. Suyun az içilmesi ile idrar miktarı azaldıkça idrar içeriğindeki konsantrasyonun artması, taş oluşumuna etki etmektedir. Fazla içilen su, üriner sistem döngüsünü hızlandırıp idrar miktarını artırarak taş oluşumunu azaltır. Günde tüketilen su miktarını 800 mL'den 1200 mL'ye çıkarmak bile taş oluşum riskini %86 oranında azaltır (Özkeçeli *et al.* 1998).

Diyetin taş oluşumuna etkisinde öne çıkan durum; protein ve karbonhidrat ağırlıklı, lifli gıdalardan yoksun diyetlerin taş hastalıkları görülme riskini artırmasıdır (Ljunghall *et al.* 1988, Danpure 2000). Diyetle hayvansal proteinlerin fazla alınması, idrardaki ürik asit ve kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Bu tip madde birikimleri yetişkinlerde taş oluşumunu artırmaktadır (Wats 1998). Pürin, Oksalat, Fosfat, Sodyum, Kalsiyum açısından zengin besinlerin fazla tüketimi yine bu riski tetikleyen etkenlerden birisidir (Parivar *et al.* 1996, Assimos and Holmes 2000).

2.3 Taş Oluşum Teorileri

Üriner sistem taş hastalığında, taşların oluşumunu açıklamak adına birçok teori ileri sürülmüştür. Bu teoriler; Süpersaturasyon Kristalizasyon Teorisi, Nükleasyon (Çekirdek Oluşumu) Teorisi, Kristal Agregasyonu - Retansiyonu, İnhibitör Eksikliğidir (Fleisch 1978, Tisher 1989, Menon and Resnick 2002, Altunrende 2006, Arıcı 2009, Evan 2010, Narter ve Sarıca 2013).

2.3.1 Süpersaturasyon Kristalizasyon

Üriner sistemde taş oluşumundan sorumlu olan en önemli etken süpersaturasyondur. Süpersaturasyon kimyasal olarak, bir sıvının içeriğinde çözebileceğinden fazla katı bulundurması anlamına gelmektedir. Bir sıvıda herhangi bir maddenin konsantrasyonu arttıkça çözünen miktar azalır ve kristal oluşumu başlar.

İdrar gerek içerdiği maddeler gerekse sıcaklığı ve pH'sı dolayısıyla suya göre daha fazla maddeyi bünyesinde süpersature çözelti halinde bulundurabilmektedir. Buna rağmen idrarında daha fazla madde çözemediği bir konsantrasyon eşiği bulunmaktadır. Bu eşik aşıldığında taş oluşum süreci de başlamış olur. Bu süreci başlatan etkenler; idrar içeriğindeki maddelerin ve suyun atılımı, tübüler akım hızı, idrar pH'sı, kristalizasyonu artıran veya azaltan maddelerin idrardaki yoğunluğu ve anatomik özellikler olabilir (Fleisch 1978, Tisher 1989, Menon and Resnick 2002, Altunrende 2006, Arıcı 2009, Evan 2010, Narter ve Sarıca 2013).

2.3.2 Nükleasyon (Çekirdek Oluşumu)

Nükleasyon, süpersaturasyondan sonra oluşan evredir. Nükleasyon homojen veya heterojen olarak gerçekleşebilir. Çekirdek tek bir kristal yapısında olup, üzerinde aynı tip madde birikebilir veya çekirdek üzerinde farklı kristaller birikerek taş oluşumu gözlenebilir. Bu yolla üriner sistemde herhangi bir yüzeyde veya idrarda serbest halde taş oluşur.

2.3.3 Kristal Agregasyonu

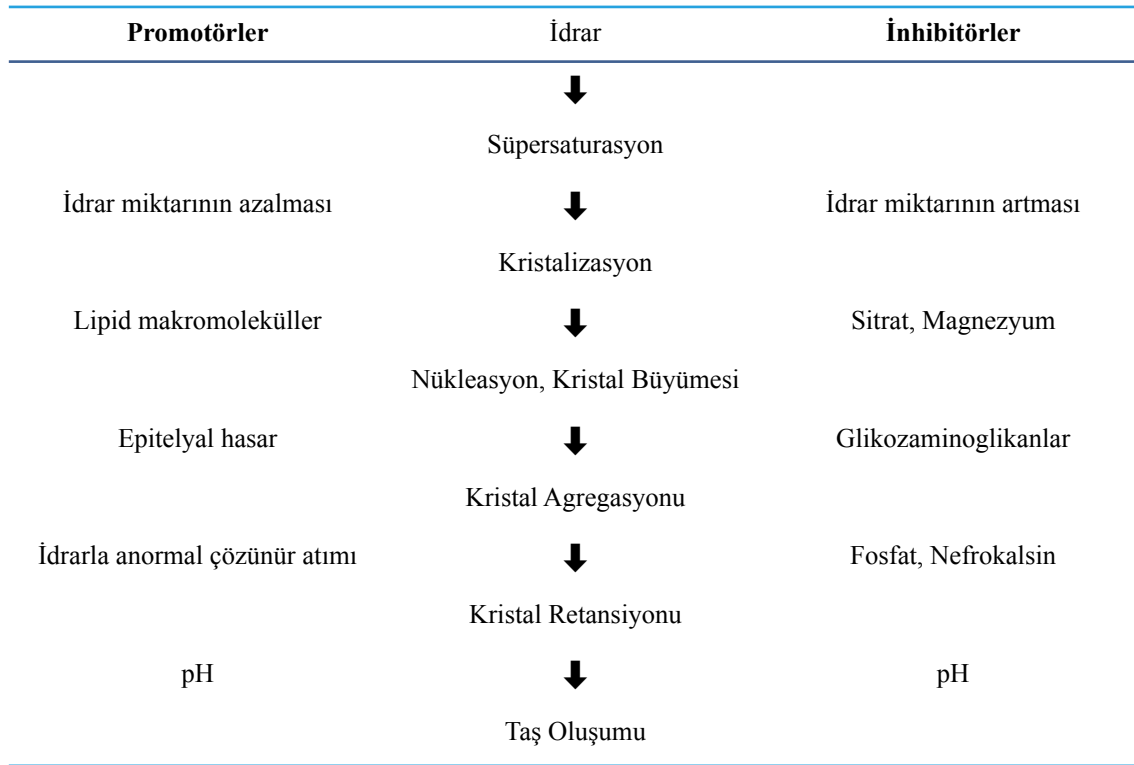
Nükleasyonun ardından oluşan çekirdeğin üzerinde biriken aynı veya farklı tip maddeler, kristal oluşumuna neden olur. İdrarda çok miktarda bulunan kristallerin

değişik kimyasal ve elektriksel etkilerle birbirine tutunması kristal agregasyonu olarak adlandırılır.

2.3.4 Kristal Retansiyonu

Taş oluşumu için kristal agregatların retansiyonu da (tutulumu) gerekmektedir. İdrardaki süpersaturasyon, nükleasyon, kristal agregasyonu ve retansiyonu aşamalarından sonra taş oluşur. Bu teorik sıralama ile sistin, struvit ve ürik asit taşlarının oluşum mekanizması açıklanabilmektedir (Fleisch 1978, Tisher 1989, Menon and Resnick 2002, Altunrende 2006, Arıcı 2009, Evan 2010, Narter ve Sarıca 2013).

Çizelge 2.1 Taş Oluşumunda Rol Oynayan, Birbirleri İle İlişkili Mekanizmalar (Narter ve Sarıca 2013)



2.3.5 İnhibitör Eksikliği

İdrarda kristal inhibitörü olarak rol oynayan bazı maddelerin yokluğu, üriner sistem taş hastalığının oluşumunda etkilidir. Bu maddeler, kalsiyum ve oksalatın kristalizasyon, nükleizasyon ve agregasyon safhalarında etki gösterirler. İnhibitörler biyoelektrik özellikleriyle kristallerin birbirleri ile birleşip taşa dönüşmesini engeller. Organik ve anorganik olarak ikiye ayrılır.

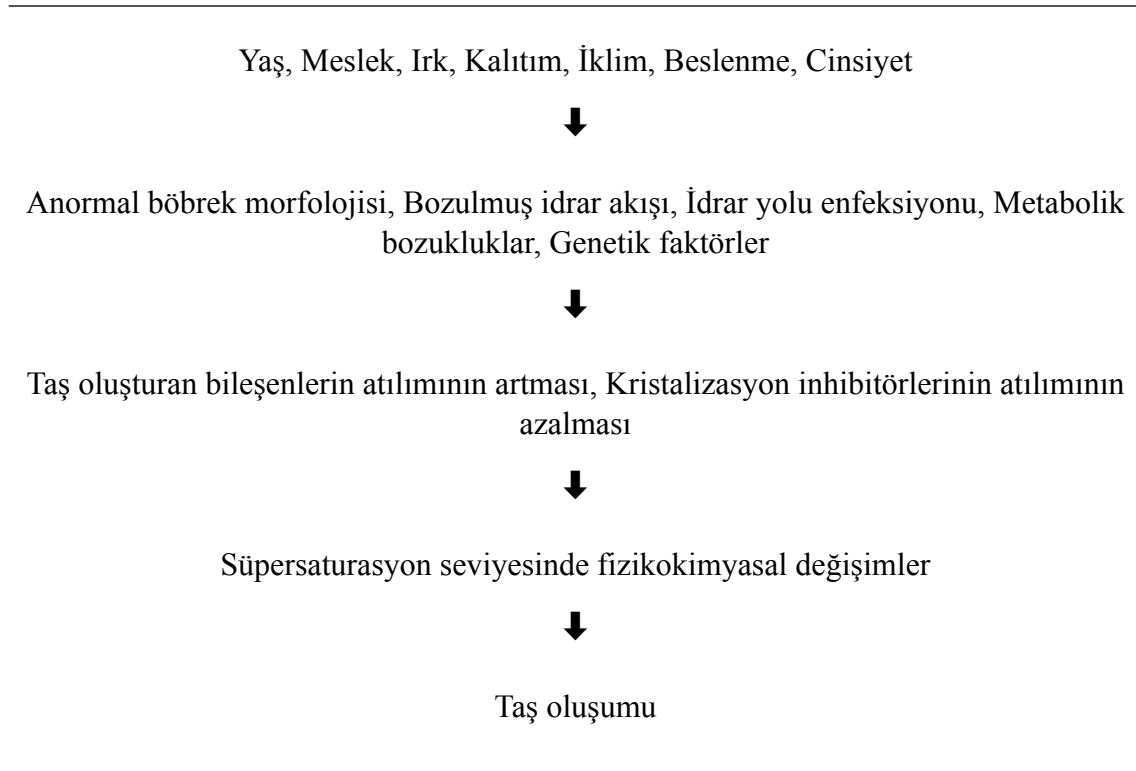
2.3.5.1 İnorganik İnhibitör Eksikliği

Magnezyum, fosfat, pirofosfat ve çinko sayılabilir. Özellikle alkali ortamda yüksek etkili olan Magnezyum, taş oluşturan kristallere direkt olarak bağlanarak inhibitör etkisi gösterir. Oksalat ile çözünebilir kompleksler oluşturarak olası kristal agregasyonlarını engeller.

2.3.5.2 Organik İnhibitör Eksikliği

Sitrat, peptit inhibitörler, glikozaminoglikanlar, nefrokalsin ve üre gibi makromoleküler inhibitörler, üromukoid ve aminoasitler bu sınıftadır. Glikozaminoglikanlar kristal yüzeyine tutunarak etki gösterir. Sitrat, idrarda bulunan en güçlü inhibitördür ve kalsiyum ile çözünebilir kompleks oluşturarak kristal agregasyonunu engeller (Fleisch 1978, Tisher 1989, Menon and Resnick 2002, Altunrende 2006, Arıcı 2009, Evan 2010, Narter ve Sarıca 2013).

Çizelge 2.2 Taş Oluşum Mekanizması (Alok *et al.* 2013)



2.4 Taş Türleri

Üriner sistemde oluşan taşların %95'i inorganik, %5'i ise organik yapılıdır. Taşların %35'i kalsiyum oksalat, %35'i kalsiyum oksalat + kalsiyum fosfat, %10'u struvit, %5-10'u ürik asit taşlarıdır. Kalan kısım ise ksantin, sistin ve diğer taşlardan oluşur (Menon and Resnick 2002).

2.4.1 Organik Taş Türleri

2.4.1.1 Ürik Asit

Ürik asit taşları; düzgün kenarlı, sarı, kırmızı veya kahverengi renklidir. Genelde çoklu ve küçük şekilde oluşur. Bütün taşların %5-10'unu oluştururlar. Ürik asit yapısında pürin içerdiğinden (7,9-Dihidro-1H-pürin-2,6,8(3H)-trion), pürin içeren kırmızı etin aşırı tüketildiği diyetler ürik asit taşlarının oluşumuna sebep olabilir.

2.4.1.2 Sistin Taş

Sistin taş oldukça nadir görülür. Bütün taşların %1-4'ünü oluşturur. Bu taşların yarısı da farklı yapılarla miks haldedir. Bu taş sadece sistinürisi olan hastalarda görülür. Bu hastalık bir transport bozukluğudur. Sistin, lizin, arjinin ve ornitin aminoasitlerinin bağırsak ve böbrekte membranlar arası taşınmasında ve reabsorbsiyonunda bozukluk olmasından kaynaklanır. Lizin, arjinin ve ornitin de fazla atılır ancak sistinin bağlı çözünürlüğü daha az olduğundan bu madde taş oluşumuna sebep olur.

2.4.1.3 Ksantin Taş

Ksantin taş ksantin oksidaz enziminin doğuştan eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ksantinden ürik asit oluşamaz ve birikir. Sarı renklidir (Menon and Resnick 2002).

2.4.2 İnorganik Taş Türleri

2.4.2.1 Kalsiyum Oksalat

Bütün taşların %70'i kalsiyum oksalat yapısındadır. Bu taşlar genellikle pürüzlü yüzeylere sahip, sert ve küçük taşlardır. ESWL'ye karşı dirençlidirler. Bu taşların oluşum faktörleri arasında hiperkalsüri ve hiperoksalüri ilk sıradadır.

Normalde idrar kalsiyum atılımının üst sınırı 4 mg/kg/gün şeklindedir. Bu değerin üstünde bir atılım hiperkalsüri adını alır. Flocks (1939), kalsiyum oksalat taşı oluşumu ile idrar yoluyla kalsiyum atılımının artması (>250-300 mg/gün) arasında bir ilişki kurmuştur. Hiperkalsüri bağırsaklardan fazla kalsiyum emilimi ile de oluşabilir. Ancak en çok taş oluşturan hiperkalsürinin hangi nedenlerden kaynaklandığı kesin olarak bilinmemektedir.

Hiperoksalüriye bağlı kalsiyum taşlarına ise idrarla oksalat atılımının >40 mg/gün olması durumunda rastlanır. Bu hastalık genellikle oksalatın bağırsaktan hiper absorpsiyonu sonucunda oluşur. Bazı enzim eksikliklerine bağlı olarak da hiperoksalüri görülebilmektedir (Menon and Mahle 1982, Menon and Resnick 2002, Tekgül ve Doğan 2007, Tsujihata 2008).

2.4.2.2 Kalsiyum Fosfat

Kalsiyum fosfat taşları çoğunlukla oksalat taşları ile veya struvit kristalleriyle aynı taş yapısında bulunur. Nadiren tek başına görülür. Sarı veya kahverengi olan bu taşlar tek, çoklu veya staghorn şeklinde bulunabilir. Çok aktif taş hastalığında görülür (Menon and Resnick 2002, Tekgül ve Doğan 2007).

2.4.2.3 Magnezyum Amonyum Fosfat (Struvit)

Struvit taşları magnezyum amonyum fosfat ve karbonattan oluşur. Sarı renkli ve yumuşak yapılıdır. Bu tip taşlar genelde staghorn tiplidir. Böbreğin tüm yapısını dolduracak kadar büyür. Tüm taşların %10-15'ini oluşturur. Bu taş; enfeksiyon oluşturan mikroorganizmalardan dolayı idrar pH'sının bazikleşmesiyle oluşur.

2.5 Üriner Sistem Taş Hastalığında Tanı

2.5.1 Fiziksel Muayene Bulguları

Üriner sistem taş hastalığı olduğundan şüphe edilen kişi öncelikle ayrıntılı fiziksel muayene ile kontrol edilir. Bu rahatsızlıkta, şiddetli karın ağrısı en sık duyulan şikayetlerdendir. Bu ağrı diğer karın ağrılarının aksine pozisyon değiştirince hafiflemeyebilir veya dinmez. Taş hastalığı olanlarda sıklıkla aşırı terleme, taşikardi ve hızlı solunum görülür. Böbrek taşı ileri seviyede ise, gözle muayene ile bile farkedilebilir (Altunrende 2006, Tiselius *et al.* 2006, Kuş 2008, Topal 2009).

2.5.2 Laboratuvar Bulguları

Üriner sistem taş hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda laboratuvar tetkikleri yüksek öneme sahiptir. Kişide taş hastalığı varsa, yapılan idrar tahlili sonucunda mikroskopik incelemede sıklıkla idrarda kan görülür. İdrarda kalsiyum oksalat, kalsiyum pirofosfat gibi kristaller fazla miktarda bulunuyorsa yine idrar tahlili sonucunda taşın yapısı hakkında bilgi sahibi olunabilir. Tam idrar tahlilinde lökosit, eritrosit, nitrit, pH, dansite gibi parametreler önemlidir.

Kan ile yapılacak biyokimyasal analizler de büyük önem taşır. Serumda kalsiyum, fosfor, ürik asit, kreatinin, üre, total protein testleri muhakkak yapılmalıdır (Altunrende 2006, Tiselius *et al.* 2006, Kuş 2008, Topal 2009).

2.5.3 Radyoloji

Üriner sistem taş hastalığında oluşan taşların %95'i radyo opaktır yani X ışınlarını geçirmezler. Bu sebeple üriner sistem grafisiyle taşların çoğunluğuna tanı konulabilmektedir. Radyolojik incelemeler için ayrıca, ultrasonografi, intravenöz piyelografi (İVP), nükleer radyoloji, bilgisayarlı tomografi, MR ürografi tekniklerinden yararlanılmaktadır (Altunrende 2006, Tiselius *et al.* 2006, Kuş 2008, Topal 2009).

2.6 Üriner Sistem Taş Hastalığında Tedavi Yöntemleri

2.6.1 Medikal Yöntemler

Üriner sistem taş hastalığının tedavisinde ana amaç, idrar bileşimindeki anomalilerin düzeltilmesi, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, yeniden taş oluşumunun önüne geçilmesidir. Bu amaçla metaflaksi ve kemoliz şeklinde müdahaleler yapılabilir. Kemoliz; oluşmuş taşların birtakım ajanlarla eritilmesi ve yok edilmesi işlemidir. ESWL ile kombine şekilde uygulanabilir. Ancak bu yöntem az sayıdaki taş çeşidine uygulanabilmektedir. Uygulanan metaflaksi (koruyucu tedavi) protokollerinin amacı ise süpersaturasyonu düşürmek, inhibitör eksikliklerini gidermek ve promotörleri yok etmektir (Kuş 2008, Topal 2009).

2.6.2 Açık Cerrahi Yöntemi

Farklı ve daha az hasarlı tedavi yöntemleri geliştirilmeden önce taş tedavisinde tek başvuru olan yöntem açık cerrahi yöntemi idi. Günümüzde az ihtiyaç duyulmasına rağmen, yeni tekniklerin yetersiz kalabileceği; taş yükünün fazla olduğu kompleks böbrek taşlarında, düzeltilmesi gereken anatomik bozukluklarda açık cerrahi seçeneğine başvurulmaktadır.

2.6.3 Perkütan Yöntem

Şok dalga veya üreteroskopik yöntemler yetersiz kaldığında, hasta veya taş tipi bu tedavilere uygun olmadığında, perkütan böbrek cerrahisi gibi endoürolojik yöntemlere başvurulur. Hemen hemen bütün taş tipleri bu yöntemle tedavi edilebilir. Böbrekteki taşla ulaşıldıktan sonra lazer veya pnömatik taş kırma sistemleri gibi litotriptörler (kırıcılar) kullanılarak taşlar parçalanır ve vücut dışına çıkarılır. Perkütan nefroskopi, üreterorenoskopi, sistoskopi yöntemleri de diğer endoürolojik yöntemlerdir (Altunrende 2006, Kuş 2008).

2.6.4 ESWL (Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsisi)

Ekstrakorporeal şok dalga litotripsisi, vücut dışında oluşturulan yüksek şiddetteki ses dalgalarının, bir reflektör yardımıyla taşın bulunduğu bölgeye gönderilerek taşın

parçalanması işlemidir. Bu şok dalgaları sıvı ortamda daha yüksek etkiye sahip olduğundan, taşa çarpıp parçalayabilir. Günümüzde hem güvenilir teknolojisi hem de tedavi etkisi ESWL'yi en çok tercih edilen yöntem haline getirmiştir. Ancak tedavinin başarısı; taşın yerine, yapısına ve anatomik anormallerin varlığına göre değişiklik gösterir. ESWL yönteminin parçalayıcı gücü oldukça yüksek olmakla birlikte, bu yöntem bazı riskleri de beraberinde getirmektedir. Uzun dönemde; sistemik kan basıncında artış, böbrek fonksiyonlarında azalma, kalsiyum oksalat taş oluşumunun tekrarlamasında artma görülmektedir. Bazı deneysel çalışmalarda ESWL yönteminin böbrekte akut veya kronik hasarlara sebep olduğu ve bu hasarların bazılarının irreverzibl olduğu belirlenmiştir (Tiselius *et al.* 2006, Kuş 2008, Topal 2009, Evan 2010).

2.7 Üriner Sistem Taş Hastalığı ve Oksidatif Stres

Üriner sistem taş hastalıkları ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda, taş hastalığı olan bireylerde oksidatif stres düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Taş hastalığının tedavisinde uygulanan yöntemlerin de (ESWL) vücuttaki oksidatif stres düzeyini artırabileceğine dair yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

Huang vd. (2003) yaptıkları çalışmada kalsiyum oksalat (CaOx) böbrek taşı olan hastaların idrarlarında fazla oranda GST ve MDA atılımının olduğunu belirlemişlerdir. Bu durum böbrekte oluşmuş oksidatif stresin bir göstergesidir.

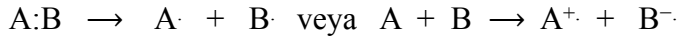
Normal biyokimyasal parametrelerle kıyaslandığında üriner sistem taş hastalığı olan bireylerde daha yüksek oranda plazma ve üriner MDA ölçülürken, daha düşük miktarda protein, tiyol ve E vitamini görülür. Bu bireylerde Glutasyon ve Glutasyon peroksidaz aktivitesi de daha düşüktür (Huang *et al.* 2003, Topal 2009, Yunusoğlu 2011).

2.8 Serbest Radikaller

Kovalent bağların homolitik olarak bölünmesiyle ortaya çıkan, üzerlerinde bir tane eşlenmemiş elektron bulunduran, kararsız olması dolayısıyla oldukça reaktif olan ara ürün kategorisindeki atom ve moleküller, serbest radikaller olarak adlandırılır. Bu tip

radikal oluşumuna neden olan homolitik yarılmalar için numuneyi ya ısıtmak ya da ışığa (UV gibi) maruz bırakmak gerekmektedir (Solomons and Fryhle 2002).

Serbest radikal oluşumunda iki tür reaksiyon söz konusudur. Bunlar homolitik bağ ayrılması veya bir molekülden diğerine elektron transferidir (Thomas 1995).



Orbitalinde eşlenmemiş elektron taşıyan Cl ve Br halojen atomları, Na ve K alkali metal atomları, oksijen metabolizması sırasında oluşan ve “reaktif oksijen türleri” olarak adlandırılan süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil ($OH\cdot$) gibi yapılar da radikal sınıfında ele alınmaktadır (Harris 1992, Byung 1994).

Çizelge 2.3 Sık Karşılaşılan Serbest Radikaller ve Simgeleri (Dündar ve Aslan 2000)

Serbest Radikal	Simge
Hidrojen	$H\cdot$
Süperoksit	O_2^-
Hidroksil	$OH\cdot$
Hidrojen Peroksit	H_2O_2
Singlet Oksijen	1O_2
Perhidroksi Radikali	$HO_2\cdot$
Peroksil Radikali	$ROO\cdot$
Trikloro metil	CCl_3
Thyl Radikali	$RS\cdot$
Alkoksil	$RO\cdot$
Nitrojen Oksit	NO
Nitrojen dioksit	NO_2

Serbest radikaller metabolik faaliyetler sırasında organizmada doğal olarak oluşan ürünlerdir. Hücre yaşamında ve zamanı geldiğinde hücrenin apoptoz sürecinde rol alırlar. Birçoğu yaşamsal faaliyetlerin sürdürülmesi için gerekli olan kimyasal

reaksiyonlar sonucu açığa çıkar. Oluşan serbest radikallerin seviyesi antioksidan ajanlar tarafından dengede tutulmaktadır.

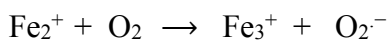
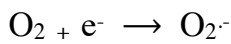
Organizmaya fazla miktarda ve ani oksijen girişi olması, adrenalin ve dopamin gibi katekolaminlerin artması, diyabette kolay peroksidasyona uğrayan yağların fazla miktarda bulunması, uzun süre güneş ışığına veya elektromanyetik dalgalara maruz kalma, aktive olmuş fagositler, yıkıcı (litik) enzim miktarlarının artması, egzersiz, gebelik, yaşlılık, yoğun çevre kirliliği, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi etkiler ve endojen kaynaklı olarak mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranı, oksijen ve nitrik oksit (NO); metabolik dengenin serbest radikaller yönünde bozulmasına neden olabilir. Antioksidanlar ve serbest radikaller (oksidanlar) arasındaki denge bozulup serbest radikallerin seviyesi patojen düzeye ulaşırsa oksidatif stres oluşur ve vücutta protein, DNA, karbonhidrat, lipid biyomolekülleri üzerine zararlı etkiler görülmeye başlar (Dündar ve Aslan 2000, Akkoç 2008).

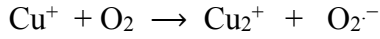
2.8.1 Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal metabolik oksijen kullanımı sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^{\cdot}) dir.

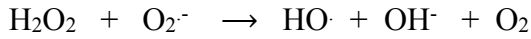
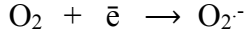
2.8.1.1 Süperoksit Radikali

Oksijen, biyolojik sistemlerde elektron alıcı özelliğe sahiptir. Moleküler oksijen bir elektron aldığı anda indirgenerek süperoksit adı verilen radikal anyona dönüşür. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu sonucu da süperoksit radikali meydana gelebilir. Oksijenin süperoksite indirgenmesi bazı demir ve kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyledir (Solomons and Fryhle 2002, İnt Kyn. 2).





Aslında zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının en önemli etkisi, oksidatif strese yol açan zincir reaksiyonlarını başlatabilmesidir. Haber-Weiss reaksiyonunda süperoksit radikali H_2O_2 ile demir veya bakır katalizli tepkimeye girerek, oldukça reaktif olan ve DNA hasarına yol açabilen $\text{OH}\cdot$ radikalının oluşumunda rol oynar (Dizdaroğlu 1999).



Süperoksit radikalının hem pozitif hem de negatif fizyolojik özellikleri bulunmaktadır. Örneğin; bağışıklık sistemi patojenlere karşı kendini savunma amacıyla süperoksitleri kullanır. Ancak süperoksit sağlıklı hücreler üzerinde yaşlandırma, inflamasyon ve yükseltgen hasarlara yol açan hastalıklara sebebiyet verme etkisine sahiptir (Solomons and Fryhle 2002).

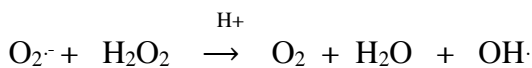
2.8.1.2 Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali üç temel şekilde oluşmaktadır. Hidrojen Peroksitin Fenton Reaksiyonu ve Haber-Weiss Reaksiyonuna girmesi veya suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakılması sonucu (radyoliz).

Fenton reaksiyonu, Fe^{2+} veya diğer geçiş metalleri ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) kimyasal reaksiyonu sonucu Hidroksil radikalının oluşmasıdır.



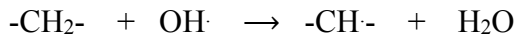
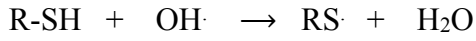
Haber-Weiss yine hidrojen peroksitin süperoksit radikaliyle tepkimeye girmesi sonucu hidroksil radikalının oluşması reaksiyonudur. Vücuttaki demir ve bakırın çoğunluğu bu reaksiyon dizisini katalizleyemeyecek şekilde bulunmasına rağmen bu yöntem in vivo ortamda hidroksil radikalının oluşumu için önemini korumaktadır.



Biyolojik sistem üzerinde oldukça oksidan etkiye sahip, yarı ömrü çok kısa olan Hidroksil radikali (OH·) muhtemelen çoğu serbest radikalin doku hasarına yol açan son mediatörüdür.

Bütün reaktif oksijen türleri, patolojik etkilerini hidroksil radikalının oluşumuna ve artmasına basamak oluşturarak gösterirler. Hidroksil radikalının bu denli fazla reaksiyon göstermesinin sebebi şekerler aminoasitler lipidler ve nükleotitleri de içeren yaşayan hücrelerdeki her tip molekülde yüksek oranlarda bulunmasıdır.

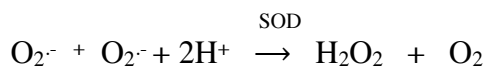
Hidroksil radikali bulunduğu yerde farklı radikal oluşumlarını da başlatır. Tiyoller ve yağ asitlerinden bir proton alarak tiyil radikalleri (RS·) ve bazı organik bileşiklerde karbona bağlı bir hidrojeni kopararak organik radikaller (R·) gibi hasar verici oluşumlara sebep olur (Delibaş ve Özçankaya 1995, Young and Woodside 2001, Mercan 2004, İnt.Kyn.2.).



2.8.1.3 Hidrojen Peroksit

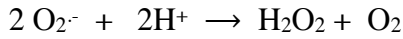
Normalde serbest radikal olmayan H₂O₂ genellikle reaktif oksijen türleri genel başlığı altında incelenmektedir. H₂O₂ proteinler ve enzim içeren reaktif tiyol gruplarını direkt etkileyebilen zayıf bir oksidasyon ajanıdır. Fakat H₂O₂' nin en önemli özelliği hücre membranından kolaylıkla geçebilmesidir ki bunu süperoksitler genellikle yapamaz. Bu özelliğiyle H₂O₂ serbest radikallerin neden olduğu hasarı hücreler ve hücre blokları arasında iletmek için bir taşıyıcı görevi görür (Young and Woodside 2001).

Süperoksit radikali diğer tüm radikaller gibi kısa yarı ömürlüdür. Bu sebeple süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu sonucunda hidrojen peroksit ve oksijene dönüşmektedir.

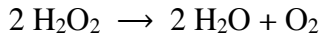


Aslında süperoksit seviyesini düzenlemek ve kontrol altında tutmak için gerçekleşen bu tepkime sonucunda H_2O_2 miktarı artar. Ancak H_2O_2 ' de hidroksil radikali üretiminde yer aldığı için zararlı maddeler sınıfında yer alır. Bu durumlarda dokularda bulunan katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin devreye girmesiyle H_2O_2 , su ve oksijene dönüştürülerek hidroksil radikalının ($OH\cdot$) oluşması önlenir (Solomons and Fryhle 2002, Mercan 2004).

SOD



CAT



Bu oluşuma ek olarak glikolat oksidaz ve D-aminoasit oksidaz tarafından katalizlenen bazı enzimatik tepkimeler sonucunda da H_2O_2 üretilebilir.

2.8.1.4 Singlet Oksijen

Singlet oksijen adını manyetik alandaki emisyon spektrumunda verdiği tek çizgiden alır. (1O_2). Yapısında eşlenmemiş elektronu bulunmamaktadır bu sebeple serbest radikal değildir. Ancak H_2O_2 gibi bu yapı da serbest radikal reaksiyonlarını başlattığı için reaktif oksijen türleri başlığında incelenmektedir. Singlet oksijen, oksijenin elektronlarından birinin uyarılmayla kendi spininin ters yönünde bir orbitale geçmesiyle oluşur. Süperoksit radikalının dismutasyonu veya H_2O_2 ' nin hipoklorit (OCl^-) ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir.

Singlet oksijenin de metabolizma üzerinde pozitif ve negatif etkileri vardır. H_2O_2 varlığında, miyeloperoksidaz hipokloröz asit ve singlet oksijen üretir. Bu reaksiyonun bakterilerin fagositler tarafından öldürülmesinde önemli bir rolü vardır. Ancak singlet oksijen oksidan seviyeye ulaşmış ise hücre zarı yapısında bulunan fosfolipidler, glikolipidler, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle etkileşerek peroksitler, alkoller, aldehitler gibi lipid peroksidasyonu ürünleri oluşturur. Singlet

oksijenin vücutta gün ışığına çokça maruz kalan deri ve retina gibi bölgelerde sık olduğu tespit edilmiştir (Gutteridge 1995, Young and Woodside 2001, Mercan 2004).

2.8.2 Serbest Oksijen Radikali Kaynakları

Bazı metabolik olayların işleyişinde varlığına mutlak ihtiyaç duyulan serbest oksijen radikalleri, metabolik faaliyetler sırasında bir takım biyokimyasal tepkimelerin çeşitli basamaklarında oluşur. Bu oluşumlar endojen kaynaklı serbest oksijen radikali oluşumu başlığında incelenir.

Mitokondriyal elektron transport zincirinden sızıntılar, oksijen, nitrik oksit (NO), aktive olmuş nötrofiller, endoplazmik retikulum, peroksizomlar, plazma membranı, enzim reaksiyonları, otooksidasyon reaksiyonları serbest radikal oluşumunu arttıran endojen kaynaklar olarak sıralanabilir.

Metabolik faaliyetler dışında bazı etkenler de serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırabilir. İyonlaştırıcı radyasyon, alışkanlık yapıcı maddelerin kullanımı, toksik gazlar ve kimyevi maddeler, kanserojen maddeler, pestisitler en etkili ekzojen radikal kaynakları olarak tanımlanabilir (Stevenson *et al.* 1994, Young and Woodside 2001, Akkoç 2008).

2.8.3 Serbest Radikallerin Etkileri

Metabolizmadaki oksidan-antioksidan dengenin serbest radikaller lehine bozulması durumunda serbest radikaller, hücrelerin başlıca protein, karbonhidrat, lipid, DNA yapıları ile reaksiyona girerek ve yeni radikal oluşum tepkimelerini başlatarak yapısal ve işlevsel hasarlara sebep olur (Durmuş ve Ünsaldı 2005).

2.8.3.1 Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkisi

Otooksidasyon, atmosferde bulunan oksijenin katalizlediği klasik bir serbest radikal zincir reaksiyonudur. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda oluşan hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Bu radikallerin en çok etki gösterdiği patolojik durumlar; diyabet ve sigaradan kaynaklanan kronik hastalıklardır.

Glikozaminoglikan sınıfında olan Hyaluronik asit, snoviyal sıvının yoğunluğunu belirleyen maddedir. Bu madde göz sıvısında da bol miktarda bulunur. H₂O₂ ve O₂ tarafından depolimerize edilen hyaluronik asit parçalanır. Bu durum snoviyal sıvının viskozitesinin azalmasına, doku hasarına, gözde ise katarakt oluşumuna neden olmaktadır (Mccord 1993, Kargın ve Fidancı 1997).

2.8.3.2 Serbest Radikallerin Proteinlere Etkisi

Serbest radikallerin proteinlere olan etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişmektedir. Oksijen radikalleri, amino asit karakteristik yan zincirlerini değiştirebilir, protein agregasyonu oluşturabilir, peptit bağlarını fragmente edebilir ve proteinleri proteolitik yıkımlara karşı daha hassas hale getirir (Repine *et al.* 1997).

Serbest radikallerden en kolay etkilenen proteinler, yapılarında doymamış bağ bulunan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin ve yapılarında kükürt bulunan metiyonin ve sisteindir. Radikallerle tepkime sonucunda oluşan kükürt merkezli radikaller (RSH), proteinlerde kükürtlerin karşılıklı bağlanmasıyla oluşan disülfid bağı oluşturur. Bu bağ proteinlerin konfigürasyonlarını bozar ve proteinlerin metabolik aktivitelerini engeller. Yapılarında çok sayıda disülfid bağı bulunan ve oksidasyon sonucunda tersiyer yapıları bozulan immunoglobülin ve albümin gibi proteinler konfigürasyon ve işlev bozukluklarına bir örnek teşkil etmektedir. Tiyol gruplarının oksidasyonu sonucunda bazı enzim fonksiyonlarının bozulması, membrandan iyon ve metabolit taşınmasında bozukluklar ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmalar görülebilir (Delibaş ve Özcankaya 1995, Bhagavan 2002, İnt. Kyn. 2.).

Serbest radikallerden dolayı çokça hasar gören protein gruplarından biri de hemoglobin gibi hem proteinleridir. Oksihemoglobin oksijen radikalleriyle tepkimeye girdiğinde met-hemoglobin oluşur. Methemoglobin oksihemoglobin gibi oksijen bağlayamaz ve bu yapının fazla miktarda bulunduğu insanlar için oldukça tehlikeli bir durumdur (İnt. Kyn. 2, İnt. Kyn. 3.). Serbest radikaller ekstraselüler matrikste kollojen yapısında ve membran proteinlerinin yapısında da değişikliklere ve fonksiyon bozukluklarına sebebiyet verirler (Reznick *et al.* 1992, Durmuş ve Ünsaldı 2005).

2.8.3.3 Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya etkisi

Reaktif oksijen türlerinin reaksiyona girme eğiliminde olduğu makromoleküllerden biri de nükleik asitlerdir. Radikallerin DNA ile girdiği reaksiyonlar sonucunda oluşan DNA hasarı iki önemli sonucu da beraberinde getirir: genetik mutasyonlar ve apoptotik ve nekrotik yollarla hücre ölümleri.

Serbest radikallerin etkileri, DNA'nın temel yapı taşı olan nükleotitin yapısındaki adenin ve guanin pürin bazlarıyla, sitozin, urasil ve timin primidin bazları üzerinde oldukça fazla görülür. Hidroksil radikali bu bazlarla ve deoksiribozlarla kolay reaksiyon verir. Hidrojen peroksit membranlardan kolay geçebilme özelliği ile hücre DNA'sına kadar ulaşarak hücre anomalisini ve hücre ölümlerini tetikler. Timin bazının serbest radikallerle etkileşimi sonucunda mitokondrial DNA da tek iplik kırılmaları oluşur. Guanin bazının serbest radikaller ile hidroksilasyonu sonucunda da DNA molekülünün yapısı değişir ve mutasyonlar ortaya çıkar (Akkuş 1995, Akpoyraz ve Durak 1995, Akkoç 2008).

2.8.3.4 Serbest Radikallerin Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin en etkili olduğu makromoleküller lipidlerdir. Çoklu doymamış bağ içeren yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu, üzerinde en çok çalışılan ve biyolojik olarak en çok gerçekleşen serbest radikal reaksiyonudur.

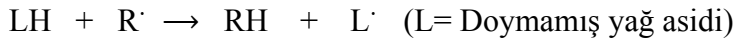
Lipid peroksidasyonu bir zincir radikal reaksiyonudur. Doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu, üzerinde çift bağın olduğu metilen (RH) grubundan bir hidrojen atomunun koparılması ile başlar. Bu duruma sebep olan radikalın OH· radikali olduğu kabul edilmektedir. Yapısında bulunan hidrojenin ayrılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali, moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksit radikalini (LOO·) oluşturur. Peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahiptir ve yeni bir yağ asidi radikalinin oluşum reaksiyonunu başlatır. Oluşan yeni yağ asidi radikali tekrar moleküler oksijenle reaksiyona girer ve tekrar bir hidrojen atomu kopararak aynı

döngüyü devam ettirir. Oluşan yeni radikaller reaksiyonu katalizleyerek, sürekli hızlanarak devam eden zincir reaksiyonunu oluşturur.

Lipid peroksidasyonu üç başlık halinde incelenebilir: başlangıç reaksiyonları, zincir reaksiyonları, zincir uzamasının durması ve inaktif ürünlerin oluşum aşaması.

-Başlangıç Reaksiyonları:

Bu basamakta serbest radikal, lipid molekülünden bir H atomu çıkararak lipid radikalinin oluşmasına yol açar.



-Zincir Reaksiyonları

Birinci basamakta oluşan lipid radikali, bu basamakta moleküler oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksit radikalini oluşturur. Peroksit radikali başka bir yağ asidi molekülüyle bir hidroperoksit ve lipid radikali oluşturacak reaksiyon verir. Oluşan lipid radikali yeniden moleküler oksijenle birleşir ve zincir reaksiyonu hızlanarak devam eder.

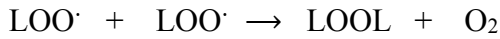


Lipid peroksitleri hücre zarının önemli bileşenlerindedir. Bu peroksitler Fe ve Cu geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu sebeple Fe ve Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını artırır. Özellikle Fe zincir reaksiyonunun başlangıcında önemli rol oynar. Bu metaller sentezlenmiş olan lipid hidroperoksitlerin (LOOH) parçalanmasını ve zincir reaksiyonu kısmını katalizler. Bu durum hücre zarının akışkan ve geçirgen özelliğini, zar potansiyelini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına sebep olur. Yine zar yapısında yer alan fosfolipidlerde bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu doğrudan hücreye zarar vermektedir. Lipid peroksidasyonunun metabolizmadaki hızı artar ve bu durum antioksidan maddelerce

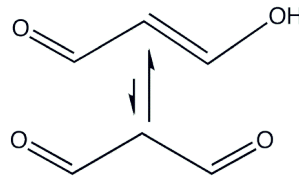
engellenemezse, lizozomal ve mitokondriyal zarların hasarı söz konusudur. Bu zarların hasar görmesi durumunda organel içeriği hücre içine dağılır, proteoliz işlemi hızlanır ve doku hasarı artar. Zar geçirgenliğinin bozulmasıyla konsantrasyonları değişen K ve Mg iyonları, protein sentezi için çok önemlidir ve bu durum protein sentezini de azaltır. Beyin dokusu da yüksek oranda doymamış yağ asidi içermektedir. Serbest radikal atağına maruz kalan beyin dokusunda oluşan hasarların Alzheimer, Parkinson, beyin iskemisi gibi sinirsel rahatsızlıkları tetiklediğine inanılmaktadır.

-Zincir Uzamasının Durması ve İnaktif Ürünlerin Oluşum Aşaması

Bu basamakta hidroperoksitler ve bunlara bağlı olarak oluşan radikaller birbirleri ile reaksiyona girerek radikal olmayan inaktif bir kondenzasyon ürünü oluştururlar.



Lipid peroksidasyonunun son basamağında oluşan en önemli ürün malondialdehittir. (MDA). Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında genellikle metabolik aktivitesi yüksek aldehitler oluşur. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda malondialdehit meydana gelir. Bu ürün hücre zarında bulunan bileşenlerin çapraz bağlanmasına sebep olur. Bu durumun hücre zarının akışkanlığını, geçirgenliğini, enzim aktivitesini, yüzey bileşenlerinin bütünlüğünün korunabilmesini, enzim aktivitesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir. MDA'nın, protein sentezini azalttığı, makrofaj hareketlerini durdurduğu için kanserojenik etkisi vardır. MDA küçük bir moleküldür ve çok kolay diffüzlenebilen bir yapıdadır. Bu özelliğiyle DNA bazları ile reaksiyona girer. Bu özelliği MDA ya mutajenik ve genotoksik özellikler de vermektedir.



Şekil 2.1 Malondialdehit Yapısı (İnt. Kyn. 2.)

MDA, kanda ve idrarda ortaya çıkan bir maddedir. Metabolizmadaki lipid peroksidasyonunun derecesiyle bağlantısı oldukça yüksektir. Bu sebeple lipid

peroksidasyonunun belirlenmesinde biyokimyasal bir parametre olarak ölçümü yapılmaktadır.

Zincir uzamasının durmasının başka bir yolu da; değişik yapı ve yeteneklerdeki, 'oksidan süpürücü' olarak tabir edilen antioksidanların etkisidir.



Oluşan antioksidan radikalleri hiçbir zaman yeni bir reaksiyon başlatmaz. Ortamda var olan başka bir radikali etkisiz hale getirir.



Metabolizmada tüm sistemler düzenli çalışırsa, bir takım yaşamsal reaksiyonların sonucu olarak ortaya çıkan serbest radikallerin makromoleküller üzerindeki etkileri, temizleyici enzimler ve antioksidan maddelerle etkisiz hale getirilir (Halliwell and Chirico 1993, Akkuş 1995, Akpoyraz ve Durak 1995, Delibaş ve Özçankaya 1995, Meydani 2001, Young and Woodside 2001, Durmuş ve Ünsaldı 2005, Akkoç 2008, İnt. Kyn. 2., İnt. Kyn. 4).

2.9 Antioksidanlar

Hücre ve dokularda, radikal ürünlerini yok eden ve radikal reaksiyonlarını baskılayan bir sistem vardır. Radikallerle oldukça hızlı ve etkili şekilde reaksiyona girerek peroksidasyonun ilerlemesini engelleyen maddeler antioksidan adını alır. Serbest radikallerin makromoleküller ve hücresel yapılara saldırmasının önlenmesinden antioksidan sistem sorumludur. Antioksidan savunma sistemi 5 farklı mekanizma ile etki göstermektedir. Bunlar; serbest radikal üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin etkisiz hale getirilmesi, hücre hasarının onarılması, sekonder radikal reaksiyonlarının durdurulması ve antioksidan kapasitenin artırılmasıdır (Dündar ve Aslan 2000).

Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olabilir. Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere 2 sınıfa ayrılırlar.

Çizelge 2.4 Antioksidanların Sınıflandırılması (Dündar ve Aslan 2000)

**ENDOJEN KAYNAKLI
ANTIOKSİDANLAR**

Enzimatik Endojen Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon Redüktaz (GSSG-R)

Katalaz (CAT)

Sitokrom Oksidaz

Hidroperoksidaz

Glutatyon S-Transferaz (GST)

Nonenzimatik Endojen Antioksidanlar

Sistein

Albumin

Glutatyon

Bilirubin

Seruloplazmin

Transferrin

Ferritin

Laktoferrin

α - tokoferol (Vitamin E)

Askorbat (Vitamin C)

β -karoten (Vitamin A)

EKZOJEN KAYNAKLI ANTIOKSİDANLAR

Ksantin Oksidaz İnhibitörleri

Proteaz İnhibitörleri

NADPH Oksidaz İnhibitörleri

Nonenzimatik Toplayıcılar

Demir Redoks Zinciri İnhibitörleri

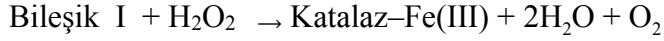
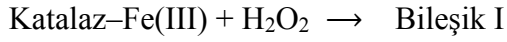
Endojen Savunmayı Artıran Ajanlar

2.9.1 Enzimatik Antioksidanlar

Katalaz enzimi, herbiri birer -hem grubu ve NADPH molekülü içeren dört tane protein alt ünitesinden oluşmaktadır. Bu sebeple hemoprotein olarak kabul edilmiştir. Katalaz çoğunlukla hidrojen peroksit üretme yeteneğine sahip bir çok enzimin de bulunduğu peroksizomlarda bulunur. En çok aktivite gösterdiği yerler karaciğer ve eritrositlerdir.

Böbrek ve mukoz membranda da bulunmaktadır. Katalaz H₂O₂' ye spesifik bir antioksidan enzimdir. Diğer organik peroksitlere etkisi yoktur (Delibaş ve Özçankaya 1995, Young and Woodside 2001).

Hidrojen peroksidin su ve oksijene dönüşüm reaksiyonunu iki aşama halinde katalizler.

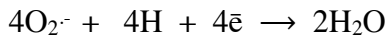


Glutasyon peroksidaz selenyum içeren, glutasyonun oksidasyonu ve hidro peroksitlerin indirgenmesinden sorumlu olan sitozolik bir enzimdir. Bahsedilen hidroperoksit; hidrojen peroksit veya lipid hidroperoksit olabilir. Glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz birlikte çalışan enzimlerdir ve hidroperoksitlerin indirgenmesini katalizlerler.

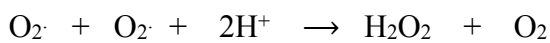


Lipid hidroperoksitleri gibi maddeler bu enzimler için substrat görevi de yapabilirler. Bu nedenler lipid peroksidasyonunun hasarlarının onarılmasında da görev alabilirler. Glutasyon peroksidaz genelde tüm dokulara dağıtılmasına rağmen yüksek konsantrasyonda karaciğerde bulunur (Young and Woodside 2001, Murray *et al.* 1991).

Sitokrom oksidaz tetramerik protein yapısındadır, solunum zincirinin son enzimidir ve plazmada bulunur. Süperoksitleri nötralleştiren enzimdir. Ancak üretilen süperoksit miktarı genellikle bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan ajanlar devreye girer.



Süperoksit Dismutaz (SOD), süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizleyen enzimdir. Yapılardan hidrojen peroksidin uzaklaştırılması için SOD, CAT ve GSH-Px enzimleri birlikte çalışır. SOD ile oluşturulan hidrojen peroksit, CAT ve GSH-Px ile ortamdaki süpürülür.



SOD enziminin, herbiri spesifik hücrelerde yer alan ve farklı dokulara dağılımı olan 3 farklı çeşidi vardır.

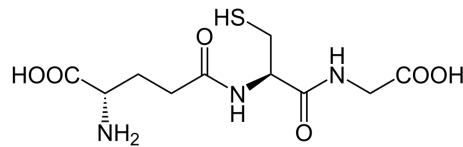
1- Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz (CuZnSOD), herbiri katalitik olarak aktif birer çinko ve bakır atomu içeren iki protein alt birimine sahiptir. Hemen hemen tüm memeli hücrelerinin sitoplazma ve organellerinde bulunur

2- Mangan Süperoksit Dismutaz (MnSOD), herbiri bir mangan atomu içeren dört protein alt ünitesinden oluşur. Hemen hemen tüm hücrelerin mitokondrilerinde bulunur.

3- Ekstraselüler SOD (EC-SOD), sadece fibroblast ve endotel hücre birkaç hücre tipinden sentezlenir (Dündar ve Aslan 2000, Young and Woodside 2001).

2.9.2 Non-enzimatik Antioksidanlar

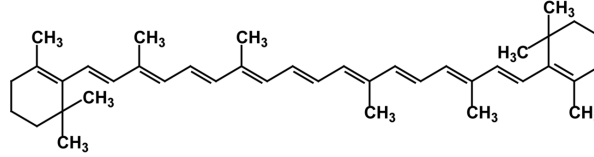
Glutasyon; glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan (γ -glutamil-sisteil-glisin) bir tripeptit yapısıdır. İndirgenmiş (GSH) ve yükseltgenmiş (GSSG) formlarda bulunabilmektedir. İndirgenmiş glutasyon, hücre içi tiyol gruplarının önemli bir kaynağıdır. GSH, direkt antioksidan olarak etki gösterebileceği gibi GSH-Px ile de hidroperoksitlerin indirgenmesini katalizleyerek antioksidan sisteme katkıda bulunur. GSH, proteinlerdeki -SH gruplarını oksidasyondan korumak için indirgenmiş formda tutar. Böylelikle enzim ve fonksiyonel proteinlerin inaktivasyonu engellenmiş olur. Ek olarak eritrosit zarını H_2O_2 ' den, lökositleri de fagositozda kullanılan oksidatif maddelerden koruyarak yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlamaktadır (Akkuş 1995, Young and Woodside 2001).



Şekil 2.2 GSH Yapısı (Kalaycıoğlu *et al.* 2000)

Vitamin A ön maddesi olan β -karoten, yağda çözünen bir antioksidan maddedir. Vitamin E ile birlikte 'lipid fazlı zincir kırıcı antioksidanlar' olarak tanımlanırlar. Bu antioksidanlar, membrandaki radikalleri ve lipoprotein partiküllerini süpürürler. Zincir

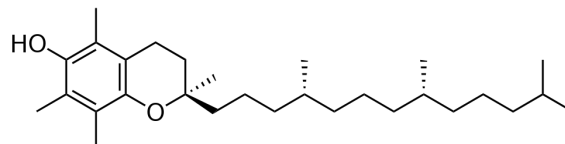
kırıcı etkisi peroksit radikallerinin oluşumunu dolayısıyla lipid peroksidasyonunu önlemede etkilidir. Ancak β -karoten düşük oksijen derişimlerinde etkili olabildiği için daha yüksek oksijen derişimlerinde etki gösteren Vitamin E nin tamamlayıcısı olarak görev yapmaktadır (Akkuş 1995, Delibaş ve Özcankaya 1995, Young and Woodside 2001).



Şekil 2.3 β -Karoten Yapısı (Kalaycıoğlu *et al.* 2000)

Vitamin E (α -tokoferol) kolay oksitlenebilme yeteneğine sahip, yağda çözünen, zincir kırıcı bir antioksidandır. Vitamin E doğada sekiz farklı formda bulunur ve bu formların hepsi biyolojik aktivite açısından birbirlerinden oldukça farklıdır. Tokoferollerin α , β , γ , δ formları vardır. Bu formların farklılığı, yapıdaki metil gruplarının sayısı ve pozisyonlarından kaynaklanmaktadır.

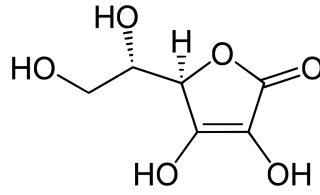
α -Tokoferol yüksek oksijen derişimlerinde de etkinlik göstermektedir. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma zar fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı yüksek afinitesi vardır. Tokoferoller çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksil radikalleriyle tepkimeye girme hızından daha hızlı tepki verirler. Bu sebeple lipid peroksidasyonunda zincir kırıcı etkisini gösterir. Metabolizmada bulunduğu ortamlardaki serbest radikalleri toplayarak, zar fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerini lipid peroksidasyonuna karşı korur. Peroksidasyon reaksiyon zincirini sonlandırarak da süperoksit ve hidroksil radikallerini etkisiz hale getirir (Dündar ve Aslan 2000, Young and Woodside 2001).



Şekil 2.4 α -Tokoferol Yapısı (Kalaycıoğlu *et al.* 2000)

Vitamin C (Askorbik asit), A ve E vitaminin aksine suda çözünen bir vitamindir. Ancak C vitamini de lipid peroksidasyonuna sebep olan serbest radikalleri süpürücü etkiye sahiptir. Askorbatın süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, sulu peroksil radikallerini ve singlet oksijeni süpürücü etkisi olduğu gösterilmiştir. Kolayca H atomu verir ve bu indirgeyici özelliğiyle kuvvetli bir antioksidandır. H atomu verdiği de kendisi de yine vitamin etkisi taşıyan dehidroaskorbik asite dönüşür. E vitaminin rejenerasyonunda tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Bu sayede E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engellemeye yardımcı olur.

Vitamin C, insanlarda hidroksilasyon reaksiyonlarını katalizleyen bazı enzimler için gerekli kofaktör görevini yapar. En iyi bilindiği olaylardan biri, kollojen üretiminde prolil ve lisil oksidaz için kofaktör görevi yapmasıdır (Jialal *et al.* 1990, Young and Woodside 2001).



Şekil 2.5 Askorbik Asit Yapısı (Kalaycıoğlu *et al.* 2000)

2.10 Apiterapi

Apiterapi; arı ürünlerinin medikal amaçlı kullanılması anlamına gelmektedir. Bal, polen, arı sütü (Royal Jelly), propolis ve arı zehirinden oluşan arı ürünlerinin birçok ülkede kullanımı artarak devam etmekte, bu ürünler ve muhtemel yararları, çeşitli hastalıklar üzerine etkileri bilimsel olarak da araştırılmaktadır. Japonya, Doğu Asya ülkeleri, Amerika, Kanada gibi ülkelerde apiterapi merkezleri kurulmuştur ve bu konuda bir bilinç oluşturulmaya çalışılmaktadır.

Günlük hayatta maruz kaldığımız iyonize edici ajanlar, katkı maddeleri ile desteklenen ve genetiği değiştirilen gıdalar, yoğun stres ve kirliliğin tetiklediği hastalıklar ve

hasarlar için kullanılan tamamlayıcı gıdalar grubuna giren arı ürünlerinin, bilimsel çalışmalarla faydaları ve standartları belirlendiğinde çok daha etkili bir yere sahip olacağına inanılmaktadır (İnt. Kyn. 4.).

2.10.1 Royal Jelly (Arı Sütü)

Binlerce yıl önce çalışkan ve verimli olma özelliği keşfedilen bal arısı (*Apis mellifera* L.) yüksek adaptasyon yeteneği ve üreme içgüdüğü sayesinde yaşamını sürdüren sosyal bir böcektir. İnsanlar bu böceğin keşfinden sonra onun ürünlerinden çok çeşitli alanlarda faydalanmışlardır (Silici 2006).

Son yıllarda özellikle gıda endüstrisinde insan sağlığına faydalı olabilecek fonksiyonel gıdalara ilgi büyümektedir. Vücuda alınan besinlerin insan sağlığı üzerine etkileri herkes tarafından kabul görmektedir. Günümüzde yaygın olarak bilinen arı ürünleri olan bal, propolis, Royal jelly (arı sütü) de bu fonksiyonel gıdalar arasında önemli bir yere sahiptir (Ramadan and Al-Ghamdi 2012). Bu ürünlerin fizyolojik mekanizmalar üzerindeki biyokimyasal aktiviteleri hakkında yapılan çalışmalarda alınan olumlu sonuçlar bunların kullanımına olan talebi artırmıştır. Günümüzde özellikle royal jelly kendisine atfedilen olağanüstü biyolojik özellikleri ile sağlık araştırmaları ve gıda sektörü için önemli bir ticari çekiciliğe sahiptir. İlaç endüstrisinden gıda ve kozmetik endüstrilerine kadar birçok alanda kullanılmaktadır (Sabatini *et al.* 2009).

Besin değeri açısından en zengin arı ürünü olan arı sütünün ilk kez 1623 yılında sadece kraliçe arı için üretildiği belirlenmiştir. İşçi arıların baş kısmındaki hipofarinksten salgılanan arı sütü ilk defa Huber tarafından 1972 yılında “Gelee Royale” adıyla tanımlanmıştır (Kubo *et al.* 1996). Arı sütüne İngilizce’de önce krallara özgü jel anlamına gelen “Gelatine Reale”, daha sonra ise “Royal Jelly” adı verilmiştir (Iannuzzi 1990). Bu isimlendirme günümüz bilimsel çalışmalarında her dilde ortak terminoloji olarak kullanılır hale gelmiştir.

Royal jelly 5-15 günlük işçi bal arılarının yavru besini bezi olarak da adlandırılan hipofaringeal (yutak altı) ve mandibular (alt çene) bezlerinden salgılanan bir maddedir (Lercker *et al.* 1981). Bal ve polen ile beslenen yetişkin işçi arıların salgı bezlerinde

üretilmektedir. İşçi arılar tarafından salgılanan royal jelly besin maddesi olarak hemen kullanılır, yapısı hızlı değişime uğradığı ve kovanda sürekli üretildiği için depolanmaz (Brouwers *et al.* 1987).



Resim 2.1 Bir Bal Peteğinde Royal Jelly İçerisindeki Larvalar (İnt.Kyn.1)

Royal jelly tüm larvaların 3 günlük oluncaya kadar düzenli beslenmesi içindir. Kraliçe arı ise hem larva hem yetişkinlik döneminde sadece royal jelly ile beslenir. (Lercker *et al.* 1981). Royal jelly kraliçe arının gelişiminde önemli bir faktördür. Larvalar ilk üç gün ayırım yapılmaksızın Royal Jelly ile beslenirken üçüncü günün sonunda sadece kraliçe larvalarının beslenmesine Royal Jelly ile devam edilir (Schmitzova *et al.* 1998). Bu beslenme şekli kraliçe larvalarının gelişimini hızlandırır, 3. günden sonra bal ve polen ile beslenen işçi arılarla aralarında bazı farklılıklar oluşturur (Oka *et al.* 2001).

Kraliçe arı işçi arılardan şu şekillerde farklılaşır;

Morfolojik farklılıklar:

Kraliçe arı işçi arıdan ortalama olarak %42 daha büyüktür ve %60 daha fazla vücut ağırlığına sahiptir (Olimpia *et al.* 2008) Kraliçe arıda üremeye yönelik olarak cinsel organlar gelişme gösterirken işçi arılarda yaptıkları işlerle ilgili organlarda gelişmeler görülür; polen sepetleri, güçlü çeneler, balmumu salgı bezleri, yavru besini salgı bezleri gibi (Krell 1996).

Gelişme dönemine ait farklılıklar:

Kraliçe arı ortalama 15,5 günde gelişirken bu süre işçi arılarda 21 günü bulur (Krell 1996).

Yaşam süresine ait farklılıklar:

Kraliçe arının ortalama yaşam süresi işçi arının yaşam süresinden 40 kat daha uzundur (Olimpia *et al.* 2008) Kraliçe arının ortalama ömrü 4-5 yıl iken işçi arılar sadece 2-6 ay yaşar (Lercker *et al.* 1981).

Davranışsal farklılıklar:

İşçi arılar çok seyrek yumurta bırakırken kraliçe arı gün içerisinde birkaç bin yumurta bırakabilir (Krell 1996) ki bu bırakılan yumurtaların ağırlığı kraliçe arının kendi vücut ağırlığının 0,5-2 katıdır (Olimpia *et al.* 2008). Kraliçe arı işçi arıların aksine ortak kovan faaliyetlerinin hiçbirisine katılmaz (Krell 1996).

Bazı araştırmacılar kraliçe arı ve işçi arılar arasında oluşan sınıf farkının Jüvenil hormonundan (larva evresinin geçirilmesinde etkili, farnesol türevi bir hormon) dolayı oluştuğunu ileri sürse de bu morfolojik ve fizyolojik farklılıkların hala araştırılmayı bekleyen birçok yönü vardır (Lercker *et al.* 1981).

2.10.1.1 Royal Jelly'nin Fiziksel Özellikleri

Royal Jelly organoleptik özellikleri bakımından jöle-krem kıvamında yumuşak, beyaz-sarı renkli, hafif keskin acımsı kokuya ve tada sahip bir maddedir. 3,4 - 4,5 arasında değişen pH değeriyle ise oldukça asidiktir (Lercker *et al.* 1981). Homojen bir madde olmasına rağmen bazen içeriğinde larval deri kalıntıları veya balmumuna rastlanabilir. Bunun tek sebebi ise Royal Jelly'nin toplanması sırasında yapılan metodik hatalardır (Krell 1996). Royal Jelly'nin beyaz-sarı arası rengi depolama-saklama sürecinde koyulaşmaya ve sarıya dönmeye başlar. Depolanmış Royal Jelly'nin içerisinde zamanla bileşenlerinin çökmesinden kaynaklanan küçük partiküller oluşur (Krell 1996). Uygun şartlarda muhafaza edilmeyen Royal jelly kokuşmuş ekşi bir tat alır. Koku, tat, görünüm

gibi organoleptik özellikler Royal Jelly için önemli kalite kriterlerini oluşturur (Olimpia *et al.* 2008)

Yoğun bir yapıya sahip olan Royal Jelly'nin viskozitesi 1,1 g/cm³ olup, büyük bir kısmı suda kolaylıkla çözünmektedir. Bu viskozite verisi su içeriğine, ortam sıcaklığına, Royal Jelly'nin saklama koşullarına, tazeliğine göre değişebilmektedir. Şayet Royal Jelly oda sıcaklığında veya buzdolabı sıcaklığı olan 4 - 5 °C' de saklanırsa yavaş yavaş daha viskoz hale gelir (Olimpia *et al.* 2008). Artan viskozitenin; Royal Jelly'nin içeriğinde bulunan ve suda çözünen azot ve serbest amino asit miktarının azalması, aynı zamanda suda çözünmeyen azotlu bileşiklerin artmasıyla ilgili olduğu söylenebilir (Takenata *et al.* 1986). Bu değişiklikler açıkça devam eden enzimatik aktivitelerden ve lipid ve proteinler arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (Sabatini *et al.* 2009).

2.10.1.2 Royal Jelly'nin Kimyasal Özellikleri

Royal Jelly'nin temel bileşenleri su, proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve mineral tuzlardır. Farklı koloniler, arı ırkları, zaman, coğrafi ve iklimsel koşullar gözönüne alındığında Royal Jelly'nin içeriği değişik varyasyonlar gösterse de temel bileşenler genellikle sabittir (Krell 1996). Aşağıdaki çizelge bu varyasyonların aralığını göstermektedir;

Çizelge 2.5 Royal Jelly'nin Kimyasal İçeriği (%) (Sabatini *et al.* 2009)

	Taze Royal Jelly	Dondurulmuş Royal Jelly
Su (%)	60-70	<5
Protein (%)	9-18	27-41
Lipid (%)	3-8	8-19
Karbonhidrat (%)	7-18	-
Kül (%)	0,8-3	2-5

Protein, Enzim ve Hormon İÇeriği:

Taze Royal Jelly'nin üçte ikisini su oluştururken, kuru ağırlığının çok büyük bir kısmı proteinlerden oluşur (Otani *et al.* 1985). Royal Jelly yapısında hem suda çözünen hem de çözünmeyen proteinleri barındırmaktadır. Protein kuru ağırlığının %46-89' u suda çözünen proteinlerden meydana gelir (Silici 2006). Royal Jelly'nin içeriğindeki azotlu bileşiklerin ortalama %73-74' ü proteinlerden oluşmaktadır. 6 major proteinin 4'ü glikoproteindir. Kalan azotlu bileşiklerin %2,3'i amino asit, %0,16'sı ise peptitlerdir (Takenaka 1987).

Royal Jelly'de insan için esansiyel olan bütün aminoasitler bulunmaktadır. Aminoasit içeriğinde yüksek yüzdelerde prolin, lisin, glutamik asit, β -alanin, fenilalanin, aspartat ve serin bulunur (Boselli *et al.* 2003). Guo vd. (2005, 2008) yaptıkları iki farklı zamanlı çalışmada arı sütünde 29 adet antioksidan peptit bulunduğunu tespit etmiş ve 2-4 arası aminoasit sayısına sahip kısa zincir peptitlerin antioksidan etkisinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Guo vd. (2008) Royal Jelly içerisindeki peptitlerin hem in vivo hem in vitro şartlarda radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisinin olduğunu belirtmiştir.

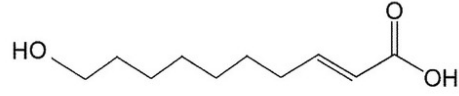
Fujiwara vd. (1990) ve Kimura vd. (2003) yaptıkları çalışmalarda Royal Jelly içeriğinde Royalisin adı verilen bir antibakteriyel protein ve Apis adı verilen insan monositlerinin proliferasyonunu stimüle eden bir proteinin varlığını tespit etmişlerdir.

Royal Jelly'nin kimyasal içeriği ile ilgili çalışmalarda farklı enzimatik aktiviteler de gözlemlenmiştir ve bunun sonucunda askorbik asit oksidaz, amilaz, invertaz, katalaz gibi enzimlerin yapıdaki varlığı bulunmuştur (Albert *et al.* 1999). Bunun yanı sıra glukoz oksidaz, fosfataz, kolinesteraz gibi birkaç enzimin royal jelly içerisindeki varlığı da yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (Ammon and Zoch, 1957). Kramer vd. (1977, 1982) yaptıkları çalışmalarda Royal Jelly'nin yapısında insülin benzeri yapılar keşfetmiştir.

Biyolojik testlerin yanısıra yapılan immunolojik testler Royal Jelly'nin insülin ve gonadotropin aktivitesine ek olarak benzer şekilde kortikoid, östrojenik ve androjenik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Royal Jelly içeriğindeki testosteron hormonunun varlığı da çalışmalarla kanıtlanmıştır (Vitek and Slomiany, 1984). Ayrıca beyindeki önemli transmitter maddelerden biri olan Asetil Kolin'in de bilinen tek doğal kaynağı Royal Jelly'dir (Balch 1997).

Lipid içeriği:

Lipid içeriği Royal Jelly'nin karakteristik özellikleri açısından çok önemlidir. Lipid fraksiyonunun %80-90'ı eşsiz veya yaygın olarak görülmeyen yapıdaki serbest yağ asitlerinden oluşur. Bu yağ asitleri hayvan ve bitkilerde sıkça görülen 14-20 karbonlu uzun zincirli yağ asitlerinin aksine, 8-10 karbon atomlu kısa zincir hidroksi yağ asitleri veya dikarboksilik asitlerdir. Bu yağ asitleri Royal Jelly'nin keşfedilen bir çok biyolojik özelliğinden sorumludur (Schmidth and Buchmann 1992). Royal Jelly'nin içerisinde bulunan en benzersiz ve kimyasal özellikleri açısından ilginç olan yağ asidi ise trans-10-hidroksi-2-dekanoik asittir (10-HDA) (Lercker *et al.* 1981, Howe *et al.* 1985). Bu yağ asidi aynı zamanda Royal Jelly'nin kendine has özelliklerini de belirler. 10-HDA'nın saf Royal Jelly içerisinde bulunma miktarı %1,58-3,39 arasında değişim gösterir (Garcia-Amoedo and Almeida-Muradian 2003). 10-HDA'nın Royal Jelly içerisindeki miktarı alınan kaynağa göre değişir (Ferioli *et al.* 2007). Diğer arı ürünlerinde 10-HDA bulunmadığından bu yağ asidinin miktarı Royal Jelly için bir kalite kontrol imkanı sağlar. Şayet Royal Jelly'nin içerisine diğer arı ürünleri eklenmişse 10-HDA'nın yoğunluğu beklenenden az bulunacaktır. Royal Jelly'nin saflığı, içerisinde diğer arı ürünlerinin bulunup bulunmadığı, 10-HDA'nın miktarının belirlenmesiyle ortaya çıkarılabilir. Bu metod bir çok ülkede Royal Jelly standartlarının belirlenmesi için kullanılmaktadır (Weaver and Law 1960, Antinelli *et al.* 2003).



Şekil 2.6 10-HDA'nın Kimyasal Yapısı (Ramadan and Al-Ghamdi 2012)

Royal Jelly içerdiği çeşitli besin maddeleri dolayısıyla mikroorganizmal faaliyetlere açıktır ancak bünyesinde bulunan 10-HDA, antimikrobiyal etkiye sahip olduğundan Royal Jelly içerisinde mikroorganizma yaşayamaz. Bu bilgi baz alınarak yapılan çalışmalarda Royal Jelly'nin tifo ve koli basilini inhibe ettiği gözlenmiştir (Lercker *et al.* 1981, Howe *et al.* 1985, Inoue 1986, Karaali *et al.* 1988).

Royal Jelly'de 10-HDA'dan sonra ikinci sırada bu yağ asidinin doymuş formu olan 10-hidroksi dekanoik asit bulunur (HDA). Serbest yağ asitlerine ek olarak bazı nötral lipidler, steroller(kolesterol de dahil) ve balmumu ekstraktına benzeyen hidrokarbonların sabunlaştırılmayan kısımları da Royal Jelly'nin lipid içeriğinde yer almaktadır (Lercker *et al.* 1981, 1984, 1992).

Karbonhidrat İçeriği:

Royal Jelly' de de karbonhidrat kısmının çoğunluğunu bala benzer şekilde glikoz ve fruktoz oluşturur. Fruktoz oldukça yaygındır. Birçok durumda fruktoz ve glikoz toplam şeker miktarının %90' ını oluşturur. Sükroz içeriği miktar olarak bir numuneden diğerine kayda değer farklılıklar gösterebilir. Royal Jelly' de eser miktarda bulunan diğer şekerler ise; maltoz, trehaloz, melibioz, riboz ve erloz olarak belirlenmiştir (Lercker *et al.* 1984, 1986, 1992).

Çizelge 2.6 Royal Jelly’de bulunan karbonhidrat içeriği (%) (Sabatini *et al.* 2009, Bonvehi J., 1991)

Karbonhidratlar	Yüzde miktarlar(%)
Fruktoz	3 - 13
Glikoz	4 - 8
Sükroz	0,5 - 2

Vitamin ve Mineral İçeriği:

Royal Jelly vitamin ve mineral açısından oldukça çeşitlidir. B-kompleks vitaminlerinin tamamını içerir (Balch 1997). Aynı zamanda yapısında C, D ve E vitaminleri de bulunmaktadır (Genç 1993).

Royal Jelly’nin pantotenik asit (B5 vitamini) miktarı oldukça fazladır ki bu asit stres azaltıcı etkiye sahiptir (Howe *et al.* 1985). İçerikteki vitamin varlığı sıralamasında pantotenik asitten sonra tiamin (B1), niasin (B3), ve riboflavin (B2) gelmektedir (Karaali *et al.* 1988, Bloodworth *et al.* 1995).

Royal Jelly’deki mineral içeriği miktar olarak fazla değildir, mikrogram seviyelerinde ölçümlenmektedir ancak çok sayıda mineral barındırmaktadır. Bu mineraller bulunma miktarına göre; potasyum, kalsiyum, kükürt, fosfor, demir olarak sıralanabilir. Mineral içeriğinde eser miktarda magnezyum, çinko, sodyum da bulunmaktadır (Howe *et al.* 1985, Karaali *et al.* 1988, Bloodworth *et al.* 1995, Yıldız ve Umudum 2000).

2.10.1.3 Royal Jelly’nin Sağlık Üzerine Etkileri

Royal Jelly üzerine yapılan sayısız bilimsel araştırmaya rağmen bu maddenin hangi medikal özelliklere sahip olduğu, içerdiği kendine özgü maddelerin hangi durumlarda aktivite gösterdiği, hangi rahatsızlıkların tedavisinde tamamlayıcı olarak kullanılabileceği, biyokimyasal ve fizyolojik ortamlardaki tavrı henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak yine bu araştırmalarla birlikte Royal Jelly’nin değişik tıbbi sorunlarda yüksek bir iyileştirme ile metabolik düzeni sağlama potansiyelinin

olduđu dűşüncesi kuvvetlenmiřtir. Bu bilimsel arařtırmalar arasında Royal Jelly'nin antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antitűmöröl, antialerjik özelliklerine yönelik arařtırmalar ađırlık kazanmaktadır.

Guo vd. (2008) Royal Jelly'de bulunan proteinlerin hidrolizinden elde ettikleri 29 antioksidatif peptidi incelediklerinde bu peptitlerin bazılarının in vitro lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkinliğini belirlemişlerdir. İnsan hücre kültürlerinde de bu peptitler oksidatif stresin neden olduğu apoptoza karşı koruyucu etki göstermişlerdir.

Azab vd. (2011) yaptıkları çalışmada Royal Jelly'nin gama ışınlanmış wistar albino cinsi erkek ratlarda oksidatif stres ve doku hasarını hafiflettiğini belirlemişlerdir.

Cihan vd. (2013) yaptıkları çalıřmada radyoterapi uygulanan ratlarda oluřan oksidatif stres üzerine Royal Jelly'nin etkisini arařtırmıřtır. Radyoterapi ile birlikte Royal Jelly verilen gruplarda antioksidan aktivitelerde artıř; biyokimyasal parametrelerde ve MDA'da anlamlı dűřme görűldűđünü, tedavi öncesi ve sonrası verilen Royal Jelly'nin, tedavi öncesi verilen gruba göre daha etkili olduđunu belirlemiřlerdir. Bu arařtırma sonucuna göre Royal Jelly'nin tüm vücut ıřınlaması yapılan sıçanlarda akciđer ve karaciđer hasarına karřı koruyucu rolű olduđunu belirtmiřlerdir.

Karadeniz vd. (2011) bir numaralı kemoterapi ajanı olan cisplatinin ratların böbrek ve karaciđerinde oluřturduđu oksidatif stres ve apoptozun Royal Jelly tarafından modűle edildiđini belirtmiřlerdir.

Royal Jelly içerisinde bulunan antioksidan etkili proteinler; anti-aging etkili ajanlar olarak ve kanser, atheroskleroz, hipertansiyon, kısırlık, astım, depresyon ve diyabet gibi reaktif oksijen türlerinin arasındaki dengesizliğin uyardığı oksidatif stresin sebep olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Saritaş *et al.* 2011)

In vitro çalışmalarla Royal Jelly’de bulunan 10-HDA’nın antibakteriyel özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bilgidan hareketle Yatsunami ve Echigo (1985) Royal Jelly’nin Salmonella spp, Proteus, Escherichia coli, Bacillus subtilis ve Staphylococcus aureus’a karşı inhibe edici antibakteriyel etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Fontana vd. (2004) Royal Jelly’de bulunan royalisin ve jellein ismindeki iki peptidin gram pozitif, gram negatif bakterilere, mantarlara ve mayalara karşı antimikrobiyal aktivitesinin bulunduğunu belirtmiştir.

Mishima vd. (2005) Royal Jelly’nin fertilitte üzerine etkisini araştırmış, in vivo ve in vitro araştırmalar sonucunda Royal Jelly içerisindeki steroid yapısına sahip maddelerin östrojen reseptörlerine bağlanıp bunları aktive ettiği sonucuna ulaşmışlardır. Temamoğlu vd. (2006) erkek farelerde Royal Jelly kullanımı ile spermatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi incelemiş, sonuçta arı sütünün spermatozoa yoğunluğu ile spermatozoa motilitesini artırarak anormal spermatozoa oranını ise azaltarak sperma kalitesini olumlu olarak etkilediğini bildirmiştir.

Yıldırım vd. (2012) yaptıkları çalışmada, cisplatin adı verilen antikarsinojen ajanın uygulandığı ratların karaciğerindeki paraoksonaz aktivitesine Royal Jelly’nin etkisini araştırmışlardır. Bu araştırmada cisplatin, paraoksonaz aktivitesini artırırken, Royal Jelly verilen hayvanlarda paraoksonaz aktivitesinin azalmasının anlamlı bir şekilde önlendiği görülmüş, bu veriler histolojik bulgularla da desteklenmiştir. Çalışmada antioksidan ve antiapoptotik etkileriyle Royal Jelly’nin karaciğer dokusundaki yapısal değişiklikleri engellediği sonucuna varılmıştır.

Royal Jelly üzerine, yukarıda verilen çalışmalar dışında sayısız çalışma yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda antioksidan, nörotropik, antibiyotik, antialerjik, antiinflamatuvar etkileri belirlenmiştir.

Royal Jelly homeostatik dengeyi ve vücut kimyasını koruyan, bağışıklık sistemini güçlendiren, grip gibi hastalıkların atlatılmasını kolaylaştıran, böbrek ve karaciğerin

düzenli işleyişinin devamlılığını sağlayan, sağlıklı LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kan kolesterol seviyelerinin korunmasına yardımcı olan aynı zamanda enerji ihtiyacını da karşılayan mükemmel bir tamamlayıcı besin olarak kabul edilmektedir (Karabağ *et al.* 2010).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1 Materyal

3.1.1.Deney Hayvanı

Araştırmaya başlamadan önce Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kuruluna başvurularak 26/09/2013 tarih ve AKÜHADYEK-284-13 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmada kullanılan 300-380 g ağırlığındaki 35 adet Wistar Albino cinsi erkek rat, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Ratların bakımı, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde, 12 saatlik ideal aydınlık ortamında, uygun sıcaklıkta, rat bakımı için tasarlanmış polipropilen 17x30x42 cm boyutlarındaki özel kafeslerde yapıldı. Ratların altlarına serilen iri talaş her gün değiştirilerek, kafeslerde kuru bir ortam oluşması sağlandı. Ratlar musluk suyu ve Ankara Bilyem Fabrikasından temin edilen standart pellet rat yemi ile beslendi. Ratların buldukları ortama uyum sağlamalarının ardından deneysel aşamaya geçildi.

3.1.2 Kimyasal Materyal

Ürolitiazis oluşumunu sağlamak amacıyla ratların içme suyuna düzenli olarak karıştırılan Etilen Glikol, Merck (Dormstadt, Almanya) firmasından temin edildi. Sitokin ölçümlerinde kullanılan kitlerin marka, referans ve lot numaraları ilgili başlıklarda verilmiş olup, manuel metodlar ile yapılan ölçümler sırasında kullanılan bütün kimyasal maddeler analitik saflığa sahiptir.

3.2 Metod

Kullanılacak deney hayvanları, çalışma boyunca Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde bir hafta standart laboratuvar yiyeceği ile beslenerek gözlem altında tutuldular. Rastgele örnekleme metodu ile her biri 7 rattan oluşmak üzere toplam beş grup oluşturuldu.

Grup 1: Kontrol grubu olarak düzenlendi. Deneyle süresince herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadı. Grup düzenli bir şekilde beslendi. Ratlar çalışmanın 0., 14. ve 28. günlerinde metabolik kafeslere konularak idrar örnekleri alındı. Çalışmanın bitiminde tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 2: Etilen Glikol grubu olarak düzenlendi. Bu grupta bulunan ratların içme suyuna çalışma süreci boyunca %1 oranında etilen glikol eklendi. Grup düzenli bir şekilde beslendi. Ratlar çalışmanın 0., 14. ve 28. günlerinde metabolik kafeslere konularak grupların idrar örnekleri alındı. Çalışmanın bitiminde tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 3: Royal Jelly grubu olarak düzenlendi. Bu grupta bulunan tüm ratlara her gün oral gavaj yoluyla 100 mg/kg oranında Royal Jelly verildi. Grup düzenli bir şekilde beslendi. Ratlar çalışmanın 0., 14. ve 28. günlerinde metabolik kafeslere konularak grupların idrar örnekleri alındı. Çalışmanın bitiminde tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 4: Royal Jelly+Etilen Glikol grubu olarak düzenlendi. Royal Jelly'nin koruyucu etkilerinin araştırıldığı bu gruptaki ratların içme suyuna çalışma süreci boyunca %1 oranında etilen glikol eklendi. Ayrıca bu ratlara her gün gavajla 100 mg/kg oranında Royal Jelly verildi. Grup düzenli bir şekilde beslendi. Ratlar çalışmanın 0., 14. ve 28. günlerinde metabolik kafeslere konularak grupların idrar örnekleri alındı. Çalışmanın bitiminde tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 5: Etilen Glikol+Royal Jelly grubu olarak düzenlendi. Royal Jelly'nin tedavi edici etkilerinin araştırıldığı bu grupta bulunan ratların içme suyuna ilk 14 gün %1 oranında etilen glikol eklendi. Son 14 gün ratlara gavaj yoluyla 100 mg/kg oranında Royal Jelly verildi, içme suyuna etilen glikol eklemesi yapılmadı. Grup düzenli bir şekilde beslendi. Ratlar çalışmanın 0., 14. ve 28. günlerinde metabolik kafeslere

konularak grupların idrar örnekleri alındı. Çalışmanın bitiminde tüm ratlar sakrifiye edilerek, kan ve doku örnekleri alındı.

3.2.1 Kan Örneklerinin Alınması

Ratların anestezisinde Ketamin ve Ksilazin birlikte kullanıldı. Ketamin HCl 50 mg/kg/im (Alfamin, Egevet, İstanbul, Türkiye) ve Ksilazin HCl 7 mg/kg/im (Rampun, Bayer AG, Germany) dozlarında uygulandı. İşlemin devamında anestezi ihtiyacı olan ratlara ek doz yapıldı. Batın ve toraks orta hattan açılarak kalpten enjektör ile kanları alındı. Heparinli tüplere alınan kandan elde edilen plazma örnekleri kullanılarak NO, TAS, TOS, IL-1 β , IL-18 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü.

3.2.2 İdrar Örneklerinin Alınması

Çalışmaya başlamadan bir gün önce, çalışmanın 14. gününde ve 28. gününde ratlar gruplar halinde metabolik kafeslere alındı. Kafeslerde ratların yiyecek ve içme suyu ihtiyacı çalışmaya uygun şekilde karşılandı. Metabolik kafeste 24 saat tutulan ratların idrar örnekleri alındı. Ratlardan alınan idrar örneklerinin Ca, fosfat düzeyleri ve pH değerleri belirlendi.

3.2.3 Eritrosit Paketinin Hazırlanması

Heparinli cam tüplere alınan kanlar bir saat +4°C'de bekletilip, 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Oluşan plazma ortamdan uzaklaştırıldı. Altta kalan kısma eşit oranda serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) eklenerek eritrositlerin yıkaması yapıldı. Serum fizyolojik eklenen tüpler 2000 rpm'de 8 dakika santrifüj edildi. Eritrosit yıkama işlemi üç kez tekrarlandı. Eritrosit paketleri kullanılarak MDA, GSH ve CAT aktiviteleri ölçüldü.

3.2.4 Doku Homojenizasyonu

Karaciğer ve böbrek dokularının ağırlıkları yaş olarak 0,4 gr tartıldı. Doku üzerine %8 proteaz inhibitör kokteyl (Roche) içeren 4 mL PBS (fosfat tampon çözeltisi) eklendi ve önce homojenizatör daha sonra sonikatör yardımıyla homojenize edildi. Homojenize edilen karışım deney tüplerine alınarak 15000 rpm'de 4 °C' de en az 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatantlar kullanılarak MDA, GSH, NO, CAT, TAS, TOS, Total Protein,

IL-1 β , IL-18 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü.

3.2.5 Biyokimyasal Analizler

3.2.5.1 Hemogloblin Tayini

Eritrosit hemogloblin seviyesinin ölçümü Fairbanks ve Klee metoduna göre yapıldı. Bu metod aynı zamanda Ferrosiyanomethemogloblin Metodu olarak da bilinir. Ölçüm için deney tüpüne 5 mL Drabkin çözeltisi kondu. Üzerine 20 μ L hemolizat eritrosit eklendi ve karıştırıldı. Bu karışım 10 dakika bekletildi. Drabkin çözeltisi blank olarak kullanılarak 540 nm'deki absorbans okundu. Elde edilen absorbansların karşılık geldiği hemogloblin konsantrasyonları, standart hemogloblin kullanılarak hazırlanan grafik yardımıyla hesaplandı (Fairbanks and Klee 1987). Eritrositlerde tayin edilen MDA, GSH, CAT seviyeleri; hemogloblin miktarına (g/mL) oranlanarak (nmol/gHb) biriminde verildi.

3.2.5.2 MDA Tayini

Eritrosit numunelerinde MDA ölçümü Jain vd. (1989) belirttiği yöntemle yapıldı. Bu yöntem MDA ile tiyobarbitürik asitin (TBA) reaksiyonu temeline dayanmaktadır. MDA'nın TBA ile reaksiyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşur. Oluşan bu kompleksin 540 nm'de absorbansının ölçümü ile lipid peroksidasyonunun derecesi saptanmaktadır.

Doku örneklerindeki MDA düzeyini belirlemek için Ohkawa vd.(1979) belirttikleri yöntem kullanılmıştır. Bu yöntem de TBA ve MDA arasındaki reaksiyon ürününün 540 nm'de absorbansının ölçümüne dayanmaktadır. Doku MDA değerleri nmol/g protein birimiyle ifade edilmiştir. Eritrosit MDA seviyesi (nmol/ml), eritrosit Hb miktarına (g/mL) bölünerek ifade edilmiştir (nmol/gHb).

3.2.5.3 GSH Tayini

Eritrosit örnekleri ve doku homojenatlarında GSH konsantrasyonu Beutler vd. (1963) tarafından tanımlanan; DTNB' nin GSH tarafından redüksiyonu prensibine dayanan

yöntemle ELISA (BIOTEK ELx800) cihazında ölçüldü. 200 µL numune 1,8 mL distile su ile karıştırılarak hazırlanan hemolizatlara, presipitasyon (çöktürücü) çözeltisi eklenerek SH (sülfhidril) taşıyan proteinlerin çökmesi sağlandı. Filtrasyon yöntemiyle ayrılan berrak kısma fosfat solusyonu ve DTNB (5,5'-2-dithiobis nitrobenzoik asit) eklendi. Blank; distile su, fosfat solusyonu ve DTNB ile hazırlandı. 412 nm'de ölçüm yapıldı. Doku GSH değerleri µmol/g protein birimiyle, eritrosit GSH değerleri (nmol/mL), eritrosit Hb miktarına (g/mL) bölünerek ifade edildi (nmol/gHb).

3.2.5.4 NO Tayini

NO tayini plazma örnekleri ve doku homojenatlarında, Miranda vd. nin (2001) bildirdikleri yöntemle yapıldı. Ölçüm, VCl₃ + Griess Reaktifleri kullanılarak, ELISA (BIOTEK ELx800) cihazı ile yapıldı. NO miktarı, kendisini oluşturan nitrit ve nitrat miktarının toplamıdır. Nitrat, VCl₃ ile nitrite dönüştürülür. Nitrit ve sülfanilamidin, asidik ortamda N-(1-Naftil) etilendiamin dihidroklorür ile reaksiyon vererek kompleks diazonyum bileşiği oluşturur. Bu renkli kompleks bileşiğin absorbanı 540 nm'de ölçülür. NO değerleri; plazmada µmol/L NO_x, böbrek ve karaciğerde [µmol (NO)x/mg protein] birimiyle ifade edilmiştir.

3.2.5.5 Katalaz Tayini

Katalaz, Aebi metodu kullanılarak eritrosit ve doku homojenatlarında ölçüldü. Katalaz H₂O₂'yi su ve oksijene parçalamasıyla bilinen bir enzimdir. Bu enzimin aktivitesinin ölçümü H₂O₂'yi substrat olarak kullanarak yapılır. H₂O₂ 240 nm'de maksimum absorbanı verir. Bu yöntemde 240 nm'de H₂O₂'nin kaybolması izlenir. Bu durum uv spektrumunda absorbanı azalması şeklinde gözlenir. Absorbanı azalması katalaz enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Fosfat tamponu (pH 7.50 mM), absorbanı 0,500 nm'ye tampon ile ayarlanmış olan H₂O₂ fosfat tamponu (H₂O₂ çözeltisi) kullanıldı. Fosfat tamponuna göre 240 nm dalga boyunda sıfırlanan köre karşı H₂O₂ çözeltisinin absorbanı 0,500'e ayarlandı. Numune ilavesi ile absorbanı azalması her 15 saniyede bir defa olmak üzere 3 dakika süre ile kaydedilerek, 1 dakikalık lineer absorbanı azalmasının değerleri esas alınarak

hesaplama yapıldı. Aktivite düzeyleri eritrositte k/g Hb, böbrek ve plazmada k/g protein birimiyle ifade edilmiştir.

3.2.5.6 Total Antioksidan Statü (TAS) Tayini

Plazma örnekleri ve doku homojenatlarında ölçülen total antioksidan düzeyi, ELISA (BIOTEK ELx800) cihazında ticari kit (Rel Assay, Lot:RL031) kullanılarak 630 nm'de ölçüldü. Kullanılan yöntem Erel (2004) tarafından bildirilmiştir. Ölçüm yöntemi numunede bulunan antioksidan moleküllerin, renkli ABTS (2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonik asit)) katyon radikalini redüklemesi sonucu bu radikalın, toplam antioksidan konsantrasyonu ile orantılı şekilde ağarması (dekolorizasyon) esasına dayanmaktadır. TAS değerleri doku örneklerinde mmolTrolox Equiv./mg-protein birimiyle ifade edilmiştir. Sonuçlar plazma örneklerinde µmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilmiştir.

3.2.5.7 Total Oksidan Statü (TOS) Tayini

Plazma örnekleri ve doku homojenatlarında ölçülen total oksidan düzeyi, ELISA (BIOTEK ELx800) cihazında ticari kit (Rel Assay, Lot:RL034) kullanılarak 540 nm'de ölçüldü. Yöntem; Erel (2005) tarafından bildirilmiştir. Numunede bulunan oksidan maddeler Fe²⁺'yi Fe³⁺'ye yükseltir. Fe³⁺ iyonları asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir bileşik oluştururlar. Bu rengin şiddeti numunede bulunan oksidan madde miktarıyla orantılıdır. Doku numunelerinin TOS değerleri mmolTrolox Equiv./mg-protein birimiyle ifade edilmiştir. Sonuçlar plazma örneklerinde µmol H₂O₂ Equivalent/L olarak ifade edilmiştir.

3.2.5.8 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Tayini

Total oksidan statü düzeylerinin, total antioksidan statü değerlerine oranının yüzde derecesi oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak ifade edilir. Oksidatif stres indeksi hesaplanırken TAS düzeyleri 100 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (Erel 2005).

Oksidatif stres indeksi TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L) / TAS($\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$) x100 formülü ile hesaplanmıştır (Yumru *et al.* 2009). OSI değerleri ArbitraryUnit şeklinde ifade edilmiştir.

3.2.5.9 Total Protein Tayini

Total protein seviyesi doku homojenatlarında, ticari kitler (Fluka 51254) ile ELISA (BIOTEK ELx800) cihazında ölçüldü. Ölçümde Bradford metodu kullanıldı. Bu yöntemde boya olarak kullanılan Coomassie Brilliant Blue G-250, negatif bir yüke sahiptir ve protein üzerindeki pozitif yüke bağlanır. Boyanın kırmızı ve mavi formları bulunmaktadır. Proteinin bağlanması, kırmızı formun mavi forma dönüşümünü sağlar. Oluşan kompleksin absorbanı 630 nm. de ölçüldü (Bradford 1976). Elde edilen total protein sonuçları dokularda analizi yapılan parametrelerin düzeylerinin hesaplanmasında kullanıldı.

3.2.5.10 Sitokin Tayinleri

İnflamasyon markerlarının (TNF- α , IL-1 β , IL-18) ölçümleri, böbrek homojenatları ve plazma örneklerinde ticari kitlerle, ELISA (BIOTEK ELx800) cihazı ile 450 nm'de yapıldı. TNF- α (eBioscience, Ref: BMS622, Lot: 91475038), IL-1 β (eBioscience, Ref: BMS630, Lot: 87225015), IL-18 (Novex, Ref: KRC2341, Lot: 130401/A) Sitokin değerleri plazmada pg/mL, böbrekte ise pg/mg-protein birimiyle ifade edilmiştir.

3.2.5.11 Ca²⁺, PO₄³⁻ Konsantrasyon ve pH Değerleri Tayini

İdrar pH ölçümleri; Orion 3 star model (Thermoscientific) pH metre ile yapılmıştır. 24 saatlik idrardaki Ca²⁺ ve PO₄³⁻ düzeyleri Roche Cobas (C501) otoanalizöründe spektroskopik yöntemle ölçülmüştür. Ca²⁺ ve PO₄³⁻ konsantrasyon değerleri mg/dl birimiyle ifade edilmiştir.

3.3 İstatistik Analiz

Çalışmamızda yer alan gruplar arasında farklılık bulunup bulunmadığı, tek yönlü varyans analizi (One way-ANOVA) ile SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Varyans analizi ile karşılaştırılan grupların hangilerinin arasında fark

olduğunun belirlenmesi amacıyla post-test olarak Duncan testi uygulanmıştır. İstatistiki anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Sunulan bu çalışmada; ürolitiazise karşı Royal Jelly'nin antiürolitiazik etkileri araştırıldı. Çalışma bitiminde uygulama yapılan ratlardan alınan kan, idrar ve doku örnekleriyle MDA, GSH, NO, CAT, TAS, TOS, OSI, total protein, IL-1 β , IL-18, TNF- α parametreleri ile Ca, fosfat konsantrasyonları ve pH seviyeleri belirlendi. Bu değerler ile her grup için istatistiki hesaplamalar yapıldı.

MDA Değerleri

MDA değerleri, eritrosit, böbrek ve karaciğer numunelerinde ölçüldü.

Eritrosit numunelerinde ölçülen MDA değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $1,66 \pm 0,04$, $2,35 \pm 0,19$, $1,97 \pm 0,10$, $2,09 \pm 0,15$, $2,04 \pm 0,16$ şeklindedir.

Çizelge 4.1'e göre eritrosit MDA değerlerinde; Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,05$) bir farklılık gözlemlenmiştir. Etilen glikol verilen 2. grubun MDA değeri, Kontrol grubunun MDA değerine göre anlamlı ($p < 0,05$) bir artış göstermiştir. Sadece Royal Jelly verilen 3. grup, koruyucu olarak belirlenen 4. grup (RJ +EG) ve tedavi edici olarak belirlenen 5. grubun (EG+RJ) MDA değerleri arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p > 0,05$), bu grupların MDA değerleri ile Etilen glikol uygulanan 2. grubun MDA değerleri arasında anlamlı ($p < 0,05$) bir farklılık görülmüştür.

Böbrek numunelerinde ölçülen MDA değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $6,92 \pm 0,20$, $8,88 \pm 0,37$, $7,75 \pm 0,42$, $7,97 \pm 0,43$, $8,04 \pm 0,32$ şeklindedir.

Çizelge 4.1'e göre böbrek MDA değerlerinde; Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı ($p < 0,05$) bir farklılık görülmüştür. Etilen Glikol grubunun MDA değerlerinde, Kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) bir artış gözlemlenmiştir. 3. grup (RJ), 4. grup (Koruyucu, RJ+EG) ve 5. grubun (Tedavi edici, EG+RJ) MDA değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmezken ($p > 0,05$), bu gruplar ile 2. grubun (Etilen Glikol grubu) MDA değerleri arasında anlamlı ($p < 0,05$) bir fark görülmüştür.

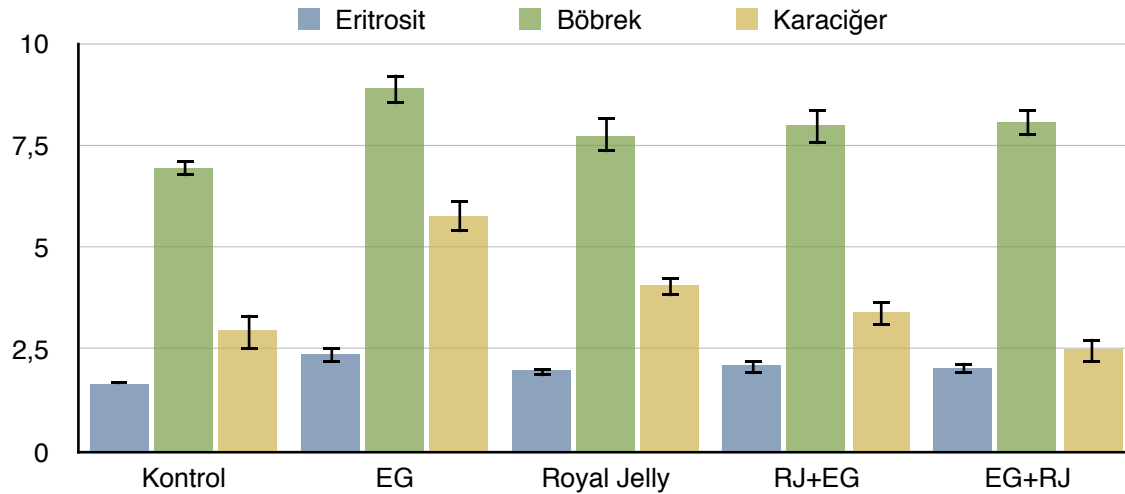
Karaciğer numunelerinde ölçülen MDA değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $2,94 \pm 0,44$, $5,74 \pm 0,39$, $4,04 \pm 0,24$, $3,39 \pm 0,28$, $2,48 \pm 0,28$ şeklindedir.

Çizelge 4.1'e göre karaciğer MDA değerlerinde; tüm gruplar birbirinden istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermektedir. EG grubunun MDA değeri, kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) bir artış göstermiştir. Royal Jelly'nin farklı şekillerde uygulandığı 3., 4., ve 5., gruplar da, hem Kontrol grubundan hem de 2. grup olan Etilen Glikol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermektedir.

Çizelge 4.1 Eritrosit, böbrek ve karaciğer doku MDA Değerleri (nmol/gprotein)

Grup	MDA (Eritrosit) (nmol/gHb)	MDA (Böbrek) (nmol/g protein)	MDA (Karaciğer) (nmol/g protein)
Kontrol	$1,66 \pm 0,04^b$	$6,92 \pm 0,20^b$	$2,94 \pm 0,44^c$
EG	$2,35 \pm 0,19^a$	$8,88 \pm 0,37^a$	$5,74 \pm 0,39^a$
Royal Jelly	$1,97 \pm 0,10^c$	$7,75 \pm 0,42^c$	$4,04 \pm 0,24^e$
RJ+EG	$2,09 \pm 0,15^c$	$7,97 \pm 0,43^c$	$3,39 \pm 0,28^d$
EG+RJ	$2,04 \pm 0,16^c$	$8,04 \pm 0,32^c$	$2,48 \pm 0,28^b$

a,b,c,d,e: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır ($p < 0,05$).
EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.1 MDA Değerlerinin Grafik Gösterimi

GSH Değerleri

GSH değerleri eritrosit, böbrek ve karaciğer numunelerinde ölçüldü.

Eritrosit numunelerinde ölçülen GSH değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $76,42 \pm 2,98$, $66,11 \pm 4,89$, $72,40 \pm 4,42$, $65,69 \pm 1,91$, $62,42 \pm 5,61$ şeklindedir.

Çizelge 4.2'deki eritrosit GSH değerlerine göre; Kontrol grubu ile Royal Jelly grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$). EG grubu, koruyucu RJ+EG grubu ve tedavi edici EG+RJ grubunun GSH değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Kontrol grubu; EG, koruyucu RJ+EG ve tedavi edici EG+RJ gruplarından istatistiki olarak anlamlı şekilde ($p < 0,05$) farklıdır. Etilen Glikol grubunun GSH değeri, kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) bir düşüş göstermiştir. Royal Jelly uygulanan grubun GSH değerleri, etilen glikol verilen 2. grup, koruyucu 4. grup ve tedavi edici 5. grubun GSH değerlerinden anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermektedir ve yüksektir.

Böbrek numunelerinde ölçülen GSH değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $60,18 \pm 3,60$, $47,91 \pm 4,33$, $63,05 \pm 3,80$, $46,11 \pm 3,26$, $43,85 \pm 3,48$ şeklindedir.

Çizelge 4.2'ye göre böbrek GSH değerlerindeki tüm istatistiki anlamlı farklılıklar, eritrosit GSH değerlerindeki farklılıklar ile paralellik göstermektedir. Kontrol grubu ile Royal Jelly grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). EG grubu, koruyucu RJ+EG grubu ve tedavi edici EG+RJ grubunun böbrek GSH değerleri arasında da anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kontrol grubu; EG, koruyucu RJ+EG ve tedavi edici EG+RJ gruplarından anlamlı ($p<0,05$) olarak farklıdır ve bu grupların GSH değerleri, Kontrol grubunun GSH değerinden düşüktür. EG grubunun GSH değeri, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) bir düşüş göstermiştir. Royal Jelly uygulanan grubun GSH değerleri, etilen glikol verilen 2. grup, koruyucu 4. grup ve tedavi edici 5. grubun GSH değerlerinden anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksektir.

Karaciğer numunelerinde ölçülen GSH değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $62,43 \pm 3,76$, $36,91 \pm 3,19$, $44,18 \pm 3,15$, $38,72 \pm 2,62$, $39,31 \pm 1,55$ şeklindedir.

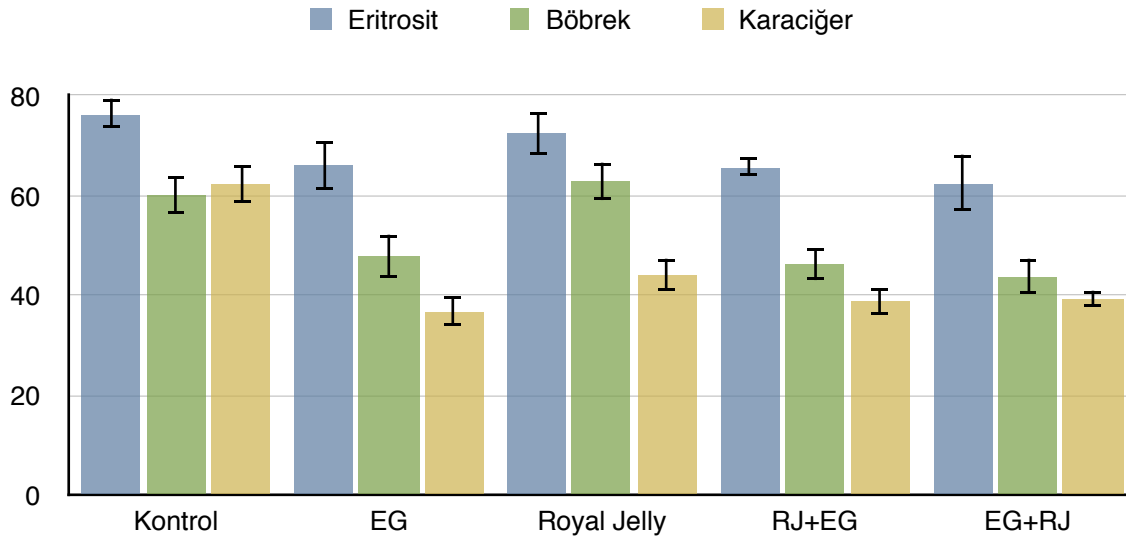
Çizelge 4.2'de bulunan karaciğer GSH değerlerine göre; Kontrol grubunun GSH değeri, diğer grupların GSH değerlerinden anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksektir. EG grubu, RJ+EG grubu ve EG+RJ grubu kendi aralarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermezken ($p>0,05$), bu gruplar Royal Jelly grubundan anlamlı ($p<0,05$) farklılığa sahiptir. Royal Jelly grubunun GSH değeri; EG, RJ+EG ve EG+RJ gruplarından anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir.

Çizelge 4.2 Eritrosit, böbrek ve karaciğer doku GSH Değerleri

Grup	GSH (Eritrosit) (nmol/gHb)	GSH (Böbrek) (μ mol/g protein)	GSH(Karaciğer) (μ mol/g protein)
Kontrol	76,42 \pm 2,98 ^a	60,18 \pm 3,60 ^a	62,43 \pm 3,76 ^a
EG	66,11 \pm 4,89 ^b	47,91 \pm 4,33 ^b	36,91 \pm 3, 19 ^b
Royal Jelly	72,40 \pm 4,42 ^a	63,05 \pm 3,80 ^a	44,18 \pm 3,15 ^c
RJ+EG	65,69 \pm 1,91 ^b	46,11 \pm 3,26 ^b	38,72 \pm 2,62 ^b
EG+RJ	62,42 \pm 5,61 ^b	43,85 \pm 3,48 ^b	39,31 \pm 1,55 ^b

a,b,c: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır(p<0,05).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.2 GSH Değerlerinin Grafik Gösterimi

NO Değerleri

NO değerleri, plazma, böbrek ve karaciğer numunelerinde ölçüldü.

Plazma numunelerinde ölçülen NO değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $18,54 \pm 2,08$, $12,02 \pm 1,32$, $15,56 \pm 1,62$, $12,49 \pm 1,55$ şeklindedir.

Çizelge 4.3'te bulunan plazma NO değerlerine göre; Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Royal Jelly ve EG+RJ gruplarının NO değerleri, EG grubunun NO değerinden anlamlı ($p<0,05$) olarak düşüktür. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Böbrek numunelerinde ölçülen NO değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $20,08 \pm 1,85$, $17,35 \pm 1,26$, $18,12 \pm 1,94$, $12,68 \pm 1,36$, $21,95 \pm 2,36$ şeklindedir.

Çizelge 4.3'deki böbrek dokusu NO değerlerine göre Kontrol grubu ile; EG grubu ve koruyucu RJ+EG grubu arasında istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) bir farklılık bulunmaktadır. Royal Jelly grubu ile koruyucu RJ+EG grubu ve tedavi edici EG+RJ grubu arasında anlamlı ($p<0,05$) bir farklılık vardır. RJ grubunda NO değeri, tedavi edici EG+RJ grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak düşüktür. Etilen Glikol grubunda NO değeri, koruyucu RJ+EG grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek, tedavi edici EG+RJ grubundan ise anlamlı ($p<0,05$) olarak düşüktür.

Karaciğer numunelerinde ölçülen NO değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $18,54 \pm 2,08$, $12,02 \pm 1,32$, $15,56 \pm 1,62$, $12,49 \pm 1,55$, $12,45 \pm 1,32$ şeklindedir.

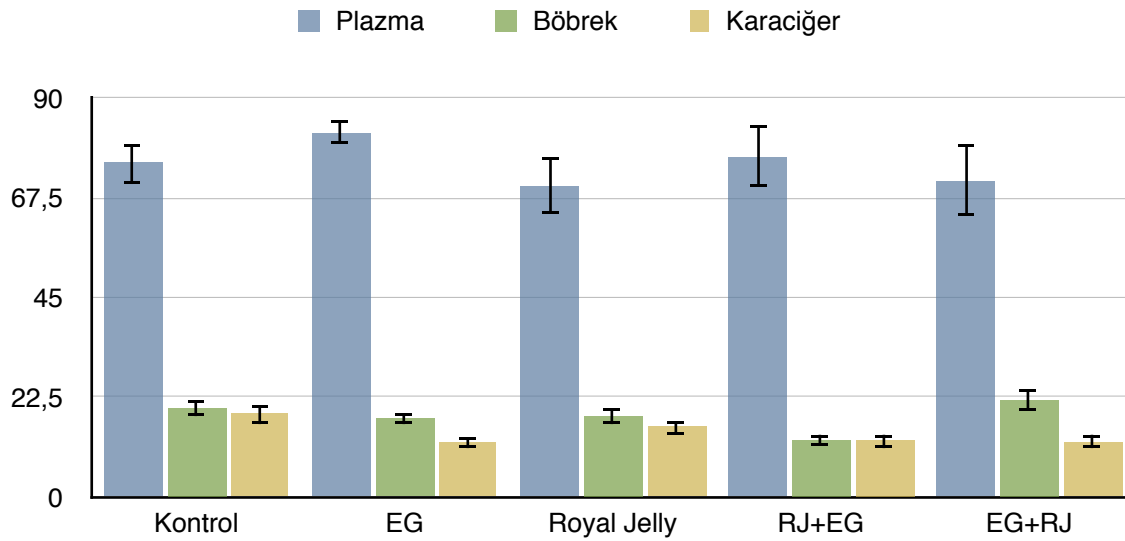
Çizelge 4.3'deki karaciğer NO değerlerine göre; Kontrol grubu değeri, diğer grupların NO değerlerinden anlamlı ($p<0,05$) şekilde farklıdır. Kontrol grubunun NO değeri, diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir. Etilen Glikolün farklı şekillerde uygulandığı 2., 4. ve 5., grupların NO değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). RJ grubunun NO değeri, EG, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının NO değerlerinden anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.3 Plazma, böbrek ve karaciğer doku NO Değerleri

Grup	NO (Plazma) ($\mu\text{mol/L (NO)}_x$)	NO (Böbrek) [$\mu\text{mol (NO)}_x/\text{mg protein}$]	NO (Karaciğer) [$\mu\text{mol (NO)}_x/\text{mg protein}$]
Kontrol	75,20 \pm 4,47 ^{ab}	20,08 \pm 1,85 ^{ad}	18,54 \pm 2,08 ^a
EG	82,01 \pm 2,68 ^a	17,35 \pm 1,26 ^c	12,02 \pm 1,32 ^b
Royal Jelly	69,99 \pm 6,36 ^b	18,12 \pm 1,94 ^{cd}	15,56 \pm 1,62 ^c
RJ+EG	76,80 \pm 6,84 ^{ab}	12,68 \pm 1,36 ^b	12,49 \pm 1,55 ^b
EG+RJ	71,41 \pm 7,89 ^b	21,95 \pm 2,36 ^a	12,45 \pm 1,32 ^b

a,b,c,d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır(p<0,05).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.3 NO Değerlerinin Grafik Gösterimi

CAT Değerleri

CAT değerleri; eritrosit, böbrek ve karaciğer numunelerinde ölçüldü.

Eritrosit numunelerinde ölçülen CAT değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $3,42 \pm 0,47$, $1,98 \pm 0,22$, $3,36 \pm 0,36$, $2,39 \pm 0,32$, $2,61 \pm 0,36$ şeklindedir.

Çizelge 4.4'deki eritrosit CAT verilerine göre; Kontrol grubunun CAT değerleri ile Royal Jelly grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), diğer grupların CAT değerleriyle arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). EG grubunun CAT değerinde Kontrol grubu, Royal Jelly grubu ve EG+RJ grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) bir azalma gözlemlenmiştir. Koruyucu olara belirlenen RJ+EG grubu ve tedavi edici EG+RJ grubunun CAT değerleri de Kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde azalma göstermiştir.

Böbrek numunelerinde ölçülen CAT değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $1,89 \pm 0,17$, $1,26 \pm 0,05$, $1,72 \pm 0,08$, $1,79 \pm 0,12$, $1,79 \pm 0,10$ şeklindedir.

Çizelge 4.4'deki böbrek CAT verilerine göre; Kontrol grubunun CAT değerleri, EG ve Royal Jelly grubu ile istatistiki olarak anlamlı bir fark gösterirken ($p<0,05$), RJ+EG ve EG+RJ gruplarının CAT değerleriyle anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). EG ve Royal Jelly grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Royal Jelly, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının CAT değerlerinde, EG grubuna göre anlamlı bir yükselme görülmüştür ($p<0,05$).

Karaciğer numunelerinde ölçülen CAT değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $22,98 \pm 1,02$, $14,07 \pm 1,26$, $20,29 \pm 1,37$, $21,03 \pm 1,82$, $20,54 \pm 0,74$ şeklindedir.

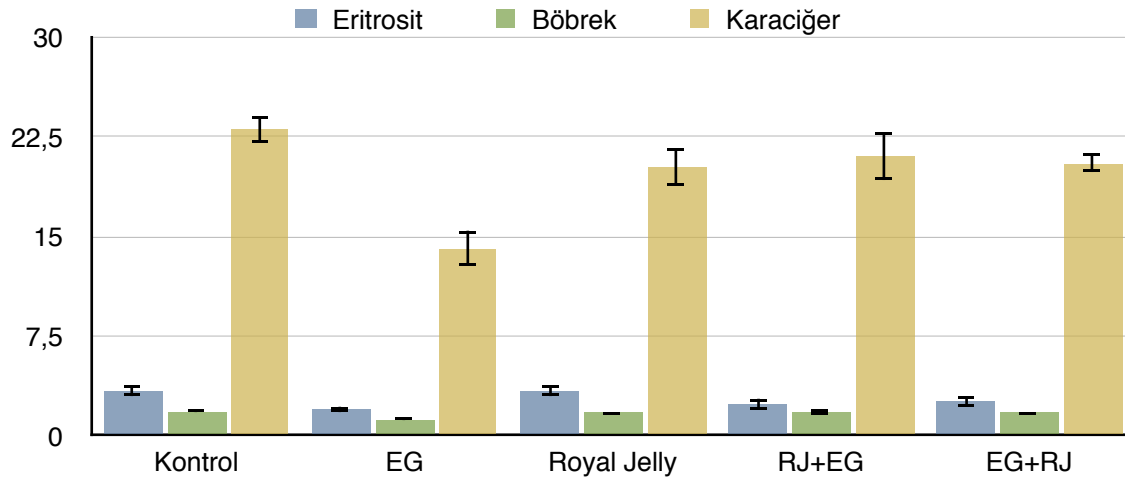
Çizelge 4.4'deki karaciğer CAT verilerine göre; Royal Jelly, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının CAT değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunun CAT değeri, diğer grupların CAT değerlerinden anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$). EG grubunun CAT değeri diğer gruplara göre anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0,05$).

Çizelge 4.4 Eritrosit, böbrek ve karaciğer CAT Değerleri

Grup	CAT (Eritrosit) (k/g Hb)	CAT (Böbrek) (k/g protein)	CAT (Karaciğer) (k/g protein)
Kontrol	3,42 ± 0,47 ^a	1,89 ± 0,17 ^a	22,98 ± 1,02 ^a
EG	1,98 ± 0,22 ^b	1,26 ± 0,05 ^b	14,07 ± 1,26 ^b
Royal Jelly	3,36 ± 0,36 ^a	1,72 ± 0,08 ^c	20,29 ± 1,37 ^c
RJ+EG	2,39 ± 0,32 ^{bc}	1,79 ± 0,12 ^{ac}	21,03 ± 1,82 ^c
EG+RJ	2,61 ± 0,36 ^c	1,79 ± 0,10 ^{ac}	20,54 ± 0,74 ^c

a,b,c: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır(p<0,05).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikölün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikölle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.7 Katalaz Değerlerinin Grafik Gösterimi

TAS Değerleri

TAS değerleri, plazma, böbrek ve karaciğer numunelerinde ölçüldü.

Plazma numunelerinde ölçülen TAS değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; 1,44 ± 0,06, 0,49 ± 0,06, 1,11 ± 0,07, 0,76 ± 0,06, 0,89 ± 0,07 şeklindedir.

Çizelge 4.5'deki plazma TAS değerlerine göre; tüm gruplar birbirlerinden istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar göstermektedir. Kontrol grubunun TAS değeri diğer gruplara göre anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir. Etilen Glikol verilen grubun TAS değeri diğer gruplara göre anlamlı ($p<0,05$) azalma göstermiştir. Royal Jelly verilen 3. grubun TAS değeri EG, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının TAS değerlerinden anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir.

Böbrek numunelerinde ölçülen TAS değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $0,78 \pm 0,07$, $0,31 \pm 0,04$, $0,83 \pm 0,09$, $0,63 \pm 0,06$, $0,58 \pm 0,06$ şeklindedir.

Çizelge 4.5'deki böbrek TAS değerlerine göre; EG grubunun TAS değeri, diğer grupların TAS değerlerinden istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde düşüktür. Kontrol grubu ve Royal Jelly grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Koruyucu RJ+EG ve tedavi edici EG+RJ gruplarının TAS değerleri arasında da anlamlı ($p<0,05$) bir farklılık gözlemlenmemiştir. Royal Jelly grubunun TAS değerinin, RJ+EG, EG+RJ gruplarının TAS değerlerinden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

Karaciğer numunelerinde ölçülen TAS değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $0,68 \pm 0,05$, $0,39 \pm 0,04$, $0,54 \pm 0,05$, $0,44 \pm 0,04$, $0,52 \pm 0,05$ şeklindedir.

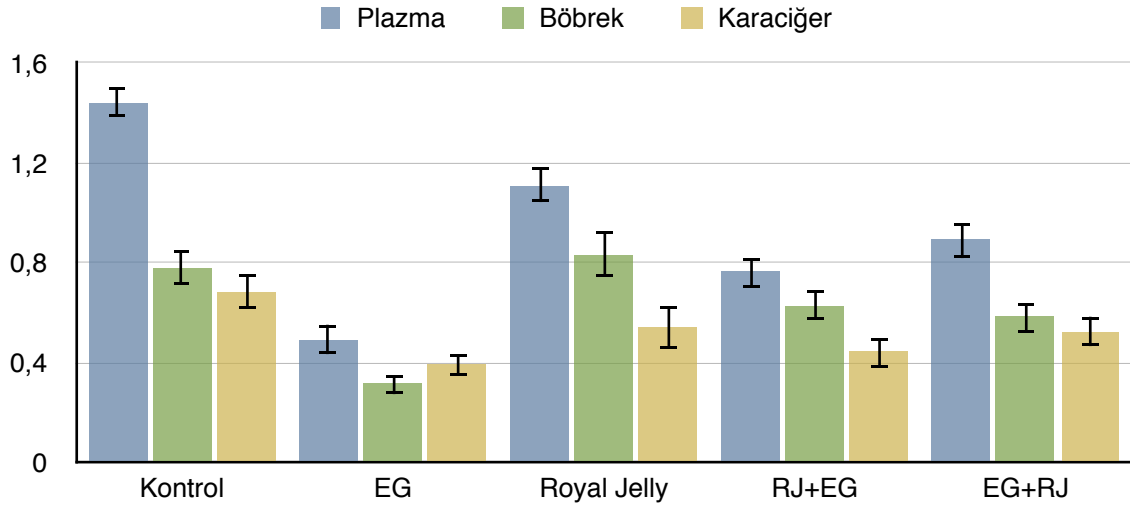
Çizelge 4.5'deki karaciğer TAS değerlerine göre; Kontrol grubunun TAS değeri diğer grupların TAS değerlerinden istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir. EG grubunun TAS değeri Royal Jelly grubunun TAS değerine göre anlamlı ($p<0,05$) şekilde düşük bulunmuştur. EG grubu ile RJ+EG grubu TAS değerleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmezken, aynı durum Royal Jelly ve EG+RJ gruplarının TAS değerleri arasında da geçerlidir ($p>0,05$).

Çizelge 4.5 Plazma, böbrek ve karaciğer TAS Değerleri

Grup	TAS (Plazma) ($\mu\text{mol TroloxEquiv./L}$)	TAS (Böbrek) ($\text{mmol TroloxEquiv./mg protein}$)	TAS (Karaciğer) ($\text{mmol TroloxEquiv./mg protein}$)
Kontrol	$1,44 \pm 0,06^a$	$0,78 \pm 0,07^a$	$0,68 \pm 0,05^a$
EG	$0,49 \pm 0,06^b$	$0,31 \pm 0,04^b$	$0,39 \pm 0,04^b$
Royal Jelly	$1,11 \pm 0,07^c$	$0,83 \pm 0,09^a$	$0,54 \pm 0,05^c$
RJ+EG	$0,76 \pm 0,06^c$	$0,63 \pm 0,06^c$	$0,44 \pm 0,04^b$
EG+RJ	$0,89 \pm 0,07^d$	$0,58 \pm 0,06^c$	$0,52 \pm 0,05^c$

a,b,c,d,e: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır($p < 0,05$).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly vermeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.4 TAS Değerlerinin Grafik Gösterimi

TOS Değerleri

TOS değerleri plazma, böbrek, karaciğer numunelerinde ölçüldü.

Plazma numunelerinde ölçülen TOS değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $5,20 \pm 0,70$, $10,40 \pm 0,77$, $7,30 \pm 0,92$, $6,03 \pm 0,71$, $5,87 \pm 0,19$ şeklindedir.

Çizelge 4.6'daki plazma TOS verilerine göre; Kontrol grubu TOS değeri ile, koruyucu RJ+EG ve tedavi edici EG+RJ grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). EG grubunun TOS değeri tüm grupların TOS değerinden anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksek bulunmuştur. Royal Jelly grubunun TOS değeri; Kontrol, RJ+EG ve EG+RJ gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek, EG grubuna göre ise anlamlı şekilde düşüktür ($p<0,05$).

Böbrek numunelerinde ölçülen TOS değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $7,26 \pm 0,42$, $16,34 \pm 0,82$, $6,37 \pm 0,99$, $8,08 \pm 0,59$, $7,50 \pm 0,50$ şeklindedir.

Çizelge 4.6'daki böbrek TOS verilerine göre; Kontrol grubu TOS değerleri ile RJ+EG ve EG+RJ gruplarının TOS değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). EG grubunun TOS değeri, tüm grupların TOS değerlerinden anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksek bulunmuştur. Royal Jelly grubunun TOS değeri tüm grupların TOS değerlerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Karaciğer numunelerinde ölçülen TOS değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $1,60 \pm 0,36$, $4,10 \pm 0,44$, $2,81 \pm 0,09$, $3,59 \pm 0,44$, $3,67 \pm 0,23$ şeklindedir.

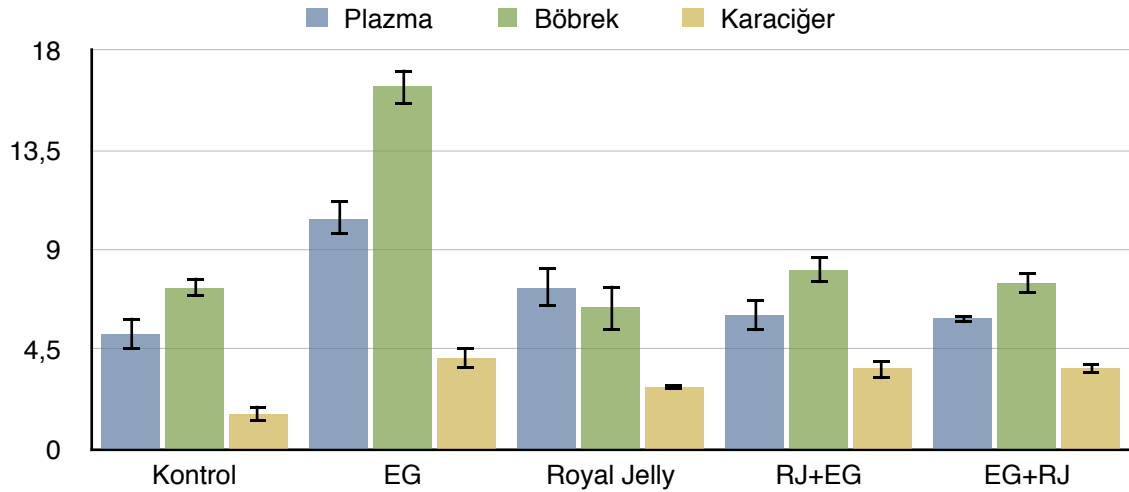
Çizelge 4.6'daki karaciğer TOS verilerine göre; Kontrol grubunun TOS değeri diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde farklı bulunmuştur. EG grubunun TOS değeri diğer gruplardan anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir. RJ+EG ve EG+RJ gruplarının TOS değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Royal Jelly grubunun TOS değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek, diğer gruplardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.6 Plazma, böbrek ve karaciğer doku TOS Değerleri

Grup	TOS (Plazma) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./ L)	TOS (Böbrek) (mmol TroloxEquiv./mg protein)	TOS (Karaciğer) (mmol TroloxEquiv./mg protein)
Kontrol	5,20 \pm 0,70 ^b	7,26 \pm 0,42 ^c	1,60 \pm 0,36 ^b
EG	10,40 \pm 0,77 ^a	16,34 \pm 0,82 ^a	4,10 \pm 0,44 ^a
Royal Jelly	7,30 \pm 0,92 ^c	6,37 \pm 0,99 ^b	2,81 \pm 0,09 ^c
RJ+EG	6,03 \pm 0,71 ^b	8,08 \pm 0,59 ^c	3,59 \pm 0,44 ^d
EG+RJ	5,87 \pm 0,19 ^b	7,50 \pm 0,50 ^c	3,67 \pm 0,23 ^d

a,b,c,d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır ($p < 0,05$).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.5 TOS Değerlerinin Grafik Gösterimi

OSI Değerleri

OSI değerleri plazma, böbrek ve karaciğer numunelerinde hesaplandı.

Plazma numunelerinde ölçülen OSI değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; 360,87 \pm 50,58, 2170,88 \pm 351,44, 660,15 \pm 72,54, 801,37 \pm 142,96, 665,76 \pm 51,75 şeklindedir.

Çizelge 4.7'deki plazma OSI verilerine göre; Kontrol grubunun OSI değeriyle, diğer grupların OSI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Royal Jelly, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının OSI değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). EG grubunun OSI değeri, diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$). Royal Jelly, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının OSI değerleri Kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, EG grubuna göre ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Böbrek numunelerinde ölçülen OSI değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $931,04 \pm 92,56$, $5317,02 \pm 705,23$, $766,52 \pm 56,75$, $1292,38 \pm 153,83$, $1312,39 \pm 200,36$ şeklindedir.

Çizelge 4.7'deki böbrek OSI değerlerine göre; Kontrol grubu ile Royal Jelly, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının OSI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Royal Jelly grubunun OSI değeri, RJ+EG ve EG+RJ gruplarından anlamlı ($p<0,05$) şekilde düşük bulunmuştur. EG grubunun OSI değeri diğer grupların OSI değerlerinden anlamlı şekilde yüksektir.

Karaciğer numunelerinde ölçülen OSI değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $236,46 \pm 60,76$, $1073,35 \pm 169,06$, $522,65 \pm 37,93$, $822,30 \pm 96,47$, $708,61 \pm 35,95$ şeklindedir.

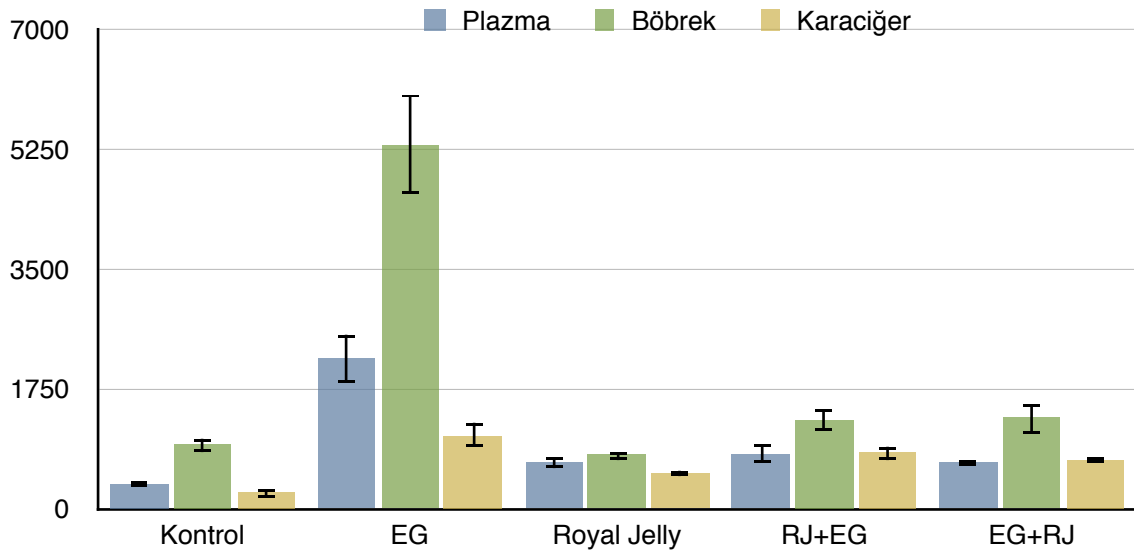
Çizelge 4.7'deki karaciğer OSI değerlerine göre; tüm grupların OSI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunun OSI değeri tüm gruplardan anlamlı şekilde düşükken, EG grubunun OSI değeri tüm gruplardan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$). Royal Jelly uygulanan grubun OSI değeri, RJ+EG ve EG+RJ gruplarından anlamlı şekilde düşüktür ($p<0,05$). Koruyucu grup olarak belirlenen RJ+EG grubunun OSI değeri de, tedavi edici grup olan EG+RJ grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.7 Plazma, böbrek ve karaciğer doku OSI Değerleri

Grup	OSI (Plazma) (Arbitrary Unit)	OSI (Böbrek) (Arbitrary Unit)	OSI(Karaciğer) (Arbitrary Unit)
Kontrol	360,87 ± 50,58 ^b	931,04 ± 92,56 ^{bc}	236,46 ± 60,76 ^b
EG	2170,88 ± 351,44 ^a	5317,02 ± 705,23 ^a	1073,35 ± 169,06 ^a
Royal Jelly	660,15 ± 72,54 ^c	766,52 ± 56,75 ^b	522,65 ± 37,93 ^c
RJ+EG	801,37 ± 142,96 ^c	1292,38 ± 153,83 ^c	822,30 ± 96,47 ^c
EG+RJ	665,76 ± 51,75 ^c	1312,39 ± 200,36 ^c	708,61 ± 35,95 ^d

a,b,c,d,e: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır(p<0,05).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.6 OSI Değerlerinin Grafik Gösterimi

Sitokin Değerleri

IL-1 β Değerleri

IL-1 β değerleri; plazma ve böbrek numunelerinde ölçüldü.

Plazma numunelerinde ölçülen IL-1 β değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $99,17 \pm 2,79$, $165,33 \pm 10,25$, $113,17 \pm 5,12$, $146,67 \pm 10,42$, $138,00 \pm 7,72$ şeklindedir.

Çizelge 4.8' de verilen plazma IL-1 β değerlerine göre; Kontrol grubunun IL-1 β değeri, diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,05$) şekilde düşüktür. Etilen glikol uygulanan EG grubunun IL-1 β değeri, diğer grupların IL-1 β değerlerinden anlamlı ($p < 0,05$) şekilde yüksek bulunmuştur. RJ+EG grubu ile EG+RJ grubunun IL-1 β değerleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p > 0,05$). Royal Jelly grubunun IL-1 β değeri, RJ+EG ve EG+RJ gruplarından anlamlı ($p < 0,05$) şekilde yüksek bulunmuştur.

Böbrek numunelerinde ölçülen IL-1 β değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $1252,19 \pm 90,42$, $2162,49 \pm 54,93$, $1559,00 \pm 99,30$, $1488,46 \pm 117,48$, $1361,47 \pm 73,01$ şeklindedir.

Çizelge 4.8'deki böbrek IL-1 β değerlerine göre; Kontrol grubunun IL-1 β değeri, diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,05$) şekilde düşük bulunmuştur. Royal Jelly grubu ile koruyucu RJ+EG grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$), bu grupların IL-1 β değerleri Kontrol grubu ve tedavi edici EG+RJ grubundan anlamlı ($p < 0,05$) şekilde düşük bulunmuştur. EG grubunun IL-1 β değerinin diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.8 Plazma ve böbrek doku IL-1 β Değerleri

Grup	IL-1β (Plazma) (pg/mL)	IL-1β (Böbrek) (pg/mg-protein)
Kontrol	99,17 \pm 2,79 ^b	1252,19 \pm 90,42 ^b
EG	165,33 \pm 10,25 ^a	2162,49 \pm 54,93 ^a
Royal Jelly	113,17 \pm 5,12 ^c	1559,00 \pm 99,30 ^d
RJ+EG	146,67 \pm 10,42 ^d	1488,46 \pm 117,48 ^d
EG+RJ	138,00 \pm 7,72 ^d	1361,47 \pm 73,01 ^c

a,b,c,d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır(p<0,05).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.

IL-18 Değerleri

IL-18 değerleri, plazma ve böbrek numunelerinde ölçüldü.

Plazma numunelerinde ölçülen IL-18 değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; 2285,30 \pm 103,57, 3577,76 \pm 135,95, 2572,73 \pm 121,82, 3111,12 \pm 71,80, 2683,17 \pm 109,96 şeklindedir.

Çizelge 4.9'daki plazma IL-18 verilerine göre; Kontrol grubunun IL-18 değeri diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı (p<0,05) şekilde düşüktür. Royal Jelly grubu ve EG +RJ grubunun değerleri anlamlı bir farklılık göstermezken, bu grupların IL-18 değerleri RJ+EG grubuna göre anlamlı (p<0,05) şekilde düşük bulunmuştur. EG grubunun IL-18 değeri diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı (p<0,05) bir yükseliş göstermektedir.

Böbrek numunelerinde ölçülen IL-18 değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; 980,02 \pm 42,16, 1258,35 \pm 89,96, 1050,45 \pm 86,33, 1063,43 \pm 92,30, 1037,43 \pm 75,48 şeklindedir.

Çizelge 4.9'daki böbrek IL-18 verilerine göre; Kontrol grubu sadece EG grubuyla istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) bir farklılık göstermektedir. EG grubunun IL-18 değeri, diğer gruplardan anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.9 Plazma ve böbrek doku IL-18 Değerleri

Grup	IL-18 (Plazma) (pg/mL)	IL-18 (Böbrek) (pg/mg-protein)
Kontrol	2285,30 ± 103,57 ^b	980,02 ± 42,16 ^b
EG	3577,76 ± 135,95 ^a	1258,35 ± 89,96 ^a
Royal Jelly	2572,73 ± 121,82 ^c	1050,45 ± 86,33 ^b
RJ+EG	3111,12 ± 71,80 ^d	1063,43 ± 92,30 ^b
EG+RJ	2683,17 ± 109,96 ^c	1037,43 ± 75,48 ^b

a,b,c,d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır($p<0,05$).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.

TNF- α Değerleri

TNF- α değerleri; plazma ve böbrek numunelerinde ölçüldü.

Plazma numunelerinde ölçülen TNF- α değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; 43,78 ± 3,81, 75,54 ± 9,34, 49,96 ± 2,65, 59,07 ± 5,79, 81,27 ± 5,24 şeklindedir.

Çizelge 4.10'daki plazma TNF- α değerlerine göre; Kontrol grubunun değerleri, Royal Jelly grubu ile istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermezken ($p>0,05$), EG, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının değerleriyle anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$). EG ve tedavi edici EG+RJ grubunun değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak bu iki grubun TNF- α değerleri diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksektir. Koruyucu RJ+EG grubunun TNF- α değeri; EG ve EG+RJ gruplarından anlamlı şekilde düşük, Kontrol ve Royal Jelly gruplarından ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Böbrek numunelerinde ölçülen TNF- α değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; 413,26 \pm 17,78, 469,28 \pm 28,96, 343,16 \pm 24,28, 361,68 \pm 15,18, 474,14 \pm 15,87 şeklindedir.

Çizelge 4.10'da verilen böbrek TNF- α değerlerine göre; Kontrol grubu diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermektedir. EG grubu EG+RJ grubu ile anlamlı bir fark göstermemiştir. Aynı şekilde Royal Jelly grubu ile RJ+EG grubunun TNF- α değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). EG ve EG+RJ gruplarının TNF- α değerleri, diğer gruplardan anlamlı ($p < 0,05$) şekilde yüksektir. Royal Jelly ve RJ+EG grubunun TNF- α değerleri ise diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı ($p < 0,05$) şekilde düşük bulunmuştur.

Çizelge 4.10 Plazma ve böbrek doku TNF- α Değerleri

Grup	TNF-α (Plazma) (pg/mL)	TNF-α (Böbrek) (pg/mg-protein)
Kontrol	43,78 \pm 3,81 ^b	413,26 \pm 17,78 ^c
EG	75,54 \pm 9,34 ^a	469,28 \pm 28,96 ^a
Royal Jelly	49,96 \pm 2,65 ^b	343,16 \pm 24,28 ^b
RJ+EG	59,07 \pm 5,79 ^c	361,68 \pm 15,18 ^b
EG+RJ	81,27 \pm 5,24 ^a	474,14 \pm 15,87 ^a

a,b,c: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır ($p < 0,05$).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.

Ca²⁺, PO₄³⁻ Konsantrasyon ve pH Değerleri

İdrar numunelerinde ölçülen Ca²⁺ konsantrasyon değerleri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; 18,34 \pm 0,82, 13,92 \pm 0,78, 21,75 \pm 1,30, 18,08 \pm 1,02, 18,58 \pm 1,13 şeklindedir.

Çizelge 4.11'de verilen Ca²⁺ konsantrasyon değerlerine göre; Kontrol grubu ile RJ+EG

ve EG+RJ grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Royal Jelly grubunun Ca^{2+} konsantrasyon değeri diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir. EG grubunun Ca^{2+} konsantrasyon değeri ise diğer gruplara göre anlamlı ($p<0,05$) şekilde düşük bulunmuştur.

İdrar numunelerinde ölçülen PO_4^{3-} konsantrasyon verileri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly+Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $23,85 \pm 1,12$, $18,70 \pm 0,85$, $25,83 \pm 0,44$, $18,20 \pm 0,54$, $27,78 \pm 1,02$ şeklindedir.

Çizelge 4.11'de verilen PO_4^{3-} konsantrasyon değerlerine göre; Kontrol grubu diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı ($p<0,05$) farklılık göstermektedir. EG ve RJ+EG grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). EG ve RJ+EG gruplarının PO_4^{3-} konsantrasyon değerleri, diğer gruplardan anlamlı ($p<0,05$) şekilde düşüktür. Tedavi edici grup olan EG+RJ grubunun PO_4^{3-} konsantrasyon değerleri, diğer gruplardan anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksektir. Royal Jelly grubunun PO_4^{3-} konsantrasyon değerleri, Kontrol, EG ve RJ+EG gruplarından anlamlı şekilde yüksek, EG+RJ grubundan ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

İdrar numunelerinde ölçülen pH verileri Kontrol, Etilen Glikol, Royal Jelly, Royal Jelly +Etilen Glikol, Etilen Glikol+Royal Jelly gruplarında sırasıyla; $7,18 \pm 0,19$, $6,12 \pm 0,12$, $6,18 \pm 0,15$, $6,18 \pm 0,15$, $7,22 \pm 0,15$ şeklindedir.

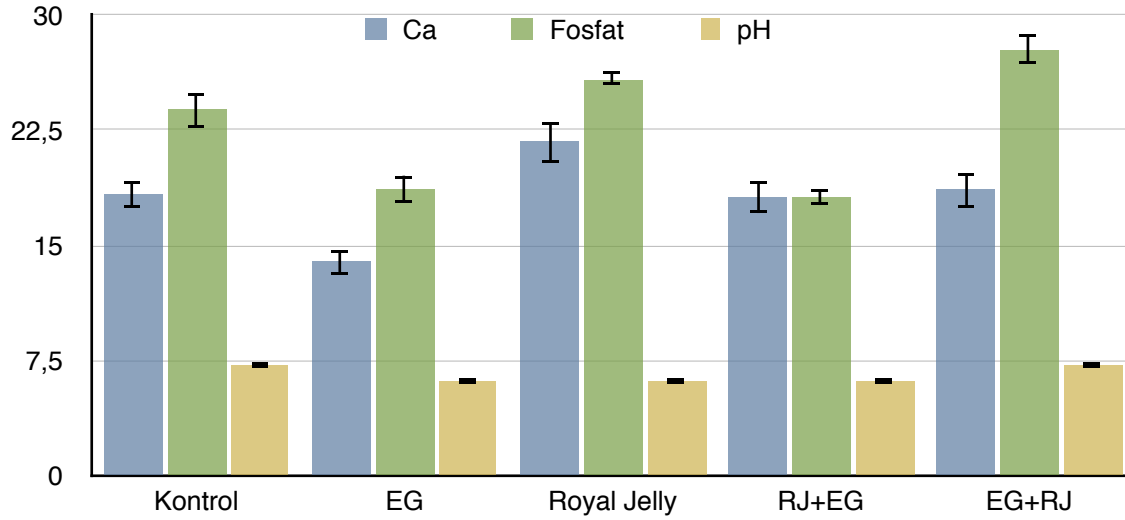
Çizelge 4.11'de verilen pH değerlerine göre; Kontrol grubu ile EG+RJ grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Aynı şekilde EG, Royal Jelly ve RJ+EG grupları arasında da anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubu ve tedavi edici EG+RJ grubunun pH değerleri ile EG, Royal Jelly ve koruyucu RJ+EG gruplarının pH değerleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Buna göre Kontrol grubu ve EG+RJ grubunun pH'ı, diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$).

Çizelge 4.11 Ca, PO₄³⁻ Konsantrasyon ve pH Değerleri

Grup	Ca (mg/dL)	PO (mg/dL)	pH
Kontrol	18,34 ± 0,82 ^c	23,85 ± 1,12 ^c	7,18 ± 0,19 ^a
EG	13,92 ± 0,78 ^b	18,70 ± 0,85 ^b	6,12 ± 0,12 ^b
Royal Jelly	21,75 ± 1,30 ^a	25,83 ± 0,44 ^d	6,18 ± 0,15 ^b
RJ+EG	18,08 ± 1,02 ^c	18,20 ± 0,54 ^b	6,18 ± 0,15 ^b
EG+RJ	18,58 ± 1,13 ^c	27,78 ± 1,02 ^a	7,22 ± 0,15 ^a

a,b,c,d: Aynı sütunda değişik harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar anlamlıdır(p<0,05).

EG; sadece etilen glikol uygulanan grubu, Royal Jelly; sadece Royal Jelly verilen grubu, RJ+EG; Royal Jelly ve etilen glikolün birlikte uygulandığı grubu, EG+RJ; etilen glikolle ürolitiazis oluşturulduktan sonra Royal Jelly verilmeye başlanan grubu ifade etmektedir.



Şekil 4.8 Çizelge İdrar Ca, Fosfat Konsantrasyon ve pH Değerleri Grafik Gösterimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Üriner sistem taş hastalığı; üriner sistem enfeksiyonları ve prostat patolojilerinden sonra en sık görülen üriner sistem defektlerinden biridir. Taş hastalığının etiyojisi net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, oluşumuna sebep olan veya kolaylaştıran etkenler hakkında bazı geçerli bilgiler mevcuttur. Genetik özellikler başta olmak üzere, ırk, yaş, cinsiyet, yaşanan coğrafi bölge, beslenme alışkanlıkları, sigara bağımlılığı gibi etkenlerin taş oluşumunu tetiklediği belirtilmektedir. Bununla birlikte günümüzde, vücutta oluşan taşların kimyasal bileşimleri, yapıları hakkında detaylı bilgiler mevcuttur. Fiziki muayene bulguları, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile taş hastalığına kesin tanı konması kolaylaşmıştır. Taş hastalığının tedavisi amacıyla kullanılan medikal, açık cerrahi, perkütan ve ESWL (Ekstrakorporal şok dalga litotripsisi) gibi yöntemler sağladıkları başarıların yanında birçok zorluğu da beraberinde getirmektedir. Günümüzde en sık kullanılan yöntem olan ESWL'nin başarısı; taşın bulunduğu yere, yapısına ve anatomik anomalilerin varlığına göre değişiklik göstermektedir. ESWL uygulanan hastalar üzerine yapılan araştırmalarda akut hasarların yanı sıra uzun dönemde; sistemik kan basıncının artması, böbrek fonksiyonlarında azalma, irreverzibl dokusal hasarlar ve taş oluşumunun tekrarlama hızının arttığı görülmüştür (Özkeçeli *et al.* 1998, Menon and Resnick 2002, Tiselius *et al.* 2006, Kuş 2008, Topal 2009, Evan 2010).

Taş hastalığının sık görülmesi, tedavi seçeneklerinde tam başarının sağlanamadığı durumların yaygın olması, hastaların çoğunda uygulanan tedaviler sonrası taş tekrarının görülmesi gibi sebepler, bu hastalığın yaşam kalitesini düşürücü etkisini artırmaktadır. Bu durum; bireyleri taş hastalığı ile ilgili destekleyici çözümler arayışına yönlendirmektedir.

Üriner sistem taş hastalıkları ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin incelendiği bazı araştırmalarda, taş hastalığı olan bireylerde oksidatif stres düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Taş hastalığının tedavisinde sıklıkla uygulanan ESWL yönteminin

vücuttaki oksidatif stres düzeyini artırabileceğine dair yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (Topal 2009, Yunusoğlu 2011).

İlaç sınıfında olmayan bitkisel ve hayvansal gıda takviyelerini kapsayan tamamlayıcı tıp, son yıllarda oldukça popüler konumdadır. Hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülen, kullanılan medikal veya cerrahi yöntemlerin yanında destekleyici amaçla kullanılan bu ürünlerin rahatsızlıklar üzerine pozitif veya negatif etkileri ile ilgili yeterli düzeyde bilimsel çalışma bulunmamaktadır.

Halk arasında birçok rahatsızlıkta sıklıkla kullanılan bu tip tamamlayıcı gıdalardan biri de Royal Jelly'dir. Royal Jelly yetişkin işçi bal arılarının yavru besini bezi olarak da adlandırılan hipofaringeal (yutak altı) ve mandibular (alt çene) bezlerinden salgılanan bir arı ürünüdür ve üriner sistem taş hastalığına sahip insanlarda terapeütik etkileri olduğuna inanılmakta ve bu doğrultuda kullanılmaktadır (Lercker *et al.* 1981, Balch 1997).

Antioksidan etkisi birçok bilimsel çalışmayla desteklenmiş olan Royal Jelly'nin ürolitiazis durumunda göstereceği antiürolitiazik etkinin araştırılması amacıyla planlanan bu çalışmanın sonunda; etilen glikol ile oluşturulan böbrek taşının oksidatif stres markerları üzerine etkisi, sitokinler üzerine etkisi, Royal Jelly'nin taş oluşumu sırasındaki koruyucu etkisi, taş oluşumundan sonraki önleyici etkisi üzerine analizler yapılmıştır. Analizi yapılacak parametreler MDA, GSH, CAT, NO, TAS, TOS, OSI, IL-1 β , IL-18, TNF- α , ile Ca, fosfat konsantrasyonu ve pH seviyesi şeklinde belirlenmiştir.

MDA (malondialdehit), üç veya daha fazla çift bağ içeren doymamış yağların lipid peroksidasyonuna uğraması sonucunda oluşan bir üründür. MDA, yağ asitlerinin oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir göstergesi olmamasına rağmen, membran lipid peroksidasyonunun en önemli göstergesi olarak ele alınır. Bunun sebebi MDA değerlerinin lipid peroksidasyonu derecesiyle yüksek korelasyon göstermesidir (Eraslan *et.al.* 2007). Direkt membran yapısına veya reaktif aldehitler üretimi yoluyla diğer hücre bileşenlerine zarar veren MDA, önemli bir oksidatif stres markerıdır.

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar taş hastalarının böbreklerinde oksidatif stres oluştuğunu kanıtlamıştır. Huang vd. (2003) yaptıkları çalışmada kalsiyum oksalat böbrek taşı olan kişilerde idrar yoluyla dikkate değer şekilde yüksek MDA atılımı olduğunu göstermiştir ki bu değer oksidatif stresin göstergesidir. Oksidatif stres ve Royal Jelly'nin antioksidan etkisi üzerine El-Nekeety vd. (2007) ratlarda yaptıkları çalışmada fumonisin ile oksidatif stres oluşturmuştur. Oksidatif stresin fumonisinin uygulandığı gruplarda MDA değerlerini önemli şekilde yükselttiği, Royal Jelly uygulanan gruplarda ise MDA değerlerini düşürdüğü belirlenmiştir. Cemek vd. (2010) ratlarda yaptıkları çalışmada karbon tetraklorür'ün (CCl₄) oksidatif stres oluşturucu ve Royal Jelly'nin oksidan süpürücü etkisini araştırmış, çalışma sonucunda CCl₄ uygulanan grupların MDA seviyelerinin yükselme gösterdiği belirlenmiştir.

Araştırmamızdaki MDA düzeyleri bu verilerle paralellik göstermektedir. Bulgulara bakıldığında, etilen glikolün indüklediği ürolitiazisin MDA değerini artırdığı söylenebilir. Royal Jelly'nin uygulandığı tüm gruplarda MDA değerinin EG grubuna göre düşük olması ise bizi Royal Jelly'nin oksidan süpürücü etki gösterdiği sonucuna ulaştırmaktadır. Karaciğer MDA sonuçlarında koruyucu ve tedavi edici grup arasındaki fark; Royal Jelly'nin tedavi edici grupta daha çok etki gösterdiği sonucunu vermektedir. Bu verilerden Royal Jelly'nin süpürücü etkisinin koruyucu etkisinden daha yüksek olduğuna ulaşılabılır (Çizelge 4.1).

Aynı anda farklı hücre türlerinde sentezlenebilen NO, yağda çözünmekte ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilmektedir. Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Lipid radikallerle tepkimeye girmesi nitrik oksite antioksidan bir etki kazandırmaktadır. Süperoksit ile girdiği tepkime sonucu oluşan peroksinitrit, hidroksil radikali benzeri aktiviteye sahip olup radikalik tepkimeleri başlatmaya neden olur. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksiti ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur (Akkoç 2008). Nitrik oksit, oksidatif stres göstergesi olan önemli biyokimyasal parametrelerden biridir.

Azab vd. (2011) yaptıkları çalışmada, gama ışınlanmış ratlardaki doku hasarı ve oksidatif stresin Royal Jelly tarafından modüle edildiğini belirlemiştir. Bu çalışmada, sadece Royal Jelly uygulanan grubun NO değeri önemli derecede düşük bulunurken, ışınlandıktan sonra Royal Jelly verilmiş olan grubun NO değerleri de sadece ışınlanmış ratların NO değerlerinden düşük bulunmuştur.

Araştırmamızdaki NO düzeylerine bakıldığında; plazmada etilen glikol maruziyetiyle ürolitiazis oluşturulan grupta oksidatif stresin olduğu anlaşılmaktadır. Royal Jelly verilen grupta EG grubuna göre önemli bir düşüşün olması antioksidan etkinliğin göstergesi olarak belirtilebilir. Tedavi edici EG+RJ grubu ve koruyucu RJ+EG grubu arasındaki NO değerlerine bakıldığında; Royal Jelly'nin tedavi edici grupta daha etkili olduğu söylenebilir. Böbrek NO değerlerine bakıldığında tedavi edici gruptaki Royal Jelly'nin antioksidan aktivitesinin koruyucu gruba göre daha fazla olduğu görülmektedir. Karaciğer NO değerlerine bakıldığında ise; NO değerlerinin düşmesi dokudaki NO sentezindeki düşüşe bağlanabilir (Çizelge 4.3).

Araştırmamızda total oksidan statü veya toplam oksidan seviyesi olarak bilinen TOS değerleri incelendiğinde; plazma, böbrek ve karaciğerde etilen glikolün indüklediği ürolitiazisin oluşturduğu oksidatif stres net olarak görülmektedir. Royal Jelly'nin oksidatif stresi modüle ettiği de RJ, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının verilerinden görülmektedir. Koruyucu ve tedavi edici grupların oksidan statü değerleri arasında fark oluşmamıştır. Plazmada koruyucu ve tedavi edici grupların TOS değerleri kontrol grubuyla eşdeğerdir ve Royal Jelly grubundan düşüktür. Böbrek dokusunda Royal Jelly grubu TOS değeri hem kontrol grubundan hem de RJ+EG ve EG+RJ gruplarından düşüktür. Karaciğerde Royal Jelly grubunun TOS değerleri kontrol grubundan yüksek, EG+RJ ve RJ+EG gruplarından düşüktür (Çizelge 4.6).

Makrofajlar, konak savunma mekanizmalarını içeren doğal ve kazanılmış bağışık yanıtta önemli rol oynayan hücrelerdir. Fagositoz, enzim ve sitokinlerin salınımı, biyolojik reaksiyonlar sonucu serbest radikallerin oluşumu, konağın mikroorganizmalarla mücadelesinde hayati öneme sahiptir. Ancak fazla makrofaj aktivasyonu, anormal serbest radikal üretimi, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi

proinflamatuvar (inflamasyona sebep olabilecek) sitokinlerin fazla üretimi, hücrelerde hasara ve farklı rahatsızlıklara sebep olabilir (Gündüz Kaya ve Özbilge 2011). Araştırmamızda incelenen sitokinlerin ürolitiazisle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Parikh vd. (2006), kalp ameliyatı sonrasında oluşan akut böbrek hasarında IL-18 sitokininin erken teşhis biyomarkerı olduğuna dair bir çalışma yayınlamıştır. Faubel vd. (2007) farelerde yaptıkları çalışmada, cis-platin uygulamasıyla oluşturulan akut böbrek hasarıyla, IL-1 β ve IL-18 sitokinlerinin yükselmesinin ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Gündüz Kaya ve Özbilge (2011) hücre kültürlerinde, lipopolisakkarit ile uyarılmış makrofajlarda propolisin sitokin salınımı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin lipopolisakkarit uygulamasıyla arttığını, Royal Jelly'ye benzer özellikler taşıyan propolisin uygulanmasıyla ise bu sitokinlerin salınımının azaldığını belirlemişlerdir.

Araştırmamızdaki IL-1 β değerlerine bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla ürolitiazis grubunda bu sitokin salınımının arttığı görülmüştür. Royal Jelly, RJ+EG ve EG+RJ gruplarında ürolitiazis grubuyla kıyaslandığında, Royal Jelly'nin antiinflamatuvar etki gösterdiğini söylemek mümkündür. Plazma değerlerinde koruyucu ve tedavi edici grup arasında fark görülmemiştir. Böbrek dokusunda ise Royal Jelly'nin antiinflamatuvar etkisinin tedavi edici grupta daha çok etkili olduğu görülmektedir. Tedavi edici grubun değerleri RJ grubu ile farklılık göstermemiştir. Bu veriye dayanarak Royal Jelly'nin böbrek dokusundaki EG ile oluşturulan ürolitiazis hasarını minimize ettiği söylenebilir. Ancak Royal Jelly uygulanan gruplarda görülen pozitif etkiler, yine de kontrol grubunun değerlerinden yüksektir (Çizelge 4.8).

Araştırmamızdaki IL-18 değerlerine bakıldığında; etilen glikol maruziyetiyle oluşturulan ürolitiazisin sitokin salınımı üzerine etkisi açıkça görülmektedir. Royal Jelly gruplarının değerlerinden ise antiinflamatuvar etki görülmektedir. Plazmada; tedavi edici grupta Royal Jelly etkisi, koruyucu gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Böbrek dokusundaki veriler ise IL-18 salınımının bu dokuda Royal Jelly tarafından çok iyi şekilde inhibe edildiğini göstermektedir. Kontrol grubu değerleriyle arasında farklılık bulunmayan Royal Jelly, RJ+EG ve EG+RJ gruplarının değerleri bu düşüncüyü desteklemektedir (Çizelge 4.9).

Araştırmamızdaki TNF- α değerlerine bakıldığında Etilen glikol grubu ile EG+RJ grubunun hem plazma hem böbrek değerlerinde farklılık görülmemiştir. Bu durum Royal Jelly'nin bu sitokin üzerinde tedavi edici durumda etkinlik gösteremediğini bildirmektedir. Koruyucu RJ+EG gruplarında ise EG grubuna göre önemli bir gelişme söz konusu olduğundan Royal Jelly'nin koruyucu etkisinden bahsedilebilir (Çizelge 4.10).

Endojen kaynaklı enzimatik bir antioksidan olan katalaz, herbiri birer -hem grubu ve NADPH molekülü içeren dört tane protein alt ünitesinden oluşan bir hemoproteindir. Katalaz çoğunlukla hidrojen peroksit üretme yeteneğine sahip bir çok enzimin de bulunduğu peroksizomlarda bulunur. En çok aktivite gösterdiği yerler karaciğer ve eritrositlerdir. Böbrek ve mukoz membranda da bulunmaktadır. Katalaz H₂O₂'ye spesifik bir antioksidan enzimdir. Hidrojen peroksidin su ve oksijene dönüşüm reaksiyonunu katalizler. Diğer organik peroksitlere etkisi yoktur (Delibaş ve Özcankaya 1995, Dündar ve Aslan 2000, Young and Woodside 2001).

Eraslan vd. (2007) ratlarda yaptıkları çalışmada sodyum florid uygulanan ratlarda yine bir arı ürünü olan propolisin etkilerini araştırmış, bu çalışmada kısa dönem ve uzun dönem sodyum floridle birlikte propolis uygulanan ratların katalaz aktivitelerinde bir artış gözlemlenmiştir. Khan (2005) hiperokzalüri ve antioksidanlar üzerine yayımladığı makalesinde kristal oluşumunun azalmasını; Katalaz, GSH-Px, SOD gibi enzimlerin aktivitesinin artarak antioksidan savunma sisteminin güçlenmesine bağlamıştır.

Araştırmamız sonucunda elde edilen katalaz değerleri incelendiğinde; ürolitiazis oluşturulan grupta antioksidan düzeyinin azaldığı net şekilde görülmektedir. Royal Jelly'nin antioksidan savunma sistemine olumlu katkısı katalaz değerlerinden de anlaşılmaktadır. Royal Jelly uygulanan gruplarda katalaz değerleri önemli ölçüde yükselme göstermiştir. Eritrosit dokusunda RJ grubunun katalaz değeri, RJ+EG ve EG +RJ gruplarının katalaz değerlerinden yüksekken, böbrek ve karaciğer dokusunda bu üç grubun katalaz değerleri birbirinden farklılık göstermemektedir. Değerlere bakıldığında katalaz aktivitesinin en etkili şekilde görüldüğü yer karaciğer dokusudur (Çizelge 4.4).

GSH; glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan (γ -glutamil-sisteil-glisin) bir tripeptit yapıdır. GSH, direkt antioksidan olarak etki gösterebileceği gibi GSH-Px ile de hidroperoksitlerin indirgenmesini katalizleyerek antioksidan sisteme katkıda bulunur. (Akkuş 1995, Young and Woodside 2001). Biyokimyasal parametreler arasında önemli bir antioksidan markerıdır.

Huang vd. (2003) taş hastalarında daha düşük miktarda protein, tiyol ve E vitamini görülürken GSH ve GSH-Px aktivitesinin de daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Cemek vd. (2010) ratlarda CCl₄ aktivitesine karşı Royal Jelly'nin oksidan süpürücü etkisini araştırdıkları çalışmada Royal Jelly uyguladıkları gruplardaki GSH seviyelerinin daha yüksek bulunduğu sonucuna varmışlardır. El-Nekeety vd. (2007) ratlarda fumonisin ve Royal Jelly'nin etkilerini ölçtükleri çalışmada; fumonisin verilen gruptaki GSH seviyelerinin düşerken, Royal Jelly grubu ve Royal Jelly+Fumonisin grubu GSH değerlerinde önemli iyileşmeler olduğunu gözlemlemişlerdir. Karadeniz vd. (2011) cisplatin uygulanan ratların oksidatif stres düzeylerine Royal Jelly'nin etkisini araştırmış, Royal Jelly uygulanan ratlardaki GSH düzeyinin önemli ölçüde arttığı sonucuna ulaşmışlardır.

Araştırmamızdaki GSH düzeylerine bakıldığında EG ile oluşturulan ürolitiazis grubu, koruyucu RJ+EG ve tedavi edici EG+RJ gruplarının GSH değerlerinin Royal Jelly uygulanan gruptan düşük olması, etilen glikolün oksidan etkisinin güçlü olduğuna ve ürolitiazisin oksidatif stresi artırdığına dair bilgiler vermektedir. Royal Jelly uygulanan grupta GSH düzeyi, kontrol grubuna göre değişiklik göstermemiştir. Bu durum bir substrat olan GSH'nin, GSH dönüştürücü enzimler olan GSH-Px ve GSH-Rd tarafından uygun biçimde kullanımının sağladığını göstermektedir. Ancak RJ+EG ve EG+RJ grubunun GSH değerlerinin 2. grup olan ürolitiazis grubunun değeriyle farklılık göstermemesi; Royal Jelly'nin GSH'nin antioksidan etkisini artıran özelliğinin etilen glikol tarafından baskılandığını düşündürmektedir (Çizelge 4.2).

Cihan vd. (2013) radyoterapi uygulanan ratlarda oluşan oksidatif stres üzerine Royal Jelly'nin etkisini araştırdıkları çalışmada, Royal Jelly'nin total antioksidan statüyü düzenleyip geliştiren etkisi olduğunu belirtmişlerdir. El-Nekeety vd. (2007) ratlarda

fumonisin ile oksidatif stres oluşturmuş ve Royal Jelly'nin antioksidan etkisini araştırmıştır. Fumonisin ve Royal Jelly'nin birlikte uygulandığı grubun antioksidan seviyesinde önemli iyileşme görüldüğü belirlenmiştir.

Araştırmamızdaki TAS (Total antioksidan statü veya toplam antioksidan seviye) değerlerine bakıldığında kontrol grubuna kıyasla etilen glikol grubunun değerlerindeki önemli düşüştü, ürolitiazisin antioksidan kapasiteyi düşürdüğü sonucuna varılmaktadır. Plazma ve karaciğer numunelerindeki Royal Jelly grupları kontrol gruplarına göre düşük antioksidan seviyeye sahipken, böbrek numunelerinde Royal Jelly ve kontrol grubu arasında bir farklılık görülmemektedir. Ancak Royal Jelly gruplarının antioksidan kapasitelerinde EG grubu az alındığında önemli bir iyileşme söz konusudur. Ürolitiazis grubuyla kıyaslandığında Royal Jelly'nin uygulandığı koruyucu RJ+EG ve tedavi edici EG+RJ gruplarının TAS değerlerinde ciddi bir iyileşme söz konusudur. Bu durum Royal Jelly'nin antioksidan kapasiteyi artırdığını göstermektedir. Plazma ve karaciğer numunelerinde, tedavi edici grupta koruyucu gruba göre daha fazla iyileşme görülürken, böbrek numunelerinde tedavi edici ve koruyucu gruplar arasında TAS kapasiteleri arasında farklılık görülmemiştir (Çizelge 4.5).

Araştırmamızdaki oksidatif stres indeksi (OSI) değerlerine bakıldığında; plazma, böbrek ve karaciğer numunelerinde etilen glikolle ürolitiazis oluşturulan 2. grubun değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum ürolitiazisin oksidatif stres indeksini plazmada, böbrek ve karaciğer dokusunda artırdığını göstermektedir. Plazma OSI değerleri, plazmada tüm gruplarda etilen glikolün oksidatif stres oluşturduğunu, Royal Jelly'nin oksidatif hasarı minimize edici etki gösterdiğini ancak bu etkinin kontrol grubunun değerlerine göre bir nebze yetersiz kaldığını göstermektedir. Karaciğer grubunun OSI değerlerinden EG grubunda yükselme olduğu, Royal Jelly grubunun kontrol grubuna en yakın değerlerde olduğu görülmektedir. Royal Jelly karaciğerde koruyucu ve tedavi edici etki göstermiş ancak tedavi edici etkisi koruyucu etkisinden yüksek bulunmuştur. Böbrek OSI değerlerinde etilen glikolün oksidatif etkisi görülürken, Royal Jelly'nin koruyucu ve tedavi etkisinin en çok bu dokuda etki gösterdiği söylenebilir. Koruyucu ve tedavi edici gruplar ile Royal Jelly

grubunun OSI değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemesi bu görüşü güçlendirmektedir (Çizelge 4.7).

Taş oluşumu ile alakalı, papillus ucundaki kristal (kalsiyum fosfat) birikimi Randall tarafından 1937 yılında tarif edilmiş ve bu birikim sonucu oluşan yapılar Randall plakları olarak adlandırılmıştır. Randall hücreler arası alanda kalsiyum fosfat kristallerinin biriktiğini, bunların zamanla toplayıcı sisteme atılıp kalsiyum oksalat için heterojen nükleizasyon merkezi olduğunu belirtmiştir.

Etilen glikol uygulamasından hızla absorbe edilen ve portal dolaşım ile karaciğere gelen bir maddedir. Karaciğerde ADH ve diğer hepatik enzimlerce glikol aldehide dönmüşür. Glikol aldehyd, etilen glikol toksikasyonunda asidozisten sorumlu olan glikol alkole dönüşür. Glikol alkol sırasıyla glikolat, glikolik asit ve oksalik aside dönüşmektedir. Ca^{+2} varlığında oksalik asit ile kalsiyum oksalat taşları oluşmaktadır (Gou *et al.* 2007).

Etilen glikolün induklediği ürolitiazise karşı çeşitli maddelerin etkileri incelendiği birçok çalışmada idrar Ca^{+2} konsantrasyonu da ölçülmüştür. Bu çalışmalara göre etilen glikolün uygulandığı gruplardaki idrar Ca^{+2} konsantrasyonunun, kontrol grubu Ca^{+2} konsantrasyonlarına göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (Yasui *et al.* 1999, Ashok *et al.* 2010).

Bunun yanında literatürde etilen glikolün oluşturduğu ürolitiaziste idrar Ca^{+2} konsantrasyonlarının gruplara göre farklılık gösterdiği çalışmalarda bulunmaktadır.

Hosseinzadeh vd. (2010) yaptıkları çalışmada Pinus Eldarica Medw. meyvesinin sulu ekstraktının antiürolitiazik özelliklerini inceledikleri çalışmada idrar Ca^{+2} konsantrasyonlarını da ölçmüşlerdir. Bu çalışmada etilen glikol uygulanan gruptaki Ca^{+2} konsantrasyonlarının kontrole göre yüksek olduğu yalnız bu farkın istatistikel anlamlılıkta olmadığı görülmüştür.

Bir başka çalışmada etilen glikol ile oluşturulan renal taş oluşumuna karşı sitratın etkisi incelenmiştir. Etilen glikolün uygulandığı grup taş grubu olarak belirlenmiştir. Taş

grubu idrar Ca^{+2} konsantrasyonlarını, kontrol grubu Ca^{+2} konsantrasyonlarından yüksek bulunmuştur ama düşük doz tedavi edici ajan uygulanan gruptaki (EG+0,5 g/günlük Vit. D ve sitrat) idrar Ca^{+2} konsantrasyonlarının oldukça yüksek olduğu görülmektedir (Yasui *et al.* 2001).

Atmani vd. (2004), *Herniaria hirsuta* L. Bitkisinin etkisini incelemiş bu çalışmanın 0., 1.,2. ve 3. Haftalarında idrar Ca^{+2} konsantrasyonlarını ölçmüştür. Etilen glikol uygulanan gruplarda 0., 1. ve 3. haftalarda kontrol grubuyla aynı olduğu, 2. haftada ise etilen glikol uygulanan gruptaki idrar Ca^{+2} konsantrasyonunun kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmektedir

Bizim çalışmamızda da etilen glikol uygulanan uygulanan gruptaki Ca^{+2} konsantrasyonu kontrole göre istatistiki anlamlılıkta düşük bulunmuştur. Kontrol, koruyucu ve tedavi edici grupların idrar Ca^{+2} konsantrasyonlarını arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yalnız Royal Jelly grubu idrar Ca^{+2} konsantrasyonu diğerlerinden oldukça yüksek bulunmuştur.

Rat idrar pH normalde 7-8 dir. Çalışmamızda kontrol grubu ve tedavi edici gruplardaki idrar pH normal idrar pH sınırları içerisinde bulunmuştur. Etilen glikol, Royal Jelly ve profilaktik gruplardaki pH değerlerinde anlamlı düşüş görülmektedir. Royal Jelly pH 3,6-4.2 olan asidik özellikte bir jeldir. Gerek royal jelly grubu gerekse önleyici grup çalışma boyunca Royal Jelly’i diyetlerinde almaları dolayısıyla idrar pH sında düşüş oluşturmuş olabilir.

Bütün bu veriler doğrultusunda etilen glikolün lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres oluşturduğu, Royal Jelly’nin ise antioksidan sistemi destekleyici, radikal süpürücü etkileri olduğu söylenebilir. Ayrıca Royal Jelly’nin plazma,böbrek ve karaciğer dokuda inflamasyonu azaltıcı etkileride görülmüştür. Royal Jelly’nin taş oluşumunu engelleyici etkisi ile var olan taşın küçültülmesi/yok edilmesi şeklinde düşünülen tedavi edici etkisi kıyaslandığında ise mevcut taşlar üzerine olan etkisinin daha fazla olduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Aebi, H. (1974). Catalase In Methods of Enzymatic Analysis. Academic Press Inc. New York and London, 673-677.
- Akıncı, M., Esen, T., Tellaloğlu, S. (1991). Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol*, **20**: 200-203.
- Akkoç, H. (2008). Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı. *Dicle Tıp Dergisi* **35(3)**: 211-215.
- Akkuş, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
- Akpoyraz, M., Durak, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası (The Journal of the Faculty of Medicine)*. **48**: 253-262.
- Albert, S., Bhattacharya, D., Klaudiny, J., Schmitzova, J., Simuth, J. (1999). The family of major royal jelly proteins and its evolution. *Journal of Molecular Evolution* **49**: 290-297.
- Alok, S., Jain, S.K., Verma, A., Kumar, M., Sabharwal, M. (2013). Pathophysiology of kidney, gallbladder and urinary stones treatment with herbal and allopathic medicine: A review. *Asian Pac J Trop Dis*, **3(6)**: 496-504.
- Altunrende, F. (2006). Perkütan nefrolitotomi sonucu saptanan klinik önemsiz rezidüel fragmanların uzun dönem sonuçları. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Ammon, R. and Zoch, E. (1957). Zur Biochemie des Futtersaftes der Bienenkomgin. *Arzneimittel Forschung*. **7**: 699-702.
- Antinelli, J.F., Zeggane, S., Davico, R., Rognone, C., Faucon, J.P., Lizzani L. (2003). Evaluation of (E)-10-hydroxi-2-decenoic acid as a freshness parameter for royal jelly. *Food chem*. **80**: 85-89.

- Arıcı, N. (2009). Çocukluk Çağı Böbrek Taşlarında Tedavi Algoritmasının Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Ashok, P., Koti, C.B., Vishwanathswamy, A.H.M. (2010). Antiurolithiatic and antioxidant activity of *Mimusops elengi* on ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, **42(6)**: 380-383.
- Assimos, DG., Holmes, RP. (2000). Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am*, **27**: 255-268.
- Atan L, Andeoni C, Ortiz V, Koga Silva, E., Pitta, R., Atan, F., Srougi, M. (2005). High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. **65 (5)**: 858-861.
- Atmani, F., Slimani, Y., Mimouni, M., Hacht, B. (2004). Prophylaxis of calcium oxalate stones by *Herniaria hirsuta* on experimentally induced nephrolithiasis in rats. *BJU International* **92**: 137–140.
- Azab, K.S., Bashandy, M., Salem, M., Ahmed, O., Tawfik, Z., Helal, H. (2011). Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats. *North American Journal of Medical Sciences*, **3(6)**: 268-276.
- Balch, Phyllis A. (1997). Prescription for nutritional healing. Part One: Elements Of Health. Page: 59, Second Edition. Printed in United States Of America.
- Barratt T.M., and Duffy P.G. (1999). Nephrocalcinosis and urolithiasis, In "Pediatric Nephrology" Barratt T.M., Avner E.D., Harmon W.E933-941, Williams&Wilkins, Baltimore.
- Bhagavan, N.V. (2002). Medical Biochemistry. Harcourt/Academic Press. USA.
- Beutler, E., Dubon, O. and Kelly, B.M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*. **61**: 882-888.

- Blacklock, N.J. (1976). Epidemiology of Urolithiasis. In: Williams DI, Chisholm GD (eds), Scientific foundations of urology William Heinemann Medical Ltd, London pp, 235-267.
- Bloodworth, BC., Harn, CS., Hock, CT., Boon, YO. (1995). Liquid chromatographic determination of trans-10- hydroxy-2-decenoic acid content of commercial products containing royal jelly. *JAOAC Int*, **78**: 1019–1023.
- Bonvehi J., S. (1991). Composition en sels minéraux et en vitamines de la gelee royale. *Bulletin Technique Apicole*. **74(18)**: 13-20.
- Boselli, E., Caboni, M.F., Sabatini, A.G., Marcazzan, G.L., Lercker, G. (2003). Determination and changes of free amino acids in royal jelly during storage. *Apidologie*, **34**: 1-7.
- Bradford, M.M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.*, **7 (72)**: 248-254.
- Brouwers, E.M.W., Ebert, R., Beetsma, J. (1987). Behavioural and physiological aspects of nurse bees in relation to the composition of larval food during caste differentiation in the honeybee. *J Apic Rs*, **26**: 11-23.
- Byung, P.Y. (1994). Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews*. **74(1)**: 139-172.
- Cemek, M, Aymelek, F., Büyükokuroğlu, M.E., Karaca, T., Büyükben, A., Yilmaz, F (2010). Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels. *Food and Chemical Toxicology*, **48**: 2827-2832.
- Cihan, Y.B., Öztürk A., Gökalp, S.S. (2013). Protective Role of Royal Jelly Against Radiation- Induced Oxidative Stress in Rats. *International Journal of Hematology and Oncology*, **23(2)**: 79-87.

- Danpure, C.J. (2000). Genetic disorders and urolithiasis. *Urol Clin North Am*, **27**: 287-299.
- Delibaş, N., Özçankaya, R. (1995). Serbest Radikaller. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, **2(3)**: 11-17.
- Dizdaroğlu, M. (1999). Mechanisms of oxidative DNA damage; Lesions and their measurement. *Kluwer Academic/Plenum Publishers*, **302**: 67-87.
- Durmuş, A.S., Ünsaldı E. (2005). Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve kırık iyileşmesi. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*. 20-27.
- Dündar, Y., Aslan, R. (2000). Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları. Afyonkarahisar.
- Elder J.S. (2000). Urinary Lithiasis, In "Nelson Textbook of Pediatrics" Behrman R.E., Kliegman M.R., Jenson H.B., 16th ed. 1655-1658, W.B Saunders Company, Philadelphia.
- El-Nekeety, A.A., El-Kholy, W., Abbas, N.F., Ebaid, A., Amra, A.H., Abdel-Wahhab, M.A. (2007). Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicon*, **50**: 256-269.
- Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S. (2007). Evaluation of propolis effects on some biochemical parameters in rats treated with sodium fluoride. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **88**: 273–283.
- Erel, Ö. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, **37**: 112-119.
- Erel, Ö. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, **38**: 1103-1111.
- Evan, A.P. (2010). Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol*, **25**: 831–841.

- Fairbanks, VF., Klee, GG. (1987). Biochemical aspect of hematology. *Fundamentals of Clinical Chemistry*, Ed., NW Tietz, WB Saunders Company, Philadelphia. p. 803-804.
- Fan, J., Chandhoke, PS., Gramsas, SA. (1999). Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*, **10**: 376-380.
- Faubel, S., Lewis, C.E., Reznikov, L., Ljubanovic, D., Hoke, T.S., Somerset, H., Oh, D-J., Lu, L., Klein, C.L., Dinarello, C.A., Edelstein, C.L. (2007). Cisplatin-Induced Acute Renal Failure Is Associated with an Increase in the Cytokines Interleukin (IL)-1 β , IL-18, IL-6, and Neutrophil Infiltration in the Kidney. *The Journal Of Pharmacology And The Experimental Therapeutics*, **322**: 8–15.
- Favus, MJ. (1989). Familial forms of hypercalciuria. *J Urol*, **141**: 719-722.
- Ferioli, F.M., Marcazzan, G.L., Caboni, M.F. (2007). Determination of (E)-10-hydroxy-2-decenoic acid content in pure royal jelly.: a comparison between a new CZE method and HPLC. *J. Separation Sci*, **30**: 1061-1069.
- Fetter, TL., Zimskind, PD. (1961). Statistical analysis of patients with urinary calculi. *JAMA*, **186**: 21-23.
- Fleisch, H. (1978). Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney International*, **13**: 361-371.
- Flocks, R.H.(1939). Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteric calculi. *JAMA*, **113**: 1466.
- Fontana, R., Mendes, M.A., De Souza, B.M., Konno, K., Cesar, L.M.M, Malaspina, O., Palma, M.S. (2004). Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides*, **25**: 919-928.
- Garcia-Amoedo, L.H., Almeida-Muradian, L.B. (2003). Determination of Trans-10-Hydroxy-2-Decenoic Acid (10-HDA) in Royal Jelly From Sao Paulo State, Brazil. *Ciencia e Tecnologia de Alimentos, Campinas*, **23**: 62-65.

- Genç, F. (1993). Fundamentals of Beekeeping. Atatürk University, Faculty of Agriculture Publications, Erzurum/Turkey.
- Gou, C., Cenac, T.A., Li, Y., Mcmartin, K.E. (2007). Calcium oxalate and not other metabolites, is responsible for renal toxicity of ethylene glycol, *Toxicology Letters*, **173**: 8-16.
- Guo, H., Kozuma, Y., Yonekura, M. (2005). Isolation and properties of anti oxidative peptides from water-soluble royal jelly protein hydrolysate. *Food Science Technology Research*, **11**: 222-230.
- Guo, H., Ekusa, A., Iwai, K., Yonekura, M., Takahata, Y., Morimatsu, F. (2008). Royal jelly peptides inhibit lipid peroxidation in vitro and in vivo. *J Nutr Sci Vitaminol*, **54**: 191-195.
- Guo, H., Kozuma, Y., Yonekura, M. (2008). Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food Chemistry*, **113**: 238-245.
- Gutteridge, J.M.C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J. Clin. Chem.*, **42**:18-19.
- Gül, M., Ayan, M., Seydanoğlu, A., Cander, B., Girişgin, S., Erayman, İ., Erdem, S. (2011). The effect of N-acetyl cysteine on serum glutathione, TNF- α and tissue malondialdehyde levels in the treatment of sepsis. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, **17(4)**: 293-297.
- Gündüz Kaya, E., Özbilge, H. (2011). Lipopolisakkarit ile uyarılmış makrofajlarda propolis'in sitokin salınımı üzerine etkileri. *Klinik ve deneysel araştırmalar dergisi*, **2(4)**: 366-370.
- Halliwell, B., Chirico, S. (1993). Lipid Peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am. J. Clin. Nutr.*, **57**: 715-725.
- Harris, E.D. (1992). Regulation of antioxidant enzymes. *Faseb Jour.* **6**: 2675-83.

- Hosseinzadeh, H., Khooei, A.R., Khashayarmanesh, Z., Motamed-Shariaty, V. (2010). Antiurolithiatic Activity of Pinus Eldarica Medw. Fruits Aqueous Extract in Rats. *Urology Journal*, **7(4)**: 233-237.
- Howe, S.R., Dimick, P.S., Benton, A.W. (1985). Composition of freshly harvested and commercial royal jelly. *R. Apic. Res.* **24**: 52-61.
- Huang, H-S., Ma, M-C., Chen, C-F., Chen, J. (2003). Lipid peroxidation and its correlations with urinary levels of oxalate, citric acid, and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. *Urology*, **61**: 1123.
- Iannuzzi J. (1990). Royal Jelly: Mystery food. 1st part. *Am bee J*, **8**: 610-12.9.
- Inoue, T. (1986). The use and utilization of royal jelly and the evolution of the medical efficacy of royal jelly in Japan. Proceedings of the XXXth International Congress of Apiculture, Nogaya. 1985, *Apimondia* 444-447.
- Jain, S.K., McVie, R., Duett, J., Herbst, J.J. (1989). Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycolylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, **38**: 1539-1543.
- Jialal, I., Vega, G.L., Grundy, S.M. (1990). Physiologic levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, **82**: 185-91.
- Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlıoğlu, M., Başğınar N., Tiftik, A.M. (2000). *Biyokimya*. 2. Baskı. Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti. Kızılay/Ankara
- Karaali A., Meydanlıoğlu, F., Eke, D. (1988). Studies on composition, freeze drying and storage of Turkish Royal Jelly. *Journal of Apicultural Research*, **27(3)**: 182-185.
- Karabağ, K., Dinç, H., Selçuk, M. (2010). The importance of royal jelly for human health. *Scholar Symposium of National Occupational Colleges*, (21st-22nd of October). Düzce/Turkey.
- Karadeniz, A., Simsek, N., Karakus, E., Yildirim, S., Kara, A., Can, I., Kisa, F., Emre, H., Turkeli, M. (2011). Royal Jelly Modulates Oxidative Stress and Apoptosis in

- Liver and Kidneys of Rats Treated with Cisplatin. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **Article ID 981793**, 10 pages.
- Kargın, F., Fidancı, U.R. (1997). Serbest Oksijen Radikalleri ve Oksidatif Hasar. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, **9(2)**: 26-28.
- Kazu-Michi, S.K.M., Isohama, Y., Kuratsu, N., Araki, Y., Inoue, M., Miyat, T. (2005). Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, **101**: 215-220.
- Khan, S. (2005). Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res*, **33**: 349–357.
- Kim, H.H., Jo, M.K., Kwak, C., Park, S.K., Yoo, K.Y., Kang, D., Lee, C. (2002). Prevalence and epidemiologic characteristics of urolithiasis in Seoul, Korea. *Urology*, **59**: 517-521.
- Kramer, K.J., Childs, C.N., Spiers, R.D. and Jacobs, R.M. (1982). Purification of insulin-like peptides from insects haemolymph and royal jelly. *Insect Biochemistry* **12 (1)**: 91-98.
- Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping, Chapter 6: Royal Jelly.
- Kubo, T., Sasaki, M., Nakamura, J., Sasagawa, H., Ohashi, K., Takeuchi, H., Natori, S (1996). Change in the expression of hypopharyngeal gland proteins of the worker honeybees (*Apis mellifera* L.) with age and/or role. *Journal of Biochemistry*, **119**: 291-295.
- Kuş, A. (2008). Van Yöresindeki Staghorn Böbrek Taşlarının Biyokimyasal Analiz Sonuçları ve Bakteriyolojik Çeşitliliği. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Van
- Lercker, G., Capella, P., Conte, L.S., Ruini, F., Giordiani, G. (1981). Components of Royal Jelly: Identification of the organic acids. *Lipids*, **16**: 912-919.

- Lercker, G., Vecchi, M.A., Sabatini, A.G. and Nanetti, A. (1984). Controllo chimico analitico della gelatina reale. *Riv. Merceol*, **23 (1)**: 83-94.
- Lercker, G., Caboni, M.F., Vecchi, M.A., Sabatini, A.G. and Nanetti, A. (1992). Caratterizzazione dei principali costituenti della gelatina reale. *Apicoltura* **8**:11-21.
- Lerolle, N., Lantz, B., Paillard, F., Gattegno, B., Flahault, A., Ronco, P., Houillier, P., Rondeau, E. (2002). Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am. J. Med.*, **113**: 99-103.
- Ljunghall, S., Fellstrom, B., Johansson, G. (1988). Prevention of renal stones by a high fluid intake. *Eur Urol*, **14(5)**: 381-385.
- Mccord, J.M. (1993). Human disease, free radicals and the oxidant-antioxidant balance. *Clin Biochem*, **26(5)**: 351-357.
- Menon, M., Mahle, C.J. (1982). Oxalate metabolism and renal calculi. *J.Urol*, **127**: 148-151.
- Menon, M., Resnick, MI. (2002). Urinary Lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. *Campbells Urology*. 8th edition. **4**: 3229-3293.
- Mercan, Y. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Vet. Fak. Derg.* **15 (1-2)**: 91-96.
- Meydani, M. 2001. Antioxidants and cognitive function. *ILSI. Nutrition Reviews.*, **59(8)**: 75-82.
- Miranda, K.M., Espey, M.G., Wink, D.A. (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, **5(1)**: 62-71.
- Murray, R.K., Mayes, P.A., Granner, D.K., Rodwell, V.W. (1991). *Harpers Biochemistry*. Appleton and Lange. 2nd edition.

- Narter, F., Sarıca, K. (2013). Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. Derleme. *Endoüroloji Bülteni*, **6**: 135-142.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animals and tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, **95**: 351-358.
- Oka, H., Emori, Y., Kobayashi, N., Hayashi, H., Nomoto, K. (2001). Suppression of allergic reactions by royal jelly in associated with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1/Th2 cell responses. *Int. Immunopharmacol.*, **1**: 521-32.
- Olimpia, P., Marghitaş, L. AL., Dezmirean, D. (2008). A Study About Physicochemical Composition of Fresh and lyophilized Royal Jelly. *Lucrări științifice Zootehnie și Biotehnologii*, **41(2)**: 328-332.
- Otani, H., Oyama, J., Tokita, F. (1985). Polyacrylamide gel electrophoretic and immunochemical properties of proteins in royal jelly. *Jap. J. Dairy Food Sci.*, **34**: 21-25.
- Özkeçeli, R., Satar, N., Anafarta, K. (1998). Üriner sistem taş hastalığı. Bölüm 15, Temel Üroloji Kitabı. 1559-1604.
- Parikh, C.R., Mishra, J., Thiessen-Philbrook, H., Dursun, B., Ma, Q., Kelly, C., Dent, C., Devarajan, P., Edelstein, C.L. (2006). Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney International*, **70**: 199–203.
- Parivar, F., Low, RK., Stoller, ML. (1996). The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol*, **155**: 432-440.
- Pary ES, Lister IS. (1975). Sunlight and hypercalciuria. *Lancet*, **10(1)**: 1063-1065.
- Ramadan, M.F., Al-Ghamdi, A. (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Journal of functional foods*, **4**: 39-52.

- Randall, A. (1937). The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg*, **105**: 1009.
- Repine, E.J., Bast, A., Lankhorst, I. *et al.* (1997). Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, **156**: 341-357.
- Reznick, A.Z., Carroll, E.C., Hu, M., Suzuki Y.J., Khwaja, S., Safadi, A., Motchnik, P.A., Packer, L., Halliwell, B. (1992). Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem. J.*, **286**: 607-611.
- Sabatini, A.G., Marcazzan, G.L., Caboni, M.F., Bogdanov, S., Almeida-Muradian, L.B. (2009). Quality and standardisation of Royal Jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, **1**: 1-6.
- Sarıtaş N., Yıldız K., Büyükepekçi S., Coşkun B. (2011). Effect of different levels of royal jelly on biochemical parameters of swimmers. *African Journal of Biotechnology*, **10(52)**: 10718-10723.
- Schmidt, J.O. and Buchmann, S.L. (1992). Other products of the hive. In: The hive and the honeybee. J.M. Graham, ed. Dadant & Sons, Hamilton, Illinois, USA. 927-988.
- Schmitzova, J., Kloudiny, J., Albert, S., Schroder, W., Schreckengost, W., Hanes, J., Judowa, J., Simuth, J. (1998). A family of major royal jelly proteins of the honeybee *Apis mellifera* L. *Cell. Mol. Life Sci.* **54**: 1020-1030.
- Silici, S. (2006). Ratlara cisplatin verilmesi nedeniyle oluşan sperm karakteristikleri, testiküler hasar ve oksidatif stres üzerine arı sütünün koruyucu rolünün belirlenmesi. Tübitak Projesi, Proje Kodu: 1060203, Kayseri.
- Solomons, G., Fryhle, C. (2002). Organik Kimya. Literatür Yayınları. 7. Basım

- Stevenson, MA., Pollock, SS., Coleman, CN., Calderwood, SK. (1994). X-irradiation, phorbol esters, and H₂O₂ stimulate mitogen-activated protein kinase activity in NIH-3T3 cells through the formation of reactive oxygen intermediates. *Cancer Res.*, **54(1)**: 12–15.
- Takenaka, T., Yatsunami, K., Echigo, T. (1986). Changes in quality of royal jelly during storage. *Journal of Japanese Society of Food Science and Technology* **33**: 1-7.
- Takenaka, T. (1987). Nitrogen components and carboxylic acids of royal jelly. In Chemistry and biology of social insects (edited by Eder, J., Rembold, H.). Munich, German Federal Republic, Verlag J. Papemy. 162-163.
- Tekgöl, S., Doğan, S.H. (2007) Management of pediatric stone disease. *Current Urology Reports. Pediatric Urology*, **8**: 163-173.
- Temamoğulları, K.F., Aral, F., Demirkol, R., (2006). Erkek farelerde ari sütünün uzun süreli uygulanmasının bazı spermatolojik özellikler üzerine etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **20(5)**: 341-344.
- Thomas, M.J. (1995). The Role of Free Radicals and Antioxidants: How do we know that they are working? *Critical Rew. Food Sci. And Nutrit.* **35(1-2)**: 21-39.
- Tisher C.C. (1989). Urolithiasis. Plenum Press. New York, USA.
- Tiselius, H-G., Ackermann, D., Alken, P., Buck, C., Conort, P., Gallucci, M., Knoll, T. (2006). Ürolitiazis Kılavuzları. European Association of Urology.
- Topal, U. (2009). Taş Hastalarında Böbreğe ESWL Uygulanmasının Oksidatif Stres İndeksine Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa.
- Tsujihata, M. (2008). Mechanism of calcium oxalate renal stone formation and renal tubular cell injury. *International Journal of Urology*, **15**: 115-120.
- Vitek, J., Slomiany, L. (1984). Testosteronein royal jelly, *Experientia*, **40**: 104-106.

- Wats R.W.E. (1998). Aetiological factors in stone formation, In Davison A.M. ed "Oxford Textbook of Clinical Nephrology". Oxford University Press, Oxford, 1319-1341.
- Weaver, N., Law, J.H. (1960). Heterogeneity of fatty acids from royal jelly. *Nature.*, **188**: 938-939.
- Yasui, T., Fujita, K., Sato, M., Sugimoto, M., Iguchi, M., Nomura, S., Kohri, K. (1999). The effect of takusha, a kampo medicine, on renal stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. *Urol Res.*, **27**: 194-199.
- Yasui, T., Sato, M., Fujita, K., Tozawa, K., Nomura, S., Kohri, K. (2001). Effect of citrate on renal Stone formation and osteopontin expression in a rat urolithiasis model. *Urol Res*, **29**: 50-56.
- Yatsunami, K., Echigo, T. (1985). Antibacterial Action of Royal Jelly. *Bulletin of the Faculty of Agriculture*, **25**: 13-22.
- Yıldız, L., Umudum, Z. (2000). The effect of royal jelly on serum cholesterol and triglyceride levels. *T Klin Med. Sci.* **20**: 261-263.
- Yıldırım, S., Karadeniz, A., Karakoç, A., Yıldırım, A., Kalkan, Y., Şimşek, N. (2012). Effects of royal jelly on liver paraoxonase activity in rats treated with cisplatin. *Turk J Med Sci*, **42 (3)**: 367-375.
- Young, I.S., Woodside, J.W. (2001). Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, **54**: 176–186.
- Yumru, M., Savas, H.A., Kalenderoglu, A., Bulut, M., Celik, H., Erel, O. (2009). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **33(6)**: 1070-1074.
- Yunusoğlu, S. (2011). Deneysel Sıçan Hiperokzalüri Modelinde Kuersetin ve Resveratrolün Koruyucu Etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Isparta

6.1. İnternet Kaynakları

İnt.Kyn.1: http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Bienenwabe_mit_Eiern_und_Brut_5.jpg
25.05.2014

İnt. Kyn. 2: <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf> 12.03.2014

İnt. Kyn. 3: <http://www.rtso.ca/methemoglobin-causes-effects/> 14.03.2014

İnt. Kyn. 4: <http://en.wikipedia.org/wiki/Apitherapy> 25.05.2014

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Zeyneb ASLAN

Doğum Yeri ve Tarihi: Konya / 21.06.1989

Yabancı Dil: İngilizce

İletişim Bilgileri (E-posta Adresi): zeynebaslan@gmail.com

Eğitim Durumu:

Yüksek Lisans: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

(2012-halen)

Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi-Kimya Bölümü

(2008-2012) **Bölüm Birincisi**

Lise: Afyon Kocatepe Anadolu Lisesi

(2002-2006)

Yayınlar:

Aksoy, L., Kolay, E., Ağılönü, Y., Aslan, Z., Kargıoğlu, M. (2013). Free Radical Scavenging Activity, Total Phenolic Content, Total Antioxidant Status, and Total Oxidant Status of Endemic *Thermopsis turcica*, *Saudi Journal of Biological Science*, **20** : 235-239.

Antiinflammatory Effects of Royal Jelly on Ethylene Glycol Induced Renal Inflammation in Rats, *International Brazillian Journal of Urology*, (Accepted Date: 04/12/2014).

Araştırma Projeleri:

Ratlarda Etilen Glikol'ün İndüklediği Ürolitiazise Karşı Royal Jelly'nin Antiürolitiazik Etkilerinin Araştırılması, 13.FEN.BİL.30 Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu.

Sertifikalar ve Belgeler:

T.C. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yabancı Dil Zorunlu Hazırlık Başarı Belgesi (25.11.2008)

T.C. Afyon Kocatepe Üniversitesi Onur Belgesi (01.08.2012)

Kimyagerler Derneği-Gıda İşletmelerinde Sorumlu Yöneticilik Sertifikası (Aralık 2010)

Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu-Deney Hayvanları
Kullanım Sertifikası (Ocak 2014)

Ales Belgesi: 80,82 (Sayısal)

YDS Belgesi: 78,75 (İngilizce)

