

Askorbik Asit ve Alfa-Tokoferol'ün Karbon Tetraklorürle Oluşturulmuş Akut Karaciğer Toksisitesi Modelinde Karaciğeri Koruyucu Etkisi

İrfan Bayram*, Hanefi Özbek**, Serdar Uğraş*, İlyas Tuncer***, Deniz Reçber*

Özet:

Amaç: Sıçanlarda, karbon tetraklorürle (CCl₄) oluşturulan akut karaciğer hasarında, askorbik asit (C vit) ve alfa-tokoferolün (E vit) karaciğeri koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Her birinde altı sıçan olacak şekilde, 1) serum fizyolojik (SF, 0.2 ml), 2) zeytin yağı (ZY, 0.8 ml/kg), 3) CCl₄:zeytin yağı (1:7, 0.8 ml/kg), 4) CCl₄ (0.8 ml/kg)+C vitamini (140 mg/kg) ve 5) CCl₄ (0.8 ml/kg)+E vitamini (60 mg/kg) grupları oluşturuldu. Sıçanların vücut ağırlıkları günlük olarak ölçülüp kaydedildi. Çalışmanın sonunda sıçanlardan intrakardiyak yolla kan alındı ve karaciğerleri çıkarıldı. Kanda aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) ve indirekt bilirubin seviyelerine bakıldı. Karaciğerler ise histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: CCl₄ grubuna ait karaciğerlerdeki hepatositlerde belirgin derecede balon dejenerasyonu, tek hücre nekrozu, mitoz, sentrilobüler nekroz, köprüleşme nekrozu, serum AST ve ALT seviyelerinde anlamlı derecede yükselme gibi akut karaciğer hasarını gösteren histopatolojik ve biyokimyasal bulgular saptandı. C ve E vitamini gruplarında ise akut karaciğer hasarını gösteren histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin CCl₄ grubuna göre anlamlı bir şekilde daha az olduğu tespit edildi. Vücut ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Serum transaminaz enzim seviyeleri ve histopatolojik bulgular, C ve E vitaminin CCl₄'e bağlı karaciğer hasarını anlamlı derecede azalttığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Karbon tetraklorür, askorbik asit, alfa tokoferol, organ toksisitesi

Yüksek konsantrasyondaki oksijenin, hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar üzerinde şiddetli hasara ve hatta ölüme sebep olduğu bilinmektedir. 1950'lerin başında Gilbert, serbest oksijen radikallerinin birçok patolojik durumun etkeni olduğunu göstermiştir (1). Serbest radikaller aerobik hücre metabolizmasının bir ürünü olarak sürekli üretilmektedir. Serbest radikaller antioksidan savunma mekanizmaları ile dengede tutulurlar ve normal şartlar altında organizma kendisini antioksidan mekanizmalarla korumaktadır. Günümüzde yaşlanma, inflamasyon, karsinogenezis, ilaç etkisi ve ilaç toksisitesi gibi

birçok patolojik durum serbest radikaller ile açıklanmaktadır (2-3). Karaciğerde hasar oluşturan maddelerden biri olan CCl₄, serbest radikalleri açığa çıkararak etkisini gösterir. Bu serbest radikaller lipid peroksidasyonu oluşturur ve bunu izleyerek oluşan toksik lipid peroksidasyon ürünleriyle membran hasarı ortaya çıkar (4,5). Membran hasarı engellenemez ise hücre ölümü gerçekleşir (6).

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (3,7). Serbest radikal miktarı endojen sellüler çöpü sisteminin kapasitesini aşarsa, önemli hücrel hasar meydana gelebilir ve bu hasarı engelleyici bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir (5,8). Alfa tokoferol (vitamin E) lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, oksidatif stresi inhibe etmektedir (5,6). Vitamin E'nin yüksek dozlarda oral yolla profilaktik amaçla verilmesinin, kronik olarak CCl₄ uygulanmasıyla oluşan hasardan karaciğeri koruduğu bildirilmiştir (9). Vitamin C güçlü bir redükleyici ajan ve antioksidandır (10).

Bu çalışmada serbest oksijen radikallerinin eksojen bir kaynağı olan CCl₄ ile oluşturulmuş

XVI. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (29-31 Mayıs 2003, Hilton Otel, Konya) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, VAN

* Patoloji AD

**Farmakoloji AD

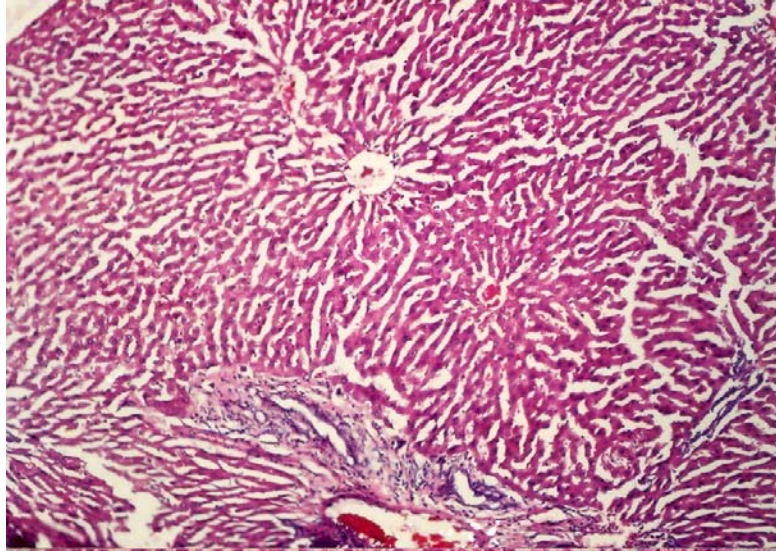
***Gastroenteroloji BD

Yazışma Adresi: İrfan BAYRAM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

Maraş Caddesi Araştırma Hastanesi

65300 / VAN



Resim 1: Serum fizyolojik ve zeytin yağı grubuna ait karaciğerde düzenli görünüm izlenmektedir (Hematoksilen-eozin, orijinal büyütme, X25).

akut karaciğer hasarında, birer antioksidan olan C ve E vitaminlerinin akut karaciğer toksisitesi üzerindeki koruyucu etkilerini hayvan modeli üzerinde araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları: Çalışmada 16-20 haftalık, 180-250 gr ağırlıkta ve her iki cinsiyetten eşit sayıda olacak şekilde rasgele seçilmiş 30 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritmi uygulanan, 22 ± 2 °C sıcaklık ve % 50-60 nem oranı bulunan özel odalarda barındırılıp şehir şebeke suyu ve Van Yem Sanayii'nin ürettiği standart pelet rat yemi ile beslendiler. Çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18.09.2002 tarih, 2002/03-01 sayılı kararı doğrultusunda Neuroscience Araştırma Birimi Laboratuvarları'nda gerçekleştirildi.

Kimyasallar: Carbon tetrachloride (CCl₄): Merck KgaA, 64271

Darmstadt-Germany, E vitamini (Evigen®): Aksu Farma, C vitamini (Redokson®): Roche firmalarından sağlandı.

Deney Grupları: Çalışmada her biri altışar sıçandan oluşan beş çalışma grubu oluşturuldu: I. gruba (serum fizyolojik grubu) 0.2 ml, ip (intra peritoneal) yolla serum fizyolojik (SF), II. gruba (zeytin yağı grubu) 0.8 ml/kg, ip yolla zeytin yağı, III. gruba (CCl₄ grubu) 0.8 ml/kg, ip yolla CCl₄:zeytin yağı karışımı (1:1 hacimde), IV. gruba (vitamin C grubu): 140 mg/kg, ip yolla vitamin C ve 0.8 ml/kg, ip yolla CCl₄: zeytin yağı (1:1 hacimde) ve V. gruba (vitamin E grubu) 60 mg/kg, im (intra muscular) yolla E vitamini ve 0.8 ml/kg, ip yolla CCl₄: zeytin yağı (1:1

hacimde) karışımı çalışma süresince (yedi gün) uygulandı. E vitamini ve C vitamini enjeksiyonları karnın sol alt kadranına CCl₄: zeytin yağı karışımı karnın sağ alt kadranına yapıldı. C ve E vitamini dozları Meier-Bratschi ve arkadaşlarının çalışması referans alınarak belirlendi (11).

Vücut Ağırlığı Takibi: Sıçanlar, çalışma süresince iki hane hassas ölçekbilen tartı cihazı ile her gün saat 08.⁰⁰-09.⁰⁰ arasında tartılarak sonuçlar kaydedildi. Sıçanlardaki ağırlık değişimleri aşağıdaki formül kullanılarak standardize edildi:

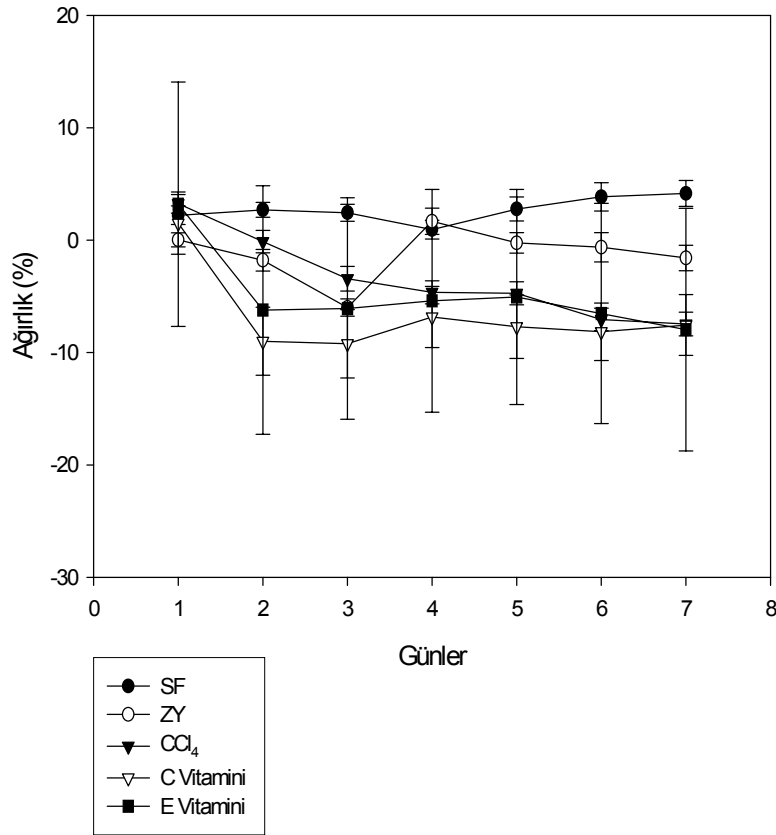
Ağırlık değişim oranı = $(\text{ağırlık}_n - \text{ağırlık}_1) \times 100 / (\text{ağırlık}_1)$

Ağırlık_n : birinci günden sonraki günlerin ağırlık ölçümleri.

Ağırlık₁: birinci gün ölçülen ağırlık.

Biyokimyasal İnceleme: Çalışmanın sonunda (sekizinci günün sabahı) sıçanlardan hafif eter anestezisi altında intrakardiyak girişimle yaklaşık 2 ml kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve serum alanin amino transferaz (ALT), serum aspartat amino transferaz (AST) ve indirekt bilirubin konsantrasyonları Roche Modular Autoanalyzer cihazında ölçüldü.

Histopatolojik İnceleme: Derin eter anestezisi ile sakrifiye edilen sıçanların karaciğerleri çıkarılarak % 10'luk tamponlu formalin çözeltisi içerisinde üç gün süreyle fikse edildi. Daha sonra parafin bloklara gömülen karaciğerlerden 4 µm kalınlığında kesitler alınıp Hematoksilen-eosin ile boyandı. Preparatların tümü iki ayrı patolog tarafından ve birbirinden habersiz olarak histopatolojik yönden



Grafik 1. Çalışma gruplarının günlük vücut ağırlığı değişimi (%) (ortalama $\pm$ standart hata).
SF: Serum fizyolojik ZY: Zeytin yağı

değerlendirildi. Her 10 büyük büyütme alanında balon dejenerasyonu gösteren hepatositler, mitoz ve asidofilik cisimler sayılarak kaydedildi ve sentrilobüler nekroz ile köprüleşme nekrozu olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel Analiz: Çalışma gruplarına ait veriler ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi ve veriler tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ile değerlendirildi. Anlamlı çıkan gruplar arasında post-hoc Tukey HSD testi (Tukey's honestly significant difference tests) kullanıldı (12).

Bulgular

Vücut Ağırlık Takibi Bulguları: Çalışma gruplarına ait vücut ağırlığı değişimleri Grafik 1'de verilmiştir.

Biyokimya Sonuçları: Biyokimya sonuçları ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 1'de verilmiştir.

Histopatolojik Değerlendirme: Serum fizyolojik ve zeytin yağı gruplarında normal histolojik özelliklerde karaciğer dokusu izlendi (Resim 1). CCl₄ kontrol grubunda, daha çok sentrilobüler

bölgedeki hepatositlerde olmak üzere belirgin derecede balon dejenerasyonu, sık asidofilik dejenerasyon (tek hücre nekrozu), seyrek köprüleşme nekrozları ve mitoz gözlemlendi (Resim 2). Vitamin C ve Vitamin E gruplarındaki balon dejenerasyonunun CCl₄ kontrol grubuna göre belirgin derecede az olduğu, mitoz ve asidofilik dejenerasyonun seyrek olduğu, köprüleşme nekrozunun bulunmadığı gözlemlendi (Resim 3,4). Balon dejenerasyonunun, SF, ZY, Vitamin C ve Vitamin E gruplarıyla CCl₄ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu (balon dejenerasyonu CCl₄ grubunda çok sıkı) dikkati çekti.

Tek hücre nekrozu açısından, CCl₄ ve Vitamin C gruplarıyla SF ve ZY grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen Vitamin E, SF ve ZY grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Mitoz sayısı açısından, CCl₄, SF, ZY, Vitamin C ve Vitamin E grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Histopatolojik değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo I: Çalışma gruplarının biyokimya analizi sonuçları.

Gruplar	İndirekt Bilirubin (mg/dL)	AST (serum U/L)	ALT (serum U/L)
SF	0.016±0.002	137.33±004.10	35.33±002.34
*ZY	0.035±0.008	127.83±016.90	46.83±003.38
CCl ₄	^a 0.17±0.012	^a 1169.00±206.68	^a 988.33±179.83
C vitamini	^a 0.14±0.003	^b 592.33±053.05	^c 325.50±030.73
E vitamini	^{ac} 0.12±0.017	^b 21.50±166.81	^b 320.50±128.97
<i>F-değeri</i>	50.869	11.485	13.933
<i>p-değeri</i>	0.000	0.000	0.000

*ZY: Zeytin yağı

Post-hoc Tukey's HSD testi sonuçları:

a: p<0.001 (Serum fizyolojik veya zeytin yağı kontrol grupları ile karşılaştırma). **b:** p<0.05 (CCl₄ grubu ile karşılaştırma). **c:** p<0.01 (CCl₄ grubu ile karşılaştırma). **d:** p<0.001 (CCl₄ grubu ile karşılaştırma).

Tartışma

Karaciğerin çeşitli nedenlere bağlı hasarının değişik formları, oksidatif stres ve bunu takiben oluşan serbest radikallerle oluşmaktadır (4,13,14). Toksik oksi ve hidroksi radikallerin, lipid peroksidasyonu veya diğer yollarla hepatositlerin hücre membranlarını hasara uğrattığı (5,8,14,15), serbest radikallerin hem in vivo hem de in vitro ortamlarda protein, lipid ve karbonhidratları, ayrıca DNA'yı bozduğu gösterilmiştir (4,8,14,15). Serbest radikal miktarı, endojen sellüler çöpçü sistemin kapasitesini aştığında, önemli hücresel hasar meydana geldiği bildirilmiştir (5,8).

Deney hayvanlarında karaciğer hasarı oluşturmak için eksperimental çalışmalarda en sık kullanılan maddelerden birisi olan CCl₄'ün hepatotoksik etkisi, kısa yaşam süreli reaktif ara ürünlerinin metabolik aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Buna göre CCl₄ ile oluşan hücre hasarı lipid peroksidasyonundaki artışa bağlıdır. CCl₄'e bağlı olarak gelişen karaciğer hasarında; redüktif dehalojenasyon, radikallerde kovalent bağlanma, özellikle apolipoproteinlerde olmak üzere protein sentezinde inhibisyon, yağ birikimi, kalsiyum sekestrasyonunda kayıp, apoptosiz ve fibrozis gerçekleşir. Daha ciddi hasarlar, CCl₄'ün bioaktivasyonu sonrası oluşan, indüklenmiş sitokrom P450 oksijenaz sistemiyle meydana gelir. İndüksiyon ne kadar güçlü olursa hasar o kadar fazla olur. Radikaller bu olayda ana rolü

Tablo II: Çalışma gruplarına ait karaciğerlerdeki hepatositlerde, balon dejenerasyonu, tek hücre nekrozu ve mitoz sayıları

Gruplar	Balon dejenerasyonu sayısı (adet)	Tek hücre nekrozu sayısı (adet)	Mitoz sayısı (adet)
SF	0.50±0.22	0.016±0.016	0.166±0.160
*ZY	0.33±0.21	0.033±0.021	0.066±0.049
CCl ₄	^c 37.55±6.43	^b 2.13±0.570	0.066±0.033
C vitamini	^d 4.86±1.65	^a 1.75±0.510	0.233±0.140
E vitamini	^d 0.87±0.57	0.55±0.390	0.225±0.130
<i>F-değeri</i>	26.538	6.730	0.486
<i>p-değerleri</i>	0.000	0.001	0.746

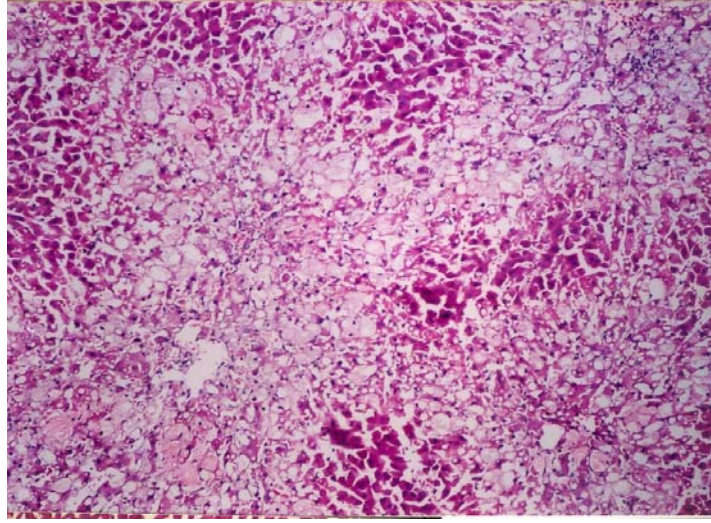
*ZY: Zeytin yağı

Post-hoc Tukey's HSD testi sonuçları:

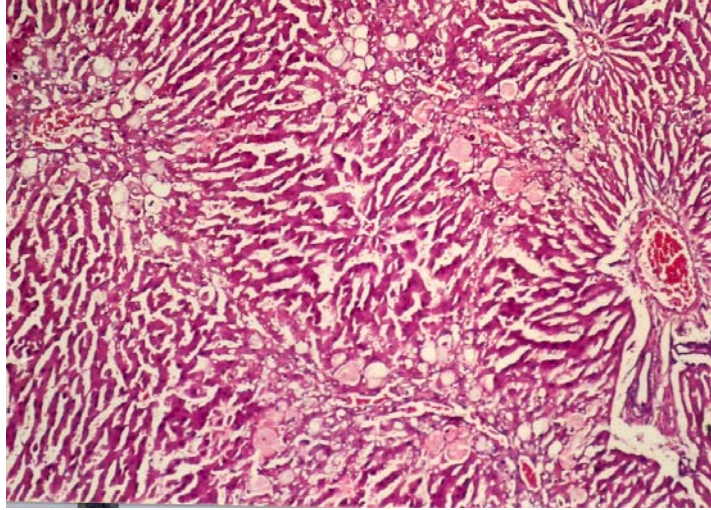
a: p<0.05 (Serum fizyolojik ve zeytin yağı grupları ile karşılaştırma). **b:** p<0.01 (Serum fizyolojik ve zeytin yağı grupları ile karşılaştırma). **c:** p<0.001 (Serum fizyolojik ve zeytin yağı grupları ile karşılaştırma). **d:** p<0.001 (İlgili grubun CCl₄ grubuyla karşılaştırma).

oynamaktadırlar (16). CCl₄ aynı zamanda sentrilobüler konfluent nekroza da sebep olmaktadır (17-19). Bruckner ve arkadaşları, CCl₄ verilen ratlarda sentrilobüler hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, buzlu cam görüntüsü, nükleuslarda pleomorfizm, sentrilobüler alanlarda genişleme ve seyrek olarak nekrotik hücreler gözlemlenmiştir (20).

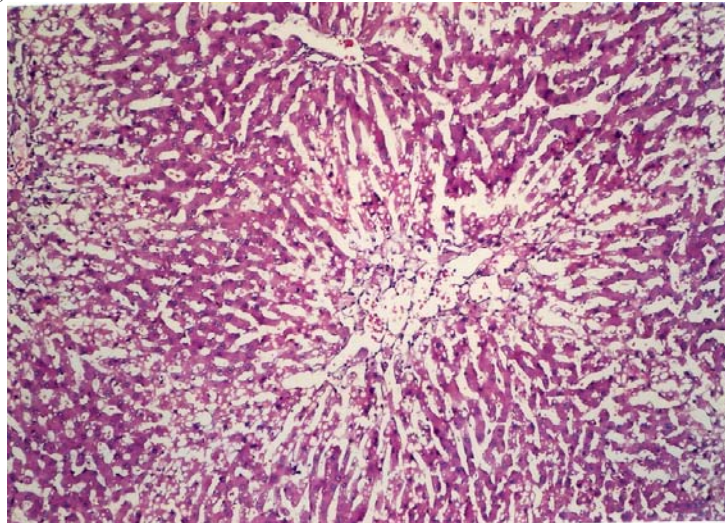
Vitamin E lipofilik özelliği nedeniyle membran moleküllerine bağlanarak membran yüzeyine yerleşmekte ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir (21). Vitamin E'nin nükleer faktör kappa B bağlanmasını arttırmak suretiyle, nükleer faktör kappa B artışıyla ilişkili olan serbest radikal oluşumunun meydana getirdiği akut karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir (22). Oral vitamin E'nin yüksek dozlarının profilaktik olarak besinlerle verilmesinin, kronik CCl₄ uygulanmasıyla oluşan karaciğer hasarından ratları koruduğu da gösterilmiştir (23). Yao ve ark (10). CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulan hayvanların serum aminotransferaz düzeylerinin, CCl₄ kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Vitamin E ile tedavi edilen hayvanlarda on kat daha az bulunduğunu bildirmişlerdir. C vitamini ise, organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar (24). Suda çözünen zincir kırıcı antioksidan olan C vitamini, süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. Vitamin C'nin oksidasyonu ile doğrudan hidrojen peroksid de meydana gelebilir (25). Hem hücre içinde hem de



Resim 2: CC14 grubuna ait karaciğerde, çok sayıda balon dejenerasyonu izlenmektedir (Hematoksilen-eozin, orijinal büyütme, X25)



Resim 3: Vitamin C grubuna ait karaciğerde, seyrek balon dejenerasyonu izlenmektedir (Hematoksilen-eozin, orijinal büyütme, X25)



Resim 4: Vitamin E grubuna ait karaciğerde, balon dejenerasyonu seyrek olarak izlenmektedir. (Hematoksilen-eozin, orijinal büyütme, X25)

plazmada önemli bir antioksidan olan askorbik asidin en önemli etkisi, tokoferroksil radikalının tekrar α -tokoferol haline çevrilmesidir. C vitamininin yüksek konsantrasyonları, bu mekanizma ile lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterir. Kronik inflamatuvar hastalıklar ve lipid peroksidasyonunun arttığı durumlarda askorbik asit seviyeleri düşer. Sigara içimi, koroner arter hastalığı ve kanser durumlarında, hastaların plazma vitamin C seviyesinin normalden daha düşük olduğu kaydedilmiştir (2).

Bu çalışmada, gruplar arasında ağırlık değişimi yönünden anlamlı bir fark gözlenmezken biyokimyasal ve histopatolojik olarak anlamlı değişiklikler dikkati çekti. Serum fizyolojik-zeytin yağı grubunda izlenmeyen histopatolojik değişikliklerden balon dejenerasyon ve sentrilobüler nekrozun CCl_4 grubunda belirgin olarak gözlemlendiği, asidofilik dejenerasyon, köprüleşme nekrozu ve mitozun seyrek olarak gözlemlendiği, C ve E vitamini gruplarında ise çok seyrek olarak balon dejenerasyon, asidofilik dejenerasyon ve mitozun bulunduğu saptandı. Histopatolojik değişiklikler (özellikle balon dejenerasyon) açısından C vitamini, E vitamini ve SF-ZY grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, ancak bu üç gruba CCl_4 grubu arasında anlamlı farklılık olduğu tesbit edildi. Ayrıca biyokimyasal olarak serum AST ve ALT seviyelerinin, CCl_4 grubuyla karşılaştırıldığında, diğer dört grupta anlamlı olarak düşük olduğu, indirekt bilirubin değerleri açısından, CCl_4 , Vitamin C ve Vitamin E gruplarıyla serum fizyolojik-zeytin yağı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu (indirek bilirubinin bu üç grupta serum fizyolojik-zeytin yağı grubundakine göre daha yüksek olduğu), ayrıca Vitamin E ile CCl_4 grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark (indirek bilirubinin Vitamin E grubunda daha düşük seviyede) olduğu belirlendi. Bunlara bağlı olarak C ve E vitaminlerinin hepatoprotektif etkilerinin bulunduğu, bu etki Vitamin E grubunda daha belirgin gözükmesine rağmen istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptandı. C vitamini ve E vitamini gruplarına ait serum ALT, AST, ve indirekt bilirubin değerleri ile histopatolojik değişiklikler göz önüne alındığında

C vitamini ve E vitamininin CCl_4 'e bağlı karaciğer toksisitesine karşı karaciğeri koruyucu etkiye sahip oldukları, C vitamini ve E vitamininin karaciğer üzerindeki koruyucu etkilerinin antioksidan özelliklerinden ileri gelebileceği söylenebilir (3,4,5,10,21-24).

Bizim bulgularımız, vitamin E'nin ve vitamin C'nin, lipid peroksidasyonu meydana gelebilecek hasarlardan, karaciğeri çok başarılı

bir biçimde koruduğunu düşündürmektedir. Vitamin E ve vitamin C'nin bu etkisinden birçok durumda faydalanılabilir. Örneğin, karaciğer transplantasyonlarında, donörün karaciğerini nakledinceye kadar, karaciğerin içine konduğu solüsyonlara vitamin E eklenerek, karaciğerin canlı kalma süresi uzatılabilir ve karaciğerin korunması sağlanabilir.

Kanser ve infeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilaç karaciğerdeki toksik etkileri nedeniyle kısıtlı bir şekilde kullanılmaktadırlar. Karaciğerde hasar oluşturabilecek bu ilaçlar verilmeden önce veya ilaçlarla beraber Vitamin C ve Vitamin E verilebilir.

Bu ilaçlarla beraber Vitamin E ve Vitamin C uygulanması, hepatosit hasarını engelleyerek ilaçların terapötik seviyelerini de artıracaktır. Üstelik Vitamin E ucuz, ayrıca karaciğeri hedef organ olarak seçen ve kolay elde edilen bir maddedir.

Hepatoprotective Effect Of Ascorbic Acid And Alpha Tocopherol In Carbon Tetrachloride Induced Acute Hepatotoxicity

Abstract:

Aim: Hepatoprotective activity of Ascorbic acid and Alpha tocopherol was studied using carbon tetrachloride induced liver injury model in rats.

Method: Group I received isotonic saline solution 0.2 ml, group II received olive oil (0.8 ml/kg), group III received CCl_4 :olive oil (1:7) 0.8 mL/kg, group IV received CCl_4 (0.8 ml/kg) Vitamin C (140 mg/kg) and group V received CCl_4 (0.8 ml/kg) + Vitamin E 60 mg/kg. Body weights of the rats were measured daily.

Results: At the end of the treatment, blood samples were collected and the serum was used for the assay of marker enzymes, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and indirect bilirubin. The livers of the animals histopathologically studied. The acute hepatotoxicity produced by carbon tetrachloride administration was found to be inhibited by Ascorbic acid and Alpha tocopherol with evidence of decreased levels of serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and bilirubin. Histopathological findings also suggest that Ascorbic acid and Alpha tocopherol prevents the development of acute liver damage. The changes in body weights supported these biochemical and histopathological findings.

Conclusion: The results of this study clearly indicate that Ascorbic acid and Alpha tocopherol has a potent hepatoprotective action against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats.

Key words: Carbon tetrachloride, ascorbic acid, alpha tocopherol, organ toxicity

Kaynaklar

1. Saltman P: Oxidative stress: A radical view. *Seminars in Hematology* 26(4):249-256, 1989.
2. Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Konya: Mimoza Yayınları, 1995.
3. Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek ON: Serbest radikaller. *Sendrom* 10(3): 85-94, 1998.
4. Brattin WJ, Glende EA, Recknagel RO: Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Free Rad Biol Med* 1: 27-28, 1985.
5. Slater TF: Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem-J* 222:1-15, 1984.
6. Yao T, Esposti SD, Huang L: Inhibition of carbon tetrachloride-induced liver injury by liposomes containing vitamin E. *Am J Physiol* 267: 476-484, 1994.
7. Thomas MJ: The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working. *Crit Rev Food Sci Nutr* 35(182):21-39, 1995.
8. Hooper C: Free radicals: research on biochemical bad boys comes of age. *J Natl Inst Health Res* 1:101-106, 1989.
9. Parola M, Leonarduzzi G, Biasi F: Vitamin E dietary supplementation protects against carbon tetrachloride-induced chronic liver damage and cirrhosis. *Hepatology* Baltimore 16:1014-1021, 1992.
10. Sinclair AJ, Barnet AH, Lunec J: Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med* 43:334-344, 1990.
11. Meier-Bratschi A, Lutz WK, Schlatter C: Methylation of liver DNA of rat and mouse by N-nitrosodimethylamine formed in vivo from dimethylamine and nitrite. *Food Chem Toxicol* 21(3):285-289, 1983.
12. Hayran M, Özdemir O: Bilgisayar İstatistik ve Tıp. Medikomat, Ankara, 1995.
13. Bacon BR, Tavill AS, Brittenham GM: Hepatic lipid peroxidation in vivo in rats with chronic iron overload. *J Clin Invest* 71:429-439, 1983.
14. Comporti M: Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab Invest* 53:599-623, 1985.
15. Halliwell B, Gutteridge J: Oxygen toxicity oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 219:1-14, 1984.
16. Boll M, Weber LWD, Becker E, Stampfl A: Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z Naturforsch* 56c:649-659, 2001.
17. Peters RL, Edmondson HA, Mikkelsen WP: Tetracycline-induced fatty liver in non-pregnant patients. *Am J Surg* 113:622-632, 1967.
18. Starko KM, Mullick FG: Hepatic and cerebral pathology finding in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relationship between salicylate and Reye's sendrom. *Lancet* 1:326-328, 1983.
19. Zimmerman HJ, Ishak KG: Valproate-induced hepatic injury. Analysis of 23 fatal cases. *Hepatology* 2:591-597, 1982.
20. Bruckner JV, Mackenzie WF, Muralidhara S: Oral toxicity of carbon tetrachloride: acute, subacute, and subchronic studies in rats. *Fundam Appl Toxicol* 6:16-34, 1986.
21. Gomez-Fernandez JC, Villalain J, Aranda FJ: Localization of a-tocopherol in membranes, *Ann N Y Acad Sci* 570:109-120, 1989.
22. Liu SL, Esposti SD, Yao T: Vitamin E therapy of acute CCl₄-induced hepatic injury in mice is associated with inhibition of nuclear factor kappa B binding. *Hepatology* 22:1474-1481, 1995.
23. Urano S, Matsuo M: Membrane-stabilizing effect of vitamin E. *Ann N Y Acad Sci* 570:7-22, 1989.
24. Menteş G: Harper'in Biyokimyası. İstanbul, Barış Kitabevi, 1993.
25. Niki E: Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids* 44(5):227-253, 1987.