

**AKRİLAMİD NEDENLİ PERİFERİK KAN VE KEMİK
İLİĞİ TOKSİSİTESİNDE KARVAKROL'UN
MUHTEMEL KORUYUCU ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

İlham MAMMADOV
Eczacılık Biyokimya Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Fatma GÜR

Yüksek Lisans Tezi-2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**AKRİLAMİD NEDENLİ PERİFERİK KAN VE KEMİK
İLİĞİ TOKSİSİTESİNDE KARVAKROL'UN MUHTEMEL
KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ilham Mammadov

**Eczacılık Biyokimya Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fatma GÜR**

**ERZURUM
2023**



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı

**AKRİLAMİD NEDENLİ PERİFERİK KAN VE KEMİK İLİĞİ
TOKSİSİTESİNDE KARVAKROL'UN MUHTEMEL KORUYUCU
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ilham Mammadov

Tez Savunma Tarihi : 13.09.2023

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Fatma GÜR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Mine GÜLABOĞLU (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ahmet Gökhan Ağgöl
(Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM- 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Akrlamid ve Toksisitesi	5
2.1.1. Akrlamid'in Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	5
2.1.2 Akrlamid Oluşum Mekanizması.....	6
2.1.2.1. Maillard Reaksiyonu ve Akrlamid Oluşumu	6
2.1.2.2. Strecker Degradasyonu ve Akrlamid ile Sonuçlanan Reaksiyonlar	8
2.1.2.3. Karbonhidratlar ve amino asitler arasındaki etkileşimler:	10
2.1.2.4. Amino Asitlerin Katkısı.....	11
2.1.2.5 Isıyla İlişkili Akrlamid Oluşumu	12
2.1.3. Akrlamid Kaynakları: Gıdalar ve İşleme Yöntemleri	13
2.1.3.1. Patates ve Patates Ürünleri	13
2.1.3.2. Tahıllar ve Tahıl Ürünleri	14
2.1.3.3. Kahve, Kahve Yan Ürünleri ve Kızartılmış Gıdalar.....	14
2.1.3.4. Gıda Endüstrisinde Akrlamid Kontrolü.....	15
2.1.4 Akrlamid ile Maruziyetin Sağlık Üzerindeki Etkileri	15
2.1.4.1. Kanserojenlik Potansiyeli	15

2.1.4.4. Kan Toksisitesi	16
2.1.4.5. Kemik İliği Toksisitesi.....	17
2.2. Karvakrol: Tanım, Kaynaklar ve Özellikleri	17
2.2.1.Karvakrolün Kimyasal Tanımı	17
2.2.2. Bitkisel Kaynakları	18
2.2.3. Karvakrolün Biyosentezi ve Metabolizması.....	20
2.2.3.1. Bitkilerde Karvakrol Üretimi ve Metabolik Yolları	20
2.2.3.2. Karvakrolün Hücrel Hedefleri ve İnterkonversiyonları	21
2.2.5. Karvakrolün Potansiyel Koruyucu Etkileri.....	22
2.2.5.1. İnsanlarda Toksikolojik Bulgular ve Güvenlik Değerlendirmeleri	23
2.2.5.2. Hayvan Deneyleri ve Toksikolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	23
2.2.6. Farmakolojik Kullanım Alanları.....	24
3. MATERYAL VE METOT.....	26
3.1. Kullanılan cihazlar.....	26
3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler	27
3.3 Deney Hayvanları	27
3.4. Deney Grupları	27
4. BULGULAR.....	31
4.1. Deney Gruplarında Kan ve Kemik İliği Seviyeleri	31
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	59
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	59
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	60

EK-3. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU	62
---	-----------

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Bu tezin gerçekleştirilmesinde, değerli bilgi ve katkıları ile çalışmaları yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Fatma GÜR’e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında bana büyük yardımlarda bulunan Doç. Dr. Zerrin KUTLU, Dr. Öğr. Üyesi Arzu Gezer, deneysel aşamada kemik iliklerinin alınmasında katkı sağlayan Doç.Dr. Bahri Gür’e, desteklerinden dolayı Prof. Dr. Mine Gülaboğlu’na, **TYL-2023-11593 BAP** proje kodu ile bu çalışmayı destekleyen Atatürk Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ve bana daima destek olan yüksek lisans dönemindeki arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler ederim. Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak hep yanımda olan aileme sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunuyorum.

Ilham Mammadov

ÖZET

Akrilamid Nedenli Periferik Kan ve Kemik İliği Toksisitesinde Karvakrol'un Muhtemel Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Akrilamid (AC), yüksek sıcaklıklarda işlenen gıdalarda oluşan ve kanserojen etkileri olan bir bileşiktir. Bu tür sağlık riskleri göz önünde bulundurulduğunda, AC maruziyetinin ve toksisitesinin azaltılması veya önlenmesine yönelik çalışmalar büyük önem taşır. Bu bağlamda, bitkisel kaynaklarda bulunan ve bir monoterpenoid fenol bileşiği olan karvakrolun (KAR), AC nedenli toksisiteye karşı potansiyel koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma için Sprague Dawley türünden toplamda 30 adet erkek rat kullanıldı ve bu ratlar 5 farklı gruba ayrıldı (her bir grupta n=6). Kontrol grubuna serum fizyolojik verildi. KAR grubuna 100 mg/kg intraperitoneal karvakrol 21 gün boyunca uygulandı. AC grubuna ise 25 mg/kg oral enjeksiyonlar uygulandı. Kalan iki gruba düşük ve yüksek doz KAR ile AC kombinasyonları verildi. Deneyin sonunda ratlardan periferik kan ve kemik iliği alınarak analizler gerçekleştirildi.

Bulgular: Bu çalışmada, AC'nin hematopoietik sisteme ek olarak Hb ve Hct toksisitesine karşı KAR'ın muhtemel koruyucu etkileri belirlendi. Ratlardan kemik iliği ve periferik kan dokusu alınarak yapılan biyokimyasal analizler ve istatistiki değerlendirmelerde eritrosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit ve kemik iliği değerlerinde AC kaynaklı toksik etki gözlemlendi. AC kaynaklı toksik etkilerin KAR'ın koruyucu etkileri değerlendirildiğine hematolojik parametrelerde AC toksisitesinin önlenmediği ve değerlerin kontrole yakın olduğu ancak her iki doz KAR uygulamasının kemik iliği toksisitesini önleyemediği ortaya çıktı.

Sonuç: *In vivo* AC maruziyetinin rat kemik iliğinde ve hematolojik parametrelerde toksisiteye neden olduğunu göstermiştir. AC'nin reaktif bir organik bileşik olması sonucu amino asitlerin, peptitlerin ve proteinlerin nükleofilik saldırısında etkin rol oynaması ve AC oksidatif strese yol açan reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi AC kaynaklı hematotoksitenin altında yatan mekanizma olarak açıklanmıştır. AC'nin kemik iliği toksisitesini önlemede yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akrilamid, karvakrol, toksisite, antioksidan, *in vitro*, *in vivo*, rat

ABSTRACT

Investigation of Potential Protective Effects of Carvacrol in Acrylamide-Induced Peripheral Blood and Bone Marrow Toxicity

Aim: Acrylamide (AC) is a compound formed in foods processed at high temperatures and has carcinogenic effects. Considering such health risks, studies to reduce or prevent AC exposure and toxicity are of great importance. In this context, it was aimed to evaluate the potential protective effects of carvacrol (KAR), a monoterpenoid phenol compound found in plant sources, against AC-induced toxicity.

Material and method: A total of 30 Sprague Dawley rats were used for this study and these rats were divided into 5 different groups (n=6 in each group). The control group was given saline. KAR group received 100 mg/kg intraperitoneal carvacrol for 21 days. AC group received 25 mg/kg oral injections. The remaining two groups received low and high-dose KAR and AC combinations. At the end of the experiment, peripheral blood and bone marrow were collected from the rats and analyzed.

Results: In this study, possible protective effects of KAR against Hb and Hct toxicity of AC in addition to the haematopoietic system were determined. Biochemical analyses and statistical evaluations of bone marrow and peripheral blood tissues from rats showed AC-induced toxic effects on erythrocytes, platelets, haemoglobin, haematocrit and bone marrow values. When the protective effects of KAR on AC-induced toxic effects were evaluated, it was found that AC toxicity was prevented in haematological parameters and the values were close to the control, but both doses of KAR administration could not prevent bone marrow toxicity.

Conclusion: *In vivo* exposure to AC has been shown to cause toxicity in rat bone marrow and hematological parameters. As AC is a reactive organic compound, it plays an active role in the nucleophilic attack of amino acids, peptides, and proteins, and excessive production of reactive oxygen species leading to AC oxidative stress was explained as the underlying mechanism of AC-induced haematotoxicity. Further studies are needed to prevent bone marrow toxicity of AC.

Key Words: Acrylamide, carvacrol, toxicity, antioxidant, *in vitro*, *in vivo*, rat

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Akrilamid
ATADEM	: Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi
C₁₀H₁₄O	: Karvakrol
C₃H₂NO	: Akrilamid
CH₃-	: Metil grubu
CO₂	: Karbondioksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
FED	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
H⁺	: Hidrojen iyonu
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
i.p.	: İntraperitoneal
KAR	: Karvakrol
NaCl	: Sodyum Klorür
NFA	: İsveç Ulusal Gıda Komisyonu
PLT	: Trombosit
RBC	: Eritrosit
SF	: Serum fizyolojik
UV	: Ultraviyole
WBC	: Lökosit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Akrilamidin kimyasal yapısı	6
Şekil 2.2. Maillard reaksiyonu ve akrilamid oluşumu.....	9
Şekil 2.3. Karvakrolün kimyasal yapısı.....	18

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Tez Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar ve Modelleri	26
Tablo 3.2. Deney grupları	28
Tablo 4.1. Sadece AC verilen ratlarda AC'nin kan ve kemik iliği üzerine etki düzeyleri	31
Tablo 4.2. KAR'ın kontrol grubuna göre kan ve kemik iliği üzerine etki düzeyleri	32
Tablo 4.3. AC verilen ratlarda düşük doz KAR uygulamasının kan ve kemik iliği hasarını önleme düzeyi	33
Tablo 4.4. AC Verilen Ratlarda Yüksek Doz KAR Uygulamasının Kan ve Kemik İliği Hasarını Önleme Düzeyi.....	33

1. GİRİŞ

Akrilamid (AC), kimyasal bir bileşik olarak ilk kez 1893 yılında Alman kimyager Christian Moureau tarafından keşfedilmiştir (Becalski ve ark., 2002). Ticari anlamda daha sonraları, 1952-1954 yıllarında Almanya'da kimyasal endüstride kullanılmış, ancak gıda ve su kaynaklarındaki potansiyel etkileri 2002 yılında İsveç Gıda Komisyonu tarafından vurgulanmıştır (FDA, 2004). Bu bileşik, günlük yaşamımızda farklı ürünlerde monomerik ve polimerik formlarda bulunabilen, çok yönlü bir organik bileşik olarak kabul edilir. Monomerik akrilamidin sinir sistemi üzerinde toksik etkileri bulunmakla birlikte, laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, bu bileşiğin aynı zamanda hayvanlarda kanserojen etkilere neden olabileceği ve insanlar için de kanserojen bir madde olabileceği konusunda şüpheleri artırmıştır. Polimerik AC, gıdalara dışarıdan bulaştığında da zararlı etkiler gösterebilirken, monomerik forma kıyasla daha az zararlı olarak kabul edilmektedir (Dybing & Sanner, 2003)

Ayrıca, AC'in monomer formu laboratuvarlarda jel hazırlama ve elektroforez gibi protein ayırma tekniklerinde kullanılırken, poliakrilamid çeşitli endüstriyel uygulamalarda yer bulmuştur. Poliakrilamid, su arıtma işlemlerinde katkı maddesi, kâğıt üretiminde koyulaştırıcı madde olarak, organik kimyasalların üretiminde, maden cevheri ve ham yağ işlemlerinde kullanılmaktadır (Törnqvist ve ark., 2002).

AC'in yüksek sıcaklıkta (120°C) karbonhidrat ve aminoasit içeren gıdalarda oluştuğunu belirten İsveç Ulusal Gıda Komisyonu (NFA) ve Stockholm Üniversitesi'nin araştırmaları bulunmaktadır. Gıdalardaki akrilamid miktarı ve oluşumu, gıda türüne ve üretim yöntemine bağlı olarak farklılık gösterebilir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), akrilamid miktarının saptanması ve oluşumunu engellemek için yeni yöntemler geliştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Stadler ve ark., 2002).

Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü (IARC), yüksek sıcaklıklı pişirme işlemlerinde karbonhidratların ve aminoasitlerin reaksiyonu sonucu oluşan AC`in kanserojen olabileceğini belirtmiştir (Humans, 1994). Gıdalardaki AC miktarının gıda türü ve üretim yöntemlerine bağlı olarak değişebileceği uzmanlar tarafından ifade edilmiştir (Tareke ve ark., 2002). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gıdalardaki AC miktarı ve oluşumu konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ve yeni elde yöntemlerin geliştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Svensson ve ark., 2003).

Ayrıca, İsveç'te Hallandsas tüneli inşası sırasında işçilerin AC`e maruz kalmasıyla ilgili sağlık sorunları yaşandığı ve AC`in insan sağlığı için potansiyel bir tehdit oluşturabileceği düşünülmüştür. Özellikle yüksek nişasta içeren gıdaların kızartılması gibi durumlarda akrilamidin oluşabileceği ve halk sağlığı açısından risk teşkil edebileceği ifade edilmiştir (Tareke ve ark., 2002). AC`nin vücuda alımı ve etkileri üzerine yapılan çalışmalar, özellikle yüksek sıcaklıkta işlenmiş gıdaların tüketiminin, potansiyel olarak genotoksik ve nörotoksik etkilere yol açabileceğini göstermektedir (Tabeshpour ve ark., 2019). Bu nedenle patates cipsi, kızartmalar ve işlenmiş tahıllar gibi ürünlerin tüketimi sırasında AC oluşumunu minimize etmek, sağlık açısından önem arz etmektedir. Bu oluşumun temel nedeni, aminoasitler (özellikle asparajin) ile reaktif karbonil içeren indirgenmiş şekerler arasında gerçekleşen Maillard reaksiyonudur (Mottram, Wedzicha, & Dodson, 2002; Stadler ve ark., 2002). Maillard reaksiyonları sonucunda oluşan bazı bileşiklerin özellikle de AC`nin toksik, karsinojenik veya mutajenik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, AC gibi zararlı bileşiklerin oluşumuyla birlikte, gıdalarda kalite ve güvenlik açısından önemli sorunlar ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. (Delgado-Andrade, Rufián-Henares, & Morales, 2005). Ayrıca, AC`nin özellikle fetal gelişim ve beyin sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine dair endişeler bulunmaktadır (Hogervorst ve ark., 2022).

Tüm bu veriler göz önüne alındığında, AC'nin gıdalardaki oluşumu, toksik etkileri ve potansiyel sağlık riskleri hem bilimsel hem de gıda endüstrisi açısından önemli bir araştırma alanı olmasını gerektirmektedir. Yapılacak çalışmalar, AC'in sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacağı gibi AC oluşumunu kontrol etmek ve azaltmak için stratejiler geliştirmemize olanak sağlayacaktır.

Şifalı bitkiler yüzyıllardır çeşitli insan hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmış olup farmakolojik özellikleri uçucu yağların fiziksel-kimyasal özellikleri ile ilişkilidir Karvakrol, ana faydalı bileşeni temsil ettiği kekiğin karakteristik kokusuna sahip bir monoterpenoid fenoldür. KAR'ın birçok sentetik antioksidanlardan daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve lipozomal fosfolipidlerin peroksidasyonunu önlediği bilinmektedir (Cengiz, Yeşildağ, & Ayhancı, 2018). Ayrıca, kimyasal olarak 2-metil-5-(1-metiletil) fenol olarak bilinen KAR gibi fenolik monoterpenler ve bunun izomer timolü birçok uçucu yağın ortak bileşenleridir (De Vincenzi ve ark., 2004). KAR ($C_{10}H_{14}O$) uçucu yağlarda bulunan ana bileşiktir ve Origanum ve Thymus cinslerini içeren Lamiaceae familyasından çok sayıda aromatik bitki tarafından üretilir (Can Baser, 2008).

KAR antifungal, antimikrobiyal, antimutajenik ve antitümör etkileri, doğal gıda koruyucu ve yaşlanmayı geciktirici özellikleri olan uçucu monoterpen Bileşiktir (Barreto Da Silva Ve Ark., 2020; Cengiz, Yeşildağ, & Ayhancı, 2018). Gıda, kozmetik endüstrilerinde koruyucu ve antioksidan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Bakkali ve ark., 2008). Genel olarak, tüketim için güvenli olarak kabul edilir ve gıda tüketimi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FED) tarafından onaylanmıştır. Diğer taraftan Avrupa Konseyi tarafından kimyasal aroma listesine dahil edilmiştir.

Ayrıca, KAR lipid peroksidasyonunu inhibe ederek çeşitli kanserojen maddelerin zararlı etkilerini azaltır. Bununla birlikte, KAR'nin kemik iliğini ve periferik kan

hücrelerini siklofosfamidin (alkilleyici sitotoksik bir ilaç) toksik etkilerinden koruduğu belirlenmiştir (Cengiz, Yeşildağ, & Ayhancı, 2018). Bu bilgiler ışığında çalışmamız, KAR'ın literatürde belirtilen koruyucu dozlarının AC nedenli periferik kan ve kemik iliği toksisitesini önlemede etkilerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

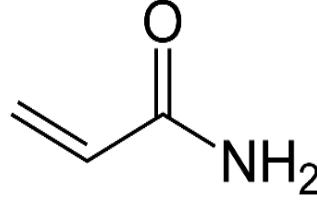
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akrilamid ve Toksisitesi

2.1.1. Akrilamid'in Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Akrilamid (AC), C_3H_5NO kimyasal formülüne sahip bir bileşiktir ve beyaz veya renksiz kristal ve toz halinde bulunabilir. AC, genellikle su ve organik çözücülerde çözünebilen bir maddedir ve suda çözünürlüğü yüksektir (204 g/100ml, 25°C'de) (Nizamlioğlu & Sebahattin, 2019). Ayrıca, yüksek sıcaklıklarda bozulabilen bir bileşik olarak bilinmektedir. Kimyasal olarak, AC, asidik koşullarda hidrojen iyonunu (H^+) kaybederek negatif bir yük kazanır ve bu nedenle sulu çözeltilerde iyonik formda bulunabilir (Karagöz, 2009). Bu iyonik form, su içinde daha hareketli ve reaktif özellikler gösterir. AC'in kaynama noktası 192,6 °C ve erime noktası 84,5 °C'dir. Yoğunluğu ise 1.122 g/cm³ olarak ölçülmüştür. Molekül ağırlığı ise 71.08 g/mol 'dür (Nizamlioğlu & Sebahattin, 2019).

Ayrıca AC yapısında Vinil grubu bulundurduğu için polimerizasyon yeteneği sayesinde polimerler oluşturabilen bir monomerdir (Zhao ve ark., 2002). Metilendirilmiş formu olan poliakrilamid, su arıtma, petrol endüstrisi ve tarım gibi çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılan bir polimerdir. Ayrıca, AC diğer maddelerle reaksiyona girme özelliği gösterir ve çeşitli kimyasal reaksiyonlara katılabilir. AC asit, baz, oksitleyici ajanlar, demir ve demir tuzlarının bulunduğu ortamda parçalanır (Tepe & Çebi, 2019). AC kararlılık özellikleri çevresel koşullara bağlı olarak değişebilir. Uygun depolama ve kullanım koşullarında uzun süre dayanabilirken, ışık, ısı ve nem gibi faktörler AC kararlılığını etkileyebilir.



Şekil 2.1. Akrilamidin kimyasal yapısı

2.1.2 Akrilamid Oluşum Mekanizması

AC, bazı gıdalarda, yüksek sıcaklıklarda gerçekleşen termal işlemler sonucunda oluşan bir bileşiktir. Bu işlemler genellikle pişirme, kızartma veya kavurma gibi prosesleri içerir (Buřová ve ark., 2020). AC oluşum mekanizması oldukça karmaşık ve çeşitli kimyasal reaksiyonları içermektedir. AC oluşum mekanizmasında Maillard reaksiyonu, karbonhidratlar ve amino asitler arasındaki etkileşimler, Strecker degradasyonu ve şekerlerin rolü vardır (Arvanitoyannis & Dionisopoulou, 2014).

2.1.2.1. Maillard Reaksiyonu ve Akrilamid Oluşumu

AC oluşum mekanizmasının ana unsurlarından biri Maillard reaksiyonudur. Maillard reaksiyonu, gıdalarda renk değişikliklerine neden olan enzimatik olmayan esmerleşme reaksiyonudur. Bu reaksiyon, işlem görmüş gıdaların kalitesi üzerinde önemli rolü üstlendiğinden en önemli esmerleşme reaksiyonudur. Maillard Reaksiyonu, Fransız kimyager Louis-Camille Maillard tarafından 1912 yılında tesadüfen keşfedilmiştir (Yıldız ve ark., 2010). Maillard reaksiyonu, gıdalara özgün aroma, tat, renk ve tekstürün oluşmasında önemli bir rol oynar. Maillard reaksiyonu, proteinlerin amino grubu ile indirgen şekerlerin karbonil grubu arasında oluşan bir reaksiyondur (Hsu ve ark., 2016). Bu reaksiyonlar, ısıtma işlemi sırasında gıdalardaki karbonhidratlar ve amino asitler arasında gerçekleşir. Bu reaksiyon sonucunda aynı zamanda AC adı verilen toksik ve kanserojen bir bileşik oluşur (Liu ve ark., 2015). AC`in oluşumuyla ilgili genel teori,

gıdalarda AC oluşumunun enzimatik olmayan esmerleşme reaksiyonu olarak bilinen Maillard reaksiyonu ile yakından ilişkili olduğudur (Daniali ve ark., 2018). Maillard reaksiyonunda yer alan üç ana adım vardır: 1) Şekerlerin azalması ile birlikte serbest amino grubunun yoğunlaşması ve akrolein formunun oluşması, 2) Amino asitlerin yüksek sıcaklık ve basınç altında aldehytler ve amonyağa indirgenmesi, 3) Kahverengi renkli azotlu bileşik ve akrilik asit kombinasyonu ile AC oluşumu (Eriksson, 2005).

İlk aşamada, şeker ve aminoasitlerin kondenzasyon reaksiyonu gerçekleşir ve su molekülleri ayrılarak Schiff bazı oluşur. Bu reaksiyon, asit-baz katalizi ve dönüşümlü özellik gösterir. Schiff bazı daha sonra aldozilamine dönüşür. Aldozilamin aşamasında, aldozlar için Amadori düzenleme reaksiyonları gerçekleşerek ketozamine (1-amino-1-dezoksiketo) izomerize olur. Ketozlar ise Heyns yeniden düzenleme reaksiyonları sonunda 2-amino-2-deoksialdoz halini alır (Çelebi & Kincal, 2007).

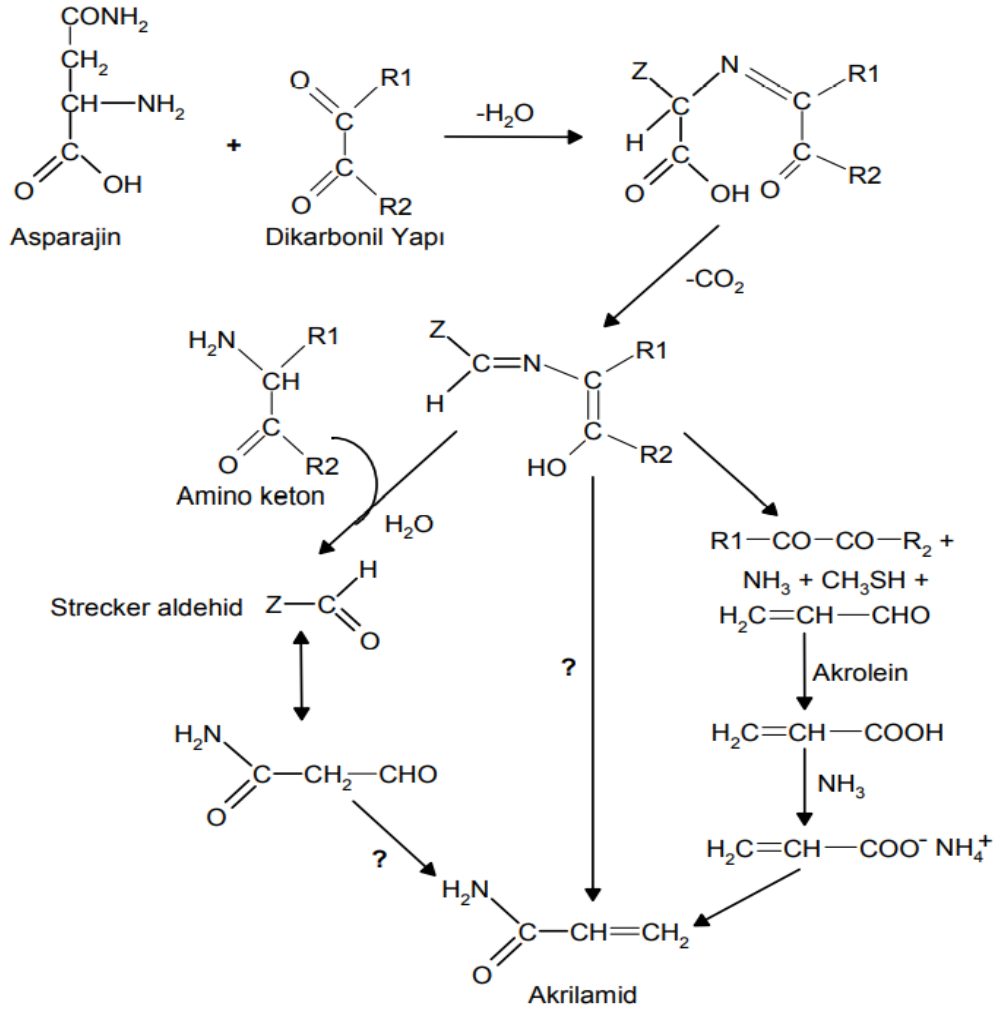
İkinci aşama, renk değişiminin başladığı aşamadır ve 3 farklı yol içerir. En önemli yol, Maillard reaksiyonlarının ara ürünlerinin olduğu yoldur. Bu yolda, 1-amino-1-dezoksiketo, daha az stabil olan diketozamine dönüşmek üzere başka bir aldoz molekülüyle reaksiyona girer. Diketozamin, monofruktozamine ve 3-deoksiosuloz gibi birçok bileşiğe parçalanabilir. Bu süreç, aroma ve lezzet oluşumunda önemli bir rol oynar (Amrein ve ark., 2003; Nizamlioğlu & Sebahattin, 2019).

İkinci yol, Amadori ürünlerinin enolizasyonu ile gerçekleşir. Enolizasyon, bir karbon atomundan komşu karbonil grubunun oksijenine bir protonun göç etmesiyle doymamış bir alkol olan enolün oluşumunu ifade eder. pH değeri 7'den düşük olduğunda, pentoz şekerler furfurala, heksoz şekerler ise hidroksimetilfurfurala dönüşerek reaksiyonu sürdürür. pH değeri 7'den yüksek olduğunda ise, oldukça reaktif ürünlere enolize olma eğilimindedir (Daniali ve ark., 2018).

İkinci aşamanın üçüncü yolu Strecker bozulması olarak adlandırılır. Bu yol, karbonil gruplarının amino gruplarıyla kondense olduğu ve CO₂ oluşumu ile karakterize edilen bir süreçtir. Bu aşama aynı zamanda aroma oluşumunun başlangıcıdır. Aromaların kaynağı, aldehit ve aldehit türevi bileşiklerdir (Coca ve ark., 2004). Strecker degradasyonu, amino asitlerin oksidasyonu, dekarboksilasyonu ve deaminasyonunu içeren bir kimyasal süreçtir. Bu süreç, AC gibi toksik bileşiklerin oluşumu için ara ürünlerin meydana gelmesine neden olur. Üçüncü aşama, önceki aşamalarda oluşan bileşiklerin aminlerle birleşmesi, aldollerin kondanse olması, aldehit ve aminlerin polimerizasyonu ve böylece melanoidin adı verilen koyu renkli heterosiklik bileşiklerin oluşmasıdır. Bu aşamada aromatik moleküllerin üretimi gerçekleşir. Reaksiyon dizileri oldukça karmaşıktır ve hidroksimetilfurfural, dihidrofuranlar, furanlar, pirüvaldehit veya dimetilpirazin gibi kimyasal türlere benzer yapılar oluşabilir (Coca ve ark., 2004; Pérez-Nevado ve ark., 2018).

2.1.2.2. Strecker Degradasyonu ve Akrilamid ile Sonuçlanan Reaksiyonlar

Strecker degradasyonu, Maillard reaksiyonunda oluşan amino asitlerin reaktif karbonil bileşiklerle etkileşime girmesiyle gerçekleşir. Bu karbonil bileşikler, akrilamidin oluşumu için önemli ara maddelerdir. Strecker degradasyonu, amino asitlerin oksidasyonu ve dekarboksilasyonu yoluyla α -aminoketonların oluşumuyla başlar. Bu α -aminoketonlar, Strecker reaksiyonu adı verilen bir kimyasal süreçle aldehitlere dönüşür. Bu aldehitler, amino asitlerle reaksiyona girerek N-substitüe α -aminoketonlar adı verilen ara ürünleri oluşturur. Bu ara ürünler, ısı ve pH etkisiyle ayrışarak, akrilamidin oluşumu için reaktif bileşiklerin oluşumunu tetikler (Liu ve ark., 2015).



Şekil 2.2. Maillard reaksiyonu ve akrilamid oluşumu

Amino Asitlerin Oksidasyonu ve Akrilamid Oluşumu

Amino asitlerin oksidasyonu, Maillard reaksiyonunda AC oluşumu için önemli bir adımdır. Amino asitlerin oksidasyonu, reaktif oksijen türlerinin varlığında gerçekleşir ve amino asitlerde karbonil bileşiklerin oluşumuna neden olur. Oksidatif deaminasyon, amino asitlerin oksidatif şartlarda deaminasyona uğraması sürecidir. Oksidatif deaminasyon sonucunda oluşan karbonil bileşikler, akrilamidin oluşumu için kritik öneme sahip reaktif ara ürünlerdir (Stadler ve ark., 2004). Oksidatif Strecker reaksiyonları, amino asitlerin oksidatif şartlarda aldehitlerle reaksiyona girmesiyle gerçekleşen kimyasal süreçlerdir. Oksidatif Strecker reaksiyonları sonucunda oluşan ara

ürünler, AC oluşumu için kritik öneme sahip reaktif bileşiklerin oluşumunu tetikler (Can, 2015; Gökmen, 2008).

Karbonil Bileşiklerin Akrilamid Oluşumunda Rolü

Karbonil bileşikler, AC oluşumunda kritik bir rol oynar. Bu bileşikler, Maillard reaksiyonunda ve Strecker degradasyonunda oluşur. Karbonil bileşiklerin yapısı ve reaktivliği, akrilamidin oluşumunu etkileyebilir. Reaktif karbonil bileşiklerin reaktivliği ve etkileri, akrilamid oluşumu üzerinde belirleyici faktörlerdir (Zyzak ve ark., 2003). Karbonil bileşiklerin yapısı, AC oluşumu üzerinde etkilidir. Karbonil bileşiklerin kimyasal özellikleri, akrilamid oluşumu için kritik öneme sahip reaktif ara ürünlerin oluşumunu etkileyebilir (Zyzak ve ark., 2003).

2.1.2.3. Karbonhidratlar ve amino asitler arasındaki etkileşimler:

Karbonhidratlar ve amino asitler arasındaki etkileşimler, AC oluşum mekanizmasının anlaşılmasında kritik bir rol oynar. Bu reaksiyon, çeşitli gıdaların işlenmesi veya pişirilmesi sırasında gerçekleşen bir olaydır. Maillard reaksiyonu, genellikle glukoz, früktoz ve laktoz gibi karbonhidratların amino asitlerle etkileşime girmesiyle başlar (Mottram, Low, & Elmore, 2006). Bu karbonhidratlar, yiyeceklerde doğal olarak bulunabilir veya işlem sırasında oluşabilir. Amino asitler ise proteinlerin yapı taşlarıdır ve gıdalarda yaygın olarak bulunurlar. Glukoz, Maillard reaksiyonunda en sık kullanılan karbonhidrattır. Glukoz, Maillard reaksiyonunda önemli bir rol oynar. Glukozun amino asitlerle etkileşime girmesiyle, aminokarboksilasyon adı verilen bir reaksiyon gerçekleşir. Aminokarboksilasyon, glukozun amino asitlerin amino grubu ile reaksiyona girmesiyle gerçekleşir ve AC oluşumu için potansiyel bir kaynak oluşturur. Bu reaksiyon sonucunda, N-glikozilamin adı verilen ara ürünler oluşur. N-glikozilaminler, ısı ve pH etkisiyle ayrışarak, AC oluşumuna katkıda bulunan reaktif bileşiklerin oluşumunu tetikler (Gökmen & Şenyuva, 2007). Früktoz da Maillard

reaksiyonunda önemli bir rol oynar. Amino asitlerle reaksiyona girdiğinde, akrilamid oluşumuna katkıda bulunur. Früktozun aminokarboksilasyonu, glukozun aminokarboksilasyonundan farklı mekanizmalara sahiptir ve glukoz kadar etkili olmadığı ve daha az akrilamid oluşumuna neden olduğu gözlemlenmiştir. Früktozun amino asitlerle reaksiyona girmesiyle, früktozilamin adı verilen ara ürünler oluşur. Bu ara ürünler, ısı ve pH etkisiyle ayrışarak akrilamidin oluşumu için reaktif bileşiklerin oluşumunu tetikler (Surdyk ve ark., 2004). Laktoz, süt ve süt ürünlerinde bulunan bir karbonhidrattır. Laktozun da amino asitlerle etkileşime girmesi sonucunda AC oluşumu potansiyeli vardır. Laktoz, aminokarboksilasyon yoluyla amino asitlerle reaksiyona girer ve N-glikozilamin adı verilen ara ürünlerin oluşumuna neden olacağı düşünülmektedir. (Huang ve ark., 2016).

2.1.2.4. Amino Asitlerin Katkısı

AC oluşumuyla ilgili olarak asparagin ve karbonhidratlar arasındaki reaksiyonlar önemli bir rol oynamaktadır. Asparagin, karbonhidratlarla etkileşime girerek AC oluşumunu tetiklemektedir. Bu reaksiyonlar, Maillard reaksiyonu olarak adlandırılan kimyasal bir dönüşüm sürecini içermektedir. , Bu reaksiyonlar Asparagin ve karbonhidratların yüksek sıcaklıkta bulunması durumunda gerçekleşir ve AC oluşmasına yol açmaktadır (Amrein ve ark., 2003). Asparagin içeren yiyeceklerin AC oluşumu potansiyeli, özellikle patates ve tahıllar açısından önemlidir. Patates, asparagin açısından zengin bir kaynak olduğu için AC oluşumu potansiyeli yüksektir. Özellikle kızartma işlemi sırasında patates ürünleri, yüksek sıcaklığa maruz kalırken asparaginin karbonhidratlarla etkileşime girmesi ve AC'in oluşması muhtemeldir. Ayrıca, tahıllar da asparagin içerebilir ve bu da AC oluşumu potansiyelini etkileyebilir (Zyzak ve ark., 2003). Bu nedenle, patates ve tahıl bazlı ürünlerin akrilamid oluşumu açısından dikkatle incelenmesi gerekmektedir.

Asparaginin yanı sıra diğer amino asitlerin de AC oluşumu üzerinde önemli bir rolü vardır. Özellikle glisin, serin, valin ve izolösin gibi amino asitler, AC oluşumuna katılan reaksiyonlarda önemli bir işlev görürler (Baardseth ve ark., 2006; Muttucumaru ve ark., 2014). Bu amino asitler, Maillard reaksiyonunda karbonhidratlarla etkileşime girerek AC oluşumunu etkileyebilirler. Ayrıca lisin, treonin ve arginin gibi diğer amino asitlerin de AC oluşumu üzerinde etkileri incelenmiştir (Shen, Chen, & Li, 2019). Bu amino asitlerin varlığı veya konsantrasyonu AC oluşumunu değiştirdiği ve AC'in farklı miktarlarda oluşmasına neden olabileceği bildirilmiştir.

2.1.2.5 Isıyla İlişkili Akrilamid Oluşumu

Pişirme sıcaklığı, AC oluşumu üzerinde belirleyici bir faktördür. Yüksek sıcaklıkların kullanılması, AC oluşumunu artırabilir. AC, Maillard reaksiyonu olarak adlandırılan kimyasal tepkime sonucunda oluşmaktadır. Bu reaksiyon, şekerlerin ve amino asitlerin yüksek sıcaklıklarda etkileşime girmesiyle gerçekleşir. Özellikle 120-180°C arasındaki sıcaklıklar, AC oluşumu için en elverişli aralığı oluşturduğu bildirilmiştir (Lingnert ve ark., 2002; Williams, 2005). Yapılan bir çalışmada pişirme sıcaklığındaki değişiklikler, AC oluşumu üzerinde farklı sonuçlar doğurduğu örneğin, düşük sıcaklıklarda uzun süreli pişirme işlemi, yavaş bir AC oluşumuna neden olduğunu. Bununla birlikte, yüksek sıcaklıklarda kısa süreli pişirme işlemi, hızlı ve yoğun akrilamid oluşumuna yol açtığı görülmüştür. Yine farklı pişirme yöntemleri, AC oluşumu üzerinde farklı etkilere sahip olduğu görülmüş buna göre: kızartma, fırınlama, kavurma ve kaynatma gibi yöntemler, farklı sıcaklık ve sürelerde pişirme işlemi gerçekleştirildiğinde AC oluşumunu etkilediği görülmüştür (Taubert ve ark., 2004). Kızartma işlemi, yiyeceğin yüksek sıcaklıkta yağda pişirilmesini içerir. Bu yöntem, genellikle yüksek AC oluşumu ile ilişkilendirilir (Matthäus, Haase, & Vosmann, 2004). Fırınlama işlemi ise daha düşük sıcaklıklarda ve daha uzun süreli pişirme gerektirir, bu da daha az AC oluşumuna yol

açabilir (Keramat ve ark., 2011). Kavurma işlemi, yiyeceğin yüksek sıcaklıklarda kuru ortamda pişirilmesidir. Bu yöntem, özellikle kahve ve kavrulmuş tahıllar gibi ürünlerde AC oluşumunu artırabildiği bildirilmiştir (Bagdonaite, Derler, & Murkovic, 2008). Kaynatma ise su içerisinde pişirme yöntemidir ve AC oluşumunu azaltmada etkili olabilir. Mikrodalga ve ızgara gibi diğer pişirme yöntemlerinin de AC oluşumu üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır (Michalak ve ark., 2017). İşleme süresi, AC oluşumu üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Uzun süreli ısı işlemi, AC oluşumunu artırabilir. Bunun nedeni, uzun süreli pişirme işleminde şekerlerin ve amino asitlerin daha fazla etkileşime girmesidir. Örneğin, patates kızartması gibi uzun süreli pişirme gerektiren yiyeceklerde daha yüksek akrilamid düzeyleri gözlemlenebilir. Kısa süreli ısı işlemi ise akrilamid oluşumu üzerinde farklı bir etkiye sahip olabilir. Daha kısa süreli pişirme işlemleri, AC oluşumunu sınırlayabilir veya azaltabilir (Zhang, Zhang, & Zhang, 2005). Ancak, bu durum yiyeceğin diğer kalite özelliklerini etkileyebilir, bu nedenle optimal pişirme süresinin belirlenmesi önemlidir.

2.1.3. Akrilamid Kaynakları: Gıdalar ve İşleme Yöntemleri

2.1.3.1. Patates ve Patates Ürünleri

Patates ve patates ürünleri, AC oluşumu açısından önemli kaynaklardır. Kızartılmış patates, patates cipsi ve diğer patates bazlı ürünlerde yüksek seviyelerde akrilamid içeriği gözlemlenebilir (Paul, Ezekiel, & Pandey, 2016). Kızartılmış patates, AC oluşumu açısından önemli bir kaynaktır. Kızartma işlemi sırasında, patatesin içerisinde bulunan şekerler ve amino asitlerin reaksiyona girmesiyle akrilamid oluşumu meydana gelir. Yüksek sıcaklıkta ve uzun süreli kızartma işlemi, daha fazla akrilamid oluşumuna yol açar. Kızartılmış patatesin AC içeriği, pişirme süresi, sıcaklık, patates çeşidi ve kesim şekli gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Patates cipsi, akrilamid içeriği açısından önemli bir kaynaktır. Patatesin dilimlenip kızartılmasıyla elde

edilen cipslerde akrilamid oluşumu daha yüksek seviyelerde gözlemlenir. Bu durum, patatesin dilimlenme ve kızartma süreçlerindeki işlemlerden kaynaklanır. Özellikle yüksek sıcaklıkta ve uzun süreli kızartma işlemi, daha fazla akrilamid oluşumuna neden olur. Dilimlenmiş patateslerin yüksek sıcaklıkta kızartılmasıyla AC oluşumu artar. Cipslerin AC içeriği, kızartma süresi, sıcaklık, patates çeşidi, dilim kalınlığı ve yağın yeniden kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir (Paul, Ezekiel, & Pandey, 2016).

2.1.3.2. Tahıllar ve Tahıl Ürünleri

Ekmek, kraker ve bisküviler gibi tahıl ürünleri, akrilamid oluşumu açısından önemli kaynaklardır. Bu ürünlerin üretim süreçlerindeki ısıtma işlemleri, AC oluşumuna katkıda bulunabilir. Tahıl içerisindeki şekerler ve amino asitlerin tepkimesiyle AC oluşumu gerçekleşir. Özellikle koyu renkli ekmeklerde ve uzun süreli pişirme işlemleriyle üretilen tahıl ürünlerinde daha yüksek AC düzeyleri gözlemlenebilir. Ayrıca, ekmek, kraker ve bisküvilerin bileşimi, işleme koşulları, pişirme süresi ve sıcaklığı gibi faktörler de akrilamid oluşumunu etkileyebilir. Kahvaltılık gevrekler de akrilamid içeriği yüksek olan tahıl ürünleridir. Bu ürünlerin işlenme sürecinde, tahıldaki şekerler ve amino asitlerin ısıtma işlemiyle tepkimesi sonucu AC oluşumu gerçekleşir. Kahvaltılık gevreklerin AC içeriği, işleme koşulları, pişirme süresi, sıcaklık ve kullanılan malzemeler gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Özellikle kızartılan veya yüksek sıcaklıkta pişirilen gevreklerde daha yüksek AC düzeyleri gözlemlenebilir (Konings ve ark., 2007).

2.1.3.3. Kahve, Kahve Yan Ürünleri ve Kızartılmış Gıdalar

Kahve çekirdekleri, AC içeren gıdalar arasında önemli bir kaynaktır. Kahve çekirdekleri kavrulduğunda, içerisinde bulunan şekerler ve amino asitler arasında reaksiyonlar gerçekleşerek akrilamid oluşur. Kavurma sürecindeki sıcaklık ve süre, kahve çekirdeklerindeki AC miktarını etkiler. Koyu kavurulmuş kahvelerde daha yüksek AC

düzeyleri gözlemlenir. Ayrıca, kahve çekirdeklerinin türü, kalitesi, kavurma yöntemi ve koşulları gibi faktörler de AC oluşumunu etkiler (Pedreschi, Mariotti, & Granby, 2014).

2.1.3.4. Gıda Endüstrisinde Akrilamid Kontrolü

Gıda endüstrisi, AC oluşumunu kontrol etmek ve azaltmak için çeşitli önlemler alır. Bu önlemler arasında işleme süreçlerinin optimize edilmesi, sıcaklık ve pişirme sürelerinin kontrol altında tutulması, ham maddelerin seçimi, pH düzeyinin ayarlanması, enzimlerin kullanımı ve işleme koşullarının iyileştirilmesi yer alır. Ayrıca, tarım uygulamaları ve üretim süreçlerinin iyileştirilmesi de AC oluşumunu azaltmada etkili olabilir. Gıda endüstrisi, düzenlemeler ve yönergelerle akrilamidin oluşumunu kontrol altında tutmayı hedefleyerek tüketici sağlığını korumayı amaçlar. Araştırmalar ve geliştirmeler, AC'in azaltılması ve kontrol edilmesi konusunda sürekli olarak devam etmektedir (Taeymans ve ark., 2004).

2.1.4 Akrilamid ile Maruziyetin Sağlık Üzerindeki Etkileri

2.1.4.1. Kanserojenlik Potansiyeli

Epidemiyolojik çalışmalar, AC'in bazı kanser türleriyle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Özellikle, meme, kolon, rektum, böbrek ve özofagus kanseri ile akrilamid maruziyeti arasında bir ilişki olduğuna dair bulgular vardır (Kumar, Das, & Teoh, 2018; Rifai & Saleh, 2020). Bu çalışmalar genellikle beslenme alışkanlıkları ve AC içeren yiyeceklerin tüketimi ile kanser arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş ve AC'in kanserojenliği konusundaki kanıtlar henüz netleşmemiştir (Hogervorst & Schouten, 2022).

AC'in kanserojen etkilerini incelemek için hayvan deneyleri yapılmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalar, AC'in meme, yumurtalık, testis ve tiroid kanseri gibi çeşitli kanser türlerini tetikleyebileceğini göstermiştir (Fiolet ve ark., 2018). Bu çalışmalarda, farelere AC verilerek tümör oluşumu izlenmiş ve AC'in kanser oluşumunu teşvik

edebileceği sonucuna varılmıştır (Belhadj Benziane ve ark., 2019). Bununla birlikte, hayvan deneylerinin insanlara doğrudan uygulanması zor olduğundan, insanlardaki etkileri kesin olarak belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

AC, hücrelerdeki DNA ile etkileşime girerek genetik materyalde hasara neden olabilir. Bu, mutasyonlara ve genetik değişikliklere yol açabilir, bu da kanser gelişimi için bir risk faktörü olabilir. AC'in DNA hasarına neden olan mekanizmalar arasında DNA ile kimyasal reaksiyonlar ve DNA tamir mekanizmalarının bozulması yer alıyor (Ou ve ark., 2020).

AC'in hücrelerde büyüme ve bölünme süreçlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Akrilamidin hücre büyümesini ve proliferasyonunu etkileyerek kanser oluşumunu teşvik ettiği öne sürülmektedir. Apoptozis, hücrelerin programlanmış hücre ölümü sürecidir ve normal hücre gelişimi ve homeostaz için önemlidir. AC'in apoptozis sürecini etkileyerek hücrelerin normal ölümünü engelleyebileceği ve kanser hücrelerinin artmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Hong ve ark., 2021).

2.1.4.4. Kan Toksisitesi

AC'in, kan sistemi üzerindeki etkileri özellikle hematolojik parametreler ve kırmızı kan hücrelerinin fonksiyonları üzerinde odaklanarak incelenmiştir. Yapılan araştırmalar, AC maruziyetinin hemoglobin seviyelerinin düşmesine neden olabileceğini ve aynı zamanda oksidatif stresin artabileceğini önermektedir (Devi ve ark., 2021; Karayakali ve ark., 2023). Hemoglobin düzeylerindeki azalma, AC'in nedeniyle hematopoetik sistemin olumsuz etkilendiğini düşündürmektedir. Oksidatif stresin artışı ise eritrositlerin membran yapısını etkileyerek hemolize yol açabileceği ihtimalini gündeme getirmektedir. Ancak, insanlardaki akrilamidin maruziyetinin kan sistemi üzerindeki etkileri hakkında kesin ve tutarlı sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla in vivo ve epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.4.5. Kemik İliği Toksisitesi

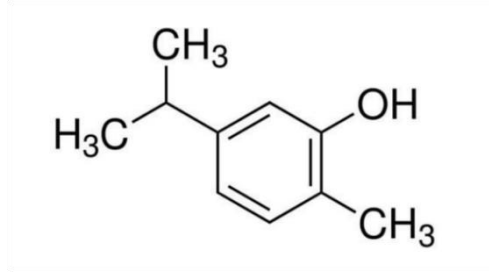
AC`in kemik iliği hücreleri üzerindeki etkileri, henüz yeterince araştırılmış bir konudur. Hayvan çalışmaları, akrilamidin maruziyetinin kemik iliği hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir (Qi ve ark., 2022). Bu tür etkiler, kemik iliği fonksiyonları üzerinde potansiyel bir bozulmaya işaret etmektedir. Özellikle kemik iliğinin hematopoetik yetenekleri üzerindeki olumsuz etkiler, AC maruziyetinin kemik iliği hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırabileceği spekülasyonunu doğurmuştur.(Jin ve ark., 2014) Ancak, insanlardaki kemik iliği toksisitesinin değerlendirilmesi için klinik çalışmaların yapılması ve moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir.

2.2. Karvakrol: Tanım, Kaynaklar ve Özellikleri

2.2.1.Karvakrolün Kimyasal Tanımı

Karvakrol (KAR), 5-izopropil-2-metilfenol olarak da bilinen bir fenol türevidir. Moleküler formülü $C_{10}H_{14}O$ 'dur. KAR'ın moleküler yapısı, bir benzen halkası üzerinde izopropil ($CH(CH_3)_2$) ve metil (CH_3) gruplarını içeren bir fenol halkası ile karakterizedir (Jiang, Pu, & Hao, 2015).

KAR, genellikle sarımsı bir renge sahip uçucu bir yağdır. Karakteristik bir kokuya sahiptir ve genellikle sıvı formda bulunur. KAR'ın moleküler ağırlığı: 150.22 g/mol, yoğunluğu: 0.973 g/cm³ (25 °C'de), kaynama noktası: 239-240 °C (basınç altında), erime noktası: 5-6 °C ` dir. Suyu sınırlı karışabilir (hidrofobik özellik gösterir). Organik çözücülerde (örneğin etanol, eter) çözünür (Sharifi-Rad ve ark., 2018).



Şekil 2.3. Karvakrolün kimyasal yapısı

KAR, genel olarak kararlı bir bileşik olarak kabul edilir, ancak bazı durumlarda reaksiyona girebilir ve kimyasal olarak değişiklik gösterebilir. Asidik ortamlarda, hidroksil grubu proton veriyor ve KAR tuzları oluşturabilir. Oksidasyona karşı ılımlı direnç gösterir, ancak uzun süreli oksidasyon süreçlerinde bozunabilir. Bazı ortamlarda, hidroksil grubu nedeniyle bazlarla reaksiyona girebilir ve tuzlar veya kompleksler oluşturabilir. Karvakrol, UV ışığına maruz kalması durumunda fotokimyasal reaksiyonlara girebilir ve yapısal değişikliklere uğruyor. Yanıcı bir özelliği olmasa da yüksek sıcaklıklarda yanıcı hale geliyor (Jiang, Pu, & Hao, 2015; Shinde ve ark., 2020).

KAR, antioksidan, antimikrobiyal ve anti-enflamatuar, AChE inhibitörü, analjezik, antihepatotoksik, antiparazitik, insektisidal ve antimikrobiyal aktiviteler olmak üzere çok çeşitli biyolojik özelliklere sahip bir bileşiktir (Nostro & Papalia, 2012). Bu nedenle, gıda endüstrisinde koruyucu olarak kullanılabilir ve tıbbi alanda çeşitli tedavilerde potansiyel bir bileşik olarak araştırılmaktadır. Bunun yanı sıra KAR'ın farmasötik, kozmetik ve tarım endüstrilerindeki uygulamaları da önemlidir (Cicalău ve ark., 2021).

2.2.2. Bitkisel Kaynakları

KAR, doğada birçok bitkide, bitkilerin uçucu yağlarında doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve çeşitli bitki familyalarında yaygın olarak bulunur. KAR genellikle bitkilerin yaprakları, çiçekleri, gövdeleri veya meyvelerinde yoğunlaşmış şekilde bulunur. KAR, bitkilerin savunma mekanizmalarında, böceklerin ve diğer zararlı organizmaların etkisini

azaltmaya yardımcı olan bir bileşiktir (Nostro & Papalia, 2012). KAR, timol, thjone, geraniol, α -terpeniol, linalool gibi pek çok kemotip tanımlanmıştır (Thompson, Manicacci, & Tarayre, 1998). Yüksek oranda KAR ve timol içeren esansiyal yağların daha yüksek antioksidan etkisi olduğu bildirilmektedir (Aeschbach ve ark., 1994).

KAR`ın yüksek miktarlarda bulunduğu bitkiler *Origanum*, *Satujera*, *Tyhmbra*, *Thymus* ve *Corydothymus* gibi *Lamiacea* ailesine ait bitki türlerinde baskın olarak bulunuyor (Kirimer, Başer, & Tümen, 1995). KAR, nane familyasına ait bazı bitkilerde yoğun bir şekilde bulunur. Örneğin, nane (*Mentha piperita*), biberiye nanesi (*Mentha spicata*) ve su nanesi (*Mentha aquatica*) gibi türlerde karvakrol içeriği oldukça yüksektir. Bu bitkilerin yaprakları ve uçucu yağları, KAR açısından zengin kaynaklar olarak bilinir (Asfaram ve ark., 2019; Soković ve ark., 2009). KAR, *Origanum* cinsine ait bazı bitkilerde büyük miktarlarda bulunur. Özellikle kekik (*Origanum vulgare*), İtalyan kekiği (*Origanum majorana*) ve Akdeniz bölgesine özgü diğer *Origanum* türleri, karvakrol bakımından zengin bitkisel kaynaklardır. Bu bitkilerin yaprakları, çiçekleri ve uçucu yağları, KAR içeriği ile dikkat çeker (Soković ve ark., 2009).

KAR, başka bitki türlerinde de bulunur. Örneğin, fesleğen (*Ocimum basilicum*), adaçayı (*Salvia officinalis*), defne (*Laurus nobilis*) ve lavanta (*Lavandula angustifolia*) gibi bitkilerde karvakrol içeriği gözlenmiştir (Costa ve ark., 2019; Koiou, Vasilakoglou, & Dhima, 2020; Panchal & Parvez, 2019). KAR içeriği bitkiden bitkiye ve hatta bitkinin büyüme koşullarına göre değişebilir. Bitkilerin coğrafi konumu, iklim şartları, toprak bileşimi, büyüme evresi ve hasat zamanı gibi faktörler, KAR miktarını etkileyebilir. Örneğin, bitkinin güneşe maruz kalma süresi, toprak pH seviyesi ve sulama düzeni gibi faktörler, KAR sentezini etkileyebilir (Soković ve ark., 2009). KAR`ın doğal olarak bulunduğu bu bitkisel kaynaklar, tarım, bahçecilik ve aromaterapi gibi alanlarda önemli bir kaynak olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, KAR içeren bitkisel ürünlerin farmasötik,

kozmetik ve gıda endüstrisinde çeşitli uygulamaları bulunmaktadır (Friedman, 2014). Bu bitkiler, KAR`ın yanı sıra diğer biyoaktif bileşikler açısından da zengin olabilir ve çeşitli sağlık faydaları sunabilirler (Panchal & Parvez, 2019).

2.2.3. Karvakrolün Biyosentezi ve Metabolizması

2.2.3.1. Bitkilerde Karvakrol Üretimi ve Metabolik Yolları

KAR, bitkilerde bir dizi enzimatik reaksiyon ve metabolik yol üzerinden sentezlenir. Bu süreç, fenilpropanoid metabolizması yolunda gerçekleşir ve başlangıç substratlarının dönüşümü, ara ürünlerin oluşumu ve enzimatik reaksiyonlar içerir (Gholami-Ahangaran, Ahmadi-Dastgerdi, & Karimi-Dehkordi, 2020).

KAR`ın biyosentezi için başlangıç substratları genellikle safrol veya eugenol gibi doğal bileşiklerdir (Requena, Vargas, & Chiralt, 2019; Sangavi, Langeswaran, & Sangeetha, 2022). Safrol, özellikle *Ocimum*, *Cinnamomum* ve *Piper* gibi bitki türlerinde bulunurken (Bajpai & Kumar; Sangavi, Langeswaran, & Sangeetha, 2022), eugenol özellikle *Syzygium*, *Ocimum* ve *Pimenta* türlerinde bulunur (Souza ve ark., 2022). Bu başlangıç substratları, fenilpropanoid metabolizmasının ara ürünleri olan kumarik asit veya sinapik asit yoluyla oluşabilir (Nogueira ve ark., 2021).

KAR`ın metabolik yolunda, bir dizi enzim tarafından katalizlenen reaksiyonlar gerçekleşir. Örneğin, safrolün dönüşümü safrol izomeraz (SI) enzimi tarafından katalizlenir. SI enzimi, safrolün C1-C2 bağının izomerizasyonunu gerçekleştirerek izoeugenol adı verilen ara ürünün oluşumunu sağlar. Daha sonra, izoeugenol, izoeugenol 4-hidroksilaz (IE4H) enzimi tarafından katalizlenen hidroksilasyon reaksiyonu ile hidroksil karvakrol adı verilen bir ara ürüne dönüşür (Lyu, Lee, & Chen, 2019; Rezaie, Abdollahi Mandoulakani, & Fattahi, 2020). Ara ürünlerin oluşumu ve dönüşümü, çeşitli enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla devam eder. Örneğin, hidroksil KAR, hidroksil

karvakrol metiltransferaz (HKMT) enzimi tarafından katalizlenen metilasyon reaksiyonu sonucunda karvakrol adı verilen nihai ürüne dönüşür (Bahuguna ve ark., 2020).

KAR`ın biyosentezinde yer alan diğer enzimler arasında karvakrol sentetaz (CPS), karvakrol oksidaz (CPO) ve karvakrol dehidrojenaz (CDO) gibi enzimler bulunur. Bu enzimler, KAR`ın sentezlenmesinde spesifik adımları katalizler ve ara ürünlerin dönüşümünü sağlar. KAR`ın biyosentezi bitki türlerine ve genetik özelliklere bağlı olarak değişebilir (Krause ve ark., 2021; Mohseni ve ark., 2020; Xiao ve ark., 2018). Bazı bitki türlerinde, KAR içeriğini artırmak için genetik mühendislik ve bitki biyoteknolojisi teknikleri kullanılarak metabolik mühendislik stratejileri geliştirilmiştir. KAR`ın biyosentezi ve metabolik yolları hala tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, yapılan çalışmalar bu sürecin genetik düzenlemesinin ve enzimatik reaksiyonların önemli olduğunu göstermektedir (Hao ve ark., 2022).

2.2.3.2. Karvakrolün Hücresel Hedefleri ve İnterkonversiyonları

KAR, hücre içinde çeşitli hedef moleküllerle etkileşime girerek biyolojik aktivitelerini gerçekleştirir. Bu etkileşim mekanizmaları moleküler düzeyde incelenmiştir ve önemli bulgular elde edilmiştir (Somensi ve ark., 2019). İlk olarak, KAR`ın hücresel hedef moleküller arasında iyon kanalları büyük bir öneme sahiptir. Özellikle K^+ ve Ca^{2+} iyon kanallarına etki ederek hücre zarı potansiyelini etkiler. Bu etkileşimler, sinir iletimi, kas kasılması ve diğer hücresel işlevler üzerinde önemli bir rol oynar (Siroli ve ark., 2018). KAR`ın diğer bir hedefi ise çeşitli hücresel reseptörlerdir. Örneğin, ağrı reseptörü TRPV1'e bağlanarak ağrı hissini azaltıcı etkiler gösterir. Bu reseptörlere bağlanarak hücresel sinyal yollarını etkileyerek çeşitli biyolojik yanıtları tetikleyebilir (Sharifi-Rad ve ark., 2018). Ayrıca, KAR`ın etkilediği bir diğer hedef molekül grubu enzimlerdir. Bazı enzimleri inhibe ederek hücresel metabolik süreçleri etkileyebilir. Örneğin, siklooksijenaz enzimini inhibe ederek inflamasyonu azaltıcı etkiler gösterebilir. Bu

enzimler aracılığıyla KAR, hücre içindeki biyokimyasal reaksiyonlara müdahale eder ve hücrel fonksiyonları modüle edebilir (Sadegh & Sakhaie, 2018).

KAR`ın biyolojik aktiviteleri, belirli faktörler tarafından etkilenebilir. Bunlar arasında dozaj, hedef hücre tipi, diğer bileşiklerle etkileşim ve hücrel ortam yer almaktadır. Dozaj, genellikle KAR`ın etkilerinin şiddeti üzerinde belirleyici bir faktördür. Hedef hücre tipi, KAR`ın etkilerinin farklılık gösterebileceği hücre türünü ifade eder. Diğer bileşiklerle etkileşim, KAR`ın etkilerini modüle edebilir ve sinerjistik etkiler ortaya çıkabilir. Hücrel ortam faktörleri ise KAR`ın biyolojik aktivitelerini çevresel koşullara bağlı olarak değiştirebilir (Natal ve ark., 2021; Rathod ve ark., 2021).

2.2.5. Karvakrolün Potansiyel Koruyucu Etkileri

KAR, bitkisel kaynaklardan elde edilen bir bileşik olup sağlık üzerinde çeşitli potansiyel koruyucu etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu etkiler, KAR`ın antioksidan, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antikanser ve antidiyabetik gibi çeşitli farmakolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Zhao ve ark., 2021). Bu nedenle, KAR`ın çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanımı üzerinde yoğun bir araştırma faaliyeti sürmektedir.

KAR`ın toksikolojik profili hem akut hem de kronik maruziyet durumlarında detaylı olarak incelenmiştir. Akut toksisite testleri, belirli bir dozda KAR`e maruz bırakılan hayvanların davranışsal, biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklerini değerlendirerek potansiyel akut toksisite etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Bu testlerde elde edilen bulgular, yüksek dozlarda karvakrolün akut toksisite potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Ghorani ve ark., 2021; Sharifi-Rad ve ark., 2018).

Kronik toksisite çalışmaları ise, belirli bir süre boyunca düşük dozlarda karvakrole maruz bırakılan hayvanların organ fonksiyonları, biyokimyasal parametreler ve histopatolojik değişiklikler açısından incelenir. Bu çalışmalar, KAR`ın uzun süreli

maruziyet durumunda bazı organlarda potansiyel toksik etkilere neden olabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, toksisite düzeyleri ve etkileri, maruziyet süresi, dozajı ve uygulama yolu gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir (Khazdair, Ghorani, & Boskabady, 2022).

2.2.5.1. İnsanlarda Toksikolojik Bulgular ve Güvenlik Değerlendirmeleri

KAR`ın insan sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri ve toksikolojik etkileri de araştırılmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalar, KAR`ın bazı durumlarda alerjik reaksiyonlara neden olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, genel olarak KAR`ın insan sağlığı üzerindeki potansiyel risklerinin düşük olduğu belirtilmektedir (Rathod ve ark., 2021).

Sağlık otoriteleri ve düzenleyici kuruluşlar, KAR`ın kullanımıyla ilgili güvenlik değerlendirmelerini yapmaktadır. Bu değerlendirmeler, karvakrol içeren ürünlerin kullanımına ilişkin yönergelerin belirlenmesi ve tüketici güvenliğinin sağlanması amacıyla önemlidir. Genel olarak, KAR`ın düşük dozlarda kullanımının güvenli olduğu kabul edilmektedir, ancak yüksek dozlarda ve uzun süreli maruziyetin potansiyel risklere yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Sharifi-Rad ve ark., 2018; Zhang, Peng, & Wu, 2021).

2.2.5.2. Hayvan Deneyleri ve Toksikolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hayvan deneyleri, KAR`ın toksikolojik parametreler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için önemlidir. Bu deneylerde farklı hayvan modelleri kullanılarak karvakrole maruz bırakılan hayvanların organ fonksiyonları, biyokimyasal parametreler ve histopatolojik değişiklikler incelenir. Bu değerlendirmeler, KAR`ın belirli dozlarda ve maruziyet sürelerinde bazı organlarda toksik etkilere neden olabileceğini ortaya koymaktadır (Khazdair, Ghorani, & Boskabady, 2022).

Toksikolojik parametrelerin değerlendirilmesi, maruziyet süresi, dozaj, uygulama yolu ve hayvan modeli gibi faktörlerin dikkate alınmasını gerektirir. Bu analizler, karvakrolün toksikolojik profili hakkında daha fazla bilgi sağlamakta ve güvenli kullanımı için önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, toksikolojik değerlendirmeler, KAR içeren ürünlerin kalite kontrolü ve güvenliği açısından da önemlidir (Günes-Bayir ve ark., 2018).

2.2.6. Farmakolojik Kullanım Alanları

KAR, farmakolojik açıdan çeşitli kullanım alanlarına sahip olan bir bileşiktir. Geleneksel tıpta uzun bir geçmişı olan KAR, etnofarmakolojik içgörülerle desteklenen ve modern araştırmalarla doğrulanmış birçok kullanım potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, KAR'ın farmakolojik etkileri ve potansiyel terapötik uygulamaları üzerinde daha fazla çalışma yapılmıştır (Silva ve ark., 2018).

KAR, geleneksel tıp uygulamalarında geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir. Etnobotanik çalışmalar, karvakrolün doğal olarak bulunduğu bitkilerin tıbbi kullanımlarını ortaya çıkarmıştır. Örneğin, nane (*Mentha*) ailesine ait bitkilerde bulunan karvakrol, sindirim sistemi rahatsızlıkları, solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve romatizmal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Marinelli, Di Stefano, & Cacciatore, 2018).

Geleneksel tıp uygulamalarının yanı sıra, KAR'ın modern tıp alanındaki kullanım potansiyeli de araştırılmıştır. KAR'ın antimikrobiyal etkileri, bakteriyel ve viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilirliğini göstermektedir. Ayrıca, KAR'ın antitümör etkileri üzerine yapılan çalışmalar da mevcuttur ve kanser tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceği düşünülmektedir (Mari ve ark., 2021; Rolim ve ark., 2019).

KAR, farmasötik ve kozmetik endüstrilerinde kullanım potansiyeli taşımaktadır. Farmasötik alanda, karvakrol temelli ilaçların geliştirilmesi enfeksiyon hastalıklarının

tedavisinde umut vaat etmektedir. KAR`ın antimikrobiyal özellikleri, antibiyotik direnciyle mücadelede alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Liu ve ark., 2018). Ayrıca, KAR`ın anti-inflamatuar etkileri, romatoid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini göstermektedir. Kozmetik endüstrisinde ise, KAR`ın antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle cilt bakım ürünlerinde kullanım potansiyeli bulunmaktadır. KAR, cilt hücrelerini koruyabilir, ciltteki serbest radikallerle savaşabilir ve akne gibi cilt sorunlarının hafifletilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, KAR`ın ciltteki iltihaplanmayı azaltma yeteneği ve yara iyileşmesini destekleyici etkileri üzerine yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (YILDIZ & TURAN, 2021).

KAR`ın farmakolojik kullanım alanları hala aktif olarak araştırılmaktadır ve gelecekteki çalışmalar, yeni terapötik ajanlar ve inovasyonlar için potansiyel fırsatlar sunmaktadır. KAR`ın potansiyel terapötik ajan olarak araştırılması, özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi karmaşık sağlık sorunlarının tedavisinde umut vaat etmektedir (Marinelli, Di Stefano, & Cacciatore, 2018). KAR`ın kanser tedavisindeki potansiyeli üzerine yapılan araştırmalar devam etmektedir. KAR, kanser hücrelerinin büyümesini inhibe edebilen ve apoptozis sürecini tetikleyebilen özelliklere sahiptir. Bu nedenle, karvakrol temelli anti-kanser ilaçların geliştirilmesi gelecekteki araştırmaların odak noktalarından biri olabilir (Khan ve ark., 2023; Lim ve ark., 2019).

Ayrıca, KAR`ın sinir sistemi üzerindeki etkileri ve nöroprotektif potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar da devam etmektedir. KAR`ın nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliği üzerindeki araştırmalar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer nörolojik bozukluklar gibi önemli sağlık sorunlarının çözümünde umut vadetmektedir (Glavan ve ark., 2020; Mahmoodi ve ark., 2019; Noshay ve ark., 2018).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma kapsamında, deneysel çalışmalar Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yürütülmüştür. Hayvan deneyleri için gerekli izin, Atatürk Üniversitesi, Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 25.11.2021, Sayı: 10). Tüm deneysel çalışmalar boyunca Etik Kurul gerekliliklerine titizlikle uyulmuştur (Ek-2).

3.1. Kullanılan cihazlar

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ve bulunmakta olan aşağıdaki cihazlarda yapılmıştır:

Tablo 3.1. Tez Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar ve Modelleri

	Cihazın ismi	Cihazın Modeli
I.	Derin dondurucu (-80)	Nuaire NU-9483E, ABD
II.	Derin dondurucu (-20)	Beko D 7240 SMF, Türkiye
III.	Buzdolabı (+4)	Beko, Türkiye
IV.	Elisa Reader	Epoch Microplate Spect., BioTek, ABD
V.	Hassas Terazı	Scaltec SPB 31
VI.	Kamera	Olympus DP70
VII.	Manyetik karıştırıcı	Boeco MSH 300
VIII.	Santrifüj	Hettich zentrifugen D 78532, Almanya
IX.	pH metre	SCHOTT Instruments Lab 850, Almanya
X.	Pipet seti	Eppendorf Research Plus
XI.	Ultra Saf Su Cihazı	Ultrapure (TYPE1) Water
XII.	Vortex	Vortex Genie-Model K-550-GE; IKA®-WerkeGmbH&Co., Almanya

Çalışma sürecinde kullanılan çeşitli boyutlardaki eppendorf tüpleri, cerrahi eldivenler, beher, deney tüpleri, cerrahi makas gibi sarf malzemeleri steril koşullarda farklı laboratuvar deneylerinde kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

Tez çalışmasında %98 saflıktaki Karvakrol (KAR) ve Akrilamid (AC) Sigma Chemical Co. (Münih, Almanya) firmasından temin edilmiştir. Enjeksiyona hazırlanmak için bu maddeler KAR 0.5 ml zeytinyağı ile çözüldü. AC ise serum fizyolojik (SF)'de çözüldü. Sırasıyla intraperitoneal (i.p.) ve oral olarak steril tek kullanımlık şırıngalar ile kimyasal enjeksiyonlar taze çözeltilerin hazırlanmasından sonra uygulanmıştır.

3.3 Deney Hayvanları

Tez çalışmasında 30 adet Sprague Dawley cinsli erkek rat kullanıldı. Hayvanlar Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (ATADEM) yetiştirmiştir ve 200-250 gr. ağırlığındaydı. Tez çalışmasındaki kullanılan ratlar deney öncesinde standart nem (%45-50), oda sıcaklığı ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) ve 12 saat ışık, 12 saat karanlık döngüsüne uygun koşullarda tutuldu. Aynı bakım koşullarında ratlar içme suyu ve standart pellet yem ile farklı gruplar halinde beslendi. AC'nin toksisitesine karşı KAR'ın koruyuculuk etkisinin araştırılması amacıyla AC ile birlikte KAR'ın 50 ve 100 mg/kg dozları 21 gün boyunca i.p. olarak ratlara uygulanmıştır. Sadsev KAR grubu için KAR'ın 50 ve 100 mg/kg dozlarının toksik etkilerinin olmadığı yapılan çalışmalarda belirlendiği için ve fazla hayvan kesimi olmaması için sadece KAR grubuna 100 mg/kg KAR uygulanmıştır. Öldürülmeden ve ilk enjeksiyondan önce tüm hayvanlar tartılarak uygulanacak ilacın dozları ayarlanmıştır. AC ise oral olarak 25 mg/kg doz ayarlanarak 21 gün boyunca ratlara uygulandı ve daha sonra deney hayvanlarından kan ve kemik iliği dokuları alındı.

3.4. Deney Grupları

Ratlar rastgele seçimle her grupta 6 adet olmak üzere toplamda 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar; 1. Grup Kontrol, 2. Grup AC 25 mg/kg, 3. Grup KAR 100 mg/kg, 4. Grup KAR 50mg/kg + AC 25 mg/kg, 5. Grup KAR 100 mg/kg + AC 25 mg/kg olmak üzere

isimlendirilmiştir. Deney grupları uygulama öncesi bir gün aç bırakıldı. Taze çözeltilerin hazırlanmasından sonra KAR intraperitoneal (i.p.), AC ise oral olarak uygulandı. Oral uygulama için 16 G kalınlığında eğri bir gavaj (Harvard Apparatus) kullanılmıştır. Kontrol grubuna 0.5 mL salin 21 gün boyunca uygulandı. KAR'ın 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozları 0.5 mL zeytinyağı ile çözülerek 21 gün boyunca i.p olarak uygulandı. AC ise SF'de çözülerek oral olarak 21 gün boyunca uygulanmıştır.

Tablo 3.2. Deney grupları

Grup No	Grup ismi
1. Grup	Kontrol grubu
2. Grup	AC 25 mg/kg gavage
3. Grup	KAR 100 mg/kg i.p.
4. Grup	KAR 50 mg/kg + AC 25 mg/kg
5. Grup	KAR 100 mg/kg + AC 25 mg/kg

Deneyin 21. gününden sonra deney hayvanları anestezi (Ksilazin ve Ketamin) uygulanarak sakrifiye edilmiş ve hayvanlardan karaciğer, kalp, mesane, böbrek, intrakardiyak kan ve kemik iliği dokuları alınmıştır. Deneysel çalışmaların tümü steril cerrahi aletler kullanılarak ve steril bir ortamda gerçekleştirilmiştir.

3.5. Anestezi edilmesi

Deneysel çalışmaların tümü steril cerrahi aletler kullanılarak ve steril bir ortamda gerçekleştirilmiştir. 21 günlük uygulama sonrası hayvanlar 13 mg/kg Xylazin Hydrochlorid (Rompun, 50 ml fl. 23,32 mg/ml, Bayer-Germany) ve 87 mg/kg dozundaki Ketamin Hidroklorur (Alfamine %10, Ata-Fen, İzmir, TÜRKİYE) kombinesi ile genel anestezi (Ketamin/Ksilazin) uygulanarak onlardan intrakardiyak kan örnekleri ve kemik iliği çekirdekli hücrelerin izolasyonu ve sayımı için her birinin femur kemiği alınmıştır.

3.6. Biyokimyasal çalışmalar

Hematolojik parametrelerin ölçümünü yapmak amacıyla hayvanların kanları toplanıp EDTA tüpüne alındı ve daha sonra otomatik hemato-analizör sayesinde eritrosit (RBC), lökosit (WBC), hemoglobin (Hb) ve trombosit (PLT) değerleri ile hematokrit (Hct) düzeyleri belirlenmiştir (Ayhanci ve ark., 2019; Lerza ve ark., 1988).

3.7. Kemik iliği çekirdekli hücrelerin izolasyonu ve sayımı

Düşük doz ketamin/ksilazin anestezi uygulama sonrasında (Lerza ve ark., 1988), deney hayvanlarının her birinin femur kemiği kaslarından iyice temizlendi. Daha sonra femur kemiği her iki ucundan kesilerek ve pens yardımı ile tutularak kemik iliğinin tamamının tüpe geçmesi sağlandı. Bu işlem için bir enjektör ile izotonik çözelti femurun bir ucundan basınçla uygulanarak iliğin tamamı elde edilmiştir. Tüpe alınan kemik iliği hücrelerinin homojen dağılımının sağlanması amacıyla, enjektör yardımıyla toplam 5 mL izotonik içeren tüp içeriği bir kaç defa çekilip boşaltılmıştır. Homojenizasyon işleminde hücrelerin zarar görmemesi için enjeksiyon sırasında tüpteki sıvının köpürmemesine dikkat edilmiştir. Tüp içeriği 5 dakika boyunca 3000 rpm’de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant kısmı enjektör ile alınır. Hücreleri içeren tüpte kalan çökelti kısmı 1 mL izotonik ile tekrar enjektör yardımıyla birkaç kez çekilip boşaltılarak homojenizasyon sağlanır. Son olarak kan parametreleri sayımı işlemine benzer olarak kemik iliği hücreleri kan sayım cihazında sayılarak elde edilen veriler kaydedilmiştir (Ayhanci et al., 2008).

3.8. İstatistiksel Değerlendirmeler

"Tüm veriler Sigma Stat 3.5 ve SPSS 20.0 paket programları ile analiz edilmiştir. Sürekli nicel veriler: n, standart sapma ve ortalama olarak ve nitel verileri n, ortanca değer %25 ve %75 değerler olarak ifade edilmiştir. One Way Anova testi ile (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Tukey ve Student Newman Keuls yöntemleri kullanılmıştır) ile

bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılımlı sürekli veriler analiz edilmiştir. Kruskal-Wallis testi ile (Bu testin sayısız karşılaştırmasında Tukey ve Student Newman Keuls yöntemleri kullanılmıştır) normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan veriler analiz edilmiştir. Sayısal değer (p) tüm istatistiksel uygulamalar sonucunda ortaya çıkarak deney grupları arasındaki farklar kemik iliği ve kan hücre sayımları için $p<0,001$ olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, AC'nin hematopoietik sisteme ek olarak Hb ve Hct toksisitesine karşı Kar'ın muhtemel koruyucu etkilerinin belirlenmesi amacıyla ratlardan kemik iliği ve periferik kan dokusu alınarak biyokimyasal analizler ve istatistiki değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir.

4.1. Deney Gruplarında Kan ve Kemik İliği Seviyeleri

Kontrol grubu, AC (25 mg/kg), KAR (100 mg/kg), KAR+AC (50+25 mg/kg), KAR+AC (100+25 mg/kg) için AC nedenli ortaya çıkan toksisitenin KAR uygulaması ile önlenmesinin hedeflendiği grupların periferik kan hücreleri (lökosit, trombosit, eritrosit), hemoglobin, hematokrit ve kemik iliği çekirdekli hücrelerindeki sayısal varyasyonlar incelenmiştir. Gruplararası farklılıklar Tablo 4.1-5 aralığında gösterildi.

Sadece AC verilen ratlarda Kontrol grubuna göre kan ve kemik iliği hasarına sebep olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 4.1'te verildi.

Tablo 4.1. Sadece AC verilen ratlarda AC'nin kan ve kemik iliği üzerine etki düzeyleri

Parametreler	Grup	$\bar{x} \pm SD$	P
Lökosit	Kontrol	8,08±0,28	.000
	AC	11,42±1,17	
Trombosit	Kontrol	713,00±31,55	.000
	AC	597,86±35,73	
Kemik iliği	Kontrol	37,22±1,49	.000
	AC	19,90±1,09	
Eritrosit	Kontrol	7,38±0,51	.000
	AC	6,01±0,18	
Hemoglobin	Kontrol	15,39±0,89	.000
	AC	13,74±0,57	
Hematokrit	Kontrol	40,23±1,69	.000
	AC	34,97±0,95	

p<0,05 kontrol grubuna göre anlamlı fark

KAR verilen ratlarda kontrol grubuna göre kan ve kemik iliği üzerine etki düzeyleri non-parametrik metotla değerlendirildi, ANOVA testi ile Kontrol ve sadece KAR verilen gruplar arasında anlamlılık düzeyine bakılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.2’de verildi.

Tablo 4.2. KAR`ın kontrol grubuna göre kan ve kemik iliği üzerine etki düzeyleri

Parametreler	Grup	$\bar{x} \pm SD$	P
Lökosit	Kontrol	8,08±0,28	.995
	KAR	8,22±0,41	
Trombosit	Kontrol	713,00±31,55	.955
	KAR	698,71±32,10	
Kemik iliği	Kontrol	37,22±1,49	.961
	KAR	36,69±1,78	
Eritrosit	Kontrol	7,38±0,51	1.000
	KAR	7,37±0,29	
Hemoglobin	Kontrol	15,39±0,89	.463
	KAR	14,81±0,60	
Hematokrit	Kontrol	40,23±1,69	1.000
	KAR	40,30±1,43	

p<0,05 kontrol grubuna göre anlamlı fark

AC verilen ratlarda düşük ve yüksek doz KAR uygulamalarının kan ve kemik iliği toksisitesini önleme düzeyleri non-parametrik metotla değerlendirildi, ANOVA testi ile gruplar arasında anlamlılık düzeyine bakıldı. Sonuçlar Tablo 4.3 ve 4.4’te verildi.

Tablo 4.3. AC verilen ratlarda düşük doz KAR uygulamasının kan ve kemik iliği hasarını önleme düzeyi

Parametreler	Grup	$\bar{x} \pm SD$	P
Lökosit	AC	11,42±1,17	.003
	AC + KAR (50 mg/kg)	9,99±0,64	
Trombosit	AC	597,86±35,73	.994
	AC + KAR (50 mg/kg)	606,00±31,09	
Kemik iliği	AC	19,90±1,09	.000
	AC + KAR (50 mg/kg)	29,38±1,42	
Eritrosit	AC	6,01±0,18	.012
	AC + KAR (50 mg/kg)	6,82±0,50	
Hemoglobin	AC	13,74±0,57	.330
	AC + KAR (50 mg/kg)	14,40±0,42	
Hematokrit	AC	34,97±0,95	.166
	AC + KAR (50 mg/kg)	36,77±1,33	
p<0,05 kontrol grubuna göre anlamlı fark			

Tablo 4.4. AC Verilen Ratlarda Yüksek Doz KAR Uygulamasının Kan ve Kemik İliği Hasarını Önleme Düzeyi

Parametreler	Grup	$\bar{x} \pm SD$	P
Lökosit	AC	11,42±1,17	.000
	AC + KAR (100 mg/kg)	8,73±0,49	
Trombosit	AC	597,86±35,73	.153
	AC + KAR (100 mg/kg)	646,29±55,35	
Kemik iliği	AC	19,90±1,09	.000
	AC + KAR (100 mg/kg)	32,79±1,55	
Eritrosit	AC	6,01±0,18	.000
	AC + KAR (100 mg/kg)	7,47±0,56	
Hemoglobin	AC	13,74±0,57	.002
	AC + KAR (100 mg/kg)	15,16±0,63	
Hematokrit	AC	34,97±0,95	.000
	AC + KAR (100 mg/kg)	41,00±1,71	
p<0.05 kontrol grubuna göre anlamlı fark			

5. TARTIŞMA

Akrilamid (AC) gıdaların 120°C ve daha yüksek sıcaklıkta işlenmesi zamanı Maillard reaksiyonu ile oluşan kanserojen maddedir. AC gibi sağlık açısından riskli bileşenlerin maruziyetinin ve eğer maruz kalınmışsa toksik etkilerinin önlenmesi üzerine yapılacak olan çalışmalar sağlık açısından belli bir standart kazanmasını sağlayacaktır. AC alımı ile ilişkili sağlık riskleri göz önüne alındığında, gıdalardaki AC içeriğinin azaltılması ile birlikte AC'nin zararlı etkilerine karşı proaktif yaklaşımlarla koruyucu etkilere sahip tedbirlerin alınması gıda güvenliğinde en önemli konular arasında değerlendirilmektedir. Literatürde AC'nin neden olduğu kan toksisitesini araştıran çalışmalar olduğu bilinmekle birlikte (Barber ve ark., 2001; Belhadj Benziane ve ark., 2019; Ghorbel ve ark., 2017), literatürde bu maddenin kemik iliği üzerindeki etkileri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Ayrıca *in vivo* koşullarda AC nedenli kemik iliği toksisitesini önlemede karvakrolun (Kar)'ın koruyucu etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, AC'nin kemik iliği üzerindeki etkilerinin araştırılması Kar'ın koruyucu etkisinin ortaya çıkarılması bakımından önemlidir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma, ratlara farklı dozlarda verilen Kar'ın, ratlarda AC nedenli indüklenen kemik iliği ve hematolojik toksisite hasarı üzerindeki koruyucu etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Hematopoietik sistem kemik iliğinden ve lökositler, eritrositler ve trombositler de dâhil olmak üzere onun ürettiği hücrelerden oluşur. Kemik iliğinin yüksek proliferatif doğası, onu tercihen hızla bölünen hücrelere saldıran toksik maddeler için bir hedef haline getirir (Gwaltney-Brant, 2019). Kar'ın AC nedenli kan ve kemik iliği toksisitesine karşı muhtemel koruyucu etkilerinin belirlenmesi amacıyla ratlardan kemik iliği ve periferik kan dokusu alınarak biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Kar'ın AC nedenli hematopoietik sisteme ek olarak Hb ve Hct toksisitesini önlemede muhtemel koruyucu

etkileri belirlenerek istatistiki değerlendirmeler yapılmıştır. Ayrıca kanda hemoglobin ve hematokrit değerleri üzerine AC ve KAR etkileri de değerlendirilmiştir.

AC uygulamasına bağlı olarak lökosit değerlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artış oldu. AC uygulamasına bağlı gözlenen bu artış, AC ile birlikte yüksek doz KAR uygulaması sonucunda azalarak kontrol grubu lökosit değerlerine yakın oldu (Tablo 4.4). İstatistiki olarak değerlendirildiğinde yüksek doz KAR uygulaması sonucu $p>0,05$ olduğu için sonuçlar anlamlı bulunmadı. Bu durum AC ile birlikte yüksek doz Kar uygulanan grupta AC'nin lökosit üzerine gösterdiği toksik etkinin Kar vasıtasıyla önlendiğini düşündürür. Öte yandan düşük doz KAR uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla lökosit değişimi istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bu değer AC'nin lökosit üzerine toksik etkisine karşı düşük doz Kar uygulamasının koruyucu etkisinin olmadığı anlamına gelmektedir.

AC'nin toksik etkisine karşı KAR'ın koruyuculuğunun trombosit üzerine etkisi değerlendirildiğinde, sadece AC uygulamasına bağlı olarak trombosit değerlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düşüş oldu. Trombosit değerlerinde gözlenen bu düşüş, AC ile birlikte düşük ve yüksek doz KAR uygulaması ile karşılaştırıldı. Yüksek doz KAR uygulaması sonucunda trombosit değerleri artarken (Tablo 4.4) düşük doz KAR uygulamasında herhangi bir değişiklik olmadı (Tablo 4.3). İstatistiki olarak değerlendirildiğinde AC uygulanan gruba göre düşük ve yüksek doz KAR uygulanan gruplar karşılaştırıldığında $p<0,05$ olduğu için sonuçlar anlamlı bulundu. Bu durum AC ile birlikte yüksek doz KAR uygulanan grupta AC'nin trombosit üzerine gösterdiği toksik etkinin KAR vasıtasıyla önlendiğini düşündürür. Öte yandan düşük doz KAR uygulanan grupta kontrol ve AC uygulanan gruplara kıyasla gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında anlamlı değişimler olduğu gözlendi. Bu durum düşük doz KAR'ın AC toksisitesine karşı herhangi bir koruyuculuğunun olmadığını gösterir. Yüksek doz Kar

uygulamasında gruplar arası istatistiki değerlendirme yapıldığında $p<0,05$ olduğu belirlendi. Bu durum AC'nin toksik etkisine karşı yüksek doz Kar uygulamasının istenilen düzeyde koruyuculuğunun olmadığını düşündürür.

AC uygulamasına bağlı olarak eritrosit değerlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düşüş oldu. Eritrosit değerlerinde sadece AC uygulamasına bağlı gözlenen bu düşüş, AC ile birlikte düşük ve yüksek doz KAR uygulaması sonucunda arttı (sırasıyla Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). İstatistiki olarak değerlendirildiğinde her iki doz KAR uygulaması sonucu $p>0,05$ olduğu için sonuçlar anlamlı bulunmadı. Bu durum AC ile birlikte KAR uygulanan gruplarda AC'nin eritrosit üzerine gösterdiği toksik etkinin KAR vasıtasıyla önlendiğini düşündürür. AC'nin toksik etkisine karşı koruyuculuğun düşük ve yüksek doz KAR uygulanan gruplardan hangisinde daha önemli olduğunu anlamak amacıyla grup içi istatistiki değerlendirme yapıldı (sırasıyla Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). Buna göre düşük doz KAR uygulamasında $p<0,05$ olduğu için anlamlı bulunurken yüksek doz KAR uygulanan grubun $p<0,001$ olduğu için fark çok önemli bulundu. Bu değer yüksek doz KAR uygulamasının AC toksisitesini önlemede daha iyi olduğunu düşündürür.

AC uygulaması sonucunda hemoglobin değerlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düşüş oldu. Bu düşüş istatistiki olarak değerlendirildiğinde $p<0,001$ olduğu için çok önemli olarak değerlendirildi. Sonuç olarak AC'nin hemoglobin üzerine yüksek toksik etki göstermesi anlamına gelir. Hemoglobin değerlerinde sadece AC uygulamasına bağlı gözlenen bu düşüş, AC ile birlikte düşük ve yüksek doz KAR uygulaması sonucunda arttı (sırasıyla Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). İstatistiki olarak değerlendirildiğinde her iki doz KAR uygulaması sonucu $p>0,05$ olduğu için sonuçlar anlamlı bulunmadı. Bu durum AC ile birlikte KAR uygulanan gruplarda AC'nin hemoglobin üzerine gösterdiği toksik etkinin KAR vasıtasıyla önlendiğini düşündürür. AC'nin toksik etkisine karşı koruyuculuğun düşük ve yüksek doz KAR uygulanan

gruplardan hangisinde daha önemli olduğunu anlamak amacıyla grup içi istatistiki değerlendirme yapıldı (sırasıyla Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). Buna göre her iki doz KAR uygulamasında $p>0,05$ olduğu için her iki grup için fark önemli olarak değerlendirilmedi. Yani düşük ve yüksek doz KAR uygulamasının her ikisi de AC'nin toksik etkisine karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koydu.

AC'nin hematolojik parametrelerden Hct üzerine toksik etkisine karşı KAR'ın koruyuculuğunun da araştırıldığı çalışmada AC'ye bağlı olarak Hct değerlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düşüş oldu. Bu düşüş istatistiki olarak $p<0,001$ bulundu ve fark çok önemli olarak değerlendirildi. Bu sonuç AC'nin Hct üzerine yüksek toksik etki gösterdiği anlamına gelir. Hct üzerine AC'nin toksik etkisinin önlenmesi amacıyla AC ile birlikte uygulanan düşük ve yüksek doz KAR uygulaması yapıldı. AC+ KAR (düşük doz) uygulamasına bağlı olarak Hct oranları değişmezken (Tablo 4.3) AC+Kar (yüksek doz) uygulaması sonucunda Hct oranları kontrol grubuna yakın değere arttı (Tablo 4.4). İstatistiki olarak değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla AC ile birlikte yüksek doz KAR uygulaması sonucu $p>0,05$ olduğu için sonuçlar anlamlı bulunmadı. Bu durum AC ile birlikte KAR uygulanan gruplarda, AC'nin Hct üzerine gösterdiği toksik etkinin yüksek doz KAR vasıtasıyla önlendiğini ancak düşük doz KAR uygulamasında toksisitenin önlenmediğini gösterdi. AC uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla Hct oranlarında meydana gelen önemli oranda azalma önceki yapılan çalışmalarla uyumluydu (El-Bakry ve ark.; Ghorbel ve ark., 2017; Rivadeneyra-Domínguez ve ark., 2018). Hct, eritrosit hücrelerinin hacminin, dolaşımdaki kanın hacmine oranını ifade eder. Hct ve Hb değerleri doğrudan eritrosit sayısı ile orantılıdır (Adam ve ark., 2015; Merdana ve ark., 2020). KAR'ın AC ile birlikte ratlara uygulaması sonucu AC toksisitesi KAR sayesinde önlenmiş ve eritrosit değerleri artmıştı. Dolayısı ile bu artış nedenli Hct

oranlarında kontrole yakın bir artışın gözlenmesi beklenen bir durum olarak değerlendirilmiş ve önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar oral olarak vücuda alınan AC'nın kanda diğer dokulara kıyasla daha çok biriktiğini ve %90'ının metabolize olduğunu gösterilmiştir (Shipp ve ark., 2006). AC, karaciğerde bir epoksi türevi olan gliside (glycidide) dönüştürülür (Stadler & Scholz, 2004). Burada sitokrom P450 2E1 rol alır. AC ve onun metaboliti olan glisidilidin toksisitesi üzerine yapılan çalışmalar, bu maddelerin nörotoksik, genotoksik ve karsinojenik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (Sawicka, Mohammed, & Umachandran, 2018). Öte yandan AC'nin oral alımı, akciğer inhalasyonu veya deri absorpsiyonu sonrasında diğer dokulara kıyasla kanda daha yüksek seviyelerde biriktiği bildirilmiştir. AC hematolojik parametrelerde bozulmaya, eritrosit membran direncinde azalmaya ve Hb sentezinde veya yıkımında gecikmeye neden olmaktadır (Ali, Aly, & Elawady, 2014; Arıhan ve ark., 2011; Rawi ve ark., 2012). Ghorbel ve ark. AC'nin hematotoksik etkilerine ve sızma zeytinyağının yetişkin sıçanların eritrositlerinde hematotoksisiteyi ve oksidatif stresi hafifletmedeki koruyucu etkinliğini araştırdığı çalışmada AC'ye bağlı eritrosit sayısı, Ht yüzdesi ve Hb seviyesinde önemli bir düşüş gözlemlenildi (Ghorbel ve ark., 2017). Benzer olarak çalışmamızda eritrosit sayısı, Hct yüzdesi ve Hb seviyesi sadece AC verilen gruplarda kontrole kıyasla önemli derecede düşüş gösterdi ve bu durum literatürle uyumlu olarak AC'ye bağlı mikrositik anemi oluşumu olarak değerlendirildi (Ghorbel ve ark., 2017).

AC, yapısında konjuge bir çift bağ ve bir amid fragmanına sahip, oldukça reaktif bir organik bileşiktir. Bu bileşiğin yüksek kimyasal aktivitesi temel olarak elektrofilik çoklu moleküler bağların varlığından kaynaklanmaktadır. Çift bağlar, amin (-NH₂) veya sülfhidril (-SH) amino asitlerin, peptitlerin ve proteinlerin nükleofilik saldırısında rol oynar (Girma ve ark., 2005). AC bu özeliğinden dolayı sistein amino asit residuelerine

kovalent olarak bağlanıp Hb üzerindeki –SH grupları ile etkileşimler oluşturmuş ve sonuç olarak, kandaki Hb miktarını azaltarak anemik durumlara yol açan bir HEM kaybı meydana getirmiş olabilir (Barber ve ark., 2001). Ratlara AC ile birlikte KAR uygulama sonucunda, KAR Hb'deki -SH gruplarını koruyarak AC bağlanmasını önlemiş ve serbest radikalleri temizleyerek eritrosit ve Hb sayılarını istatistiki olarak önemli ölçüde normale yakın değerlere yükseltmiştir. Sonuçlarımız Ghorbel et al. çalışmaları ile uyumluydu (Ghorbel ve ark., 2017). Öte yandan, AC uygulanan ratların lökosit sayılarında önemli bir artış meydana gelmiştir, bu da AC uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stresin artışı nedeni ile bağışıklık sisteminin aktivasyonuna atfedilebilir (Ghorbel ve ark., 2017). AC ile birlikte KAR uygulanan ratlarda hematolojik parametrelerde önemli bir iyileşme gözlenmiştir. Bu durum KAR'ın serbest radikal temizleme aktivitesine atfedilebilecek bir iyileşme olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca *in vivo* koşullarda AC nedenli kemik iliği toksisitesini önlemede KAR'ın koruyucu etkisini göstermek amacıyla sadece AC uygulamasına ek olarak AC ile birlikte düşük ve yüksek doz KAR ratlara uygulanmıştır. Sadece AC uygulamasına bağlı olarak kemik iliği değerlerinde kontrole kıyasla önemli derecede azalma gözlemlendi. Bu azalma istatistiki olarak değerlendirildiğinde $p < 0,001$ olduğundan fark anlamlı bulundu. Yani AC'nin *in vivo* koşullarda kemik iliği üzerine oldukça toksik etki gösterdiği ortaya çıktı. AC'nin bu toksik etkisine karşı Kar'ın koruyucu etkileri değerlendirildiğinde AC ile birlikte düşük ve yüksek doz Kar uygulamalarına bağlı olarak elde edilen kemik iliği değerlerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi. Her iki doz Kar uygulamasına bağlı olarak meydana gelen değişiklikler istatistiki olarak değerlendirildiğinde $p < 0,001$ olduğu için anlamlı bulundu. Yani AC uygulamasına bağlı olarak kemik iliği hücrelerinde meydana gelen toksisitenin her iki doz Kar uygulaması ile önlenmediği ortaya çıktı. AC'nin kemik iliği üzerine göstermiş olduğu bu toksik etki AC'nin kemik iliği depresyonuna

(myelodisplastik) neden olduğu ve hematopoietik süreci azalttığı şeklinde değerlendirilmiştir. AC'ye maruziyet sonucu kemik iliği hücrelerinin yapısında bozulma olmuştur ve bu da hücrelerin düzgün çalışmaması ile sonuçlanmıştır. Literatürle de uyumlu olarak AC'nin kemik iliği üzerine toksik etkisi benzer gibi kimyasallar, siklofosfamid gibi kemoterapik ilaçlarda değerlendirildiği gibi myelodisplastik hastalığına neden olduğu ve hematopoietik sürece olumsuz etki ettiği değerlendirilmiştir. Sonuç ise akut lösemi olarak karşımıza çıkmaktadır (El-Sheikh ve ark., 2020; Pacini & Borziani, 2009; Sun ve ark., 2021). Kemik iliğinde eritrosit üretimi eritropoietin tarafından kontrol edildiği için AC'ye bağlı eritrosit değerlerinde gözlenen azalma da bu sonucu desteklemektedir. Her iki doz Kar uygulamasına bağlı olarak elde edilen sonuçların istatistiki değerlendirmesi AC nedenli kemik iliği toksisitesinin önlenemediğini ve kemik iliği depresyonunun devam ettiğini göstermiştir.

Hematopoietik sistem (kemik iliğinden ve lökositler, eritrositler ve trombositler) ile Hb ve Hct ile ilgili toplanan verilere dayanarak Kar'ın AC ile birlikte uygulanması sonucunda AC'nin neden olduğu kemik iliği toksisitesinde Kar'ın önemli bir koruyuculuğu olmamıştır. Kar tek başına kemik iliği veya kan hücreleri için toksik değildir, ancak AC kemik iliği, lökositler ve trombositlerin kombinasyonu için toksiktir. Hb ve Hct için de önemli derece toksik etkiye sahiptir. Kar'ın kemik iliği haricinde diğer hematolojik parametreler açısından ratları AC'nin toksisitesine karşı koruduğu, AC'nin toksik etki mekanizması ile Kar'ın koruyuculuk özelliği tartışılmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, AC maruziyeti rat kemik iliğinde ve hematolojik parametrelerde toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir. AC kaynaklı hematotoksitenin altında yatan mekanizma, AC'nin kimyasal yapısından kaynaklı oldukça reaktif bir organik bileşik olması sonucu amino asitlerin, peptitlerin ve proteinlerin nükleofilik saldırısında etkin rol oynamasına atfedilmiştir. Ayrıca AC toksisite mekanizması oksidatif strese yol açan reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile ilgili de olabilir. Kar'ın AC ile birlikte uygulanması hematolojik parametrelerde önemli ölçüde iyileşme sağlamış ve bu iyileşme derecesi Kar'ın AC toksisitesine karşı koruyuculuk etkisi olarak değerlendirilmiştir. Kar'ın bu terapötik yönü literatürde Kar için belirlenen antioksidan, antikanser, diyabeti önleme, kardiyoprotektif, anti-obezite, hepatoprotektif ve üreme rolü, antiaging, antimikrobiyal ve immünomodülatör özellikleri arasından antioksidan gücüne atfedilmiştir. Kemik iliği sonuçlarımız AC toksisitesine karşı Kar'ın kemik iliği hücrelerini korumadığını ve sıklıkla maruz kaldığımız AC toksisitesinde toksik etkiyi azaltma yönünde Kar'ın doz aşımına bağlı yan etkilerinin de dikkate alınarak kemik iliği toksisitesini önlemede yeni çalışmalar yapılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca AC'nin kemik iliği depresyonuna neden olduğu ve hematopoietik süreci azalttığı, Kar'ın bu etkilere karşı koruyuculuğu yönünde moleküler düzeyde yeni çalışmalar planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Adam, M., Lubis, T., Abdyad, B., Asmilia, N., & Muttaqien, F. 2015. Total erythrocytes count and haematocrit value of Aceh and Bali cattle in Leumbah Seulawah, Aceh Besar. *J. Med. Vet*, 9(2), 115-118.
- Aeschbach, R., Löliger, J., Scott, B., Murcia, A., Butler, J., Halliwell, B., & Aruoma, O. 1994. Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol. *Food and chemical toxicology*, 32(1), 31-36.
- Ali, M. A., Aly, E. M., & Elawady, A. I. 2014. Effectiveness of selenium on acrylamide toxicity to retina. *International journal of ophthalmology*, 7(4), 614.
- Amrein, T. M., Bachmann, S., Noti, A., Biedermann, M., Barbosa, M. F., Biedermann-Brem, S., Grob, K., Keiser, A., Realini, P., & Escher, F. 2003. Potential of acrylamide formation, sugars, and free asparagine in potatoes: a comparison of cultivars and farming systems. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(18), 5556-5560.
- Arihan, O., Serinçeç, N. B., Gürel, E. I., & Dikmenoğlu, N. H. 2011. Effects of oral acrylamide intake on blood viscosity parameters in rats. *Clinical hemorheology microcirculation*, 47(1), 45-52.
- Arvanitoyannis, I. S., & Dionisopoulou, N. 2014. Acrylamide: formation, occurrence in food products, detection methods, and legislation. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(6), 708-733.
- Asfaram, A., Sadeghi, H., Goudarzi, A., Kokhdan, E. P., & Salehpour, Z. 2019. Ultrasound combined with manganese-oxide nanoparticles loaded on activated carbon for extraction and pre-concentration of thymol and carvacrol in methanolic extracts of *Thymus daenensis*, *Salvia officinalis*, *Stachys pilifera*, *Satureja khuzistanica*, and *mentha*, and water samples. *Analyst*, 144(6), 1923-1934.

- Ayhanci, A., Heybeli, N., Sahin, İ. K., & Cengiz, M. 2019. Myelosuppression and Oxidative Stress Induced by Cyclophosphamide in Rats: The Protective Role of Selenium. *Adiyaman University Journal of Science*, 9(2), 252-265.
- Baardseth, P., Blom, H., Skrede, G., Mydland, L. T., Skrede, A., & Slinde, E. 2006. Lactic acid fermentation reduces acrylamide formation and other Maillard reactions in French fries. *Journal of Food science*, 71(1), C28-C33.
- Bagdonaite, K., Derler, K., & Murkovic, M. 2008. Determination of acrylamide during roasting of coffee. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(15), 6081-6086.
- Bahuguna, A., Ramalingam, S., Arumugam, A., Natarajan, D., & Kim, M. 2020. Molecular and in silico evidences explain the anti-inflammatory effect of *Trachyspermum ammi* essential oil in lipopolysaccharide induced macrophages. *Process Biochemistry*, 96, 138-145.
- Bajpai, V., & Kumar, B. Phytochemistry of dioecious Piper betel leaf. *Eastern Scientist*, 8.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. 2008. Biological effects of essential oils—a review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446-475.
- Barber, D., Hunt, J., Ehrich, M., Lehning, E., & LoPachin, R. 2001. Metabolism, toxicokinetics and hemoglobin adduct formation in rats following subacute and subchronic acrylamide dosing. *Neurotoxicology*, 22(3), 341-353.
- Barreto da Silva, L., Camargo, S. B., Moraes, R. d. A., Medeiros, C. F., Jesus, A. d. M., Evangelista, A., Villarreal, C. F., Quintans-Júnior, L. J., & Silva, D. F. 2020. Antihypertensive effect of carvacrol is improved after incorporation in β -cyclodextrin as a drug delivery system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(11), 1798-1807.

- Becalski, A., Lau, B., Lewis, D., & Seaman, S. 2002. Acrylamide in foods: occurrence and sources. Abstracts,
- Belhadj Benziane, A., Dilmi Bouras, A., Mezaini, A., Belhadri, A., & Benali, M. 2019. Effect of oral exposure to acrylamide on biochemical and hematologic parameters in Wistar rats. *Drug and chemical toxicology*, 42(2), 157-166.
- Bušová, M., Bencko, V., Laktičová, K. V., Holcátová, I., & Vargová, M. 2020. Risk of exposure to acrylamide. *Central European journal of public health*, 28, S43-S46.
- Can Baser, K. 2008. Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Current pharmaceutical design*, 14(29), 3106-3119.
- Can, N. Ö. 2015. *Akrilamidin gıda maddelerinde oluşumuna etki eden faktörlerin incelenmesi ve miktarının tayini* Anadolu University (Turkey).
- Cengiz, M., Yeşildağ, Ö., & Ayhanci, A. 2018. Siklofosamid Nedenli Hematoksisite Üzerine Karvakrolün Sitoprotektif Etkileri. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 5(2), 125-130.
- Cicalău, G. I. P., Babes, P. A., Calniceanu, H., Popa, A., Ciavoi, G., Iova, G. M., Ganea, M., & Scrobotă, I. 2021. Anti-inflammatory and antioxidant properties of carvacrol and magnolol, in periodontal disease and diabetes mellitus. *Molecules*, 26(22), 6899.
- Coca, M., García, M. T., González, G., Peña, M., & García, J. A. 2004. Study of coloured components formed in sugar beet processing. *Food Chemistry*, 86(3), 421-433.
- Costa, M. F., Durço, A. O., Rabelo, T. K., Barreto, R. d. S. S., & Guimarães, A. G. 2019. Effects of Carvacrol, Thymol and essential oils containing such monoterpenes on wound healing: A systematic review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(2), 141-155.

- Çelebi, İ., & Kincal, N. S. 2007. Color Formation in Wheat Starch Based Glucose Syrups and Use of Commercially Available and Laboratory-Prepared Agricultural Waste-based Activated Carbons for Decolorization. *Separation Science and Technology*, 42(8), 1761-1773.
- Daniali, G., Jinap, S., Sanny, M., & Tan, C. 2018. Effect of amino acids and frequency of reuse frying oils at different temperature on acrylamide formation in palm olein and soy bean oils via modeling system. *Food Chemistry*, 245, 1-6.
- De Vincenzi, M., Stamatii, A., De Vincenzi, A., & Silano, M. 2004. Constituents of aromatic plants: carvacrol. *Fitoterapia*, 75(7-8), 801-804.
- Delgado-Andrade, C., Rufián-Henares, J. A., & Morales, F. J. 2005. Assessing the antioxidant activity of melanoidins from coffee brews by different antioxidant methods. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(20), 7832-7836.
- Devi, S., Kumar, V., Singh, S. K., Dubey, A. K., & Kim, J.-J. 2021. Flavonoids: Potential candidates for the treatment of neurodegenerative disorders. *Biomedicines*, 9(2), 99.
- Dybing, E., & Sanner, T. 2003. Risk assessment of acrylamide in foods. *Toxicological Sciences*, 75(1), 7-15.
- El-Bakry, K., Omar, N., Deef, L., Fahmy, S., & Yaquob, A. Protective Effects of Silver Nanoparticles of Moringa Oleifera Leaves against Acrylamide-Induced Blood Toxicity in Rats.
- El-Sheikh, A., Abdelzaher, W., Gad, A., & Abdel-Gaber, S. 2020. Purine versus non-purine xanthine oxidase inhibitors against cyclophosphamide-induced cardiac and bone marrow toxicity in rats. *Human & experimental toxicology*, 39(3), 249-261.
- Eriksson, S. 2005. *Acrylamide in food products: Identification, formation and analytical methodology* Institutionen för miljö kemi.

FDA. 2004. *Releases new data on acrylamide levels in food and final action plan*. . FDA.

Access Date | URL

Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M.,

Fassier, P., Latino-Martel, P., & Beslay, M. 2018. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *bmj*, 360.

Friedman, M. 2014. Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvacrol (4-isopropyl-2-methylphenol), a component of essential oils produced by aromatic plants and spices. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(31), 7652-7670.

Gholami-Ahangaran, M., Ahmadi-Dastgerdi, A., & Karimi-Dehkordi, M. 2020. Thymol and carvacrol; as antibiotic alternative in green healthy poultry production. *Plant Biotechnology Persa*, 2(1), 22-25.

Ghorani, V., Alavinezhad, A., Rajabi, O., Mohammadpour, A. H., & Boskabady, M. H. 2021. Safety and tolerability of carvacrol in healthy subjects: a phase I clinical study. *Drug and Chemical Toxicology*, 44(2), 177-189.

Ghorbel, I., Chaabane, M., Elwej, A., Kallel, C., Grati Kamoun, N., & Najiba, Z. 2017. Extra Virgin olive oil mitigates hematotoxicity induced by acrylamide and oxidative damage in adult rats. *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 3(1), 34-40.

Girma, K., Lorenz, V., Blaurock, S., & Edelmann, F. T. 2005. Coordination chemistry of acrylamide. *Coordination Chemistry Reviews*, 249(11-12), 1283-1293.

Glavan, G., Novak, S., Božič, J., & Kokalj, A. J. 2020. Comparison of sublethal effects of natural acaricides carvacrol and thymol on honeybees. *Pesticide biochemistry and physiology*, 166, 104567.

Gökmen, V. 2008. Acrylamide in Heated Foods,(eds: J. Gilbert and HZ Şenyuva), Bioactive Compounds in Foods. *Oxford: Blackwell Publishing*, 254, 29.

- Gökmen, V., & Şenyuva, H. Z. 2007. Effects of some cations on the formation of acrylamide and furfurals in glucose–asparagine model system. *European Food Research and Technology*, 225, 815-820.
- Günes-Bayir, A., Kocyigit, A., Güler, E. M., Bilgin, M. G., Ergün, İ. S., & Dadak, A. 2018. Effects of carvacrol on human fibroblast (WS-1) and gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro and on Wistar rats in vivo. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 448, 237-249.
- Gwaltney-Brant, S. 2019. Chapter 23 - Blood and Bone Marrow Toxicity Biomarkers. In R. C. Gupta (Ed.), *Biomarkers in Toxicology (Second Edition)* (pp. 401-411).
- Hao, Y., Guo, X., Yang, R., Yan, Y., Sun, M., Li, H., Bai, H., Cui, H., Li, J., & Shi, L. 2022. Unraveling the Biosynthesis of Carvacrol in Different Tissues of *Origanum vulgare*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13231.
- Hogervorst, J., Virgolino, A., Halldorsson, T. I., Vinceti, M., Åkesson, A., Leander, K., Nawrot, T., Filippini, T., & Laguzzi, F. 2022. Maternal acrylamide exposure during pregnancy and fetal growth: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Environmental Research*, 213, 113705.
- Hogervorst, J. G., & Schouten, L. J. 2022. Dietary acrylamide and human cancer; even after 20 years of research an open question. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 116(4), 846-847.
- Hong, Z., Minghua, W., Bo, N., Chaoyue, Y., Haiyang, Y., Haiqing, Y., Chunyu, X., Yan, Z., & Yuan, Y. 2021. Rosmarinic acid attenuates acrylamide induced apoptosis of BRL-3A cells by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Food and Chemical Toxicology*, 151, 112156.

- Hsu, H.-T., Chen, M.-J., Tseng, T.-P., Cheng, L.-H., Huang, L.-J., & Yeh, T.-S. 2016. Kinetics for the distribution of acrylamide in French fries, fried oil and vapour during frying of potatoes. *Food Chemistry*, 211, 669-678.
- Huang, Y., Chai, Q., Warmin, M. R., & Ayres, N. 2016. Lactose-containing hydrogels for enzyme stabilization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 54(16), 2507-2514.
- Humans, I. W. G. o. t. E. o. C. R. t. 1994. Acrylamide. In *Some Industrial Chemicals*. International Agency for Research on Cancer.
- Jiang, Z. S., Pu, Z. C., & Hao, Z. H. 2015. Carvacrol protects against spinal cord injury in rats via suppressing oxidative stress and the endothelial nitric oxide synthase pathway. *Molecular medicine reports*, 12(4), 5349-5354.
- Jin, F., Liang, C. L., Jia, X. D., & Ning, L. 2014. Immunotoxicity of acrylamide in female BALB/c mice. *Biomedical and Environmental Sciences*, 27(6), 401-409.
- Karagöz, A. 2009. Akrilamid ve Gıdalarda Bulunuşu. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 8(2).
- Karayakali, M., Altinoz, E., Elbe, H., Koca, O., Onal, M. O., Bicer, Y., & Demir, M. 2023. Crocin treatment exerts anti-inflammatory and anti-oxidative effects in liver tissue damage of pinealectomized diabetic rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(16), 47670-47684.
- Keramat, J., LeBail, A., Prost, C., & Jafari, M. 2011. Acrylamide in baking products: a review article. *Food and Bioprocess Technology*, 4, 530-543.
- Khan, F., Pandey, P., Maqsood, R., & Upadhyay, T. K. 2023. Anticancer effects of carvacrol in in vitro and in vivo models: a comprehensive review. *Biointerface Res. Appl. Chem*, 13(3), 290-303.

- Khazdair, M. R., Ghorani, V., & Boskabady, M. H. 2022. Experimental and clinical evidence on the effect of carvacrol on respiratory, allergic, and immunologic disorders: A comprehensive review. *BioFactors*, 48(4), 779-794.
- Kirimer, N., Başer, K., & Tümen, G. 1995. Carvacrol-rich plants in Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*, 31, 37-41.
- Koiou, K., Vasilakoglou, I., & Dhima, K. 2020. Herbicidal potential of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) essential oil components on bristly foxtail (*Setaria verticillata* (L.) P. Beauv.): Comparison with carvacrol, carvone, thymol and eugenol. *Archives of Biological Sciences*, 72(2), 223-231.
- Konings, E. J., Ashby, P., Hamlet, C. G., & Thompson, G. A. 2007. Acrylamide in cereal and cereal products: a review on progress in level reduction. *Food additives and contaminants*, 24(sup1), 47-59.
- Krause, S. T., Liao, P., Crocoll, C., Boachon, B., Förster, C., Leidecker, F., Wiese, N., Zhao, D., Wood, J. C., & Buell, C. R. 2021. The biosynthesis of thymol, carvacrol, and thymohydroquinone in Lamiaceae proceeds via cytochrome P450s and a short-chain dehydrogenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(52), e2110092118.
- Kumar, J., Das, S., & Teoh, S. L. 2018. Dietary acrylamide and the risks of developing cancer: facts to ponder. *Frontiers in nutrition*, 5, 14.
- Lerza, R., Bogliolo, G., Mencoboni, M., Saviane, A., & Pannacciulli, I. J. T. J. 1988. Studies on hemotoxicity of cyclophosphamide, doxorubicin and cis-diamminodichloroplatinum combined with sodium-2-mercaptoethane sulfonate. 74(3), 333-337.

- Lim, W., Ham, J., Bazer, F. W., & Song, G. 2019. Carvacrol induces mitochondria-mediated apoptosis via disruption of calcium homeostasis in human choriocarcinoma cells. *Journal of Cellular Physiology*, 234(2), 1803-1815.
- Lingnert, H., Grivas, S., Jägerstad, M., Skog, K., Törnqvist, M., & Åman, P. 2002. Acrylamide in food: mechanisms of formation and influencing factors during heating of foods. *Scandinavian journal of nutrition*, 46(4), 159-172.
- Liu, S., Song, M., Yun, W., Lee, J., Lee, C., Kwak, W., Han, N., Kim, H., & Cho, J. 2018. Effects of oral administration of different dosages of carvacrol essential oils on intestinal barrier function in broilers. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 102(5), 1257-1265.
- Liu, Y., Wang, P., Chen, F., Yuan, Y., Zhu, Y., Yan, H., & Hu, X. 2015. Role of plant polyphenols in acrylamide formation and elimination. *Food Chemistry*, 186, 46-53.
- Lyu, X., Lee, J., & Chen, W. N. 2019. Potential natural food preservatives and their sustainable production in yeast: terpenoids and polyphenols. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(16), 4397-4417.
- Mahmoodi, M., Amiri, H., Ayoobi, F., Rahmani, M., Taghipour, Z., Ghavamabadi, R. T., Jafarzadeh, A., & Sankian, M. 2019. Carvacrol ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulating pro-and anti-inflammatory cytokines. *Life sciences*, 219, 257-263.
- Mari, A., Mani, G., Nagabhishek, S. N., Balaraman, G., Subramanian, N., Mirza, F. B., Sundaram, J., & Thiruvengadam, D. 2021. Carvacrol promotes cell cycle arrest and apoptosis through PI3K/AKT signaling pathway in MCF-7 breast cancer cells. *Chinese journal of integrative medicine*, 27, 680-687.

- Marinelli, L., Di Stefano, A., & Cacciatore, I. 2018. Carvacrol and its derivatives as antibacterial agents. *Phytochemistry reviews*, 17, 903-921.
- Matthäus, B., Haase, N. U., & Vosmann, K. 2004. Factors affecting the concentration of acrylamide during deep-fat frying of potatoes. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 106(11), 793-801.
- Merdana, I., Sulabda, I., Tiasnitha, N., Gunawan, I., & Sudira, I. 2020. Erythrocyte, hemoglobin and hematocrit profile of Bali cattle during the various periods of parturition. *J. Anim. Health Prod*, 8(2), 75-79.
- Michalak, J., Gujska, E., Czarnowska-Kujawska, M., & Nowak, F. 2017. Effect of different home-cooking methods on acrylamide formation in pre-prepared croquettes. *Journal of Food Composition and Analysis*, 56, 134-139.
- Mohseni, R., Karimi, J., Tavalani, H., Khodadadi, I., & Hashemnia, M. 2020. Carvacrol downregulates lysyl oxidase expression and ameliorates oxidative stress in the liver of rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35, 458-464.
- Mottram, D., Low, M., & Elmore, J. 2006. The Maillard reaction and its role in the formation of acrylamide and other potentially hazardous compounds in foods. *Acrylamide and other hazardous compounds in heat-treated foods*, 3-22.
- Mottram, D. S., Wedzicha, B. L., & Dodson, A. T. 2002. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature*, 419(6906), 448-449.
- Muttucumaru, N., Powers, S., Elmore, J., Briddon, A., Mottram, D., & Halford, N. 2014. Evidence for the complex relationship between free amino acid and sugar concentrations and acrylamide-forming potential in potato. *Annals of applied biology*, 164(2), 286-300.

- Natal, C. M., Fernandes, M. J. G., Pinto, N. F., Pereira, R. B., Vieira, T. F., Rodrigues, A. R. O., Pereira, D. M., Sousa, S. F., Fortes, A. G., & Castanheira, E. M. 2021. New carvacrol and thymol derivatives as potential insecticides: Synthesis, biological activity, computational studies and nanoencapsulation. *RSC advances*, 11(54), 34024-34035.
- Nizamlioglu, N. M., & Sebahattin, N. 2019. Gıdalarda akrilamid oluşum mekanizmaları, gıdaların akrilamid içeriği ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 17(2), 232-242.
- Nogueira, J. O. e., Campolina, G. A., Batista, L. R., Alves, E., Caetano, A. R. S., Brandão, R. M., Nelson, D. L., & Cardoso, M. d. G. 2021. Mechanism of action of various terpenes and phenylpropanoids against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters*, 368(9), fnab052.
- Noshy, P. A., Elhady, M. A., Khalaf, A. A. A., Kamel, M. M., & Hassanen, E. I. 2018. Ameliorative effect of carvacrol against propiconazole-induced neurobehavioral toxicity in rats. *Neurotoxicology*, 67, 141-149.
- Nostro, A., & Papalia, T. 2012. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future perspectives. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 7(1), 28-35.
- Ou, J., Zheng, J., Huang, J., Ho, C.-T., & Ou, S. 2020. Interaction of acrylamide, acrolein, and 5-hydroxymethylfurfural with amino acids and DNA. *Journal of agricultural and food chemistry*, 68(18), 5039-5048.
- Pacini, N., & Borziani, F. 2009. Action of melatonin on bone marrow depression induced by cyclophosphamide in acute toxicity phase. *Neuroendocrinology Letters*, 30(5), 582.

- Panchal, P., & Parvez, N. 2019. Phytochemical analysis of medicinal herb (Ocimum sanctum). *International Journal of Nanomaterials, Nanotechnology and Nanomedicine*, 5(2), 008-011.
- Paul, V., Ezekiel, R., & Pandey, R. 2016. Acrylamide in processed potato products: progress made and present status. *Acta Physiologiae Plantarum*, 38(12), 276.
- Pedreschi, F., Mariotti, M. S., & Granby, K. 2014. Current issues in dietary acrylamide: formation, mitigation and risk assessment. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(1), 9-20.
- Pérez-Nevado, F., Cabrera-Bañegil, M., Repilado, E., Martillanes, S., & Martín-Vertedor, D. 2018. Effect of different baking treatments on the acrylamide formation and phenolic compounds in Californian-style black olives. *Food Control*, 94, 22-29.
- Qi, W., Qi, W., Xiong, D., & Long, M. 2022. Quercetin: its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy. *Molecules*, 27(19), 6545.
- Rathod, N. B., Kulawik, P., Ozogul, F., Regenstein, J. M., & Ozogul, Y. 2021. Biological activity of plant-based carvacrol and thymol and their impact on human health and food quality. *Trends in Food Science & Technology*, 116, 733-748.
- Rawi, S. M., Marie, M.-A. S., Fahmy, S. R., & El-Abied, S. A. 2012. Hazardous effects of acrylamide on immature male and female rats. *African Journal of Pharmacy Pharmacology*, 6(18), 1367-1386.
- Requena, R., Vargas, M., & Chiralt, A. 2019. Eugenol and carvacrol migration from PHBV films and antibacterial action in different food matrices. *Food Chemistry*, 277, 38-45.
- Rezaie, R., Abdollahi Mandoulakani, B., & Fattahi, M. 2020. Cold stress changes antioxidant defense system, phenylpropanoid contents and expression of genes

- involved in their biosynthesis in *Ocimum basilicum* L. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.
- Rifai, L., & Saleh, F. A. 2020. A review on acrylamide in food: occurrence, toxicity, and mitigation strategies. *International Journal of Toxicology*, 39(2), 93-102.
- Rivadeneira-Domínguez, E., Becerra-Contreras, Y., Vázquez-Luna, A., Díaz-Sobac, R., & Rodríguez-Landa, J. F. 2018. Alterations of blood chemistry, hepatic and renal function, and blood cytometry in acrylamide-treated rats. *Toxicology reports*, 5, 1124-1128.
- Rolim, M. d. O. P., de Almeida, A. R., da Rocha Pitta, M. G., de Melo Rêgo, M. J. B., Quintans-Júnior, L. J., Quintans, J. d. S. S., Heimfarth, L., Scotti, L., Scotti, M. T., & da Cruz, R. M. D. 2019. Design, synthesis and pharmacological evaluation of CVIB, a codrug of carvacrol and ibuprofen as a novel anti-inflammatory agent. *International Immunopharmacology*, 76, 105856.
- Sadegh, M., & Sakhaie, M. H. 2018. Carvacrol mitigates proconvulsive effects of lipopolysaccharide, possibly through the hippocampal cyclooxygenase-2 inhibition. *Metabolic Brain Disease*, 33, 2045-2050.
- Sangavi, P., Langeswaran, K., & Sangeetha, R. 2022. Identification and Validation of Hydroxychavicol from Betel Leaf as a Promising Breast Cancer Inhibitor: An In vitro and In silico Analysis. *Current Enzyme Inhibition*, 18(2), 127-134.
- Sawicka, B., Mohammed, A., & Umachandran, K. 2018. Food safety of potato processed in the aspect of acrylamide risk. *MOJ Food Process Technol*, 6(1), 96-102.
- Sharifi-Rad, M., Varoni, E. M., Iriti, M., Martorell, M., Setzer, W. N., del Mar Contreras, M., Salehi, B., Soltani-Nejad, A., Rajabi, S., & Tajbakhsh, M. 2018. Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 32(9), 1675-1687.

- Shen, Y., Chen, G., & Li, Y. 2019. Effect of added sugars and amino acids on acrylamide formation in white pan bread. *Cereal Chemistry*, 96(3), 545-553.
- Shinde, P., Agraval, H., Srivastav, A. K., Yadav, U. C., & Kumar, U. 2020. Physico-chemical characterization of carvacrol loaded zein nanoparticles for enhanced anticancer activity and investigation of molecular interactions between them by molecular docking. *International Journal of Pharmaceutics*, 588, 119795.
- Shipp, A., Lawrence, G., Gentry, R., McDonald, T., Bartow, H., Bounds, J., Macdonald, N., Clewell, H., Allen, B., & Van Landingham, C. 2006. Acrylamide: review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects. *Critical reviews in toxicology*, 36(6-7), 481-608.
- Silva, E. R., de Carvalho, F. O., Teixeira, L. G., Santos, N. G. L., Felipe, F. A., Santana, H. S. R., Shanmugam, S., Quintans Júnior, L. J., de Souza Araújo, A. A., & Nunes, P. S. 2018. Pharmacological effects of carvacrol in in vitro studies: a review. *Current Pharmaceutical Design*, 24(29), 3454-3465.
- Siroli, L., Braschi, G., de Jong, A., Kok, J., Patrignani, F., & Lanciotti, R. 2018. Transcriptomic approach and membrane fatty acid analysis to study the response mechanisms of *Escherichia coli* to thyme essential oil, carvacrol, 2-(E)-hexanal and citral exposure. *Journal of applied microbiology*, 125(5), 1308-1320.
- Soković, M. D., Vukojević, J., Marin, P. D., Brkić, D. D., Vajs, V., & Van Griensven, L. J. 2009. Chemical composition of essential oils of *Thymus* and *Mentha* species and their antifungal activities. *Molecules*, 14(1), 238-249.
- Somensi, N., Rabelo, T. K., Guimaraes, A. G., Quintans-Junior, L. J., de Souza Araújo, A. A., Moreira, J. C. F., & Gelain, D. P. 2019. Carvacrol suppresses LPS-induced pro-inflammatory activation in RAW 264.7 macrophages through ERK1/2 and NF-kB pathway. *International immunopharmacology*, 75, 105743.

- Souza, V. V. M. A., Almeida, J. M., Barbosa, L. N., & Silva, N. C. C. 2022. Citral, carvacrol, eugenol and thymol: Antimicrobial activity and its application in food. *Journal of Essential Oil Research*, 34(3), 181-194.
- Stadler, R. H., Blank, I., Varga, N., Robert, F., Hau, J., Guy, P. A., Robert, M.-C., & Riediker, S. 2002. Acrylamide from Maillard reaction products. *Nature*, 419(6906), 449-450.
- Stadler, R. H., Robert, F., Riediker, S., Varga, N., Davidek, T., Devaud, S., Goldmann, T., Hau, J., & Blank, I. 2004. In-depth mechanistic study on the formation of acrylamide and other vinylogous compounds by the Maillard reaction. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(17), 5550-5558.
- Stadler, R. H., & Scholz, G. 2004. Acrylamide: an Update on Current Knowledge in Analysis, Levels in Food, Mechanisms of Formation, and Potential Strategies of Control. *Nutrition Reviews*, 62(12), 449-467.
- Sun, R., Xu, K., Ji, S., Pu, Y., Yu, L., Yin, L., Zhang, J., & Pu, Y. 2021. Toxicity in hematopoietic stem cells from bone marrow and peripheral blood in mice after benzene exposure: Single-cell transcriptome sequencing analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 207, 111490.
- Surdyk, N., Rosén, J., Andersson, R., & Åman, P. 2004. Effects of asparagine, fructose, and baking conditions on acrylamide content in yeast-leavened wheat bread. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(7), 2047-2051.
- Svensson, K., Abramsson, L., Becker, W., Glynn, A., Hellenäs, K.-E., Lind, Y., & Rosen, J. 2003. Dietary intake of acrylamide in Sweden. *Food and Chemical Toxicology*, 41(11), 1581-1586.
- Tabeshpour, J., Mehri, S., Abnous, K., & Hosseinzadeh, H. 2019. Neuroprotective effects of thymoquinone in acrylamide-induced peripheral nervous system toxicity

- through MAPKinase and apoptosis pathways in rat. *Neurochemical research*, 44, 1101-1112.
- Taeymans, D., Wood, J., Ashby, P., Blank, I., Studer, A., Stadler, R. H., Gondé, P., Eijck, P., Lalljie, S., & Lingnert, H. 2004. A review of acrylamide: an industry perspective on research, analysis, formation, and control. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(5), 323-347.
- Tareke, E., Rydberg, P., Karlsson, P., Eriksson, S., & Törnqvist, M. 2002. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(17), 4998-5006.
- Taubert, D., Harlfinger, S., Henkes, L., Berkels, R., & Schömig, E. 2004. Influence of processing parameters on acrylamide formation during frying of potatoes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(9), 2735-2739.
- Tepe, Y., & Çebi, A. 2019. Acrylamide in environmental water: a review on sources, exposure, and public health risks. *Exposure and Health*, 11, 3-12.
- Thompson, J. D., Manicacci, D., & Tarayre, M. 1998. Thirty-five years of thyme: a tale of two polymorphisms. *BioScience*, 48(10), 805-815.
- Törnqvist, M., Fred, C., Haglund, J., Helleberg, H., Paulsson, B., & Rydberg, P. 2002. Protein adducts: quantitative and qualitative aspects of their formation, analysis and applications. *Journal of Chromatography B*, 778(1-2), 279-308.
- Williams, J. 2005. Influence of variety and processing conditions on acrylamide levels in fried potato crisps. *Food Chemistry*, 90(4), 875-881.
- Xiao, Y., Li, B., Liu, J., & Ma, X. 2018. Carvacrol ameliorates inflammatory response in interleukin 1 β -stimulated human chondrocytes. *Molecular Medicine Reports*, 17(3), 3987-3992.

- Yildiz, O., Şahin, H., Meryem, K., Aliyazicioğlu, R., Tarhan, Ö., & Kolaylı, S. 2010. Maillard reaksiyonları ve reaksiyon ürünlerinin gıdalardaki önemi. *Akademik Gıda*, 8(6), 44-51.
- YILDIZ, Ş., & TURAN, S. 2021. Timokinon, Timol ve Karvakrolün Antioksidan Aktiviteleri ve Lipit Oksidasyonunu Önleme Kapasiteleri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 52(1), 108-118.
- Zhang, X., Peng, Y., & Wu, C. 2021. Chicken embryonic toxicity and potential in vitro estrogenic and mutagenic activity of carvacrol and thymol in low dose/concentration. *Food and Chemical Toxicology*, 150, 112038.
- Zhang, Y., Zhang, G., & Zhang, Y. 2005. Occurrence and analytical methods of acrylamide in heat-treated foods: Review and recent developments. *Journal of Chromatography A*, 1075(1-2), 1-21.
- Zhao, H. Z., Luan, Z. K., Gao, B. Y., & Yue, Q. Y. 2002. Synthesis and flocculation properties of poly (diallyldimethyl ammonium chloride–vinyl trimethoxysilane) and poly (diallyldimethyl ammonium chloride–acrylamide–vinyl trimethoxysilane). *Journal of applied polymer science*, 84(2), 335-342.
- Zhao, W., Chen, L., Zhou, H., Deng, C., Han, Q., Chen, Y., Wu, Q., & Li, S. 2021. Protective effect of carvacrol on liver injury in type 2 diabetic db/db mice. *Molecular Medicine Reports*, 24(5), 1-11.
- Zyzak, D. V., Sanders, R. A., Stojanovic, M., Tallmadge, D. H., Eberhart, B. L., Ewald, D. K., Gruber, D. C., Morsch, T. R., Strothers, M. A., & Rizzi, G. P. 2003. Acrylamide formation mechanism in heated foods. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(16), 4782-4787.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹	
Öğrencinin Adı ve Soyadı	İlham Mammadov
Öğrencinin Numarası	20020901005
Ana Bilim Dalı	Biyokimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 12	% 15
II. Genel Bilgiler	% 6	% 35
III. Materyal ve Metod	% 14	% 35
IV. Bulgular	% 1	% 15
V. Tartışma	% 2	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
İlham Mammadov	Doç. Dr. Fatma GÜR
5.9.2023	5.9.2023
İmza: 	İmza: 

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2100331268
Konu : HADYEK Kararı.

06.12.2021

SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 24.11.2021 tarihli ve E-54826478-000-2100321441 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 25.11.2021 tarihli ve 10 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 251 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 77CA9FEBF3F
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ad: <http://www.atauni.edu.tr/#!/birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/ataturk-universitesi-cbys>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



TOPLANTI TARİHİ : 25.11.2021

TOPLANTI SAYISI : 10

KARAR N0 251: Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürlüğü, Dişçilik Hizmetleri Bölümü öğretim üyesi Doç.Dr. Fatma GÜR'ün yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan **"Sıçanlarda Akrilamid Kaynaklı Testis Hasarında Karvakrol'un Koruyucu Etkisi: PI3K/Akt/mTOR Yolağı Üzerine Mekanik Yaklaşım"** isimli araştırma çalışması ile ilgili Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürlüğünün 24.11.2021 tarihli ve E-54826478-000-2100321441 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 77CA9FEBF3F

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/ataturk-universitesi-ebys>

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!/birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



EK-3. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU

Öğrencinin Adı ve Soyadı	İlham Mammadov
Ana Bilim Dalı	Biyokimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanlığına

Danışmanlığımı yürüttüğüm ve yukarıda bilgileri yazılı olan bilim dalımız öğrencisinin Tez adı aşağıda belirtilen şekilde değiştirilmiştir. Bilgilerinize arz ederim. 13.09.2023

Doç.Dr. Fatma GÜR

Değişiklik Türü	Tez Adı Değişikliği ☒
Tezin Eski Adı	Sıçanlarda Akrilamid Kaynaklı Testis Hasarında Karvakrol'un Koruyucu Etkisi: PI3K/Akt/mTOR Yolağı Üzerine Mekanik Yaklaşım
Tezin Yeni Adı	Akrilamid Nedenli Periferik Kan ve Kemik İliği Toksisitesinde Karvakrol'un Muhtemel Koruyucu Etkilerinin Araştırılması
Tezin İngilizce Adı	Investigation of Potential Protective Effects of Carvacrol in Acrylamide-Induced Peripheral Blood and Bone Marrow Toxicity
Değişikliğin Gerekçesi	Tez savunma jüri önerisi

Tez Savunma Jüri Üyeleri			İmza
1	Prof.Dr.Mine Gülaboğlu	Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya	
2	Doç.Dr Ahmet Gökhan Ağgül	Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya	
3	Doç.Dr.Fatma Gür	Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Dişçilik Hizmetleri	
4	Unvan-Adı-Soyadı	Kurumu, Ana Bilim Dalı	
5	Unvan-Adı-Soyadı	Kurumu, Ana Bilim Dalı	

OF29_V1_08.01.2020