

ÖZET

Çalışmamızda HAT ve HDAC enzim aktiviteleri tayin edilerek, bu enzimlerin aktiviteleri üzerine (dolaylı olarak transkripsiyon üzerine) oksidatif stresin olası etkisini, gen transkripsiyonu ile kontrol edilen apoptosis ile histon asetilasyonu arasında bir ilişkinin olup olmadığını, N Asetil Sisteinin deneysel karaciğer intoksikasyonunda DNA hasarı üzerine koruyucu rolünün olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 6 grupta toplam 60 adet rat alındı. Karaciğer toksisitesi oluşturmak amacıyla CCl₄, periton içi 2 ml/kg 1/1 oranında zeytinyağındaki çözeltisi şeklinde tek doz enjekte edildi. NAS uygulamasına (periton içi 50 mg/kg/gün) CCl₄ enjeksiyonundan 3 gün önce başlandı ve deney süresince devam edildi. Kontrol gruplarına zeytinyağı ve N Asetil Sistein uygulaması yapıldı. CCl₄ enjeksiyonundan 6 ve 72 saat sonra eter anestezisi altında kan ve karaciğer dokusu alındı. Karaciğer dokusundan nükleer ekstrakt hazırlandı.

Serum AST, ALT, MDA düzeylerinin, CCl₄ verilen grupta 6. saatte kontrol gruplarına göre arttığı, 72. saatte artışın olduğu fakat altıncı saate göre azaldığı belirlenmiştir. CCl₄+NAS verilen grupta ise 6. ve 72. saatte kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında artışın olduğu fakat CCl₄ gruplarına göre düzeyinin azaldığı belirlenmiştir. CCl₄ uygulamasının deneysel karaciğer intoksikasyonu ve lipit peroksidasyonuna neden olduğu, NAS uygulamasına ve zamana bağlı olarak düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir.

Serum TAK analizinde, CCl₄ verilen grupta 6. saatte kontrol gruplarına göre düzeyinin azaldığı, 72. saatte de azalmanın olduğu fakat altıncı saate göre arttığı görülmüştür. CCl₄+NAS verilen grupta ise 6. ve 72. saatte kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında azalmanın olduğu fakat CCl₄ gruplarına göre düzeyinin arttığı belirlenmiştir. TOK analizinde, CCl₄ verilen grupta 6. saatte kontrol gruplarına göre düzeyinin arttığı, 72. saatte ise gruplar arasında fark olmadığı; CCl₄+NAS verilen grupta 6. saatte kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında artışın olduğu fakat CCl₄ gruplarına göre düzeyinin azaldığı, 72. saatte ise fark olmadığı belirlenmiştir.

Nükleer ekstraktlarda yapılan 8-hidroksi 2-deoksiguanozin ve Histon Asetil Transferaz analizinde, CCl₄ verilen grupta 6. saatte kontrol gruplarına göre düzeyinin arttığı, 72. saatte de artışın olduğu fakat altıncı saate göre düzeyinin azaldığı belirlenmiştir. CCl₄+NAS verilen grupta ise 6. ve 72. saatte kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında artışın olduğu fakat CCl₄ gruplarına göre düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Histon deasetilaz düzeyinin, CCl₄ verilen grupta 6. saatte kontrol gruplarına göre azaldığı, 72. saatte de azalmanın olduğu fakat altıncı saate göre arttığı görülmüştür. CCl₄+NAS verilen grupta ise 6. ve 72. saatte kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında azalmanın olduğu fakat CCl₄ gruplarına göre düzeyinin arttığı belirlenmiştir.

Apoptotik DNA fragmentasyonu analizinde ise, 6. saatte CCl₄ grubunda kontrol grubuna göre düzeyinin arttığı, 72 saatte de artışın olduğu fakat altıncı saate göre düzeyinin azaldığı tespit edildi. CCl₄+NAS verilen grupta ise 6. ve 72. saatte kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında artışın olduğu fakat CCl₄ gruplarına göre düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Apoptozis ayrıca karaciğer dokusunda TUNEL yöntemi ile değerlendirilmiş ve 6. saatte, CCl₄ verilen grupta kontrol gruplarına göre apoptotik hücrelerin arttığı, NAS ilave edilen grupta CCl₄ grubuna göre azaldığı, 72 saatte kontrol grubuna göre bir artışın olduğu fakat 6. saate göre düzeyinin azaldığı görülmüştür.

Karaciğerde serbest radikal oluşturmak için CCl₄ toksisite modeli uygulanmıştır. Oksidatif stres olduğu ve buna bağlı olarak DNA'da hasar ve DNA kırılmalarının şekillenip, histon asetilasyonunun arttığı, deasetilasyonunun ise azaldığı ve hücrelerin apoptozise yöneldiği belirlenmiştir. Aynı zamanda, N Asetil Sisteinin DNA'daki hasar üzerine koruyucu rolünün olduğu, oksidatif stres ve apoptozisi azalttığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler; Karbon tetraklorür, N asetil sistein, oksidatif DNA hasarı, histon asetilasyonu, serbest radikaller, apoptozis