

Uzun Süre Akrilamid Verilen Sıçanlarda Karaciğer Fonksiyon Testlerinin ve Karaciğer Histopatolojisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Histopathologic Examination of The Liver and Serum Liver Function Tests in Long Term Acrylamide Given Rats

Fatma Hümeysra Yerlikaya*

Aysun Toker*

Yeşim Yener**

Hatice Toy***

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Konya

*Biyokimya Anabilim Dalı, **Biyoloji Eğitimi Bölümü, ***Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Akrilamid (AA) gıdaların yüksek sıcaklıkta pişirilmeleri, kavrulmaları ve kızartılmaları esnasında ortaya çıkmaktadır. AA'ın sağlık üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunun tespit edilmesi ile bu konu üzerine yapılan araştırmaların sayısında önemli artışlar olmuştur. Biz bu çalışmada, uzun süreli AA tedavisi ile sıçanlar üzerinde karaciğer fonksiyon testlerinin, karaciğer doku malondialdehid (MDA) düzeylerinin ve karaciğer histopatolojik durumunun nasıl değiştiğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 65-75 g ağırlığında ve yaşları 3-4 haftalık 25 erkek ve 25 dişi Wistar cinsi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlara 90 gün boyunca standart sıçan yemi ve günlük tüketecekleri içme suyuna her hayvanın sırasıyla 2 mg/kg/gün ve 5 mg/kg/gün dozunda AA ilave edildi. Tedavi sonrası hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyonla öldürüldü ve serumlarında total kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, AST, ALT ve LDH düzeyleri ölçüldü. Karaciğer dokusunda ise MDA düzeyleri ölçüldü ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: 5 mg/kg/gün AA muamelesi olan erkek sıçanlara ait serum AST ($p<0.05$), ALT ($p<0.05$), LDH ($p<0.01$), trigliserid ($p<0.05$) ve doku MDA ($p<0.05$) değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. 2 mg/kg/gün AA muamelesi olan erkek sıçanlara ait serum LDH ($p<0.05$) değerleri de kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. İlavenen, 5 mg/kg/gün AA muamelesi olan dişi sıçanlara ait serum AST ($p<0.05$), LDH ($p<0.01$) ve doku MDA ($p<0.05$) değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. Ayrıca, her iki cinsiyette 5 mg/kg/gün AA muamelesi olan sıçanlara ait karaciğer doku örneklerinde 2 mg/kg/gün AA muamelesi olan gruplara göre hem nitelik hem de nicelik bakımından daha fazla karaciğer harabiyeti (tek hücre nekrozu, yağlanma ve nükleer polimorfizm) olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bulgularımız, uzun süreli AA tüketiminin karaciğer biyokimyası ve patolojisi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. AA tüketiminin azaltılmasının uygun olacağına inanıyoruz.

Anahtar Sözcükler: Akrilamid; karaciğer fonksiyon testleri; malondialdehid

ABSTRACT

Objective: Acrylamide is formed during cooking, frying and burning at high temperatures, of many commonly consumed foods. After determining the adverse effects of acrylamide on health, increased the research numbers on this topic. The aim of this study was to investigate serum liver function tests, liver tissue malondialdehyde (MDA) levels and histopathologic examination of the liver in long term acrylamide (AA) given rats, compared to control rats.

Materials and Methods: In total, 25 male and 25 female wistar rats were involved in this experiment. AA was administered to the treatment groups at 2 and 5 mg/kg./day via drinking water for 90 days. At the end of the experiment, the serum samples were analyzed for total cholesterol, triglycerides, total protein, albumin, AST, ALT, LDH, and the liver tissues were analyzed for MDA levels and histopathological examination.

Results: The levels of serum AST, ALT, LDH, triglycerides and the levels of liver MDA of 5 mg/kg/day AA-treated male rats were found to be significantly higher than those of the controls ($p < 0.01$ for LDH, and $p < 0.05$ for AST, ALT, triglycerides and MDA). Similarly, serum LDH ($p < 0.05$) levels were significantly increased in 2 mg/kg/day AA-treated male rats compared to control rats. Additionally, serum AST ($p < 0.05$), LDH ($p < 0.01$) and liver tissue MDA levels of 5 mg/kg/day AA-treated female rats were significantly increased. Also, our findings showed that there was more liver damage (single cell necrosis, steatosis and nuclear pleomorphism) in terms of both quality and quantity in both sexes in 5 mg/kg/gün AA-treated rats compared to 2 mg/kg/gün AA-treated rats.

Conclusion: Our findings showed that AA consumption has the harmful effects on the biochemical functions and histological structure of liver. We believe that AA consumption in the diet should be reduced.

Key Words: Acrylamide; liver function tests; malondialdehyde

GİRİŞ

Akrilamid (AA) doğal olarak gıdalarda bulunmayıp, işleme esnasında yüksek sıcaklıklarda oluşan, nörotoksik ve karsinojenik etkiler gösterdiği ispatlanmış ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından insanlar için olası karsinojen olarak 2A grubunda sınıflandırılmış toksik bir bileşiktir (1,2). AA'ın oluşumu akrolein ya da akrilik asit reaksiyonu yolu, malik asit, laktik asit ve sitrik asit içeren temel bazı organik asitlerin dehidrasyon-dekarboksilasyonu yolu ve serbest halde bulunan asparajin'in indirgen şekerler ile oluşturduğu Maillard reaksiyonu ile gerçekleşir (3,4).

Akrilamidin sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ile okside olarak glisidamide metabolizasyonu AA genotoksitesi için önemli bir basamaktır (5). Glisamid kimyasal etkinlik bakımından AA'ye göre daha aktiftir. Yapılan çalışmalarda, AA ve glisidamidin hemoglobin ve diğer proteinler ile katılma reaksiyonu ürünleri oluşturduğu gösterilmiştir (6). AA'ın organizmadaki başlıca reaksiyonu Micheal tipi

katılma reaksiyonuudur ve sahip olduğu , doymamış C=C çifte bağının, protein ve aminoasit yapılarındaki amin ve tiol grupları ile etkileşerek meydana gelmektedir (1,7). AA'ın hemoglobinlerin N-terminal ucu ile bu reaksiyon aracılığı ile etkileştiği ve katılma ürünleri verdiği bildirilmiştir. Ayrıca, in vitro olarak AA, DNA'nın azot grupları, adenin ve guaninin bazı amino grupları ile de katılma reaksiyonları vermektedir (7).

Akrilamidin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu hızlı ve yüksek verimle olmaktadır (8). Deney hayvanları kullanılarak yapılan çalışmalarda, farelerde oral uygulamayı takiben, AA'ın maksimum serum konsantrasyonuna 30 dakikada, glisidamid seviyelerinin ise en yüksek değerlerine 2 saatte ulaştığı belirtilmektedir (9). Yapılan çalışmalarda oral alım sonrası en çok karaciğer ve testislerde, i.v. uygulamada ise en çok kan, deri ve karaciğerde yayılım olduğu ve katılma ürünlerine daha çok karaciğer, akciğer ve böbreklerde rastlandığı belirtilmiştir (10,11).

Karaciğerde oluşan hasarın ilk belirleyicisi aktiviteleri ölçülen enzimler aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH)'dir. Özellikle, aminotransferazlar karaciğer hücre hasarının duyarlı göstergelerindedir (12). Protein sentezi karaciğerin fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak değiştiği için serum albumin, total protein, kolesterol ve trigliserid konsantrasyonu da karaciğer hasarının tespiti için kullanılmaktadır (13). Sağlıklı dokularda çok düşük düzeylerde olan lipid peroksidasyonun artışı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir. Lipid peroksidasyon yıkım ürünlerinden olan malondialdehid (MDA), doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (14). Çalışmamızda, 90 gün boyunca içme sularına 2 ve 5 mg/kg/gün dozlarında AA ilavesinin sıçanlarda karaciğer fonksiyon testlerini, karaciğer doku MDA düzeylerini ve karaciğerin histopatolojik durumunu nasıl değiştirdiğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasallar

AA (Cas 79-06-1) Sigma'dan (Aldrich Chemical Company) sağlandı. Test maddesi haftalık hazırlandı ve oda ısısında depolandı.

Deney Hayvanları

Bu çalışmada 65-75 g ağırlığında ve yaşları 3-4 haftalık erkek ve dişi Wistar cinsi sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Hayvanlar 12 saat ışık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan 20±2 °C'deki odalarda çeşme suyu ve standart ticari pellet yem ile beslendi, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Deney hayvanları beşerli gruplar halinde standart koşullardaki kafeslerde muhafaza edildi. Çalışma için Etik Kurul onayı alındı.

Deney prosedürü

Çalışmada toplamda 25 adet erkek ve 25 adet dişi sıçanlar kullanıldı ve her iki cinsi-

yetten hayvanlar üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunu 5'er adet hayvan oluşturdu. Tüm hayvanlara standart sıçan yemi ve normal içme suyu ad libitum verildi. AA ile muamele edilen gruplar 10'ar adet hayvandan oluşturuldu ve hayvanların günlük tüketcekleri içme suyuna her hayvanın sırasıyla 2 mg/kg/gün ve 5 mg/kg/gün dozunda AA ilave edildi. Çalışma grubundaki hayvanların vücut ağırlıkları 90 günlük tedavi periyodu süresince her hafta kaydedildi. 90 günlük AA muamelesi sonrası hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyonla öldürüldü.

Karaciğer fonksiyon testlerinin ölçümü

Kan örnekleri koruyucusuz tüplere alındı. Numuneler pıhtılaştıktan hemen sonra 2500 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve bekletilmeden ticari kitler kullanılarak rutin metodlarla, Synchron LX System (Beckman Coulter, Fullerton CA) otoanalizöründe total kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, AST, ALT ve LDH düzeyleri ölçüldü.

Doku MDA ölçümü

Karaciğer doku örnekleri, 1 mL soğuk fosfat tamponu (100 mM KH₂PO₄, K₂HPO₄, pH: 7.4) içinde homojenizatör (İka T10 basic ultraturax) kullanılarak homojenize edildi. Homojenatlar 13000 x g ve +4 °C'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra, elde edilen berrak süpernatantlarda MDA ve total protein tayini yapıldı. Karaciğer doku MDA düzeyleri MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 535 nm'de absorbansının ölçülmesi prensibine dayanan Draper and Hadley (15) yöntemi uygulanarak ölçüldü. Sonuçlar µmol/g protein olarak verildi.

Patolojik inceleme

Histopatolojik inceleme için doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda bir gece fikse edildikten sonra doku takip işlemine alındı. Formaldehit ile muamele edilmiş dokular rutin histolojik takip metoduna göre dehidratasyon ve parafinasyon basamaklarından geçirildi. Dokular distile suda yıkandı

ve sırasıyla %70, 85 ve 100'lük etil alkol serilerinde 30'ar dakika dehidrate edildi. Dokular 2 kez değiştirilen ksilen ile ve parafin bloklara gömülmeden önce bir gece 60 °C'de sıvı paraffin ile inkübe edildi. Parafin infiltrasyonundan sonra dokular sert parafin bloklara gömüldü.

Her bir parafin bloğun ortasında 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı ve 65 °C fırında 2-4 saat inkübe edildi. Kesitler her 5 dakikada parafin temizlemek için iki kez değiştirilen ksilen ile inkübe edildi. Kesitler H&E standart protokolüne göre boyandı.

İstatistiksel analiz

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.0 paket programı ile yapıldı. Çalışma grupları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile test edildi. Anlamlı bulunan gruplar arasında çoklu karşılaştırma (post-hoc) testlerinden Tukey's HSD (Tukey's honestly significant difference) testi kullanıldı. Veriler ortalama değerleri ± standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Testlerin tümünde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplara ait biyokimyasal değerler Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'den görüldüğü gibi 5 mg/kg/gün AA ile muamele olan erkek sıçanlara ait serum AST (p<0.05), ALT (p<0.05), LDH (p<0.01) ve trigliserid (p<0.05) değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. 2 mg/kg/gün AA ile muamele olan erkek sıçanlara ait serum LDH (p<0.05) değerleri de kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. Ayrıca, 5 mg/kg/gün AA ile muamele olan dişi sıçanlara ait serum AST (p<0.05) ve LDH (p<0.01) değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu.

2 mg/kg/gün AA ile muamele olan erkek sıçanlara ait serum LDH enzim düzeyleri dışındaki parametreler ile, 2 mg/kg/gün AA ile muamele olan dişi sıçanlara ait bakılan parametreler açısından kontrol grubu ile anlamlı fark bulunamadı. Karaciğer doku MDA düzeyleri hem erkek hem dişi 5 mg/kg/gün AA ile muamele olan gruplarda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu (p<0.05). Fakat, 2 mg/kg/gün AA ile muamele olan

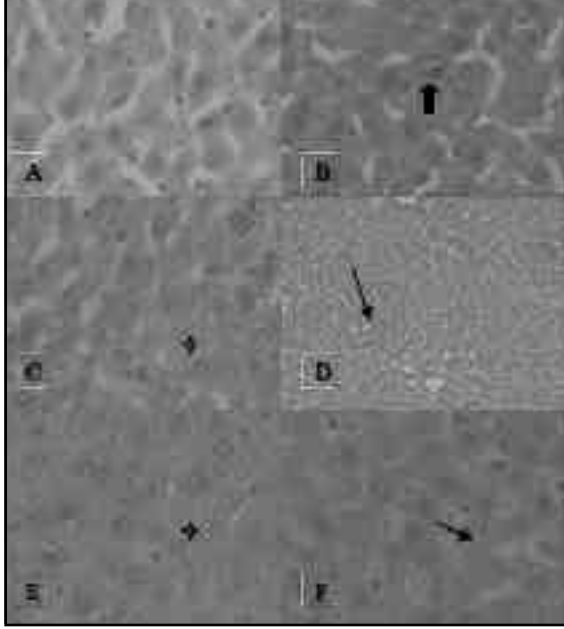
Tablo 1. Gruplara ait serum biyokimyasal analiz sonuçları ve karaciğer doku MDA düzeyleri. Bütün sonuçlar mean ± standart sapma olarak verilmiştir.

Parametre	Grup	Kontrol	AA 2mg/kg	AA 5mg/kg
Total Protein (g/dL)	Erkek	6.72 ± 0.7	6.13 ± 0.4	5.97 ± 0.3
	Dişi	6.46 ± 0.8	6.41 ± 0.6	6.24 ± 0.5
Albumin (g/dL)	Erkek	2.72 ± 0.1	2.66 ± 0.2	2.63 ± 0.1
	Dişi	3.17 ± 0.1	3.06 ± 0.4	2.88 ± 0.3
AST (U/L)	Erkek	99.6 ± 12.5	152.9 ± 32.2	207.2 ± 97.6 ^a
	Dişi	91.0 ± 13.2	158.3 ± 43.3	185.5 ± 49.5 ^a
ALT (U/L)	Erkek	48.0 ± 11.3	61.2 ± 13.9	78.7 ± 20.3 ^a
	Dişi	52.4 ± 15.4	62.1 ± 22.2	75.3 ± 20.1
LDH (U/L)	Erkek	639.4 ± 137.2	1212.4 ± 352.3 ^a	1432.9 ± 553.5 ^b
	Dişi	709.8 ± 152.2	982.4 ± 239.1	1268.2 ± 257.0 ^a
Total kolesterol (mg/dL)	Erkek	32.4 ± 5.2	32.3 ± 5.7	38.3 ± 6.2
	Dişi	35.7 ± 10.0	37.8 ± 5.3	39.4 ± 5.1
Trigliserid (mg/dL)	Erkek	53.5 ± 23.9	78.9 ± 23.5	121.7 ± 38.8 ^a
	Dişi	65.9 ± 23.4	79.1 ± 12.5	116.1 ± 61.4
MDA (µmol/g protein)	Erkek	0.20 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.44 ± 0.1 ^a
	Dişi	0.22 ± 0.04	0.25 ± 0.05	0.47 ± 0.2 ^a

ALT, Alanin aminotransferaz; AST, Aspartat aminotransferaz; LDH, Laktat dehidrogenaz; MDA, Manoldialdehid; ^ap<0.05, ^bp<0.01 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Tablo 2. Patolojik Verilerin Gruplara Göre Değişimi.

Grup	Tek hücre nekrozu	Yağlanma	İltihap	Nükleer polimorfizm	Makronükleol varlığı
AA 2mg/kg	+	%1-2	-	+	-
AA 5mg/kg	++	%2-4	-	+	-



Şekil 1. A. Her iki cinsiyet de kontrol grubuna ait sıçanlarda normal karaciğer dokusu (H&EX40). B. Nükleer pleomorfizm (kalın ok), 2 mg/kg/gün AA ve 5 mg/kg/gün AA grubunda her iki cinsiyet de benzer bulgular izlenmiştir (H&EX40). C. 2 mg/kg/gün AA grubunda tek hücre nekrozu (yıldız) (H&EX40). D. Yağlanma (ok) 5 mg/kg/gün AA grubunda 2 mg/kg/gün AA grubuna göre daha yoğun olarak izlenmiştir (H&EX40). E. 5 mg/kg/gün AA grubunda tek hücre nekrozu (yıldız) 2 mg/kg/gün AA grubuna göre daha yoğun olarak izlenmiştir (H&EX40). F. 5 mg/kg/gün AA grubunda sitoplazmik vakualizasyon (ok) (H&EX40).

gruplarda kontrol grubuna göre fark gözlenmedi.

Çalışmamızda her sıçandan alınan karaciğer biyopsileri değerlendirilerek karaciğer hasarı miktarı saptandı ve gruplara göre kaydedildi. Kontrol grubundaki karaciğer dokularında patolojik özellik görülmedi. Bütün gruplarda her iki cinsiyet de benzer bulgular izlendi (Şekil 1). 5 mg/kg/gün AA ile muamele olan sıçanlarda, 2 mg/kg/gün AA ile muamele olan sıçanlara göre hem nitelik hem de nice-

lik bakımından daha fazla karaciğer harabiyeti (tek hücre nekrozu, yağlanma ve nükleer pleomorfizm'de artış) olduğu gözlemlendi (Şekil 1, Tablo 2). 5 mg/kg/gün AA ile muamele olan sıçanlarda, sitoplazmik vakualizasyon izlendi (Şekil 1F).

TARTIŞMA

Deney hayvanları üzerinde AA'in, tümör oluşumunu hızlandırması insanlar için de kanserojen etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (16). Yapılan çalışmalarda AA'e yeterli dozda sürekli maruz bırakılma sonucunda hayvanlar üzerinde periferik sinirlerde dejenerasyon, beyinde öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonların yürütüldüğü bölgelerdeki (serebral korteks, talamus, hipokampus) nöronlarda dejenerasyon ve morfolojik değişiklikler saptanmıştır. Üreme üzerine yürütülen çalışmalarda; kemirgenlerde fertilede azalma, sperm sayısı ve morfolojisinde olumsuz değişiklikler belirlenmiştir. Ayrıca; insanlar ve deney hayvanları üzerinde iskelet kas yorgunluğu ve ataksiye neden olduğu gösterilmiştir (17-21). AA'in deney hayvanları üzerinde letal dozunun 107-203 mg/kg vücut ağırlığı değerleri arasında değiştiği, insanlarda ise akut zehirlenme dozunun 375 mg/kg vücut ağırlığında olduğu ve bu dozun ilk olarak karaciğer üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği bildirilmiştir (22).

Karaciğer karbohidrat, lipid ve protein metabolizması ile ilgili fonksiyonların yanında, immünolojik aktivitesi, sindirime katkısı ve birçok endojen ve eksojen maddenin detoksifikasyonundan sorumludur (23). Çalışmamızda, özellikle 5 mg/kg/gün AA ile muamele olan sıçanlarda karaciğer enzimleri olan serum AST, ALT ve LDH seviyelerinde kontrol grubuna göre önemli düzeyde yükselme

olduğu bulunmuştur. Serum AST ve ALT düzeylerindeki artış genel olarak karaciğerdeki hücresel hasarı yansıtır. Hasarın bir sonucu olarak hücre membran bütünlüğü zarar gördüğü zaman hücre dışına proteinler ve enzimler çıkar (24). Mccollister ve ark. maymunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada AA'in lethal dozlarda verilmesi ile hayvanların karaciğerinde nekroz ve yağ dejenerasyonu ile sinüoitlerde tıkanma olduğunu rapor etmişlerdir (25). Yapılan çalışmalarda AA'in karaciğerde membran geçirgenliğini artırdığı ve hücresel transformasyona sebep olduğu bildirilmiştir (26). Bu membranların yapılarındaki bozulmaların ise karaciğer enzimlerinin translokasyonuna neden olabileceği ve kan düzeylerini artırabileceği belirtilmiştir (23,24).

Literatürde farklı uygulama süreleri ve dozlarda çalışılmış bizim bulgularımızı destekleyecek birçok çalışmaya rastlanmıştır. Kholiy ve ark. sıçanlara 15 ve 30 gün gibi iki farklı zaman periyodunda 7 ve 14 mg/kg/gün dozlarında AA vermişler ve her iki zaman periyodunda ve dozda da serum AST, ALT, ALP ve kolinesteraz düzeylerini kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (23). Prisacaru ve ark. sıçanlara 11 hafta 25 µg/kg/gün AA muamelesi ile serum AST, ALT ve LDH düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükselme bulmuşlardır (27). Alturfan ve ark. sıçanlara 10 gün süre ile intraperitoneal olarak 40 mg/kg/gün dozunda AA uygulaması ile serum AST, ALT ve LDH düzeylerinde anlamlı bir artış kaydetmişlerdir (28). Alam ve ark. prenatal ve perinatal olarak hamile sıçanlara AA verilmesi ile (10 mg/kg/gün) serum AST ve ALT düzeylerinin arttığını bulmuşlardır (24).

Çalışmamızda serum trigliserid düzeyleri 5 mg/kg/gün AA muamelesi olan erkek sıçanlarda önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı dozda dişi sıçan grubunda ise serum trigliserid düzeyinde yükselme olmakla beraber bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur. Benzer şekilde serum koles-

terol düzeyleri AA muamelesi olan hayvanlarda artmış olmakla beraber bu artış istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur. Karaciğer lipid metabolizmasının regülasyonunda merkezi role sahiptir (29). Yapılan çalışmalarda karaciğer hastalıklarında serum fosfolipid düzeylerinde değişiklik olduğu ortaya konmuştur. Biliyer obstrüksiyon ve enfeksiyöz hepatit de serum trigliserid düzeyinde belirgin artış olduğu saptanmıştır (29). Literatürde AA'in serum lipid düzeyleri üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma olmakla beraber var olan çalışmalarda da bizim bulgumuzu destekler bir mahiyette AA muamelesi olan sıçanlarda serum trigliserid düzeyinin kontrollere göre anlamlı yükseldiği tespit edilmiştir (24).

Akrilamidin karaciğer üzerindeki toksik etkisi in vitro araştırmalar ile de saptanmıştır. Jiang ve ark. AA ile muamele edilen insan hepatoma G2 hücrelerinde DNA zincirinde kırılmalar, intraselüler reaktif oksijen türlerinde artış ve hücre savunmasında önemli bir role sahip olan glutatyon (GSH) düzeyinde azalma tespit etmişlerdir (30). Hücrelerde AA'in detoksifikasyonu glutatyon ile glisidamidin konjugasyonuna dayanmaktadır (31,32). Yapılan çalışmalarda AA ile muamele edilen hayvanlarda GSH düzeyinde önemli azalma olduğu ve AA'in oksidatif strese yol açtığı tespit edilmiştir (33,34). Çalışmamızda en önemli lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA'nın AA muamelesinden sonra artması, literatür ile uyumlu olarak AA'in verdiği oksidatif hasarı açıklamaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda son yıllarda yapılan araştırmalarla sağlık üzerinde olumsuz etkileri tespit edilen AA'in, deney hayvanları üzerinde uzun süreli ve 2 ve 5 mg/kg/gün dozlarında serum AST, ALT ve LDH seviyelerini ve trigliserid düzeylerini artırdığını saptadık. Ayrıca, karaciğer dokusu MDA seviyelerini artmış olarak bulduk. Karaciğerde tek hücre nekrozu, yağlanma ve nükleer pleomorfizm'de artışa bağlı harabiyeti artırdığı tespit ettik. Bulgularımıza dayanarak karaci-

ğer biyokimyası ve patolojisi üzerinde olumsuz etkileri olan AA'in tüketiminin azaltıldığı bir beslenme yönteminin seçilmesi ve bu konuda ki bilincin artırılması gerektiğini savunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Besaratinia A, Pfeifer GP. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. *Carcinogenesis* 2007; 28(3): 519-28.
2. Dearfield KL, Abernathy CO, Ottley MS, Brantner JH, Hayes PF. Acrylamide: its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity, and carcinogenicity. *Mutat Res* 1988; 195(1): 45-77.
3. Yıldız O, Şahin H, Kara M, Aliyazıcıoğlu M, Tarhan Ö, Kolaylı S. Maillard reaksiyonları ve reaksiyon ürünlerinin gıdalardaki önemi. *Akademik Gıda* 2010; 8(6): 44-51.
4. Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature* 2002; 419(6906): 448-9.
5. Sumner SC, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI. Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chem Res Toxicol* 1999; 12(11): 1110-6.
6. Manière I, Godard T, Doerge DR, Churchwell MI, Guffroy M, Laurentie M, et al. DNA damage and DNA adduct formation in rat tissues following oral administration of acrylamide. *Mutat Res* 2005; 580(1-2): 119-29.
7. Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *J Agric Food Chem* 2003; 51(16): 4504-26.
8. Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI. Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 208(3): 199-209.
9. Twaddle NC, McDaniel LP, Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Beland FA, Doerge DR. Determination of acrylamide and glycidamide serum toxicokinetics in B6C3F1 mice using LC-ES/MS/MS. *Cancer Lett* 2004; 207(1): 9-17.
10. Miller MJ, Carter DE, Sipes IG. Pharmacokinetics of acrylamide in Fisher-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63(1): 36-44.
11. Ikeda GJ, Miller E, Sapienza PP, Michel TC, King MT, Turner VA, et al. Distribution of ¹⁴C-labelled acrylamide and betaine in foetuses of rats, rabbits, beagle dogs and miniature pigs. *Food Chem Toxicol* 1983; 21(1): 49-58.
12. Alagoz G, Durukan P, Yıldız M, Bayar MK, İlhan N, Cevik Y, et al. Akut Zehirlenme Hastalarında Serum Malondialdehid, Paraoksonaz ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12(3): 184-9.
13. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J* 2003; 79: 307-12.
14. Yarıktaş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10(4): 65-7.
15. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-31.
16. Erdreich LS, Friedman MA. Epidemiologic evidence for assessing the carcinogenicity of acrylamide. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004; 39(2): 150-7.
17. Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Ross WP, Friedman MA. Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reprod Toxicol* 2000; 14(2): 147-57.
18. Ko MH, Chen WP, Hsieh ST. Neuropathology of skin denervation in acrylamide-induced neuropathy. *Neurobiol Dis* 2002; 11(1): 155-65.
19. Ma Y, Shi J, Zheng M, Liu J, Tian S, He X, et al. Toxicological effects of acrylamide on the reproductive system of weaning male rats. *Toxicol Ind Health* 2011; 27(7): 617-27.
20. Ko MH, Chen WP, Lin-Shiau SY, Hsieh ST. Age-dependent acrylamide neurotoxicity in mice: morphology, physiology, and function. *Exp Neurol* 1999; 158(1): 37-46.
21. Pruser KN, Flynn NE. Acrylamide in health and disease. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 41-51.
22. Gölükcü M, Tokgöz H. Gıdalarda akrilamid oluşum mekanizması ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Derim* 2005; 22(2): 33-40.
23. El- Kholy TH, Khalifa NA, Alghamidi AK, Badereldin AM. A Trail of Using Green Tea for Competing Toxicity of Acrylamide on Liver Function. *Journal of American Science* 2011; 7(12): 815-21.
24. Allam AA, El-Ghareeb AW, Abdul-Hamid M, Bakery AE, Gad M, Sabri M. Effect of prenatal and perinatal acrylamide on the biochemical and morphological changes in liver of developing albino rat. *Arch Toxicol* 2010; 84(2): 129-41.
25. Mccollister DD, Oyen F, Rowe VK. Toxicology of acrylamide. *Toxicol Appl Pharm* 1964; 6: 172-81.
26. Awad ME, Abdel-Rahman MS, Hassan SA. Acrylamide toxicity in isolated rat hepatocytes. *Toxicol In Vitro* 1998; 12(6): 699-704.
27. Prisacaru C, Burlacu AI. Evaluation of the antitoxic effect of phthalides from apium graveolens in acrylamide intoxication I. Evolution of the hepatic cytolysis and proteosynthetic parameters in acrylamide intoxication on the background of phthalide protection. *Not Bot Hort Agrobot Cluj* 2009; 37(2): 129-33.

28. Alturfan AA, Tozan-Beceran A, Sehirli AO, Demiralp E, Sener G, Omurtag GZ. Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamide-induced oxidative stress in rats. *Mol Biol Rep* 2012; 39(4): 4589-96.
29. Man EB, Kartin BL, Durlacher SH, Peters JP. The lipids of serum and liver in patients with hepatic diseases. *J Clin Invest* 1945; 24(5): 623-43.
30. Jiang L, Cao J, An Y, Geng C, Qu S, Jiang L, et al. Genotoxicity of acrylamide in human hepatoma G2 (HepG2) cells. *Toxicol In Vitro* 2007; 21(8): 1486-92.
31. Paulsson B, Warholm M, Rannug A, Törnqvist M. In vitro studies of the influence of certain enzymes on the detoxification of acrylamide and glycidamide in blood. *Adv Exp Med Biol* 2005; 561: 127-33.
32. Kurebayashi H, Ohno Y. Metabolism of acrylamide to glycidamide and their cytotoxicity in isolated rat hepatocytes: protective effects of GSH precursors. *Arch Toxicol* 2006; 80(12): 820-8.
33. Srivastava SP, Das M, Seth PK. Enhancement of lipid peroxidation in rat liver on acute exposure to styrene and acrylamide a consequence of glutathione depletion. *Chem Biol Interact* 1983; 45(3): 373-80.
34. Yousef MI, El-Demerdash FM. Acrylamide-induced oxidative stress and biochemical perturbations in rats. *Toxicology* 2006; 219(1-3): 133-41.

Yazışma adresi:

Dr. Fatma Hümeýra Yerlikaya
N. Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Meram, Konya
Tel : 0.332.223 77 61
Faks : 0.332.236 21 41
E-posta: fhumeýray@hotmail.com
