



**2,4 DİNİTROFENOL UYGULAMASININ KARACİĞER VE BÖBREK
DOKULARINDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Pınar ARIBAL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2020

Pınar ARIBAL tarafından hazırlanan “2,4 DİNİTROFENOL UYGULAMASININ KARACİĞER VE BÖBREK DOKULARINDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Şule Coşkun CEVHER

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Prof. Dr. Selami CANDAN

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2020

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Pınar ARIBAL
18 /06/2020

2,4 DİNİTROFENOL UYGULAMASININ KARACİĞER VE BÖBREK DOKULARINDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Pınar ARIBAL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2020

ÖZET

2,4-dinitrofenol kimyasalını içeren ve zayıflama hapı olarak satılan DNP adlı madde, düzenli olarak kullanıldığında hızla kilo kaybına neden olurken maalesef kabul edilemeyecek kadar yüksek önemli yan etkilere neden olmaktadır. Zayıflama etkisi dışında DNP' nin mitokondriyal solunum zinciri üzerine etkisi pek çok biyolojik olayı olumsuz etkilemekte ve termoregülatör homeostazda bir başarısızlığa sebebiyet vermektedir. Oluşan kontrolsüz hipertermi oksidatif strese neden olmaktadır. İlacın kullanımı esnasında ortaya çıkan oksidatif olaylar ve doku antioksidan sistemlerinin aydınlatılması yönünde karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidatif etkilerin ne yönde olduğu çalışmamızın asıl amacını oluşturmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız 60 adet Wistar albino rat (30 erkek, 30 dişi) (250-300 gr) 10 gruba ayrılmıştır. Kontrol grupları hariç diğer 8 gruba DNP, oral gavaj yolu ile uygulanmıştır. Yukarıda verilen deney protokolünü takiben deneyin sonunda kalplerinden kan alınarak denekler feda edilmiştir. Daha sonra feda edilen hayvanların karaciğer ve böbrek dokularında malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) düzeyleri spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama±standart hata olarak ifade edilmiş olup, Anova Varyans Analizi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda DNP' nin bilinen kilo verme etkisi dışında karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidatif stres ve antioksidan durumu ortaya konmuştur. 2,4 Dinitrofenol akut ve subakut uygulamalar arasında istatistiksel anlamda farklılıklar tespit edilmiştir. Bireyler subakut uygulamalarda ilaca karşı dirençli hale gelmiş ve kontrol gruplarıyla anlamlı farklılıklar görülmemiştir. Düşük dozda uygulanan DNP dişi bireylerde oksidatif stresi arttırırken erkek bireylerde herhangi bir etkiye rastlanmamıştır. Erkek bireyler metabolizmal olarak ilaca daha dirençli durumda bulunmuştur. DNP kullanımı ile karaciğer ve böbrek dokularında, hem dişi hem de erkek ratlarda MDA ve GSH düzeylerinde, kontrol gruplarına göre farklılıklar tespit edilmiştir. DNP' nin çok düşük dozlarda kullanımı kimi gruplarda karaciğer lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır. Erkek bireyler dişi bireylere göre ilaca karşı daha dirençli bulunmuştur.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : 2,4 Dinitrofenol, DNP, Obezite, Oksidatif Stres

Sayfa Adedi : 51

Danışman : Prof. Dr. Şule Coşkun CEVHER

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF 2,4 DINITROPHENOL ON OXIDATIVE STRESS IN LIVER AND KIDNEY TISSUES

(M. Sc Thesis)

Pınar ARIBAL

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2020

ABSTRACT

The substance DNP, which contains 2,4-dinitrophenol chemical and is sold as a slimming pill, causes rapid weight loss when used regularly, unfortunately, it causes unacceptably high side effects. Apart from the weakening effect, the effect of DNP on the mitochondrial respiratory chain negatively affects many biological events and causes a failure in thermoregulatory homeostasis. Uncontrolled hyperthermia causes oxidative stress. The main purpose of our study is the oxidative events occurring during the use of the drug and the direction of oxidative effects in the liver and kidney tissues in order to illuminate the tissue antioxidant systems. 60 Wistar albino rats (30 males, 30 females) (250-300 gr) that we used in our study were divided into 10 groups. Except for the control groups, DNP was administered to the other 8 groups by oral gavage. Photographs are bloody from the hearts at the end of the experiment following the given test protocol. Later, evaluations of sacrificed animals and malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels in kidney tissues were examined spectrophotometrically. Results are expressed as arithmetic mean $\pm$ standard error and Anova Variance Analysis was applied. The way it works is under the known weight loss effect of DNP and the oxidative stress and antioxidant status in kidney tissues are revealed. 2,4 Dinitrophenol is used between acute and subacute applications. Individuals became drug resistant in subacute applications and no significant differences were seen with the control groups. No effect was observed in male individuals that increase oxidative stress in DNP female individuals. Male individuals are metabolically more resistant to the drug. There are differences in the use of DNP and in the kidney tissues, in both female and male rats, in MDA and GSH levels, compared to control groups. The use of DNP at very low doses increases lipid peroxidation, including in some groups. Male individuals are more resistant to the drug than female individuals.

Science code : 20317

Key Words : 2,4 Dynitrophenol, DNP, Obesity, Oxidative Stress

Page Number : 51

Supervisor : Prof. Dr. Şule Coşkun CEVHER

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca katkı ve yardımlarıyla her zaman bana yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Şule Coşkun CEVHER' e, tecrübeleri ile destekleyen Prof. Dr. K. Barbaros BALABANLI' ya, ayrıca manevi desteklerini her zaman hissettirdikleri için eşime, aileme ve dostlarıma çok teşekkür ediyorum.

Üniversitemizin Bilimsel Araştırma Proeleri Birimi' ne destek verdiği için teşekkür ederim (BAP Proje Kodu: 05/2019-03).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Obezite Tanımı ve Epidemiyolojisi	7
2.2. Obezite Sınıflandırılması ve Etiyolojisi.....	7
2.3. Obezite Tedavisi	8
2.3.1. Diet tedavisi.....	8
2.3.2. Egzersiz tedavisi.....	9
2.3.3. İlaç tedavisi	10
2.3.4. Üzerine çalışılan diğer obezite tedavileri	16
2.4. Oksidatif Stres	17
2.5. Obezite ve Oksidatif Stres İlişkisi	17
2.6. Serbest Radikaller.....	18
2.6.1. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri	18
2.7. Lipit Peroksidasyonu	19
2.8. Serbest Radikallerin Kaynakları	19
3. MATERYAL METOD	21
3.1. Deney Protokolü	21
3.2. 2,4 Dinitrofenol Uygulamasına Yönelik Hayvan Modelinin Dizaynı.....	21

	Sayfa
3.3. 2,4 Dinitrofenol Uygulaması	22
3.4. Deneyin Yöntemi.....	22
3.4.1. Malondialdehit (MDA) ölçümü	22
3.4.2. Dokuda Glutasyon (GSH) tayin yöntemi	23
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	25
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	51

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri...	25
Çizelge 4.2. 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	26
Çizelge 4.3. 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri...	26
Çizelge 4.4. 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	26
Çizelge 4.5 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri.....	27
Çizelge 4.6. 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri....	27
Çizelge 4.7. 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri.....	28
Çizelge 4.8 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri....	28
Çizelge 4.9. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri...	29
Çizelge 4.10. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	29
Çizelge 4.11. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	29
Çizelge 4.12. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	30
Çizelge 4.13. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	30
Çizelge 4.14. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	31

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.15. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	31
Çizelge 4.16. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	31
Çizelge 4.17. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	32
Çizelge 4.18. 7 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	32
Çizelge 4.19. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	32
Çizelge 4.20. 21 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	33
Çizelge 4.21. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	33
Çizelge 4.22. 7 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	33
Çizelge 4.23. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	34
Çizelge 4.24. 21 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılan simge ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
±	Artı Eksi
≤	Küçük eşit
≥	Büyük eşit
μmol	Mikro Mol
8-epi-PGF2α	8-Epi-Prostaglandin F2 Alfa

Kısaltmalar

Açıklamalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATP	Adenozin Trifosfat
ATPaz	ATP' nin ADP' ye ayrışmasını katalize eden enzim sınıfı
BHT	Bütil Hidroksi Toluen
BMI	Vücut kitle indeksi
C ₆ H ₄ N ₂ O ₅	2,4 Dinitrofenol
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CAT	Katalaz
cm ³	Santimetre küp
COX	Siklooksijenaz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DNP	Dinitrofenol
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ETS	Elektron taşıma sistemi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

Kısaltmalar	Açıklamalar
g	Gram
GH	Growth Hormon
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Glutasyon
GÜDAM	Gazi Üniversitesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi
H+	Hidrojen
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL-10	İnterleukin - 10
IL-6	İnterleukin - 6
IL-8	İnterleukin - 8
kcal	Kilokalori
KCl	Potasyum Klorid
kg	Kilogram
kJ	Kilojoule
LO	Lipooksijenaz
M	Molarite
m²	Metre kare
MDA	Malondialdehit
mg	Miligram
ml	Mililitre
mM	Mili molar
nmol	Nanomol
NO	Nitrik Oksit
O₂	Oksijen
°C	Santigrat derece
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
RMR	Dinlenme metabolik hızı
Rpm	Revolution per Minute (Dakikadaki devir sayısı)
SOD	Süperoksit Dismutaz
TBA	Tiyobarbitürik Asit

Kısaltmalar**Açıklamalar****TCA**

Triklora Asetik Asit

TNF- α

Tümör Nekroz Faktör Alfa

TURDEP

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans

VKİ

Vücut kitle indeksi

w/v

Hacimde ağırlıkça yüzde

WHO

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

1. GİRİŞ

2,4- dinitrofenol, dinitrofenoller (DNP) olarak bilinen bileşik sınıfının bir üyesidir. 2,4-DNP' nin kimyasal formülü $C_6H_4N_2O_5$, molekül ağırlığı 184,11g/mol, yoğunluğu $1,683g/cm^3$, erime noktası ise $112-114^{\circ}C$ ' dir [1].

DNP; tatlı bir küf kokusuna sahip, sarı renkli bir kimyasaldır ve ortamda doğal olarak oluşmaz. Hemen hepsi üretilmiş bileşiklerdir [2].

DNP; günümüzde pikrik asit ve pikramik asit üretiminde, boya sanayisinde, odun ve yün koruyucusunda, fotoğrafçılıkta, patlayıcı madde üretiminde kullanılmaktadır [3]. Ayrıca insektisit, herbisit, akarisit ve fungisit olarak da kullanılmaktadır [4].

I. Dünya Savaşı sırasında, Fransa'daki bir mühimmat imalathanesinde, 2,4-dinitrofenol bomba üretiminde kullanılmış ve Fransız işçiler DNP' ye maruz kalarak ölmüştür [5-6]. Böylece DNP' den kaynaklanan ilk ölüm 1918 yılında bildirilmiş ve mesleki maruziyet sonucu oluşmuştur [5].

1933' te Stanford Üniversitesi' nden Maurice Tainter, DNP' nin insan tüketiminde kilo vermeye yardımcı olduğunu keşfetmiş ve DNP kilo verme ilacı olarak popüler hale gelmiştir [5-6]. Tainter 1935 yazında, 170 obez hastaya 3 ay boyunca günlük 300 mg DNP tedavisi uygulamış, kalori kısıtlamasına gidilmemiş ve hastalar günde ortalama 1,5 libre kaybetmiştir [6]. Kol ve bacaklarda döküntü ve nefrit en sık görülen advers reaksiyon olarak belirtilmiştir [6]. Bu çalışmanın aksini belirten Cyril MacBryde ise küçük doz DNP ile tedavi edilen hastalarında karaciğer, kalp ve kas toksisitesini gösteren veriler sunmuştur [6].

1930'larda kilo kaybına dayalı ölümlerin ardından 1938 yılında DNP; "ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)" tarafından, "aşırı derecede tehlikeli ve insan tüketimine uygun değil" olarak etiketlenmiş ve yasaklanmıştır [6-7].

II. Dünya Savaşı sırasında Rus askerlerine, onları sıcak tutmak için reçete edildiği bildirilmiştir [5].

1980' lerde Teksaslı bir doktor DNP' yi "Mitcal" olarak pazarlamış ve 1984'te Mitcal' e dayalı ölüm gerçekleşmiştir. Bunun üzerine 1986' da yargılanarak mahkûm edilmiştir [3-7].

Son yıllarda vücut geliştiriciler ve kilo vermek isteyenler tarafından DNP kullanımına bağlı olarak hastaneye gelen pek çok olgu mevcuttur [8-9]. DNP kullanımının tekrar artmasında, internet üzerinden DNP satışının yaygın olması etkilidir [10]. DNP, değişik isimlerde internet üzerinden zayıflama hapı olarak satılmaktadır. Bu isimler; 'DNP', 'Dnoc', 'Dinosan', 'Solfo Siyah', 'Nitrofen', 'Aldifen', 'Chemox', 'Caswell No.392', 'Ostomox-Fenoksil' ve 'Tetrosülfür' dür [2-5].

DNP, mitokondrilerde yüksek enerjili fosfat bağlarının oluşumunu azaltır ve aynı zamanda sistemik oksijen tüketimini uyarır [2-5].

Oksijenli solunum; glikoliz, krebs ve ETS (elektron taşıma sistemi) olmak üzere üç aşamada gerçekleşir ve sonuçta ATP üretilir. ATP' nin çoğu elektron taşıma sisteminde üretilir. ETS, mitokondrinin iç zarında (matriks) yer alır ve birbiri ardına dizilmiş dört kompleksten oluşur. Oksijenli solunum gerçekleşirken açığa çıkan hidrojen iyonları (H^+), krista zarında bulunan ETS elemanları tarafından yakalanır ve krista zarının dış zar tarafındaki boşluğa doğru pompalanır. Bunun sonucunda, krista zarının dış zara bakan kısmı pozitif (+), matrix sıvısına bakan kısmı ise negatif (-) yüklenir. Böylece, mitokondri matriksi ile zarlar arasındaki boşluk arasında; osmotik, pH ve elektrostatik bir potansiyel farkı oluşur. Bu potansiyel fark, ATP sentezi için enerji kaynağı (pil gibi) olarak görev yapar. Krista zarı, hidrojen iyonlarına karşı doğrudan geçirgen değildir. Zarlar arası boşlukta biriken hidrojen iyonları, krista zarında bulunan ATP sentaz (ATP az) enzimi yardımıyla matriks sıvısına doğru geri gönderilir. Hidrojen iyonlarının matriks sıvısına geçişi esnasında, potansiyel farktaki enerji kullanılarak ATP sentezlenir. Anokupler madde (oksidatif fosforilasyon ayrıştırıcı) özelliği taşıyan 2,4- dinitrofenol; mitokondrinin iç zarının geçirgenliğini artırır ve dolayısıyla H^+ iyonu farklılığını azaltır. ATP az'ın F₀ kısmındaki H^+ kanalından içeriye H^+ girmesi yavaşlayacağından buna bağlı olarak F₁ kısmında da ATP sentezi yavaşlar. ATP sentezinin aksaması ile potansiyel enerji ısı olarak dağılır. Isı üretimi, termoregülatör homeostazda bir başarısızlığa işaret eder ve kontrolsüz hipertermi olur.

Sonuçta 2,4-dinitrofenol (DNP), oksidatif fosforilasyonun ayrılmasını sağlar, böylece yağ kalorilerinin ısı olarak dağılmasına neden olur [2-4-5-6-7-11-12]. Bazal metabolizma hızını arttırır [5-6-13]. Düzenli alındığında, her 100mg DNP' nin metabolizma hızını %11 arttırdığı görülmüştür [5-6].

DNP' ye oral, dermal ve solunum yoluyla maruz kalınması durumunda oluşan toksik etki ile ilgili pek çok rapor vardır [3-5]. Üretim ve taşıma sırasında meydana gelen kazalar ve dökülmeler sonucunda su, toprak, yiyecek ve içecekler yoluyla da kişi DNP' ye maruz kalabilir [5].

DNP' lere solunum yoluyla maruz kalmanın etkilerini tanımlayan sadece iki çalışma tespit edilmiştir [3]. Bunlardan biri pikrik asit üretimi sırasında Birleşik Devletlerde meydana gelen iki ölüm raporu; diğeri ise Fransa' da cephane üretiminde havadaki 2,4-DNP buharına ve tozuna maruz kalmış olanlara ait rapordur [3]. Fransız işçilerde; bulantı ve kusma, akciğerde ödem, kilo kaybı, geceleri aşırı terleme, yüksek vücut ısı, susuzluk, yorgunluk, üriner hacimde azalma, kısa solunum, ajitasyon, konvülsiyon görülmüştür [3]. Bunların aksine karaciğer ve böbrek mikroskopik incelemesinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir [3].

DNP' ye dermal yolla maruz kalma ile ilgili bildirilen en yaygın yan etki, dermal döküntülerdir [13]. Bu döküntüler; makülopapüler (bazı alanlarda düz, bazı alanlarda kabarık, kızarık döküntü), ürtikeryal (kaşıntılı döküntü), anjio ödemli (daha çok göz ve dudak çevresini, cildin daha derin katmanlarını etkileyen ve genellikle şişme ile seyreden bir tür ürtiker) veya bazen de eksfoliyatif dermatit (mevcut deri hastalığına, ilaçlara, habaset veya bilinmeyen nedenlere bağlı deride yaygın kızarıklık ve pullanma) olabilir [5-13]. Bunların dışında göz kapağında şişme, yüz ve çevresinde ödem, alopepsi (saçkıran), göğüs ve koltukaltında lekeler görülmüştür [13]. Ayrıca ciltte, sklerada ve idrarda sarı renk görülmüştür [5].

DNP' ye en yaygın oral yolla maruz kalınmıştır. Farklı dozlarda 2,4-dinitrofenol' ün ağızdan alınmasından sonra hastaneye gelen kişilerde yaygın olarak şu etkiler görülmüştür: Akciğerde ödem, dispne (nefes darlığı), taşipne (hızlı soluma), taşikardi (hızlı kalp atımı), gastroenterit (kusma ve ishal belirtili bağırsak iltihabı), anoreksiya, akut böbrek yetmezliği, konfüzyon (bilinç bulanıklığı), ajitasyon (ruhsal rahatsızlık), konvülsiyon(havale),

agranülositoz (granülositlerin aşırı azalması) ve nötropeni(nötrofillerin azalması), hipertermi (yüksek ateş) [3-5-7]. Bazı vakalarda düşük doz DNP kullanımında katarakt görülmüştür [7-12]. Ayrıca ölümle sonuçlanan çok sayıda rapor vardır [5].

DNP ile maruz kalmaya bağlı olarak görülen bu etkiler, kişiden kişiye ve alınan doza bağlı olarak değişebilmektedir [3-5]. Vücut ağırlığının kilogramı başına günlük 46 mg DNP (mg/ kg/ gün) kadar veya günlük 1 mg DNP gibi düşük dozlarda yutulduktan sonra bazı insanlarda ortaya çıkmıştır [3].

Kısa veya uzun süre, kilogram başına günde 2 mg veya daha fazla dozda DNP alan bazı kişilerin ellerinde ve ayaklarında hissizlik hissedilmiştir [3].

Kısa süre, kilogram başına günde 6 mg doz DNP veya uzun süre kilogram başına günde 1-4 mg doz DNP yutan bazı insanlarda lökositlerin bazı tiplerinde azalma görülmüştür [3].

Kısa veya uzun süre, kilogram başına günde 2-4 mg doz DNP yutan bazı kişilerin gözlerinde katarakt meydana gelmiştir [3].

Kısa süre, kilogram başına günde 3-46 mg doz DNP yutan birkaç kişi; uzun süre kilogram başına 1-4 mg doz DNP yutan bir kişi ölmüştür [3].

Uzun süre, metreküp başına 40 mg veya daha fazla DNP içeren odada solunum yapan bazı işçiler ölmüştür [3].

Daha önce DNP içeriği olan naylon torbaların geri dönüşümü sırasında iki kişi ölmüştür [5].

DNP alımı sonrasında fenalaşarak hastaneye gelen kişilerdeki en tipik toksik etki yüksek ateştir. Hastaların ateşini düşürmek için "benzodiazepin" ve buz banyosunun etkili olduğu görülmüştür [7-8]. Ayrıca bir vakada "dantrole" hipertermi tedavisinde etkili olmuştur [7].

1995 yılında yayınlanan bir çalışmada 2,4-dinitrofenol'ün etkisiyle mitokondriyal solunum zincirinin blokajının, TNF alfa (tümör nekroz faktör) 'nın L929 hücrelerine bağlanmasını, muhtemelen TNF alfa reseptörlerinin bu sitokin için afinitesini azaltarak down regulation

mekanizması belirtilmiştir. Down regülation mekanizması belirlenememiş fakat hücre içi ATP seviyesi ile yakından ilgili olduğu görülmüştür.

Down-regülation sonucu hücrelerin TNF alfa sitotoksitesine direncini arttırabileceği belirtilmiştir [14].

2015 yılında yayınlanan bir çalışmada DNP' nin beyin hücreesindeki bazı sinyal yolları üzerine etkisi incelenmiş ve hafif mitokondriyal ayrılmaya yanıt olarak oluşan mTOR inhibisyonu ve otofaji up-regülatörünün nöronları hasarlara karşı koruduğu görülmüştür.

Bu nedenle, DNP 'nin travmatik sinir yaralanmalarında nöronları koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür [15].

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada 2,4-DNP' nin sığır blastosistlerinin gelişimi, cinsiyet oranları ve INFT(interferon tau) üretimi üzerine etkisi incelenmiştir ve sonuçta; sığır blastosist gelişimi yüksek glikoz (4mM) ve DNP (100 mM) tarafından olumsuz etkilenmiş, INFT üretiminde azalma görülmüştür [14]. Ayrıca DNP, glikoz yokluğunda ve yüksek glikoz varlığında (2,5 mM' den fazla) erkek bireylerin hayatta kalma oranını arttırmıştır [16].

Yine 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada 2,4-DNP' nin domuz spermindeki etkileri incelenmiştir. Hücre plazma zar bütünlüğünde ve akışkanlığında, hareketliliğinde ve ROS(serbest oksijen türleri) üretiminde kontrol gruplarıyla anlamlı bir fark bulunmamıştır [17].

Tüm bu bilgiler ışığında kontrollü olarak yaptığımız deney çalışmamızda; kontrol grupları hariç diğer tüm gruplara DNP, oral gavaj yolu ile verildi. Deney sonunda kalplerinden kan alınarak feda edilen hayvanların karaciğer ve böbrek dokularında malondialdehit (MDA) [18] ve glutatyon (GSH) [19] düzeyleri spektrofotometrik olarak incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite Tanımı ve Epidemiyolojisi

Obezite, genel olarak fazla kilolu olmak olarak bilinmek ile birlikte tıbbi olarak normalden daha da fazla yağ dokusunun vücutta bulunması şeklinde tanımlanır. Gıda maddeleri ile alınan enerji miktarının, fiziksel aktivite ve metabolizma ile tüketilen enerji miktarını daha da aştığı ve vücuttaki yağ birikiminin, yağsız vücut kitlesine oranla fazla arttığı durumlarda ortaya çıkar. Obez kişilerdeki fazla yağlanma; insan vücudunda sindirim sistemi, hormonal sistem, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi gibi birtakım sistemleri etkileyen birçok önemli rahatsızlığa zemin hazırlar [20]. Obezitenin risk faktörleri arasında en önemlileri başlıca, beslenme alışkanlıkları, yaş, fiziksel aktivitede azalma, eğitim düzeyi, evlilik, cinsiyet, genetik ve doğum sayısı oluşturmaktadır [21]. Obezitenin meydana gelip ilerlemesinde sadece aşırı derecede yağ alımı etkili değildir. Karbonhidratlar ve proteinler ile vücuda alınan fazla miktardaki kalorilerin yağ dokusu olarak depolanması da önem teşkil eder. Son yıllarda obezitenin fazlaca artmasında fazla kalorili, aşırı yağlı yiyecekler ve içeceklerin oluşturduğu hiç de sağlıklı olmayan beslenme ilk neden olarak gösterilmektedir. Bir diğer önemli etmen ise teknolojik anlamda yaşanan gelişmelerin ortaya sunduğu kolaylıklar nedeni ile günlük olarak yapılan aktivitelerde tüketilen enerji miktarının düşmesidir. ABD’ de obez ve fazla kilolu olarak bilinen kişilerin derecesine bakıldığında 1999-2000 yılları arasında %64, 1988-1994 yılları arasında %56, 1976-1980 yılları arasında %47 olarak belirlenmiştir [22]. Benzer şekilde İngiltere’ de yapılan araştırmada yetişkinlerin WHO kriterlerine göre %20-25’ inin obez olduğu ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) belirlenmiştir. Epidemiyolojik olarak bilinen veriler, aşırı kilo ve obezitenin ABD, Avrupa ve hatta pek çok gelişmekte olan ülkede geçtiğimiz 20 yılda, iki – üç katına çıktığını söylemektedir [23-24]. Ülkemiz için de TURDEP çalışma sonuçlarına bakıldığında genelde %22,3, kadınlarda %30, erkeklerde %13 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir [25].

2.2. Obezite Sınıflandırılması ve Etiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), obezite tanımını; vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 ve daha üzerinde olması olarak bildirmektedir. Vücut kitle indeksi hesaplaması; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi şeklinde

olmaktadır. (kg/m^2). Dünya Sağlık Örgütünün obezite sınıflandırmasında vücut kitle indeksine göre baz aldığı değerler çizelge de gösterilmiştir [26].

Çizelge 2.1. Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflandırması

Grup	VKI (kg/m^2)
Normal altı (Zayıf)	<18,5
Normal	18,5 – 24,99
Kilolu	25,0 – 29,99
Obez	$\geq 30,0$
Sınıf 1	30,0 – 34,99
Sınıf 2	35,5 – 39,99
Sınıf 3 (Morbid)	≥ 40

Obezite hem çevresel faktörlerin hem de genetik faktörlerin neden olduğu karmaşık durumlu bir hastalıktır [27]. Enerji dengesinin düzenlenmesi; hormonal ve nöral etkenlerin, toplumsal, genetik, davranışsal durumların etkili olduğu son derece kompleks bir durumdur [23].

İkincil nedenleri obezite için daha nadir olarak görülse de, büyüme hormonu eksikliği, leptin yetersizliği, Cushing sendromu, hipotiroidi ve hipotalamik hasar gibi endokrin ve hipotalamik sendromlar değerlendirme yapılırken göz önünde tutulmalıdır. Antipsikotikler, antidepresanlar ve kortikosteroidler; obeziteye neden olan etkili ilaçlar arasında sayılabilirler [28].

2.3. Obezite Tedavisi

Vücut ağırlığının azaltılması, daha fazla kilo alınmasının önüne geçilmesi, uzun dönemde vücut ağırlığının daha aşağı düzeyde tutulması ve kilo alınması ile ortaya çıkabilecek diğer hastalık risklerini kontrol edebilmek obezite tedavisinde genel amaçları oluşturmaktadır. Obezite tedavisinin başlıca hedefini kilo kaybı oluşturur ve metabolik profilin iyileşmesi ile tedavi sonuçlanır [29].

2.3.1. Diet tedavisi

Obezite tedavisinin en önemli ve ilk bileşeni diyet olarak bilinir. Besinlerin alınması, düzenlenen ve kontrol edilen bir sistem bütünüdür. Gıda arama ve açlık kontrol merkezlerinin mevcut olduğu merkezi sinir sistemine; afferent sinyaller sinyal yollarlar

[30]. Obezite için yapılan tedavilerde, kolay yollarla uygulanarak hasta kişinin uyumunu sağlayan, dolayısıyla başarı performansını daha fazla arttıran kişiye özel ılımlı hipokalorik diyetler uygulanmalıdır. Obezite tedavisi yapılırken verilen kiloların kalıcılığı sağlamak adına; hızla kilo kaybı yaşamak yerine daha yavaş ama istikrarlı kilo verilmelidir. Genel olarak tavsiye edilen hedef, başlangıçtaki kilonun %10' u kadar kiloyu 6 ay içerisinde vermektir [22]. Bu doğrultuda, günlük tüketilen enerjiden 500 ile 1000 kcal daha az enerji, haftada 0,5 – 1 kg kilo kaybına neden olacak şekilde diyetler tavsiye edilmelidir.

Obezite hastalarının mevcut kilolarını korurken kaybettikleri enerji miktarı hesaplanır: “Bazal metabolizma hızı x Aktivite faktörü”. 500 - 1000 kcal kadar bir fark, bu değerden günlük olarak çıkartılarak, hastanın daha fazla aç kalmadan kolayca uyum sağlayabileceği ve uzun sürelerce uygulayabileceği bir diyet programı oluşturulur.

2.3.2. Egzersiz tedavisi

Egzersiz uygulamaları fazla kilolu ve obez kişilerde en iyi sonuca ulaştıran uygulamadır. Obez hastalar egzersizi kötü ve cezalandırıcı bir durum olarak görmektedirler. Ancak hastaların durumun bu şekilde olmadığını anlamalarına yardımcı olmak gerekir. Yapılan herhangi bir aktivite, hiçbir şey yapmaktan çok daha iyidir. İlk olarak hastalara yaşam şekillerini değiştirmeleri konusunda önerilerde bulunulur.

Obezitenin önlenmesi için yapılması gereken küçük öneriler:

- Yiyecek asla bir ödül olarak kullanılmamalıdır.
- Aile ile birlikte yemek yemek; televizyon seyretmek veya bilgisayarda oyun oynama yerine tercih edilmelidir.
- Gıda seçimleri yapılarak öğünler düzgün bir şekilde planlanmalıdır.
- Fiziksel aktivitelerden olan yürüyüş özellikli olarak arttırılmalı ve daha da temposu yüksek olan bir yaşam şekli özümsemelidir.

Tüm yetişkinlerin günlük olarak 30 dakika egzersiz yapması; Amerikan Spor Hekimliği Kolejinin (American College of Sport Medicine) önerisi. Bu tarzda yapılan bir aktivite günlük 840 kJ (200 kcal) enerji tüketimi meydana getirir. Önerilen obez hastaların bu aktiviteleri yavaş yavaş uygulamalarıdır. Burada doktorun temel sorumluluğu hastanın

tembel ve aktivitesiz bir yaşam ile oldukça aktif bir yaşam biçimi arasında hangi noktada bulunması gerektiğine yardımcı olmak ve bundan sonraki adım için ilerlemesini sağlayarak yol göstermektir [31].

2.3.3. İlaç tedavisi

Obezite oluşumuna sebebiyet veren etiyolojiye uyan etki göstermesi obezite tedavisinde kullanılacak ilaçlardan beklenen etkidir. Yani enerji tüketilmesinin artması veya enerji kaybının oluşturulması, enerji alımının azaltılması veya besinlerin vücutta emiliminin engellenmesi, ideal kiloya düşüldüğü anda o düzeyin korunmasıdır. Enerji tüketilmesinin fazlalaştırılması ve besinlerin vücutta emiliminin engellenmesine yönelik ilaçlar hakkında yapılan çeşitli araştırmalar devam etmektedir. Bundan dolayı günümüzde obezite tedavisinde uygulanan ilaçlar iştahın daha fazla azaltılmasına yöneliktir [32].

Obezitenin tedavisinde kullanılan ilaçlar:

1. Santral etkili ilaçlar,
2. Periferik etkili ilaçlar,
3. Yağ emilimini azaltan ilaçlar,
4. Hormonlar olarak gruplandırılabilir.

Çok kısa sürelerde kilo vermek adına kullanılan zayıflama ilaçlarının zararları bizim sandığınızdan daha da fazla olabilir. Yararı olduğu düşünülen birtakım zayıflama hapları kontrolsüz şekilde kullanıldığı zaman sonu öngörülemeyen sağlık problemlerine yol açabiliyor. Özellikle Sağlık Bakanlığı onayı alınmadan piyasada satılan çoğu ilaçlar kişiler tarafından kullanılmaktadır. Reçetesiz olarak piyasada bulunan bu ilaçlar birçok yerde satılmaktadır.

Santral etkili ilaçlar

Beynimize doyduğumuz hissini vermeye çalışan santral etki yaratan bu ilaçlardır. Beyni kandırmak bu ilaçların asıl amacını oluşturur. Doygunluk seviyesi yüksek olan bir yemekten sonra beynimize doygunluk mesajı gider. Santral etkili ilaçlar doygunluk mesajının aktarılmasında görev yapan habercileri değiştirirler veya taklit ederler.

Böylelikle çok küçük bir porsiyondan sonra da doygunluk için haber bekleyen merkeze aşırı doygunluk mesajının gitmesini temin etmeye çalışırlar.

Sinirler beyindeki merkezlerle ve birbirleriyle salgıladıkları çeşitli maddeleri kullanarak haberleşir. Haberi alan, haberi verenin gönderdiği maddeyi, özel bir kabul bölümünde karşılar. Beynin ortasındaki merkez gelen birçok haberci maddeye göre, doyup doymadığımıza karar verir. Zayıflama ilacı ya doğal habercilerin yaptığı işi daha da kolaylaştırıp etkisini artırır ya da onların özel kabul yerlerine direkt gidip çok daha fazla güçlü şekilde haber verir. Teoride çok da cazip görünen bu yaklaşımda karşımıza çıkan ve aşılması oldukça zor olan bir engel vardır. Taklit edilen veya değiştirilen haberci maddeler, beyindeki doyum alanından başka alanlarda, hatta ve hatta beyin dışındaki çoğu organda da etkilidir. Örneğin, kalp hızı ve tansiyon; doyum merkezine haber götüren noradrenalin denilen madde artırıldığı zaman yükselir. Çünkü noradrenalinin bir görevi beyinden kalbe gönderilen bazı emirlerin iletilmesidir. Zayıflama ilaçlarının kullanımına bağlı olarak bazı hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar ve kalp hastalıkları bu şekilde oluşmaktadır.

Sibutramine

Hem sibutramine hem de demetilasyon metabolitlerinin her ikisi de biyolojik olarak çalışır durumdadır. Hem norepinefrin hem de serotonin özgül olan geri alım inhibitörüdür. Alınan doza tabi olarak kilo düşümü sağlamaktadır [33]. İlaç kullanımına bağlı yan etkiler başlıca; iştah azalması ve ağız kuruluğu görülmesidir. Kalp atım hızında ve kan basıncında orta miktarda artışa neden olmakta fakat verilen doz aralığında iyi tolere edilmektedir [34].

Dexenfluramin

Serotonin adlı nörotransmitter maddenin hem salınımını uyarır hem de geri alınımını engeller. Beyindeki serotonin düzeyinin artması hipotalamik etkiye eden olur ve yiyecek alımı azalır. Dexenfluramine ilacı kilo kaybına yol açarken enerji alımını azaltır. Dexenfluramine diyete bağlı olarak lipogenezi azaltır [35], vücut ağırlığını düşürür [36], termogenezi artırır [37] ve gastrik boşalma hızını azaltır [38].

Dexenfluramine' nin yan etkileri diyare, halsizlik, ağız kuruluğu olarak meydana gelmektedir. Az sıklıkta da olsa reaktif depresyon, uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi ve

baş ağrısı görülmektedir. Görülen bu yan etkiler tedavinin kesilmesine fırsat bırakmaz ve hafif veya orta derecede görülür [39]. Dexenfluramine ilacı normal kullanımda günde 2 kez 15 mg önerilmektedir. Diyet ile beraber uygulanması gereklidir. Üç aylık tedavi genel anlamda yeterli sonuç vermektedir. Obezite durumu olan hastalarda daha uzun süreli kullanılabilir. Depresanların, antihipertansiyon ilaçların, antidepresanların etkisi Dexenfluramine ile artış gösterebilir. Amerika da 1996 yılından itibaren kullanılmaya başlamış ve FDA onayını almış durumdadır. Üç aylık sürede plasebo ve dexenfluramine uygulanarak yapılan randomize çift kör çalışmasında; Dexenfluramine grubunda (ortalama 5.2 ± 2.5 kg) plasebodan (2.6 ± 2.9 kg) daha anlamlı kilo kaybı olduğu belirlenmiştir [40]. Yine ve tekrar üç ay süre ile dexenfluramine vererek 61 hastada yapılan (plasebo kontrolsüz) çalışmada ortalama olarak 13 kg kilo kaybı sağlanmıştır [41]. Ekşioğlu ve diğerleri benzer sonuçları bildirmiştir [42].

Konservatif tedavi yöntemleri (diyet + egzersiz + psikoterapi) ve bu tedavi yöntemlerine dexenfluramine ekleyerek uygulanan kimi çalışmada ise kiloda meydana gelen kaybın dexenfluramine uygulanan grupta daha da fazla olduğunu gözlenmiştir [43].

Belviq

Belviq de uzun zamanlı kullanım için onay almış olan iştah kesici ve azaltıcı olarak etki etmektedir. Hemen hemen her ilaçta görüldüğü gibi çeşitli birçok yan etkilere sahip olabilir. Diyabetli olmayan hastalarda; bulantı, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kabızlık ve ağız kuruluğu sık olarak görülen yan etkilerdir. Diyabetik hastalarda ise sırt ağrısı, düşük kan şekeri (hipoglisemi), baş ağrısı, öksürük ve yorgunluk sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Ateş ve kafa karışıklığı; Belviq ile bazı depresyon ilaçları alan kişilerde görülen belirtilerden olabilir. Bu sebepten dolayı iki ilaç eş zamanlı kullanıldığında hasta yakından takip edilmelidir. Bazı diğer ilaçlarda bahsedildiği gibi hamile ve hamileliği planlayanlarda bu ilaçların kullanımı hiç de doğru değildir. Kullanım süresi ve bu süre sonucunda kaybedilen kilo miktarı Belviq ile ilgili bilinmesi gereken en önemli bilgidir. İdeal olan 12 hafta Belviq kullanımı sonrası ağırlığınızın %5' i kadar zayıflamanızdır. Eğer durum böyle gerçekleşmezse ilacı almayı bırakınız. Buradan ilacın etki etmediği anlamını çıkarabiliriz.

Fentermin

Fentermin bireyin aşırı derecede yemek yemesini iştahı bastırarak engeller. Kimi doktorlar bu ilacı suprenza veya adipeks adı altında da reçete edebilir. Fentermin diğer ilaçların tersine kısa süreli kullanım (birkaç hafta) için onaylanmıştır.

Fentermin kalp çarpıntısı yapabilir ve kan basıncını yükseltebilir. Aynı zamanda nefes darlığı, huzursuzluk, titreme, baş dönmesi, uykusuzluk ve göğüs ağrısı gibi yan etkilere yol açabilir. İlaça bağımlı olma riski bir diğer özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. İkincil yan etkiler olarak ise kötü tat alma, ağız kuruluğu, kabızlık, ishal ve kusma görülebilir. Diyabetli ve insülin kullanan hastalarda fermentin kullanımından daha önce insülin dozunun ayarlanması gerekebilir. Böyle durumlarda doktora danışmak en doğru ve güvenilir yol olacaktır. Kalp hastalığı, inme, konjektif kalp yetmezliği ya da kontrolsüz yüksek kan basıncı gibi rahatsızlıklar hastada mevcut ise fentermin kullanmamalıdır. Hamile veya emziren anne ve anne adayları ile glokom, hipertiroidi veya ilaç bağımlılığı olan hastalar da bu ilacı kullanmamalıdır. Phentermine bir amfetamin olduğundan ve bağımlılık ya da alışkanlık durumları görülebileceğinden kötüye kullanılma riski vardır.

Fluoxetine

Serotonin olarak bilinen nörotransmitter maddenin geri alım inhibitörüdür. Bu nörotransmitter madde olan serotonin salınımını uyarmaz ve serotonin agonisti de değildir. Plaseboya oranla belirgin olarak oluşan kilo kaybı 60 mg/gün dozunda kullanıldığında ortaya çıkar [44-45]. Darga ve ark. Fluoxetine ile yaptığı çalışmada 12 kg kadar kilo kaybının 6 aylık sürede sağlandığının göstermişlerdir. Bu süreden sonra tedaviye devam edildiği halde sonraki 6 ayda kilo artışı olmuştur. Altı ay süren tedaviden sonra kilo kaybında bir plato oluşmadığını ve bazı hastalarda, tedaviye devam etmekle, uzun zamanda yararın devam etmediğini göstermektedir [46]. Bu durumun daha da iyi olarak ortaya konabilmesi için başka çalışmalara gerek duyulmuştur.

Periferik etkili ilaçlar

Beta agonistler

Termogenezde önemli rolü olan bir faktör de kahverengi yağ dokusudur. Bazal metabolik hızı %10 arttıran B2 agonistler; deney hayvanlarında kahverengi yağ dokusu yoluyla termogenezi uyarmaktadır [47]. Yiyecek alımı azalmayan deney hayvanlarının, vücut ağırlığında ve vücut yağ oranında azalma tespit edilmiştir. Bu da bize göstermektedir ki enerji harcaması artmıştır. BRL26830A beta agonisttir ve yapılan çalışmalarda plaseboya göre anlamlı olarak kilo azalışına sebebiyet verdiği gösterilmiştir [48].

3.B adrenerjik reseptörün mevcut olması (B3 adreneceptor, B3AR) ve bu reseptöre karşı ilaçların kimi memelilerde obeziteyi düzeltmeleri bu alanda daha da kapsamlı araştırmalara sebep olmuştur. B3AR agonistleri cAMP yapımını; kahverengi yağ dokudaki ve beyaz adipositlerdeki B3AR lere bağlanarak ve adenilat siklazı aktive ederek arttırmaktadır. b1 ve b2 adrenerjik reseptörün tam olarak tersine B3AR Gs ve Gi proteinleri ile etkileşir. Bu etkileşim; serbest yağ asitlerinin ve kahverengi yağ dokuda termogenezin ve beyaz adipositlerde lipoliz aktivasyonuna, serbest yağ asitlerinin dolaşıma verilerek kahverengi adipoz dokuda termogenez için kullanılmalarına sebep olur. B3AR ile etkileşen ilaçlar; beyaz adipoz dokudaki yağ depolarını, kahverengi adipoz dokuda kullanılmaları için transfer eder ve böylelikle obeziteyi tedavi edebilir [49]. B3AR agonistlerinin insanlarda etkin antiobezite ajanı olabilmesi için; B1AR veya B2AR üzerinde etkili olmamalı sadece B3AR nin tam olarak agonisti durumunda olmalıdır. Kahverengi veya beyaz yağ dokuda B3AR' nin eksprese edilmesi diğer dokularda (en azından yan etkiye sebep olabilecek olan dokularda) eksprese edilmemesi gerekir.

İnsanlarda B3AR' nin beyaz adipoz dokuda oldukça azalmış miktarda ve BAT' da [50-51] belirgin olarak eksprese edildiği gösterilmiştir [52]. Safra kesesinde, beyinde, intestinal dokularda, prostatta, kaslarda da eksprese edilmektedir. Deney hayvanlarında B3AR agonisti CL312,243 ile kronik tedavide “resting metabolic rate “ (RMR) de %45 artış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca glikoz ve insülin düzeylerinde de düşüş gerçekleşmiştir. Kronik tedavide de insanlarda farklı sonuçlar bulunmuştur [53-54-55].

Yağ emilimini azaltan ilaçlar

Kullanılan başka bir yöntem de yağ emilimini daha aza indirgeyerek kilo verdiren zayıflama ilaçlardır. Tükettiğimiz yağda minik yağ kümecikleri her kümede ise yapı taşları (yağ molekülü) bulunur. Yağların öncelikli olarak parçalanmaya başladığı yer mide olup, pankreas tarafından salgılanan yağ eritici maddelerle moleküllerine ayrıştırılıp, bağırsaktan emilir ve kana geçer. Yağ eritici olan bu maddelerin işlerini yapmalarını engelleyen ilaç Orlistat olarak bilinmektedir. Böylelikle tüketilen yağların bir kısmı emilmeden atılabilir. Vücut ağırlığının en az % 5' inin, yapılan araştırmalar ile, bu ilaç ile kaybedilebileceğini göstermiştir. Orlistat fazlaca güvenli olsa da gaz ve karında şişkinlik gibi yan etkilere sebep olur. Bir başka ilaç olan; Lorcaserin 3000 kişi üzerinde denenmiştir. Denekler seçim yapılmaksızın iki gruba ayrılmış ve de hepsi egzersiz ve diyet yapmaya teşvik edilmiştir. Çalışma yapılan bir gruba ek olarak Lorcaserin, diğer gruba ise görünüşü aynı ama içi dolu olmayan ilaç (plasebo) uygulanmıştır. Hastalar aldıkları ilacın gerçek mi, boş mu olduğunu bilmiyordu. Bir yıl sonrasında yüz kilo olan bir kişi egzersizle ve diyet ile 4 kilo, ilave olarak ilaç kullanan 8 kilo verdi. Lorcaserin alanlar seçim yapılmaksızın tekrar ilaca devam veya boş ilaç grubuna ayrıldı. Lorcaserin alanlar; bir yıl sonunda daha az, plasebo alanlar ise daha fazla kilo aldı. Yapılan bu çalışma ile Lorcaserinle kilo kaybı olduğunu, uzun dönemlerde kaybedilen kiloları geri almamak için ilacın işe yaradığını fakat yeterli olmadığını göstermiştir ve araştırma 2010' da New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanmıştır.

Hormonal tedaviler

Testosteron

Abdominal obezitesi bulunan orta yaştaki erkeklere 8 ay süresince testesteron tedavisi uygulanmıştır. Tedaviden sonra tomografi ile visseral yağ dokusunda kayıp olduğu belirlenmiştir. Yağsız vücut kitlesinde ve BMI subkütan yağ kitlesi herhangi bir değişiklik görülememiştir. İnsüline olan duyarlılık fazlalaşmıştır [56]. Buna istinaden abdominal obezitesi mevcut olanlara dahi testesteron tedavisi önermek henüz doğru bir yaklaşım değildir. Fakat bu yeni olan tedavi yaklaşımı için, daha fazla uzun süreli güvenlik ve etkinlik çalışmalarının mevcut olarak yapılması gerekir.

Growth hormon

Growth hormonun obezite tedavisinde kullanılma amacı; diyet yapıldığı esnada azalan yağsız vücut kitlesini koruyacağı ve matabolik hızın yavaşlamasını engelleyeceği düşüncesidir. Onbir haftalık GH uygulamasından hemen sonra yağsız vücut kitlesinde ve ağırlıklarda farklılıklar belirlenmiştir [57]. Zucker; ratlara 14 gün süresi ile fizyolojik dozların 2-3 katı GH ve/veya IGF-1 infüzyonu verildiğinde sadece inguinal alanda anlamlı olabilecek farklılıklar yaptığı gösterilmiştir [58].

Hem klinik düzeyde yararlı etkisi tam anlamıyla gösterilmediğinden hem de oldukça fazla pahalı bir tedavi şekli olduğundan günümüz için obezite tedavisinde yeri yoktur.

2.3.4. Üzerine çalışılan diğer obezite tedavileri

Son yıllardaki çalışmalar yağ dokusunun yalnızca yağ depolama görevi bulunmadığını, salgıladığı birden fazla molekül ile endokrin bir organ olarak görev aldığını ortaya koymuştur [59]. Bu moleküller, vücut kitlesinin ayarlanmasına katkıda bulunurlarken; parakrin ve endokrin etkileriyle besin alımını düzenlerler.

Son zamanlarda, adipokinler denilen çeşitli biyoaktif peptid ve proteinlerin adipoz doku tarafından salgılandığı ortaya konmuştur. Yağ dokusundan salgılanan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), IL-6, IL-8, IL-10, rezistin, leptin, adiponektin, TNF- α adipsin, lipotransin, transforme edici büyüme faktörü, anjiyotensinojen ve metalotiyonin salgılanan bu maddeler arasında olanlardır [60-61]. Bu maddeler; vasküler remodeling ve kan basıncının düzenlenmesi, besin alımı, insülin etkisi, enerji dengesinin düzenlenmesi, lipid ve glukoz metabolizması, anjiyogenezis ve pıhtılaşma da dahil olmak üzere birçok çeşitli fizyolojik ve biyolojik süreçleri de etkileyerek vücut homeostazında merkezi ve önemli bir rol oynamaktadırlar [62].

Adipokinlerin bu fizyolojik önemi sebebi ile obez kişilerde bu bileşiklerin salgılanmasının ve sentezinin, obezitenin ve obeziteye bağlı birçok hastalıkların gelişmesinde etkili olan nedensel bir faktör olduğu yönünde hipotez de geliştirilmiştir. Bundan ilerleyerek; adipokin seviyelerinin farmakolojik olarak düzenlenmesinin; tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obeziteyi tedavi edecek ve de önleyecek yeni ve daha da etkili terapötik

yöntemler sayılabileceği düşünülmektedir [63]. Bununla birlikte, adipozitenin düzenlenmesini etkileyen merkezi sinir sistemi ve periferik sinyal yollarının daha da iyi anlaşılmasıyla çok daha yakın zamanda etkili obezite ilaçlarının bulunabileceği düşünülmektedir [64].

2.4. Oksidatif Stres

Hücrelerde metabolik etkinlikler sonucunda tabii olarak serbest radikaller oluşur. Serbest radikaller çok ince bir düzen ile birlikte oksidan - antioksidan sistemleri ile dengelenir haldedir. Eğer herhangi bir neden ile bu düzende bir bozulma yaşanırsa hücrelerde hasara yok açabilecek bir dizi olaylar meydana gelir. Bu durum oksidatif stres olarak isimlendirilir. Hücreler olağan bir şekilde antioksidan sistemleri ile oksidatif stresi dengelemeye çalışırlar. Fakat antioksidanların yeterli şekilde olmadığı bazı durumlarda fazlalaşan oksidatif stres DNA, protein ve benzeri gibi mikro yapıların bozulmasına neden olur. Bu nedenden dolayı birçok hastalık oksidatif stres ile yakından ilgilidir [74-75].

2.5. Obezite ve Oksidatif Stres İlişkisi

Patolojik olaylar esnasında hücrelerde aşırı fazla miktarda reaktif oksijen radikali oluşması oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres obezite ile birlikte organizmada fazlalaşmaktadır. Obezitede; fazlaca artmış oksidatif stres yine bu hastalarda meydana gelebilecek olan doku ve fonksiyon bozukluklarının başlı başına esas sebebi olarak öne sürülmüştür [65-66]. Hiperglisemi, hiperleptinemi, doku lipit düzeyinin artması, yetersiz antioksidan savunma, reaktif oksijen türevi oluşumunun artması ve kronik enflamasyon obezitede oksidatif stresi arttıran etkenler arasında yer alırlar [67].

Framingham çalışmasında, diyabet, sigara kullanımı ve de VKİ değerinin bir oksidatif stres tanımlayıcısı olan; idrarda 8-epi-PGF2 α ölçümleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur [68].

Metabolik hastalık tablosu, Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemiye sebebiyet verdiği bilinen obezite ile ilgili çalışmaların bir tanesinde; oksidatif stres parametrelerinden olarak bilinen ve obezitede tam anlamıyla araştırılmamış olan “nitrotirozin” düzeylerinin obez hastalarda fazlaca arttığı gösterilmiştir [69].

Hiperlipidemi, hiperfaji ve de insülin rezistansı ile karakterize obez Zucker sıçanlarda yapılan çalışmalar, renal nitrotirozin düzeylerini arttığını belirlemiştir [70].

Okisdatif stresin diğer parametreleri arasında mevcut olan MDA, NO, antioksidan enzimler, antioksidan vitamin düzeylerinin gerek obez deney hayvanlarında gerekse obez hastalarda farklılaştığını gösteren birçok yayınlar vardır [71-65-72-73].

2.6. Serbest Radikaller

Birçok disfonksiyondan sorumlu olan serbest radikaller; yüksek derecede reaktiviteye sahiptir ve hücrenin içerisinde meydana gelir [76].

2.6.1. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri

Dış yörüngelerinde bir veya da birde daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran reaktif moleküller serbest radikaller olarak bilinirler. Reaktivite olarak bilinen özelliklerini eşlenmemiş elektronlarını tamamlamak amacı ile diğer bazı moleküllerle çok hızlıca birleşme sonucunda gösterirler [77,78].

Hücre ve doku hasarları bu reaktivite durumlarının sonucu olarak oluşur. Oksijen ve reaktif molekül türevi olan H_2O_2 (Hidrojen peroksit) ve geçiş metalleri; en önemli ve en fazla reaktivite gösteren moleküller olarak bilinirler [79].

Süperoksit radikali

Süperoksit radikalleri oluşumu; O_2 'nin bir elektron indirgenmesi ile gerçekleşir. Çok fazla yüksek reaktiviteye sahip değildir. Monosit, eozinofil, nötrofil gibi fagositoz yapabilen hücrelerin süperoksit radikali üretebildiği bilinmektedir. Süperoksit oluşturan enzimler LO ve COX olarak geçerler [74,80].

Hidroksil radikali

Hidrojen peroksitin indirgenmesi, hidrojen peroksit ile süperoksitin birleşmesi ya da hidrojen peroksitin indirgenmiş metaller ile birleşmesi sonucunda çok fazla yüksek derecede reaktiviteye sahip olan hidroksil radikali oluşur [81].

Haber-Weiss tepkimesi reaksiyonu çeşitli sayılarda metal iyonları ile de meydana gelebilmektedir. İyonlar öncelikle süperoksit ile indirgenir ve de daha sonra hidroksil radikalini hidrojen peroksit ile birleşerek oluşturur [82].

Hidrojen peroksit

Oksijen üreten sistemlerde SOD' un katalizlediği veya enzimatik olmayan reaksiyon ile hidrojenperoksit oluşumu söz konusu olur. Hidrojen peroksit sınırlı reaktiviteye sahiptir ve bir radikal değildir. Buna nazaran hücre membranını kat edebilen bir moleküldür. Glutasyon peroksidaz, katalaz ve benzeri gibi oksidazlar bu sistemlere karşı koruma sağlamaktadır [83].

2.7. Lipit Peroksidasyonu

Oksijen ile tepkimeye girerek peroksidasyona uğrayan lipit molekülleri birçok inflamatuvar hastalığın sebebi olarak bilinir. Hastalıklara neden olan bu etkenin çoklu doymamış yağ asitlerinden meydana gelen çeşitli serbest radikallerden kaynaklandığı ifade edilmektedir. GPx, CAT, EDTA, selenyum, E vitamini ve birçok molekül lipit peroksidasyonunu direk ya da dolaylı yoldan inhibe etmektedir. MDA yağ asitleri tarafından oluşturulan lipit peroksidasyonunun bir belirteçidir. Doymamış yağ asitleri başlangıçta reaksiyona çıkış veren oksitleyici radikal ile tepkimeye girer ve yağ asidi radikali oluşur. Bu radikal oksijen ile tepkimeye girerek peroksil radikali meydana gelir. Oldukça zararlı olan bu radikaller peroksidasyon zinciri meydana getirir. Bu durum dokularda oksidatif stres oluşturur [85-86].

2.8. Serbest Radikallerin Kaynakları

Hücre metabolizmasında serbest radikaller oldukça fazla önemli bir yer teşkil eder. Bu moleküller radikal olmayan moleküllere elektron eklenip ya da çıkmasıyla meydana gelir. Reaktiviteye sahip bu zararlı moleküller oksidatif stres nedeni ile hücre ve dokularda hasara neden olurlar [84].

3. MATERYAL METOD

3.1. Deney Protokolü

Çalışma için Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan izin alındı ve doku örneklerinin alımına kadar olan bütün aşamalar Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Deneyde GÜDAM’ dan temini sağlanan 60 adet (30 erkek, 30 dişi) yetişkin Wistar albino ırkı rat (250-300 gr) kullanıldı. Deney öncesi ve deney esnasında ad libitum beslenen hayvanlar, $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ olan ve gün ışığı döngüsü paralelinde aydınlanan ortamda bakıldı. 2,4 dinitrofenol’ ün erkek ve dişi ratlarda 7 ve 21 günlük periyotlarda, 3mg/kg ve 6mg/kg dozlarda karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidatif stres ve antioksidan durumlarını karşılaştırmak için kurulan deneyde 2,4 dinitrofenol oral gavaj yoluyla uygulandı. Ratlar 10 gruba ayrıldı. Hayvan deneyleri GÜDAM’ da, deneyin geri kalan işlemleri de Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Fizyoloji-Biyokimya araştırma laboratuvarında yapıldı.

3.2. 2,4 Dinitrofenol Uygulamasına Yönelik Hayvan Modelinin Dizaynı

Çalışmamızda kullandığımız 60 adet Wistar albino (30 erkek, 30 dişi) rat (250-300 gr) 10 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar aşağıdaki gibi planlanmıştır.

- 1-Kontrol grubu dişi (n=6),
- 2-Kontrol grubu erkek (n=6),
- 3-Günlük kilogram başına 3mg DNP verilen dişi grup (7 gün) (n=6),
- 4-Günlük kilogram başına 3mg DNP verilen dişi grup (21 gün) (n=6),
- 5-Günlük kilogram başına 3mg DNP verilen erkek grup (7 gün) (n=6),
- 6-Günlük kilogram başına 3mg DNP verilen erkek grup (21 gün) (n=6),
- 7-Günlük kilogram başına 6mg DNP verilen dişi grup (7 gün) (n=6),
- 8-Günlük kilogram başına 6mg DNP verilen dişi grup (21 gün) (n=6),
- 9-Günlük kilogram başına 6mg DNP verilen erkek grup (7 gün) (n=6),
- 10-Günlük kilogram başına 6mg DNP verilen erkek grup (21 gün) (n=6).

Her grupta 6 adet rat olacak şekilde düzenlemeler yapılmış olup, ortamın sıcaklığı 20 ± 2 ve nemi %40-60 olacak şekilde ayarlandı. Çalışmamız boyunca yapılan tüm uygulamalar

üniversitemizin etik yönergesine uygun olarak gerçekleştirildi. Hayvanlar deney öncesi ve deney süresince normal bir şekilde ad libitum beslendi.

Çalışmada kullanılan 2,4 dinitrofenol, grupların kilo özellikleri dikkate alınarak kilogram başına 3mg ve 6mg'lık dozlarda hazırlandı. 2,4 dinitrofenol distile su içerisinde 108-113°C arasında kaynatılarak çözüldü. Kontrol grubu hariç diğer 8 gruba DNP, oral gavaj yolu ile uygulandı. DNP gavaj uygulamasından hemen önce taze olarak hazırlandı ve uygulandı.

3.3. 2,4 Dinitrofenol Uygulaması

2,4 dinitrofenol uygulamasında kontrol grupları hariç diğer rat grupları için 7 ve 21 günlük periyotlar olacak şekilde deney 2 aşamada gerçekleşti. 2,4 dinitrofenol (D198501-1kg, Sigma Aldrich) günlük olarak distile suda çözülerek hazırlandı ve her rat için 3 ml distile su kullanıldı. İntragastrik gavaj uygulaması ile madde verimi gerçekleşti.

Deneyde kullanılan hayvanlar standart terazide tartıldı. Ağırlıkları oranında ketamin (Alfamine 50 mg/kg) ve ksilazin (Alfazyne 5 mg/kg) intramüsküler olarak enjekte edilip genel anestezi sağlanmış oldu. Uygulamanın ardından kurban edilen hayvanların karaciğer ve böbrek dokularında MDA (Malondialdehit) ve GSH (Glutatyon) düzeyleri spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

3.4. Deneyin Yöntemi

3.4.1. Malondialdehit (MDA) ölçümü

Buege ve Aust' un yöntemine göre çalışıldı [87]. Doku örnekleri hassas terazi tartılarak, 5000 rpm' de (Heidolph8F rpmx 1000) 3 dakika boyunca bir glass-Teflon homojenizatör ile 10 volume (w/v) ice-cooled 150mM KCl içerisinde homojenize edildi. Doku örneği proteinin çöktirmek için 2 volume soğuk %soğuk TCA içinde homojenize edildi. Daha sonra (w/v) TCA ile karıştırıldı. Oluşan çökelti santrifüj edildi ve süpernatantın bir miktarı, süpernatant dakika kaynayan su banyosunda eşit miktarda %0,67 (w-v) TBA ve 8% (w/v) BHT (%95 Ethanol) ile reaksiyona sokuldu. Soğuma işlemi gerçekleşince absorbans 532 nm'de spektrofotometrede, köre karşı okundu. Dokulardaki MDA konsantrasyonu nmol/g doku olarak hesaplandı.

3.4.2. Dokuda Glutasyon (GSH) tayin yöntemi

Dokuda GSH tayini için modifiye Elman yöntemi kullanıldı. 0.15 M soğuk bir potasyum klorür içinde doku örnekleri homojenize edildi ve karışım meta - fosforik asit/etilendiamintetraasetik asit/sodyum klorid 0.5 mL olacak şekilde deproteinizasyon homojenata ilave edildi. 4,000 rpm'de 20 dakika santrifüjleme yapıldıktan sonra, 0.5 ml süpernananta 2 ml 0.3 M disodyum hidrojen fosfat ve 0.2 ml solüsyon dithiobisnitrobenzoate (0.4 mg / ml% 1 sodyum sitrat) ilave edildi. Bütün numunelerin optik dansitesi spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı okundu. Doku GSH düzeyleri μmol olarak gr doku başına hesaplandı [19].

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Deney sonuçları aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiş olup, grupların normallik testleri Shapiro-Wilk test istatistiği ile yapıldı. Bağımsız gruplardaki karşılaştırmada, gruplar normal dağılıma sahip ise parametrik yöntemler kullanıldı. Eğer 2 grup varsa T testi, 3 ve üzeri grup varsa; varyanslar homojenken Anova Varyans Analizi, varyanslar homojen değilken Welch testi uygulandı. Veri normal dağılıma sahip değilse bahsedilen yöntemlerin parametrik olmayan karşılığı olan sırasıyla Mann-Witney (Anova Varyans Analizi yerine) testi ve Kruskal-Wallis (Welch testi yerine) testi yapıldı. MDA ve GSH değerlerimiz için “p değeri” baz alındı ve $p < \alpha$ ise H_0 hipotezi reddedildi. Bunun sonucunda gruplar arasında fark bulundu. Parametrik yöntemler için hangi iki grup arasında fark olduğunu tespit etmek için varyanslar homojen iken Sheffe testi, varyanslar homojen olmadığında Tamhane testi uygulandı. $p > \alpha$ olduğu durumlarda ise gruplar arasında fark yoktur sonucuna ulaşıldı. İstatistik sonuçları anlamlı bulundu.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 250-300 gr ağırlıkları arasında seçilen erkek ve dişi ratlara 2,4 dinitrofenol oral gavaj yolu ile uygulanmış ve bunun sonucunda karaciğer ve böbrek dokularında meydana gelen oksidatif stres durumu MDA ve GSH değerleri ile ortaya konmuştur. Daha önce 2,4 dinitrofenol kullanımının oksidatif stres yönünden değerlendirilmemiş olması çalışmamızı özgün bir hale getirmiştir.

Gruplarda öncelikle gün bazında karşılaştırmalar yapılmıştır.

Dişi bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan dişi grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan dişi grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.1.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	19,5133 ± 0,6569	3,6133 ± 0,2419
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	32,1633 ± 1,7837 ^{*b}	7,5083 ± 0,4306 ^{*b}
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	22,0433 ± 2,7278 ^a	5,20 ± 0,3152 ^{*a}
[*] p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan erkek grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan erkek grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.2.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2.7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	17,4583 ± 0,8956	5,0017 ± 0,1783
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	23,2383 ± 1,2976	9,9767 ± 0,3799 ^{*b}
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	20,5683 ± 2,2135	4,2767 ± 0,2459 ^a
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Dişi bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan dişi grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan dişi grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.3.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3.7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	19,5133 ± 0,6569	3,6133 ± 0,2419
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	39,4617 ± 2,5499 ^{*b}	5,2867 ± 0,7259
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	29,44 ± 1,4471 ^{*a}	4,02 ± 0,1489
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan erkek grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan erkek grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.4.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4.7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	17,4583 ± 0,8956	5,0017 ± 0,1783
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	33,6667 ± 0,9828 ^{*b}	7,83 ± 1,0062 ^{*b}
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	17,8167 ± 2,0037 ^a	4,95 ± 0,1460 ^a
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Dişi bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan dişi grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan dişi grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.5.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	83,3117 ± 4,0605	4,6550 ± 0,2819
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	93,0067 ± 1,4244 ^b	3,9567 ± 0,2422
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	66,4167 ± 1,8454 ^a	4,6933 ± 0,1827
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan erkek grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 3 mg/kg uygulanan erkek grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.6.' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6.7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	72,1683 ± 2,5965	4,6267 ± 0,2550
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	49,3683 ± 2,1977 ^{*b}	4,68 ± 0,3202
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	65,9567 ± 3,4306 ^a	4,65 ± 0,4564
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Dişi bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan dişi grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan dişi grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri çizelge 4.7.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7.7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	83,3117 ± 4,0605	4,6550 ± 0,2819
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	94,35 ± 0,2622	4,5533 ± 0,4340
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	84,7467 ± 4,0286	4,6167 ± 0,3183
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu, 7 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan erkek grup ve 21 günlük periyotta günlük kilogram başına 6 mg/kg uygulanan erkek grup karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.8.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8 7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	72,1683 ± 2,5965	4,6267 ± 0,2550
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	46,4167 ± 1,5504 ^{*b}	5,1333 ± 0,5162
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	72,0117 ± 3,2431 ^a	4,3633 ± 0,1053
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 7 günlük grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 21 günlük grup ile kıyaslandığında		

Gün bazında istatistiksel olarak değerlendirmenin dışında uygulanan doz miktarları düzeyinde de karşılaştırmalar yapılmış ve sonuçlar aşağıda tablolarda gösterilen şekillerde bulunmuştur:

Dişi bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu ve 7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.9.' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	19,5133 ± 0,6569	3,6133 ± 0,2419
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	32,1633 ± 1,7837 ^{*b}	7,5083 ± 0,4306 ^{*b}
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	39,4617 ± 2,5499 ^{*a}	5,2867 ± 0,7259 ^a
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu ve 7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.10.' da gösterilmiştir.

Çizelge 4,10, 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	17,4583 ± 0,8956	5,0017 ± 0,1783
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	23,2383 ± 1,2976 ^{*b}	9,9767 ± 0,3799 [*]
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	33,6667 ± 0,9828 ^{*a}	7,83 ± 1,0062 [*]
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Dişi bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu ve 21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.11.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	19,5133 ± 0,6569	3,6133 ± 0,2419
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	22,0433 ± 2,7278 ^b	5,20 ± 0,3152 ^{*b}
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	29,44 ± 1,4471 ^{*a}	4,02 ± 0,1489 ^a
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için karaciğer dokusunda; kontrol grubu ve 21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.12.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.12. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	17,4583 ± 0,8956	5,0017 ± 0,1783
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	20,5683 ± 2,2135	4,2767 ± 1,2460
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	17,8167 ± 2,0037	4,95 ± 0,1460
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Dişi bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu ve 7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.13.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.13. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	83,3117 ± 4,0605	4,6550 ± 0,2819
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	93,0067 ± 1,4244	3,9567 ± 0,2422
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	94,35 ± 0,2622	4,5533 ± 0,4340
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu ve 7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.14.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.14. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	72,1683 ± 2,5965	4,6267 ± 0,2550
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	49,3683 ± 2,1977*	4,68 ± 0,3202
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	46,4167 ± 1,5504*	5,1333 ± 0,5162
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Dişi bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu ve 21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.15.' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	83,3117 ± 4,0605	4,6550 ± 0,2819
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	66,4167 ± 1,8454* ^b	4,6933 ± 0,1827
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	84,7467 ± 4,0286 ^a	4,6167 ± 0,3183
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Erkek bireyler için böbrek dokusunda; kontrol grubu ve 21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg ve günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.16.' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.16. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
KONTROL [n=6]	72,1683 ± 2,5965	4,6267 ± 0,2550
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	65,9567 ± 3,4306	4,65 ± 0,4564
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	72,0117 ± 3,2431	4,3633 ± 0,1053
*p < 0,05 Kontrol grubu ile kıyaslandığında ^a p < 0,05 3 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında ^b p < 0,05 6 mg/kg doz uygulanan grup ile kıyaslandığında		

Bu karşılaştırmalara ek olarak dişi ve erkek bireyler de istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar aşağıdaki tablolarda gösterilmişlerdir:

7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların karaciğer dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.17’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.17. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	32,1633 ± 1,7837*	7,5083 ± 0,4306*
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	23,2383 ± 1,2976	9,9767 ± 0,3799
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların karaciğer dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.18’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.18. 7 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	39,4617 ± 2,5499	5,2867 ± 0,7259
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	33,6667 ± 0,9828	7,83 ± 1,0062
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların karaciğer dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.19’ da gösterilmiştir.

Çizelge 4.19. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	22,0433 ± 2,7278	5,20 ± 0,3152*
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	20,5683 ± 2,2135	4,2767 ± 0,2460
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların karaciğer dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.20’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.20. 21 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	29,44 ± 1,4471*	4,02 ± 0,1489*
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	17,8167 ± 2,0037	4,95 ± 0,1460
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların böbrek dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.21’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.21. 7 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	93,0067 ± 1,4244*	3,9567 ± 0,2422
3 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	49,3683 ± 2,1977	4,68 ± 0,3202
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

7 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların böbrek dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.22’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.22. 7 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	94,35 ± 0,2622*	4,5533 ± 0,4340
6 mg/kg (7 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	46,4167 ± 1,5504	5,1333 ± 0,5162
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 3 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların böbrek dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.23’ de gösterilmiştir.

Çizelge 4.23. 21 günlük periyotta kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	66,4167 ± 1,8454	4,6933 ± 0,1827
3 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	65,9567 ± 3,4306	4,65 ± 0,4564
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

21 günlük periyottaki bireylere; günlük kilogram başına 6 mg/kg doz DNP uygulanan dişi ve erkek grupların böbrek dokuları karşılaştırılmıştır ve MDA ve GSH değerleri Çizelge 4.24' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.24. 21 günlük periyotta kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ve erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri

GRUPLAR	MDA Düzeyi (nmol/gr doku)	GSH Düzeyi (mikromol/gr doku)
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♀ [n=6]	84,7467 ± 4,0286	4,6167 ± 0,3183
6 mg/kg (21 GÜNLÜK) ♂ [n=6]	72,0117 ± 3,2431	4,3633 ± 0,1053
*p < 0,05 Erkek grubu ile kıyaslandığında		

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Son yıllarda, gelir düzeyi yüksek ülkelerde artış gösteren obezite oranları, kilo kaybı meydana getiren ürünlere olan talebin artmasına neden olmuştur. Bu ürünlerden olan DNP ilk olarak 1930' lu yıllarda kullanılmış ancak meydana gelen ölümler nedeniyle yasaklanmıştır [88].

Son zamanlarda vücut geliştirme ile uğraşan kimseler arasında “yağ yakıcı” ve “olay öncesi parçalayıcı” olarak popülerite kazanmıştır [89].

2,4 dinitrofenol ile ilgili yapılan araştırmalar çoğunlukla insanlarda görülen etkileri ve ölüm oranları ile ilgilidir. Yapılan literatür taramasında daha önce 2,4 dinitrofenol kullanımının erkek ve dişi ratlarda oksidatif stres yönünden değerlendirilmemiş olması çalışmamızı özgün bir hale getirmiştir. Ayrıca literatürde erkek ve dişi bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda bulunmamaktadır.

2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ve dişi ratlar gün, doz ve cinsiyet durumları göz önünde bulundurularak istatistiksel anlamda karşılaştırılmışlardır.

Bu çalışmada 2,4 Dinitrofenol uygulamasının ratlarda gün bazında yapılan karşılaştırmalarında akut ve subakut uygulamalar arasında istatistiksel anlamda farklılıklar tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada bireyler subakut uygulamalarda ilaca karşı dirençli hale gelmiş ve kontrol gruplarıyla anlamlı farklılıklar görülmemiştir. Estuardo J. Miranda ve diğerleri yaptığı çalışmada kısa süre, kilogram başına günde 3-46 mg doz DNP yutan birkaç kişi; uzun süre kilogram başına 1-4 mg doz DNP yutan bir kişinin öldükleri yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [3]. Oksidatif stres durumları ile ilgili yapılan bir çalışma mevcut değildir. Ancak yüksek dozda da düşük dozda da ölümlerin meydana gelmesi akut ve subakut uygulamalardaki belirsizliği açıklamaktadır.

Düşük dozda uygulanan DNP dişi bireylerde oksidatif stresi arttırırken erkek bireylerde herhangi bir etkiye rastlanmamıştır. Erkek bireyler metabolizmal olarak ilaca daha dirençli durumda bulunmuştur. Jason Van Schoor ve ark. bildirdiği vaka raporunda; iki tablet DNP

alan sağlıklı 25 yaşındaki bir kız çocuğu invaziv soğutma önlemleri uygulanmasına rağmen madde kullanımına bağlı olarak, sıcaklığının katlanarak 41.5°C' ye yükselmeye devam etmesi nedeni ile kardiyak arrest sonucu ölmüştür [90].

Bildirilen vaka raporunda düşük doz DNP kullanımının dişi bireyde ölümcül etkisini gördük. Çalışmamızda da düşük doz DNP dişi ratlarda oksidatif stresi arttırmış erkek ratlarda etkisi izlenmemiştir.

7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeylerine bakıldığında; kontrol grubu ve 7 günlük bireyler arasında MDA düzeyi için anlamlı farklılıklar gözlenmiş ancak 21 günlük uygulamada kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark oluşmamıştır. Zaman dilimi uzadıkça ilaca direnç gelişmiştir.

7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri değerlendirilmiş ve kontrol grubuyla kıyaslandığında iki grup için de istatistiksel anlamda farklılıklar gözlenmiştir. Zaman aralıkları aynı olmasına rağmen artmış doz miktarı bireylerde oksidatif stresi arttırmıştır.

7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA düzeylerinde anlamlı farklılıklar izlenmezken; 7 günlük uygulama yapılan bireylerin GSH düzeylerinde kontrol gruplarına göre anlamlı oranda artış olmuştur. 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların karaciğer dokusundaki MDA ve GSH düzeylerine bakıldığında; 7 günlük uygulama yapılan bireylerle kontrol grupları arasında istatistiksel anlamda farklar bulunmuştur. 21 günlük uygulamalarda bireyler ilaca karşı metabolik olarak direnç geliştirmiş ve oksidatif stres durumu ortaya çıkmamıştır.

7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan dişi ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri karşılaştırıldığında 21 günlük uygulama yapılan gruplarla kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenirken; 6 mg/kg' lık uygulamalarda oksidatif stres oluşmamıştır. Bu durumun östrojenin koruyucu etkisi nedeni ile olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca Geisler ve diğerlerinin 2017 yılında yayınladığı bir çalışmada; DNP'nin nöronları koruyabildiğini ve Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının, epilepsisinin ve serebral iskemik inmenin hayvan modellerinde fonksiyonel sonucu iyileştirebileceğini belirtmiştir. [91].

DNP' nin birtakım nörodejeneratif hastalıklarda iyileştirici etki göstermiş olması, dişi bireylerdeki böbrek dokusunda hasar yaratmaması ile paralellik gösterebilir. Uyguladığımız doz hasar verici düzeyde bulunmamıştır.

Yine 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada DNP' nin beyin hücreesindeki bazı sinyal yolları üzerine etkisi incelenmiş ve hafif mitokondriyal ayrılmaya yanıt olarak oluşan mTOR inhibisyonu ve otofaji up-regülatörünün nöronları hasarlara karşı koruduğu görülmüştür. Bu nedenle, DNP 'nin travmatik sinir yaralanmalarında nöronları koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür [15]. Bu durum bir kez daha göstermiştir ki uyguladığımız doz ve süre DNP' nin etkinliği konusunda belirleyici durumdadır.

7 ve 21 günlük periyotlarda kilogram başına 3 mg/kg ve 6 mg/kg 2,4 dinitrofenol uygulanan erkek ratların böbrek dokusundaki MDA ve GSH düzeyleri karşılaştırıldığında 7 günlük uygulama yapılan gruplarla kontrol grupları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmuştur. Akut ve subakut uygulama arasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülen bu durum oksidatif strese neden olmuştur.

2,4 Dinitrofenol uygulamasının doz bazında yapılan karşılaştırmalarında grupların MDA ve GSH değerleri farklılıklar göstermiş ve tam bir korelasyon saptanamamıştır. Gruplar kendi içlerinde değerlendirilmiştir.

7 günlük uygulama yapılan dişi ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar karaciğer dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış göstermiştir. 6 mg/kg' lık uygulama yapılan ratlarda 3 mg/ kg uygulama yapılan ratlara göre oksidatif stres durumu artmıştır. Doz artışı bireylerde oksidatif stresi tetiklemiştir. GSH değerlerine baktığımızda ise meydana gelen bu oksidatif stresi ortadan kaldırmaya yönelik bir değişim olduğu dikkati çekmiştir. Kontrol grubu ve 3 mg/kg doz uygulanan bireylerin GSH değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuş ancak

6 mg/kg doz uygulanan bireylerde GSH değerinin kontrol grubuna göre sayısal olarak yükselmesine rağmen anlamlı farklılık görülmemiştir.

7 günlük uygulama yapılan erkek ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar karaciğer dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. Her iki dozda da MDA değerleri sırasıyla yükselmiştir. Dişi bireylerde olduğu gibi artmış doz miktarı oksidatif stresi arttırmıştır. Her iki doz grubu da kontrol grubuna göre anlamlı oranda farklılaşmıştır. GSH değerleri de MDA değerleriyle paralellik göstererek oluşan oksidatif stresi ortadan kaldırmak için yükselmişlerdir.

21 günlük uygulama yapılan dişi ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar karaciğer dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. MDA değerleri için yapılan değerlendirmede kontrol grubu ve 6 mg/kg uygulama yapılan grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. GSH değerleri kontrol gruplarına kıyasla sayısal olarak yükselmiş ancak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Artmış doz miktarı oksidatif stres oluşturmuş ancak MDA ve GSH değerleri birbirlerine göre korele olarak değişmemiştir.

21 günlük uygulama yapılan erkek ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar karaciğer dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde değerler arası anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Karaciğer dokusu için doz bazında yapılan değerlendirmelerde doz artışının oksidatif stresi arttırdığı subakut uygulamalarda yalnızca erkek bireyler için oksidatif stres durumu oluşturmadığı ve ilaca direnç kazanıldığı düşünülmüştür.

7 günlük uygulama yapılan dişi ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar böbrek dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. Değerler arası anlamlı farklılık izlenmemiştir. Akut uygulamada verilen dozlar böbrek dokusunda hasar meydana getirmemiştir.

7 günlük uygulama yapılan erkek ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar böbrek dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. Her iki grup da kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda farklı bulunmuş ancak MDA değerleri kontrol grubuna göre sayısal

olarak düşük çıkmıştır. Bu durum dişi ratlarda olduğu gibi verilen ilaç dozunun böbrek için hasara yol açmadığını göstermiştir.

21 günlük uygulama yapılan dişi ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar böbrek dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. MDA değerleri için 3 mg/kg doz uygulanan rat grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiş ancak doz uygulanan gruptaki MDA değeri sayısal olarak düşük bulunmuştur. Bu durumda diğer gruplarda olduğu gibi böbrekte bir hasar meydana gelmemiştir.

21 günlük uygulama yapılan erkek ratlarda 3 mg/kg ve 6 mg/kg' lık dozlar böbrek dokusunda MDA ve GSH değerleri için karşılaştırılmıştır. Değerler arası anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Son olarak dişi ve erkek bireyler kendi aralarında değerlendirilmiştir.

7 günlük zaman diliminde 3 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri karaciğer dokusu için karşılaştırılmıştır. MDA ve GSH değerleri birbirleriyle korele olmamakla birlikte dişi bireyler için MDA değeri daha yüksek bulunurken erkek bireyler için GSH değeri daha yüksek bulunmuştur. Dişi ve erkek ratlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Dişi ratlarda oksidatif stres durumu daha şiddetli ortaya çıkmıştır.

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada 2,4-DNP' nin sığır blastosistlerinin gelişimi, cinsiyet oranları ve INFT(interferon tau) üretimi üzerine etkisi incelenmiştir ve sonuçta; sığır blastosist gelişimi yüksek glikoz (4mM) ve DNP (100 mM) tarafından olumsuz etkilenmiş, INFT üretiminde azalma görülmüştür [14]. Ayrıca DNP, glikoz yokluğunda ve yüksek glikoz varlığında (2,5 mM' den fazla) erkek bireylerin hayatta kalma oranını arttırmıştır [16].

Bu çalışmada da gördüğümüz üzere DNP erkek bireylerde koruyucu etki göstermiştir. Yaptığımız çalışmada dişi bireylerde MDA değerleri daha yüksek bulunmuş ve oksidatif stres ortaya çıkmıştır. Erkek ratlarda ise GSH değerleri da yüksektir ve bireyler uygulamadan etkilenmemiştir.

7 günlük zaman diliminde 6 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri karaciğer dokusu için karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

21 günlük zaman diliminde 3 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri karaciğer dokusu için karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

21 günlük zaman diliminde 6 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri karaciğer dokusu için karşılaştırılmıştır. Sonuçlar 7 günlük zaman diliminde 3 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri ile benzer şekilde bulunmuş; dişi bireylerde MDA değeri daha yüksek çıkmıştır. Oksidatif stres dişi ratlarda daha şiddetli meydana gelmiştir. GSH değerleri ise erkek ratlarda daha yüksek bulunmuş ve MDA ve GSH değerleri arası korelasyon bulunamamıştır.

7 günlük zaman diliminde 3 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri böbrek dokusu için karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak MDA değerleri için anlamlı farklılık izlenmiştir. Dişiler diğer gruplarda olduğu gibi DNP' den daha fazla etkilenecek oksidatif stres durumu meydana getirmiştir. Bu gün ve doz bazında östrojenin koruyucu etkisi görülememiştir. GSH değerleri için gruplar arası anlamlı farklılık izlenmemiştir.

7 günlük zaman diliminde 6 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri böbrek dokusu için karşılaştırılmıştır. 7 günlük zaman diliminde 3 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerlerine benzer şekilde sonuçlar görülmüş, dişi MDA değerleri erkeklere göre daha yüksek çıkmıştır. Aynı şekilde dişi ratlar için östrojenin koruyucu etkisi bu gruplarda da görülememiştir.

21 günlük zaman diliminde 3 mg/kg ve 6 mg /kg DNP uygulanan dişi ve erkek bireylerin MDA ve GSH değerleri böbrek dokusu için karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2016 yılında yayınlanan Estela Fernandes Silva ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada 2,4-DNP' nin domuz spermindeki etkileri incelenmiştir. Hücre plazma zar bütünlüğünde ve

akışkanlığında, hareketliliğinde ve ROS (serbest oksijen türleri) üretiminde kontrol gruplarıyla anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arasındaki kalite parametrelerinde farklı saptanmamıştır [17]. Yaptığımız çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamayışı ile benzer niteliktedir.

Sonuç olarak çalışmamızın amacı; ratlarda; 2,4 Dinitrofenol uygulamasının, akut (7 günlük) ve subakut (21 günlük) periyotlarda, 3 mg/kg ve 6 mg/kg dozlarda uygulanarak, ilacın bilinen kilo kaybı sağlama etkisi dışında, metabolize edildiği karaciğer ve atılımının gerçekleştiği böbrek dokularındaki oksidatif stres durumunun ortaya koymaktır.

Ratlarda yaptığımız bu çalışma süresince incelediğimiz literatür bilgisinde DNP' nin daha çok insanlar üzerindeki etkileri ve buna bağlı bildirilen vaka raporları ile karşılaştık. DNP kullanımının son yıllarda yaygınlaşmasında internet üzerinden satışların etkisi oldukça fazladır. Zararlarının tam olarak bildirilememesi, ulaşımın kolay ve bilinçsiz olması DNP kaynaklı ölümleri arttıran faktörler arasındadır. Yetkililer tarafından DNP satışı yasaklanmasına rağmen, isim değişikliği ile satışları günümüzde halen devam etmektedir. Özellikle vücut geliştiriciler tarafından sıklıkla satın alınan bu ilacın zararları ve ölüm riski hakkında bilgilendirme yapılmalı ve satışı yapılan internet sitelerinin denetimi arttırılmalıdır.

İnsanların kullanımına bağlı DNP ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen ratlarda oksidatif stres yönünden; doz miktarı, günlük uygulamalar ve dişi ve erkek bireyler arasındaki farklılıklar hakkında yeteri derecede aydınlatıcı çalışma bulunamamıştır. Daha önce benzer çalışma olmamasından dolayı ise DNP ile ilgili daha fazla uygulamaya ihtiyaç vardır. Primer organların yanı sıra diğer sekonder organların da oksidatif stres yönünden taranarak tüm vücutta yapmış olduğu etkiler organlar bazında araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fogelberg, C. W. (2012). *The Analysis of 2, 4-Dinitrophenol in Biological Specimens*. University of California, Davis.
2. Petr czi, A., Ocampo, J. A. V., Shah, I., Jenkinson, C., New, R., James, R. A., Taylor, G., ve Naughton, D. P. (2015). Russian roulette with unlicensed fat-burner drug 2, 4-dinitrophenol (DNP): evidence from a multidisciplinary study of the internet, bodybuilding supplements and DNP users. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*, 10(1), 39.
3. Miranda, E. J., McIntyre, I. M., Parker, D. R., Gary, R. D., and Logan, B. K. (2006). Two deaths attributed to the use of 2, 4-dinitrophenol. *Journal of analytical toxicology*, 30(3), 219-222.
4. Dumitraş Huţanu, C. A., Zaharia, M., and Pintilie, O. (2013). Quenching of tryptophan fluorescence in the presence of 2, 4-DNP, 2, 6-DNP, 2, 4-DNA and DNOC and their mechanism of toxicity. *Molecules*, 18(2), 2266-2280.
5. Grundlingh, J., Dargan, P. I., El-Zanfaly, M., and Wood, D. M. (2011). 2, 4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *Journal of medical toxicology*, 7(3), 205.
6. Colman, E. (2007). Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48(2), 115-117.
7. Yen, M., and Ewald, M. B. (2012). Toxicity of weight loss agents. *Journal of medical toxicology*, 8(2), 145-152.
8. Lee, H. C. H., Law, C. Y., Chen, M. L., Lam, Y. H., Chan, A. Y. W., and Mak, T. W. L. (2014). 2, 4-Dinitrophenol: A threat to Chinese body-conscious groups. *Journal of the Chinese Medical Association*, 77(8), 443-445.
9. Bartlett, J., Brunner, M., and Gough, K. (2010). Deliberate poisoning with dinitrophenol (DNP): an unlicensed weight loss pill. *Emergency medicine journal*, 27(2), 159-160.
10. İnternet: DNP satışının neden yaygınlaştığı hakkında bilgi <http://www.dnpturkey.com/> 6 Mart 2017
11. Lozinsky, O. V., Lushchak, V., Storey, J. M., Storey, K. B., and Lushchak, V. I. (2013). The mitochondrial uncoupler 2, 4-dinitrophenol attenuates sodium nitroprusside-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*: Potential involvement of free radicals. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 158(4), 244-252.
12. Hoxha, B., and Petroczi, A. (2015). Playing with fire? Factors influencing risk willingness with the unlicensed fat burner drug 2, 4-Dinitrophenol (DNP) in young adults. *Public health*, 129(11), 1519-1522.

13. Le, P., Wood, B., and Kumarasinghe, S. P. (2015). Cutaneous drug toxicity from 2,4- dinitrophenol (DNP): Case report and histological description. *Australasian Journal of Dermatology*, 56(4), 307-309.
14. Sánchez-Alcázar, J. A., Hernández, I., María, P., García, I., Santiago, E., Muñoz-Yagüe, M. T., and Solís-Herruzo, J. A. (1995). Down-regulation of tumor necrosis factor receptors by blockade of mitochondrial respiration. *Journal of Biological Chemistry*, 270(41), 23944-23950.
15. Liu, D., Zhang, Y., Gharavi, R., Park, H. R., Lee, J., Siddiqui, S., Telljohann, R., Nassar, M.R., Cutler, R. G., Becker, K. G., Mattson, M. P. (2015). The mitochondrial uncoupler DNP triggers brain cell mTOR signaling network reprogramming and CREB pathway up- regulation. *Journal of neurochemistry*, 134(4), 677-692.
16. Green, M. P., Harvey, A. J., Spate, L. D., Kimura, K., Thompson, J. G., and Roberts, R. M. (2016). The effects of 2, 4- dinitrophenol and d- glucose concentration on the development, sex ratio, and interferon- tau (IFNT) production of bovine blastocysts. *Molecular reproduction and development*, 83(1), 50-60.
17. Silva, E. F., Junior, A. S. V., Cardoso, T. F., Stefanello, F. M., Kalb, A. C., Martínez, P. E., and Corcini, C. D. (2016). Reproductive toxicology of 2, 4 dinitrophenol in boar sperm. *Toxicology in Vitro*, 35, 31-35.
18. Casini, A. F., Ferrali, M., Pompella, A. L. F. O. N. S. O., Maellaro, E., and Comporti, M. (1986). Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *The American journal of pathology*, 123(3), 520-531.
19. Aykaç, G., Uysal, M., Yalçın, A. S., Koçak-Toker, N., Sivas, A., and Öz, H. (1985). The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*, 36(1), 71-76.
20. İnternet: Dünya Sağlık Örgütü web sayfası: “what are the health consequences of being overweight? <http://www.who.int/features/qa/49/en/index.html>
21. Altunkaynak, B. Z., ve Özbek, E. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142.
22. Serter, R. (2004). Obezite Atlası. *Ankara, Karakter Color Basımevi*.
23. Skidmore, P. M. L., and Yarnell, J. W. G. (2004). The obesity epidemic: prospects for prevention. *Qjm*, 97(12), 817-825.
24. Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., and Johnson, C. L. (2002). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*, 288(14), 1723-1727.

25. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... and Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.
26. World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic* (No. 894). World Health Organization.
27. Yurtcu, E., Yilmaz, A., Ozkurt, Z., Kolukisa, E., Yilmaz, M., Keles, H., Ergun MA, Yetkin I., Menevse, A. (2009). Melanocortin-4 receptor gene polymorphisms in obese patients. *Biochemical genetics*, 47(3-4), 295-300.
28. Bray, G. A., and Ryan, D. H. (2006). Medical approaches to treatment of the obese patient. In *Obesity and diabetes* (pp. 457-469). Humana Press.
29. Colette, C., Percheron, C., Pares-Herbute, N., Michel, F., Pham, T. C., Brillant, L., ... and Monnier, L. (2003). Exchanging carbohydrates for monounsaturated fats in energy-restricted diets: effects on metabolic profile and other cardiovascular risk factors. *International journal of obesity*, 27(6), 648-656.
30. Bray, G. A. (2000). Afferent signals regulating food intake. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(3), 373-384.
31. İnternet: Obezitede egzersiz tedavisi hakkında bilgi <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t37.pdf>
32. Silverstone, T. (1992). Appetite suppressants. *Drugs*, 43(6), 820-836.
33. Weintraub, M., Rubio, A., Golik, A., Byrne, L., and Scheinbaum, M. L. (1991). Sibutramine in weight control: a dose- ranging, efficacy study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 50(3), 330-337.
34. Bray, G. A., and Ryan, D. H. (1997). Drugs used in the treatment of obesity. *Diabetes Reviews*, 5(1), 83-103.
35. Horowitz, M., Maddox, A., Wishart, J., Vernon-Roberts, J., Chatterton, B., and Shearman, D. (1990). Effect of dexfenfluramine on gastric emptying of a mixed solid-liquid meal in obese subjects. *British journal of nutrition*, 63(3), 447-455.
36. Abenhaim, L., Moride, Y., Brenot, F., Rich, S., Benichou, J., Kurz, X., ... and Simonneau, G. (1996). Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 335(9), 609-616.
37. Al-Sieni, A. I., Plested, C. P., Rolland, Y., and Brindley, D. N. (1989). Decreased incorporation of glucose into lipids and increased lactate production by adipose tissue after long-term treatment of rats with D-fenfluramine. *Biochemical pharmacology*, 38(21), 3661-3667.

38. Rozen R, Fumeron F, Betoulle D, et al. Premenat administration of dexfenfluramine in rats: Paradoxical effects. *Clinic Neuroparmacol* 11 (suppl 1): 1988 105-112.
39. Hamulu F, Özgen AG, Bayraktar F, et al. Dexfenfluramine treatment in obese patient. 8th Balkan Congress of Endocrinology, May 1995:178.
40. Kırmaz C, Hamulu F, Özgen AG, et al. A three months study of the effects of dexfenfluramine. 8th Balkan Congress of Endocrinology, May 1995:176.
41. Ekşioğlu M, Dönder E, Çelebi H. A three month study of dexfenfluramine in obese patients. 8th Balkan Congress of Endocrinology, May 1995:175.
42. Hamulu F, Elmacı S, Elbi H, et al. Dexfenfluramine treatment in obese patients in addition to diet, exercise and psychotherapy. 8th Balkan Congress of Endocrinology, May 1995:179.
43. Bray, G. A. (1993). Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Annals of internal medicine*, 119(7_Part_2), 707-713.
44. Goldstein, D. J., and Potvin, J. H. (1994). Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *The American journal of clinical nutrition*, 60(5), 647-657.
45. Darga, L. L., Carroll-Michals, L., Botsford, S. J., and Lucas, C. P. (1991). Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 54(2), 321-325.
46. Ryan, D. H., Kaiser, P., and Bray, G. A. (1995). Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. *Obesity research*, 3(S4), 553S-559S.
47. Himms-Hagen, J., and Danforth Jr, E. (1996). The potential role of β_3 adrenoceptor agonists in the treatment of obesity and diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 3(1), 59-65.
48. Krief, S., Lönnqvist, F., Raimbault, S., Baude, B., Van Spronsen, A., Arner, P., ... and Emorine, L. J. (1993). Tissue distribution of beta 3-adrenergic receptor mRNA in man. *The Journal of clinical investigation*, 91(1), 344-349.
49. Granneman, J. G., and Lahners, K. N. (1994). Analysis of human and rodent beta 3-adrenergic receptor messenger ribonucleic acids. *Endocrinology*, 135(3), 1025-1031.
50. Berkowitz, D. E., Nardone, N. A., Smiley, R. M., Price, D. T., Kreutter, D. K., Fremeau, R. T., and Schwinn, D. A. (1995). Distribution of β_3 -adrenoceptor mRNA in human tissues. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, 289(2), 223-228.

51. Goldberg, G. R., Prentice, A. M., Murgatroyd, P. R., Haines, W., and Tuersley, M. D. (1995). Effects on metabolic rate and fuel selection of a selective beta-3 agonist (ICI D7114) in healthy lean men. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(9), 625.
52. Haesler, E., Golay, A., Güzelhan, C., Schutz, Y., Hartmann, D., Jequier, E., and Felber, J. P. (1994). Effect of a novel beta-adrenoceptor agonist (Ro 40-2148) on resting energy expenditure in obese women. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(5), 313-322.
53. Liu, Y. L., Toubro, S., Astrup, A., and Stock, M. J. (1995). Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(9), 678-685.
54. Moore, R., Howard, A. N., Grant, A. M., and Mills, I. (1980). Treatment of obesity with triiodothyronine and a very-low-calorie liquid formula diet. *The Lancet*, 315(8162), 223-226.
55. Bram, G. (1989). Obesity: basic aspects and clinical applications. *The Medical Clinics of North America*, 73(1), XII-269.
56. Marrazzi, M. A., Markham, K. M., Kinzie, J., and Luby, E. D. (1995). Binge eating disorder: response to naltrexone. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(2), 143-145.
57. Dubuis, J. M., Deal, C., Tsagaroulis, P., Clark, R. G., and Van Vliet, G. (1996). Effects of 14-day infusions of growth hormone and/or insulin-like growth factor I on the obesity of growing Zucker rats. *Endocrinology*, 137(7), 2799-2806.
58. Mårin, P., Holmång, S., Jönsson, L., Sjöström, L., Kvist, H., Holm, G., ... and Björntorp, P. (1992). The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(12), 991-997.
59. Trayhurn, P., and Beattie, J. H. (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 329-339.
60. Meier, U., and Gressner, A. M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*, 50(9), 1511-1525.

61. Lappas, M., Permezel, M., and Rice, G. E. (2005). Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor- κ B, peroxisomal proliferator-activated receptor- γ and extracellularly regulated kinase 1/2. *Endocrinology*, 146(8), 3334-3342.
62. Guerre-Millo, M. (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & metabolism*, 30(1), 13-19.
63. Goralski, K. B., and Sinal, C. J. (2007). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 85(1), 113-132.
64. Chaput, J. P., St-Pierre, S., and Tremblay, A. (2007). Currently available drugs for the treatment of obesity: sibutramine and orlistat. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 7(1), 3-10.
65. Uzun, H., Zengin, K., Taskin, M., Aydin, S., Simsek, G., and Dariyerli, N. (2004). Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. *Obesity surgery*, 14(5), 659-665.
66. Martinet, W., Knaapen, M. W., De Meyer, G. R., Herman, A. G., and Kockx, M. M. (2002). Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. *Circulation*, 106(8), 927-932.
67. Vincent, H. K., and Taylor, A. G. (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*, 30(3), 400-418.
68. Keaney Jr, J. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., Wilson, P. W., Lipinska, I., Corey, D., ... and Benjamin, E. J. (2003). Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(3), 434-439.
69. Bo, S., Gambino, R., Pagani, A., Guidi, S., Gentile, L., Cassader, M., and Pagano, G. F. (2005). Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *International Journal of Obesity*, 29(11), 1315-1320.
70. Li, Z., Rodriguez-Iturbe, B., Ni, Z., Shahkarami, A., Sepassi, L., and Vaziri, N. D. (2005). Effect of hereditary obesity on renal expressions of NO synthase, caveolin-1, AKt, guanylate cyclase, and calmodulin. *Kidney international*, 68(6), 2766-2772.
71. Blakely, S., Herbert, A., Collins, M., Jenkins, M., Mitchell, G., Grundel, E., ... and Khachik, F. (2003). Lutein interacts with ascorbic acid more frequently than with α -tocopherol to alter biomarkers of oxidative stress in female Zucker obese rats. *The Journal of nutrition*, 133(9), 2838-2844.

72. Mohn, A., Catino, M., Capanna, R., Giannini, C., Marcovecchio, M., and Chiarelli, F. (2005). Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 2653-2658.
73. Škrha, J., Kunešová, M., Hilgertova, J., Weiserova, H., Křížová, J., and Kotrlíkova, E. (2005). Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res*, 54, 33-9.
74. Antmen, Ş. E. (2005). *Beta talasemide oksidatif stres*. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Adana).
75. Sabuncuoğlu, S., ve Özgüneş, H. (2011). Kemoterapi, serbest radikaller ve oksidatif stres. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, (2), 137-150.
76. Freeman, B. A., and Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 47(5), 412.
77. Altınar, A., Atalay, H., ve Bilal, T. (2018). Serbest radikaller ve stres ile ilişkisi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 51-55.
78. Reiter, R. J. (1995). Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain 1. *The FASEB journal*, 9(7), 526-533.
79. Cheeseman, K. H., and Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481-493.
80. Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical journal*, 219(1), 1-14.
81. Clarkson, P. M., and Thompson, H. S. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 637S-646S.
82. Davies, M. J., Fu, S., Wang, H., and Dean, R. T. (1999). Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(11-12), 1151-1163.
83. Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. (1990). [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. In *Methods in enzymology* (Vol. 186, pp. 1-85). Academic Press.
84. Gümüştaş, K., ve Oksidatif, A. P. (2008). nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, 62, 329-40.
85. Murray, K., Rodwell, V., Bender, D., Botham, K. M., Weil, P. A., and Kennelly, P. J. (2009). *Harper's illustrated biochemistry*. 28 (p. 588). New York: McGraw-Hill.

86. Negre-Salvayre, A., Auge, N., Ayala, V., Basaga, H., Boada, J., Brenke, R., Chapple, S., Cohen, G., Feher, J., Grune, T., Mann, G.E., Pamplona, R., Poli, G., Portero-Otin, M., Riahi, Y., Salvayre, R., Sasson, S., Serrano, J., Shamni, O., Siems, W., Siow, R.C., Wiswedel, I., Zarkovic, K., Zarkovic, N. and Lengyel, G. (2010). Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free radical research*, 44(10), 1125-1171.
87. Buege, J.A., Aust, S.D. (1978). Microsomal Lipid Peroxidation. *Methods in Enzymology*, 52,302-310.
88. Grundlingh, J., Dargan, P. I., El-Zanfaly, M., and Wood, D. M. (2011). 2, 4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *Journal of medical toxicology*, 7(3), 205.
89. Petróczy, A., Ocampo, J. A. V., Shah, I., Jenkinson, C., New, R., James, R. A., ... and Naughton, D. P. (2015). Russian roulette with unlicensed fat-burner drug 2, 4-dinitrophenol (DNP): evidence from a multidisciplinary study of the internet, bodybuilding supplements and DNP users. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*, 10(1), 39.
90. Van Schoor, J., Khanderia, E., and Thorniley, A. (2018). Dantrolene is not the answer to 2, 4-dinitrophenol poisoning: more heated debate. *BMJ Case Reports CP*, 11(1).
91. Geisler, J. G., Marosi, K., Halpern, J., and Mattson, M. P. (2017). DNP, mitochondrial uncoupling, and neuroprotection: A little dab'll do ya. *Alzheimer's & Dementia*, 13(5), 582-591.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ARIBAL, Pınar
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 06.06.1989, Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (541) 484 04 28
 e-mail : pnraydin.pa@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	2013
Lise	Alparslan Lisesi	2006

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2017-Halen	Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı	Biyolog
2014-2015	Dış İşleri Bakanlığı Diplomatik Arşiv Dairesi Başkanlığı	Geçici Personel

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Aribal, P ve Coşkun Cevher, Ş. (2019). 2,4 Dinitrofenol Uygulamasının Karaciğer Dokusu Malondialdehit ve Glutasyon Düzeyleri Üzerine Etkisi. Selçuk 1. Uluslararası Uygulamalı Bilimler Kongresi, Konya.

Hobiler

Spor yapmak, kitap okumak



GAZİ GELECEKTİR...