

***PHYSALIS PERUVIANA* L. MEYVESİNİN
(ALTIN ÇİLEK) AKUT VE
SUBKRONİK TOKSİK ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Başak Özlem Perk
Yüksek Lisans Tezi

***PHYSALIS PERUVIANA* L. MEYVESİNİN
(ALTIN ÇİLEK) AKUT VE SUBKRONİK
TOKSİK ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Başak Özlem PERK

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Eskişehir, Ocak 2013

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Sinem ILGIN

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Başak Özlem PERK
Doğum tarihi ve yeri : 1986, Adana
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
İletişim adresleri : Eskibağlar Mah. Kumlubel Sok. Güven Apt.
No.11 Kat.2 Daire.7 Tepebaşı/Eskişehir
Tel : 0 537 8241203
e-posta : boozkan@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul : Sinop Cumhuriyet İlkokulu, Sinop, 06/1997
Ortaokul : Kırklareli Anadolu Lisesi, Kırklareli, 06/2001
Lise : ÇEAŞ Seyhan Anadolu Lisesi, Adana, 06/2004
Üniversite : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Eskişehir, 06/2010
Yabancı dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

Kurum : Eczane
Birim : Karataş/Adana Yakamoz Eczanesi (06-09/2009)
: Eskişehir Şafak Eczanesi (2009-2010)

ÖNSÖZ

Akademik hayata başlamanın ilk adımı olarak gördüğüm yüksek lisans tez çalışmamı tamamlamanın gururunu yaşıyorum. Yüksek lisans tez konumun belirlenmesinden yazımına kadar çalışmamın her aşamasında yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Yard. Doç. Dr. Sinem ILGIN'a, çalışmalarım esnasında her zaman yardımcı olan, bilgilerini ve sabrını esirgemeyerek özveride bulunan sevgili hocam Araş. Gör. Dr. Özlem ATLI'ya, akademik hayatta ilerlememe her zaman destek vererek yüreklendiren sayın hocam Doç. Dr. Bülent ERGUN'a, tecrübeleriyle ve bilgileriyle çalışmalarına destek olan değerli hocam Doç. Dr. Başar SIRMAGÜL'e, histolojik kesitlerin yorumlanmasında Prof. Dr. Cengiz BAYÇU'ya, elektrokardiyogram bulguların yorumlanmasında Doç. Dr. Hüseyin YAZICI'ya katkılarından dolayı, bilgisini ve yardımını esirgemeyen Uzm. Ecz. Hale Gamze DUYMUŞ'a, yardımlarından dolayı Arzu İŞCAN'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen AİLEM'e ve arkadaşım Umay Merve GÜVEN'e, anlayışıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim Mehmet PERK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

PHYSALIS PERUVIANA L. MEYVESİNİN (ALTIN ÇİLEK) AKUT VE SUBKRONİK TOKSİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

‘Altın çilek’ antiseptik, diüretik, analjezik ve antidiyabetik amaçlarla kullanılan ve ülkemizde de tüketimi giderek artan Solanaceae familyasına ait *Physalis peruviana* L. bitkisinin meyveleridir. Bu çalışmada *Physalis peruviana* meyve suyu ekstresinin genel teşhis reaksiyonları ile yapısının aydınlatılmasının ardından *in vitro* genotoksisite testi, sıçanlarda akut ve subkronik toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. *Physalis peruviana* L. meyve suyunda yapılan teşhis reaksiyonları sonuçlarına göre karbonhidratlar, kardiyotonik glikozitler, saponinler, protein, karotenoitler, poliüronitler ve alkaloitlere rastlandı. Akut toksisite çalışmasında yüksek doz *Physalis peruviana* meyve suyu ekstresinin uygulanması sonucu herhangi bir toksikolojik göstergeye rastlanmadı. Subkronik toksisite çalışmasında ise kan değerleri ile biyokimyasal parametreler ölçülerek *Physalis peruviana* meyvesinin genetik hasarı indüklediği, her iki cinsiyet için de hematolojik, karaciğer ve böbrek toksisitesinin gelişmediği gözlemlendi. Fakat kardiyak hasarın göstergelerinden biri olan troponin I dışılerde sadece düşük doz grubumuzda kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek değerler elde edilirken erkeklerde yüksek doz grubumuz kontrol grubuna oranla anlamlı artmış değerler elde edildi. Troponin T değerleri açısından ise yine erkeklerde tüm doz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlendi. Ayrıca, erkeklerde yüksek doz grubumuzda potasyum seviyelerinde artışın olması ve elektrokardiyogram kayıtlarında da iskemi tablosunun gözlenmesi olası bir miyokardiyal hasarı düşündürmektedir. Gruplara ait histopatolojik kesitler de bu sonuçları destekler niteliktedir. *Physalis peruviana* meyve suyu ekstresinin erkek yüksek doz grubunda belirgin olarak ortaya çıkan kardiyak bulgular, kardiyotonik glikozitler olan dijital glikozitlerce ortaya çıkan bradikardi, hiperkalsemi, elektrokardiyogram değişiklikleri gibi kardiyak belirtilere benzer profil çizmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda saptanan *Physalis peruviana* L. meyvesinin kalp üzerine toksik etkisinin içeriğinde de teşhis edilmiş olan kardiyotonik glikozitlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Physalis peruviana* L., altın çilek, subkronik toksisite, akut toksisite, genotoksisite

THE EVALUATION OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXIC EFFECTS OF *PHYSALIS PERUVIANA* L. FRUIT

ABSTRACT

Golden Strawberry whose consumption is increasing in our country, fruits of *Physalis peruviana* L. Plant belongs to Solanaceae family, is used for antiseptic, diuretic, analgesic and anti-diabetic purposes. In this study, genotoxicity test, acute and subchronic toxicity studies have been performed after clarification of the structure and the overall diagnostic reactions of *Physalis peruviana* fruit juice extract. According to the results of diagnostic reactions in *Physalis peruviana* L. fruit juice; carbohydrates, cardiotonic glycosides, saponins, proteins, carotenoids, and alkaloids polyneuropathies were found. In Acute toxicity study, any toxicological indicators were not found against the implementation of a high dose of *Physalis peruviana* fruit juice extract. By measuring the blood values and biochemical parameters in subchronic toxicity study, it has been observed that *Physalis peruviana* fruit juice extract did not induce the genetic damage and hematological, hepatic and renal toxicities did not develop for both genders. But in troponin I which is one of the indicators of cardiac damage; significantly increased values were obtained in high-dose group of males when compared with control group while significantly higher values were obtained only in the low-dose group females when compared with control group. According to T values; significant increase was observed again in all dose group of males when compared with the control group. Furthermore, increasing in potassium levels and observation of ischemia table in electrocardiogram recordings preoccupy a possible myocardial injury. As the result of *Physalis peruviana* fruit application; cardiac findings in high-dose group of males significantly create a similar profile with cardiac symptoms such as hypercalcemia, electrocardiogram changes and bradycardia is emerged by digital glycosides which are cardiotonic glycosides.

Anahtar Kelimeler: *Physalis peruviana* L., Golden Strawberry, subchronic toxicity, acute toxicity, genotoxicity

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	2
<i>Physalis peruviana</i> L. Bitkisi	5
<i>Physalis peruviana</i> L. üzerine yapılan kimyasal çalışmalar	6
Protein ve karbonhidratlar	6
Lipitler	6
Fitosteroller	7
Mineraller	7
Vitaminler	7
Fisalinler	7
Vitanolitler	8
<i>Physalis peruviana</i> L. üzerine yapılan biyolojik aktivite çalışmaları	8
Antihepatotoksik aktivite	8
Antiinflamatuvar aktivite	9
Sitotoksik aktivite	9
<i>Physalis peruviana</i> L. ile ilgili olası toksik etkiler	9
DeneySEL Toksisite Testleri	9
Toksisite testleri	10
Akut toksisite testleri	10
Subakut toksisite testleri	11
Subkronik toksisite testleri	11

İÇİNDEKİLER (devamı)

	SAYFA
<i>Kronik toksisite testleri</i>	12
<i>Özel toksisite testleri</i>	13
Biyolojik Göstergeler	13
<i>Maruziyetin biyogöstergeleri</i>	14
<i>Yatkınlık biyogöstergeleri</i>	14
<i>Etkinin biyogöstergeleri</i>	14
GEREÇLER	16
Kullanılan Hayvanlar	16
Kullanılan Cihazlar	16
Kullanılan Kimyasal Madde ve Kitler	16
YÖNTEMLER	19
Physalis peruviana L. Meyve Ekstresinin Hazırlanması	19
Physalis peruviana L. Meyve İçeriğindeki Yapıların Aydınlatılmasında	
Kullanılan Reaktiflerin Hazırlanması	19
Physalis peruviana L. Meyve Suyu İçeriğindeki Yapıların	
Aydınlatılması	19
<i>Karbonhidrat teşhis reaksiyonları</i>	19
<i>Tanen teşhis reaksiyonu</i>	20
<i>Alkaloit teşhis reaksiyonu</i>	20
<i>Poliüronitlerin (pektin, müsilaj, zamk) teşhis reaksiyonu</i>	20
<i>Siyanogenetik glikozit teşhis reaksiyonu</i>	20
<i>Flavon glikozitleri teşhis reaksiyonu</i>	20
<i>Kardiyotonik glikozitlerin aglikonuna bağlı teşhis reaksiyonları</i>	20
<i>Saponin teşhis reaksiyonları</i>	21
<i>Protein teşhis reaksiyonları</i>	21
<i>Karotenoid teşhis reaksiyonu</i>	21
<i>Fenolik maddelerin teşhis reaksiyonu</i>	21
<i>Tropan alkaloitlerinin teşhis reaksiyonu</i>	21
<i>Sabit yağ teşhisi</i>	22

İÇİNDEKİLER (devamı)

	SAYFA
umuC Genotoksisite Testi Uygulaması	22
Akut Toksisite Testi	23
Subkronik Toksisite Testi	23
<i>Deney protokolü</i>	24
<i>Dokuların histopatolojik incelenmesi</i>	25
İstatistiksel Analiz	26
BULGULAR ve TARTIŞMA	27
Bulgular	27
<i>Liyofilize Physalis peruviana L. Meyve Suyunun İçeriği</i>	27
<i>UmuC genotoksisite test sonucu</i>	27
<i>Akut toksisite testi sonuçları</i>	28
<i>Subkronik test sonuçları</i>	28
<i>Vücut ağırlığı</i>	29
<i>Organ ağırlıkları</i>	30
<i>Hematolojik toksisite sonuçları</i>	31
<i>Hepatik toksisite sonuçları</i>	35
<i>Renal toksisite sonuçları</i>	36
<i>Elektrolit toksisite sonuçları</i>	37
<i>Serum glukoz seviyesi sonuçları</i>	38
<i>Kardiyak toksisite sonuçları</i>	39
<i>EKG sonuçları</i>	41
<i>Histopatoloji sonuçları</i>	48
<i>Akciğer histopatolojik inceleme sonuçları</i>	48
<i>Böbrek dokusu histolojik sonuçları</i>	49
<i>Karaciğer histopatoloji sonuçları</i>	50
<i>Kalp histopatoloji sonuçları</i>	50
Tartışma	51
SONUÇ ve ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1. Toksik Etkili Bileşikler İçeren Bazı Bitkiler	4
Çizelge 2. Hodge ve Sterner Skalasına Göre Toksisitenin Derecelendirilmesi	10
Çizelge 3. Akut Toksisite için Temel Parametreler	11
Çizelge 4. Subkronik Toksisite için Temel Parametreler	12
Çizelge 5. Kronik Toksisite için Temel Parametreler	13
Çizelge 6. Etkinin Biyogöstergeleri	14
Çizelge 7. Liyofilize <i>Physalis peruviana</i> L. Meyve Suyunun İçeriği	27
Çizelge 8. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması Sonunda Dişi Gruplara ait % Organ Ağırlıkları	30
Çizelge 9. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması Sonunda Erkek Gruplara ait % Organ Ağırlıkları	31
Çizelge 10. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Hematolojik Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı	32
Çizelge 11. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Hematolojik Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı	33
Çizelge 12. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Hepatik Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı	35
Çizelge 13. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Hepatik Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı	36
Çizelge 14. PMS Ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Renal Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı	36
Çizelge 15. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Renal Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı	37
Çizelge 16. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Elektrolit Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı	37
Çizelge 17. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Elektrolit Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı	38

ÇİZELGELER DİZİNİ (devamı)

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 18. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Glukoz Seviyesinin Dişi Gruplardaki Dağılımı	39
Çizelge 19. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Glukoz Seviyesinin Erkek Gruplardaki Dağılımı	39
Çizelge 20. PMS Ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Kardiyak Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı	39
Çizelge 21. PMS Ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Plazma Kardiyak Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 1. <i>Physalis peruviana</i> Linnaeus Meyveleri (Altın Çilek)	6
Şekil 2. PMS umuC Test Sonucu	28
Şekil 3. Haftalara Göre Dişi Gruplara ait Vücut Ağırlıkları	29
Şekil 4. Haftalara Göre Erkek Gruplara ait Vücut Ağırlıkları	30
Şekil 5. Dişi Kontrol Grubu 90 Gün Oral Distile Su Uygulama Öncesi EKG Kaydı	41
Şekil 6. Dişi Kontrol Grubu 90 Gün Oral Distile Su Uygulama Sonrası EKG Kaydı	41
Şekil 7. Dişi 100 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı	42
Şekil 8. Dişi 100 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı	42
Şekil 9. Dişi 1000 mg/kg PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı	43
Şekil 10. Dişi 1000 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı	43
Şekil 11. Dişi 5000 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı	44
Şekil 12. Dişi 5000 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı	44
Şekil 13. Erkek Kontrol Grubu 90 Gün Oral Distile Su Uygulama Öncesi EKG Kaydı	45
Şekil 14. Erkek Kontrol Grubu 90 gün Oral Distile Su Uygulama Sonrası EKG Kaydı	45
Şekil 15. Erkek 100 mg kg ⁻¹ PMS 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı	46

ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA
Şekil 16. Erkek 100 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı	46
Şekil 17. Erkek 1000 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı	47
Şekil 18. Erkek 1000 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı	47
Şekil 19. Erkek 5000 mg/kg PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı	48
Şekil 20. Erkek 5000 mg kg ⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı	48
Şekil 21. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Akciğer Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü	49
Şekil 22. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Böbrek Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü	50
Şekil 23. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Karaciğer Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü	50
Şekil 24. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Kalp Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü	51

SİMGE ve KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CK	: Kreatin kinaz
CKMB	: Kreatin kinaz-MB
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EKG	: Elektrokardiyogram
GGT	: Gamma-glutamiltranspeptidaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
KA	: Kromozom anomalileleri
KCl	: Potasyum klorür
KH ₂ PO ₄	: Potasyum dihidrojen fosfat
KKD	: Kardeş kromatit değişimi
KREA	: Kreatinin
LD	: Letal doz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MN	: Mikronükleus
Na ₂ HPO ₄	: Disodyum hidrojen fosfat
NaCl	: Sodyum klorür
OD	: Optik dansite
OECD	: Ekonomik İşbirliği ve Gelişme Organizasyonu
ONPG	: o-Nitrofenil-Beta-D-galaktopiranozid
PMS	: Liyofilize <i>Physalis peruviana</i> L. meyve suyu
TG	: 1% tripton+glikoz
TGA	: Ampisilin+TG

GİRİŞ ve AMAÇ

Bugün gıda maddesi olarak tükettiğimiz pek çok bitki ve bitkisel ürün çeşitli hastalıkların tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Ancak bazı bitki ve ürünlerinin yanlış ve yüksek miktarlarda kullanımı ile istenmeyen olumsuz etkiler oluşmakta ve bu etkiler yaşamı tehdit edebilecek boyutlara ulaşmaktadır. Bitki ve bitkisel ürünler ile alerjik reaksiyonlar, ilaç-bitki etkileşimleri, renal ve kardiyovasküler hastalıklar meydana gelebildiği gibi kimi zaman bitkisel zehirlenmeler ölümle de sonuçlanabilmektedir. Sekonder metabolitler olarak da bilinen bitkisel bileşenler arasında alkaloidler, peptidler ve proteinler, glikozidler, asidler, oksalatlar, terpenler, fenoller ve tanenler, resinler ve esansiyel yağlar sayılmaktadır. Bitkinin türüne bağlı olarak bitkinin kök, rizom, soğan, gövde, dal, yaprak, çiçek, meyve, tohum, polen, nektar ve özsu gibi kısımları zehirli olabilmektedir. Bu kısımlar dermal, ağız veya inhalasyon yolu ile insanlarda ve hayvanlarda çeşitli zehirlenme reaksiyonlarına neden olabilmektedir (Öztürk ve ark., 2008).

Son zamanlarda çok popüler olan altın çilek tüm dünyada goldenberry, gooseberry, cape gooseberry ve winter cherry fruits adlarıyla bilinmektedir. Altın çilek domates, patates gibi sebzeler ile *Atropa bellodonna* ve *Mandragora officinalis* gibi zehirli bitkilerin bulunduğu Solanaceae familyasından *Physalis peruviana* L. bitkisinin meyveleridir (Meriçli, 2011; Hassanien, 2011). *Physalis peruviana* L. bitkisinin meyve, dal ve yaprakları üzerinde yapılan biyolojik aktivite araştırmaları bitkinin hepatoprotektif, antiinflamatuvar, bazı kanser hücre dizileri üzerine sitotoksik ve antioksidan etkisi olduğunu göstermektedir (Pardo ve ark., 2008; Fang ve ark., 2009; Lan ve ark., 2009; Martinez ve ark., 2010; Mora ve ark., 2010; Fang ve ark., 2010; Meriçli, 2011).

“Altın çilek” olarak bilinen *Physalis peruviana* L. meyvesi hazırlanan farklı formları ile ülkemizde halk arasında zayıflamak amacı ile de kullanılmaktadır. Bu meyvenin tüketiminin bilimsel bir desteğe dayanmadan kilo kaybetmek açısından istenen etkiyi gösterdiği iddia edilmektedir. Diğer taraftan yine meyvenin tüketiminin bilimsel bir desteğe dayanmadan ölüm dâhil ciddi sağlık sorunlarına da neden olabildiği sıklıkla vurgulanan bir konudur. Bu tez çalışması kapsamında toksisite profili aydınlatılmamış *Physalis peruviana* L. meyvesinin *in vitro* yöntemle genotoksitesinin ve *in vivo* hayvan deney modeli kullanılarak olası akut ve subkronik toksik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

KAYNAK BİLGİSİ

Bitkiler ve bitkisel preparatlar insanlık tarihinin ilk yıllarından beri çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre dünya nüfusunun % 70-80'i sağlık problemlerinin çözümünde özellikle bitkisel kaynaklı geleneksel tedavi yöntemlerine başvurmaktadır. Özellikle Asya kökenli geleneksel tıbbi sistemlerin tanınarak popülerliklerinin artması bitkisel tedavinin 20. yüzyılın sonlarına doğru tüm dünyada yaygın hale gelmesine neden olmuştur. Ayrıca gelişmiş ülkelerde bitkiler, bitkisel ilaçlar, besin destekleri ve bitkisel tıbbi ürünler gibi doğal tedavilere yönelimin arttığı gözlenmektedir (Ahmad ve ark., 2006; Shirwaiker ve ark., 2009; Öztürk ve ark., 2008). Bitkilerin hastalıkların tedavisinde kullanılmalarının yanı sıra uygun mevsimlerde satışa sunulurken gıda olarak da tüketildikleri bilinen bir gerçektir. Fakat doğal olarak yetişen bu bitkilerin toplanmasında ve tüketiminde standartlara dikkat edilmemektedir. Bunun dışında tüketilen bitkilerin doğru zamanda ve bitkiyi tanımayan kişiler tarafından toplanması zehirli bitkilerin diğer bitkilerin arasına karışmasına neden olmaktadır (Seçmen ve Leblebici, 1987). Ayrıca, bazı bitki ve ürünlerinin yanlış ve yüksek miktarlarda kullanımlarına ve kullananların bireysel özelliklerine (yaş, genetik özellikler, hastalıklar, kullanılan ilaçlar gibi) bağlı olarak istenmeyen olumsuz etkiler oluşmakta ve bu etkiler yaşamı tehdit edebilecek boyutlara ulaşmaktadır (Öztürk ve ark., 2008). İçeriği saptanmamış ve güvenli doz tanımlaması ile toksisite profili belirlenmemiş bitkilerin insanlar ve hayvanlar tarafından tüketilmesi ciddi toksisite problemlerine neden olmaktadır (Shirwaiker ve ark., 2009; Öztürk ve ark., 2008). Bitki ve bitkisel ürünler ile alerjik reaksiyonlar, ilaç-bitki etkileşimleri, renal ve kardiyovasküler hastalıklar indüklenebildiği gibi, bitkisel zehirlenmeler ölümle de sonuçlanabilmektedir (Öztürk ve ark., 2008).

Bitkilerin toksik özellikleri taşıdıkları sekonder metabolitler olarak da bilinen toksik bileşiklerden ileri gelmektedir (Baytop, 1989; Seçmen ve Leblebici, 1987). Bitkilerde yaşamı sürdürmek için esansiyel bileşikler olan primer metabolitler bütün türlerde bulunurken sekonder metabolitler türler ile sistemik birimler arasında farklılık göstermektedir. Bazı sekonder metabolitler spesifik bitki gruplarına özgü olmakla birlikte enerji metabolizması için esansiyel olmayıp ekolojik düzen ve organizmanın kendini koruması için gerekmektedir (Wink ve Wyk, 2008). Geçmişte bu metabolitlerin hiçbir işe yaramadığı bitkiler tarafından üretilen atık maddeler olduğu düşünülmekte iken daha sonra yapılan araştırmalar sonucu bu maddelerin bitkide savunma, korunma, ortama uyum, hayatta kalma ve nesillerini devam ettirmek için oldukça karmaşık mekanizmalar sonucu üretilen maddeler olduğu anlaşılmıştır. Bu sekonder metabolitlerin kuraklık ve ultraviyole ışınlar gibi değişik çevresel faktörlerin oluşturduğu strese karşı koyma, otoburlara (böcek, sürüngen vb.) ve mikroorganizmalara (bakteri, mantar vb.) karşı savunma, tohum dağılımını sağlamak için hayvanları ve diğer taşıyıcıları kendine çekme

gibi bazı metabolik ve daha gelişmiş ekolojik işlevleri yerine getirme gibi önemli görevleri bulunmaktadır (http-1). Bu sekonder metabolitlerin bir kısmı insanlar ve hayvanlar için çok küçük miktarlarda bile toksik etki göstermektedir (Wink ve Wyk, 2008). Sekonder metabolitlere ait en önemli bitkisel bileşenler arasında alkaloidler, peptidler ve proteinler, glikozidler, asidler, oksalatlar, terpenler, fenoller ve tanenler, resinler ve esansiyel yağlar gelmektedir (Seçmen ve Leblebici, 1987; Öztürk ve ark., 2008). Bitkinin türüne bağlı olarak bitkinin kök, rizom, soğan, gövde, dal, yaprak, çiçek, meyve, tohum, polen, nektar ve özsu gibi kısımları zehirli olabilmektedir. Aynı tür ve tür altı gruplardaki bitkiler aynı oranlarda sekonder metabolit içermemektedir. Çünkü bitkilerdeki bu maddeler birer metabolik ürün olup bitki metabolizmasını etkileyen mevsim, hava koşulları, toprak yapısı gibi koşullar bu maddelerin oluşumunu etkilemektedir. Diğer taraftan bu metabolik ürünlerin bitkilerdeki dağılımı türden türe, hatta aynı türde kökten tohuma değişebilmektedir (Seçmen ve Leblebici, 1987). Bu kısımlar oral, dermal veya inhalasyon yolu ile alındığında insanlarda ve hayvanlarda çeşitli zehirlenme reaksiyonlarına neden olabilmektedir (Öztürk ve ark., 2008).

Bitkilerin içerdiği aktif bileşenlere bağlı olarak sahip olduğu farmakolojik etkinin yanında istenmeyen etki oluşturma potansiyeli de bulunmaktadır. Bitkisel ürünlerin yanlış veya toksik dozlarda kullanımı sonucu allerjik reaksiyonlar, karaciğer yetmezliği, hepatit, kolit, kronik diyare, hemolitik anemi, nefrit, renal fibrozis, konvülsiyon, hipotansiyon, aritmi, sedasyon, sıvı ve elektrolit bozuklukları ile fotosensitizasyon gibi ciddi komplikasyonların (Ernst., 1998; Niggeman ve Grüber, 2003; Ko, 1999; Capasso ve ark., 2000) yanında akut toksik etkiler de ortaya çıkabilmektedir. *Glycyrrhize glabra*'nın (meyan) yüksek doz veya kronik kullanımı sonucunda psödohiperaldosteronizm gelişebilmektedir. Bu nedenle bireylerde hipokalemi ve hipertansiyon gelişimine neden olabilmektedir. Antikoagülan etkiye sahip *Gingko biloba*, antikoagülan ilaçların (aspirin, varfarin gibi) etkisini arttırarak hemoraji meydana getirebilmektedir (Kara, 2006). Antidepresan etkisi nedeniyle tüketilen *Hypericum perforatum* Linn. (sarı kantaron) HIV proteaz inhibitörleri, oral kontraseptifler, siklosporin ve varfarin ile etkileşerek bu ilaçların etkinliğini değiştirebilmektedir (Shirwaiker ve ark., 2009; Butterweck, 2003). *Borago officinalis* (hodan) ve *Acorus calamus* (eğir) gibi bazı bitkilerin kanserojen özellikte olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde *Aristolochia fangchia*'nın da kümülatif dozları bireylerde kanser oluşumunu indüklemektedir (Kara, 2006). Çoğu bitkisel ürün allerjik cilt reaksiyonları veya güneş ışınlarına karşı duyarlılık oluşturmaktadır. Asteraceae familyasına ait *Matricaria chamomilla* L.'nin (sarı papatya) içerdiği seskiterpen laktonlardan dolayı allerjik özellikte olduğu bilinmektedir. *Tanacetum parthenium*'un (gümüş düğme) neden olduğu aft ve dilde ödem oluşturma gibi etkilerinin içerdiği seskiterpenlerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Shirwaiker ve ark., 2009).

Ayrıca bitkisel preparatların hazırlanma sürecinde görev alan bireylerde kontakt dermatit, astım, rinit gibi problemler sıklıkla meydana gelmektedir (Shirwaiker ve ark., 2009; Kara, 2006). Son yıllarda bitkisel kaynaklı zehirlenmelerdeki artış dikkat çekmektedir. Bu nedenle zehirli bitkiler hakkında güvenilir bilgi elde edilmesi giderek önem kazanmaktadır. Zehirlenmelerin tedavi edilebilmesi ve bu zehirlenmelerden kaynaklanan ölümlerin engellenebilmesi için bitkinin toksisite profilinin aydınlatılmış olması gerekmektedir (Wink ve Wyk, 2008).

Yiyecek olarak tükettiğimiz bazı bitkiler de dikkat edilmediği takdirde çeşitli toksik etkilere neden olabilmektedirler. Gastrit veya mide ülseri gibi gastrik rahatsızlıklar sarımsak (*Allium sativum*; Alliaceae), yaban turpu (*Raphanus raphanistrum*; Brassicaceae), kırmızıbiber (*Capsicum annum*; Solanaceae) tüketimiyle tetiklenmekte, aynı şekilde hint safranı (*Curcuma longa*; Zingiberaceae) da mide asidi salgılanmasını arttırarak bu hastalıkları şiddetlendirebilmektedir (Teuscher, 2003). *Ginkgo biloba*, sarımsak (*Allium sativum*; Alliaceae), zencefil (*Zingiber officinale*; Zingiberaceae), soğan (*Allium cepa*; Alliaceae), ananas (*Ananas comosus*; Bromeliaceae) gibi bitkiler ile trombosit fonksiyonlarının değişmesine bağlı olarak cerrahi işlemler sırasında hemoraji meydana gelebilmektedir (Durusoy, 2007). Ayrıca günlük hayatta sıklıkla tükettiğimiz elmanın (*Malus domestica*; Rosaceae) çekirdeklerinin yüksek miktarlarda tüketilmesi içeriğindeki siyanür nedeniyle ölümcül olabilmektedir. Aynı şekilde acı bademin (*Prunus dulcis*; Rosaceae) yüksek miktarlarda tüketilmesi de benzer şekilde siyanür zehirlenmesine yol açabilmektedir (http-2).

Ülkemizde yetişen bazı zehirli bitki familyaları arasında Amaryllidaceae, Apocynaceae, Cannabaceae, Caryophyllaceae, Compositae, Cruciferae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Liliaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Scrophulariaceae, Solanaceae, Umbelliferae sayılmaktadır (Baytop;1989). *Aconitum* türleri (kaplanboğan, kurtboğan), *Atropa belladonna* (güzelavratotu), *Solanum* türleri (itüzümü), *Prunus* türleri (acıbadem, erik, şeftali, zerdali), *Ricinus communis* (hintyağı ağacı) ve *Vicia faba* (bakla) ülkemizde yetişen zehirli bitkilere örnek olarak verilmektedir. Ayrıca zehirli olmalarının yanı sıra bağımlılık yapan ve suistimal amacıyla kullanılan *Cannabis sativa* (kenevir, kendir) ile *Papaver* türleri (haşhaş, yabani haşhaş) de ülkemizde yetişmektedir (Seçmen ve Leblebici, 1987)

Çizelge 1. Toksik Etkili Bileşikler İçeren Bazı Bitkiler (Shirwaiker ve ark., 2009)

Bitki	Yan etki/Toksisite	Toksik bileşen
<i>Aloe vera</i> (Aloe)	Allerjik reaksiyonlar, Baş Ağrısı, Mentrual Kanamada Artış	Antrakinsonlar

Çizelge 1. (Devam) Toksik Etkili Bileşikler İçeren Bazı Bitkiler (Shirwaiker ve ark., 2009)

<i>Arnica montana</i> (Öküzgözüotu)	Gastroenterit, Dermatit	Anetol
<i>Cynara cardunculus</i> (Enginar)	Allerjik Kontakt Dermatit	Seskiterpen Laktonlar
<i>Capsicum annum</i> (Kırmızı Biber)	Allerjik alveolit	Kapsaisinoit
<i>Taraxacum officinale</i> (Karahindiba)	Kontakt Allerjik Reaksiyon	Kinonlar
<i>Sambucus nigra</i> (Mürver)	Bulantı, Kusma, Diyare	Siyanojenik Glikozitler
<i>Allium sativum</i> (Sarımsak)	Bulantı, Kusma, Diyare, Kontakt Dermatit	Sülfür İçeren Bileşik
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	Gastrointestinal rahatsızlık, Baş ağrısı	Bilinmiyor
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (Meyan)	Hipertansiyon, Hipokalemi, Kilo artışı	Gliserizin
<i>Rheum rhabarbarum</i> (Ravent)	Abdominal Rahatsızlık, Elektrolit Kaybı, Kırmızı Renkli İdrar	Antrakınonlar
<i>Cassia L.</i> (Sinameki)	Abdominal Rahatsızlık, Elektrolit Kaybı, Kırmızı Renkli İdrar	Antrakınonlar
<i>Hypericum perforatum</i> (Sarı Kantaron)	Allerjik Reaksiyonlar	Bilinmiyor

***Physalis peruviana* L. Bitkisi**

Son zamanlarda çok popüler olan altın çilek tüm dünyada ‘goldenberry, gooseberry, cape gooseberry ve winter cherry fruits’ adlarıyla bilinmektedir. Altın çilek, *Solanaceae* familyasından *Physalis peruviana* L. bitkisinin meyveleridir (Meriçli, 2011; Hassanien, 2011). *Physalis* türleri 1 metreye kadar yükselebilen yarı çalimsı otsu, tek ya da çok yıllık bitkilerdir ve bütün Kuzey ve Güney Afrika ülkelerinde, Hindistan, Avusturalya, Yeni Zelanda, Ekvator, Venezuela,

Kolombiya, Şili ve Peru gibi pek çok ülkede çok geniş bir alanda doğal olarak yetişmekte ve kültürü yapılmaktadır (Meriçli, 2011). Türkiye’de Artvin yöresinde *Physalis pubescens* L.; Kütahya, Antalya, Bitlis, İstanbul, Sakarya, Samsun ve Karaman bölgesinde ise *Physalis alkekengi* L. yetişmektedir. Ülkemizde *Physalis peruviana* L. ise Antalya’da kültürü yapılmaktadır (http-3). *Physalis peruviana* L. bitkisi kışın çiçek açmakta, kaliks lamba meyveyi sarmakta ve böylece meyveyi kuşlara ve böceklerle karşı korumaktadır (**Şekil 1**). Meyveler 1.25-2.5 cm büyüklüğünde olup sarı turuncu renkli, 4-10 g ağırlığındadır (Hassanien, 2011). Meyveleri uzun ömürlüdür, aylarca saklanabilmekte ve dondurulabilmektedir. Araştırmalar *Physalis peruviana* L. meyvesinin yiyecek endüstrisi için potansiyel bir meyve olduğunu göstermektedir (Ramadan, 2011; Puente ve ark., 2011).



Şekil 1. *Physalis peruviana* Linnaeus Meyveleri (Altın Çilek) (http-4)

***Physalis peruviana* L. üzerine yapılan kimyasal çalışmalar**

Physalis peruviana L. meyvelerinin etkinliği içeriğindeki biyolojik olarak aktif bileşiklerden ileri gelmektedir. Meyvenin içeriğinde çoklu doymamış yağ asitleri, A, B, C, E ve K1 gibi vitaminler, fitosteroller, esansiyel mineraller, vitanolitler ve fisalinler bulunmaktadır.

Protein ve karbonhidratlar

Physalis peruviana L. meyvesindeki şeker içeriğinin değerlendirildiği bir çalışmada başta glukoz (monosakkarit), sükroz (disakkarit) ve daha düşük miktarlarda ise fruktoz (monosakkarit) içerdiği bildirilmektedir. Ayrıca *Physalis peruviana* L. meyvesindeki glukoz içeriğinin diğer *Solanaceae* meyveleriyle benzer oranda (yaklaşık % 0.5) olduğu da belirtilmektedir (Ramadan, 2011).

Lipitler

Physalis peruviana L. meyvesi % 2 oranında yağ içermektedir. Bunun % 1,8’i tohumdan, % 0,2’si ise meyve kabuğu ve posasından elde edilmektedir. *Physalis peruviana* L. meyvelerinden elde edilen yağlar linoleik, oleik, palmitik ve stearik asit gibi toplam 15 yağ asidini içermektedir. *Physalis peruviana* L. meyvesinin posa ve kabuğunun yağ ekstresi γ -linolenik asit ve α -linolenik asit gibi trienler de

içermektedir ve bunlar doymamış yağ asitleri için kaynak oluşturmaktadır. (Ramadan, 2011).

Fitosteroller

Fitosteroller; antiinflamatuvar, antitümoral, antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip biyolojik aktif bileşenlerdir. Ayrıca hem total kolesterol hem de LDL kolesterol için hipokolesterolemik etkiye sahiptirler. Fitosteroller antioksidan kapasiteleri nedeniyle büyük ilgi uyandırmaktadır. *Physalis peruviana* L. meyvesinin kabuk ve posasının yağ ekstresi yüksek miktarlarda fitosterol içermektedir. Bu fitosteroller arasında kampesterol, β -sitosterol, avenosterol, stigmasterol ve ergosterol sayılmaktadır (Ramadan, 2011).

Mineraller

Physalis peruviana L. meyvesi mineral olarak fosfor, demir, potasyum ve çinko içermektedir (Rodrigues ve ark., 2009; Valdenegro ve ark., 2010; Yen ve ark., 2010; Meriçli, 2011). Yapılan çalışmalara göre *Physalis peruviana* L. meyvesi özellikle demir ve potasyum bakımından oldukça zengindir ve mineral kaynağı olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca içerdiği çinko nedeniyle hücrelerin oksidatif hasara karşı korumasında rol oynayacağı düşünülmektedir (Puente ve ark., 2011).

Vitaminler

Physalis peruviana L. meyvesi A, B ve C vitaminleri bakımından zengindir. Meyvelerdeki vitamin A'nın aktif bileşenleri α -karoten, β -karoten ve β -kriptoksantindir. β -karoten başlıca karotenoittir (Ramadan, 2011; Puente ve ark., 2011; Rodrigues ve ark., 2009; Valdenegro ve ark., 2010; Yen ve ark., 2010; Meriçli, 2011). Karotenoitler, altın çilek meyvesine turuncu rengini veren maddelerdir (Puente ve ark., 2011). Karotenoitlerin antioksidan özellikleri ile kanser gelişimine karşı koruyucu etkiye sahip oldukları bilinmektedir (Ramadan, 2011; Puente ve ark., 2011; Valdenegro ve ark., 2010; Meriçli, 2011).

Physalis peruviana L. meyvesinde yüksek oranda askorbik asit (vitamin C) bulunmaktadır. Vitamin C lipitler, DNA ve proteinler gibi makromoleküllere zarar veren, kardiyovasküler, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların gelişimini indükleyen reaktif oksijen türlerinin ve reaktif nitrojenin etkilerini azaltan önemli bir antioksidandır (Puente ve ark., 2011).

Physalis peruviana L. meyvelerinin yağ ekstresi yüksek oranda vitamin K1 (filokinon) içermektedir (Ramadan, 2011). Bundan başka *Physalis peruviana* L. meyveleri α , β , γ ve δ tokoferoller de içermektedir (Ramadan, 2011; Puente ve ark., 2011). Tokoferoller (vitamin E) hücreleri serbest radikal hasarına karşı koruyarak etki göstermektedir (Puente ve ark., 2011).

Fisalinler

Fisalinler olarak bilinen psödosteroidler, *Physalis peruviana* L. meyvesinin ana bileşenleri olarak izole edilmektedir. Fisalinlerin immün sistemi baskılayıcı etkileri yapılan çalışmalar ile bildirilmektedir (Ahmad ve ark., 1999; Wu ve ark., 2004; Cirigliano ve ark., 2008; Chang ve ark., 2008; Fang ve ark., 2009; Lan ve ark., 2009; Fang ve ark., 2010; Puente ve ark., 2011). İmmün sistemi baskılayıcı maddeler otoimmün hastalıklar, alerjiler ve organ nakillerinde istenmeyen immün cevabı baskılamak için kullanılmaktadır (Puente ve ark., 2011).

Physalis peruviana L. meyvesinin antikanser aktivite gösteren aktif bileşenleri A, B, D, F fisalinler ve glikozitlerdir. Fisalin B ve F, lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek supresif aktivite göstermektedir. Ayrıca fisalinlerin hem proinflamatuvar sitokin üretimini hem de makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (Ramadan, 2011; Puente ve ark., 2011).

Vitanolitler

Vitanolitler sınırlı dağılım göstermekle birlikte, ilk olarak *Withania somnifera*'dan izole edilen ayrıca *Solanaceae* familyasına ait *Acnistus*, *Datura*, *Jaborosa*, *Lycium* ve *Physalis* cinslerinde de bulunan steroidal laktonlardır. Bu bileşiklerin antimikrobiyal, antitümoral, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, immünomodülatör ve antiparaziter aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Ahmad ve ark., 1999; Wu ve ark., 2005, Cirigliano ve ark., 2008; Chang ve ark., 2008; Fang ve ark., 2009; Lan ve ark., 2009; Fang ve ark., 2010; Puente ve ark., 2011).

Physalis peruviana L. meyvesinin 17 çeşit vitanolit içerdiği tespit edilmiştir. Bunlar, fiperunolit A, fiperunolit B, fiperunolit C, fiperunolit D, fiperunolit E, fiperunolit F, peruviyanoksit, 4 β -hidroksivitanolit E, vitanolit E, vitanolit S, vitanolit C, vitaperuvin, fisalolakton, vitafisanolit, fisalakton, vitaperuvin D ve loliolit olarak bilinmektedir. Fiperunolit A, 4- β hidroksivitanolit E, vitanolit E ve vitanolit C akciğer, meme ve karaciğer kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermektedir (Puente ve ark., 2011).

***Physalis peruviana* L. üzerine yapılan biyolojik aktivite çalışmaları**

Physalis peruviana L. meyve, dal ve yaprakları üzerinde yapılan biyolojik aktivite araştırmaları bitkinin hepatoprotektif, antiinflamatuvar, bazı kanser hücre dizileri üzerine sitotoksik ve antioksidan etkisi olduğunu göstermektedir (Pardo ve ark., 2008; Fang ve ark., 2009; Lan ve ark., 2009; Martinez ve ark., 2010; Mora ve ark., 2010; Fang ve ark., 2010; Meriçli, 2011).

Antihepatotoksik aktivite

Physalis peruviana L. yapraklarının su, etanol ve hekzan ekstresi karbondioksit ile indüklenen hepatotoksikiteye karşı koruyucu etki göstermektedir. Bu hepatoprotektif etki antioksidan aktivite ile

ilişkilendirilmektedir (Arun ve Asha, 2007; Puente ve ark., 2011). Bitkinin etanol ekstresinin sıçan karaciğer homojenatlarında $FeCl_2$ -askorbik asit ile indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmektedir (Wu ve ark., 2005). Yine tüm bitkiden hazırlanan ekstrenin asetaminofen ile indüklenen karaciğer toksisitesine karşı koruyucu etkili olduğu gözlenmektedir (Chang ve ark., 2008).

Antiinflamatuvar aktivite

Physalis peruviana L. yapraklarından hazırlanan ekstrenin lipopolisakkaritle indüklenen inflamasyon modelinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkili olduğu bildirilmektedir (Wu ve ark., 2006). Bitkinin kalikslerinden hazırlanan ekstresinin ise farelerde antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmektedir (Franco ve ark., 2007).

Sitotoksik aktivite

Physalis peruviana L. yaprak ve köklerinin etanollü ekstresinin kolorektal, prostat, akciğer ve karaciğer kanseri hücre dizilerinde sitotoksik etkili olduğu gösterilmektedir (Wu ve ark., 2004; Chang ve ark., 2008; Quispe-Mauricio ve ark., 2009; Yen ve ark., 2010).

***Physalis peruviana* L. ile ilgili olası toksik etkiler**

Tüm bu farmakolojik etkilerinin yanı sıra *Physalis* türünün taşıdığı alkaloidlerden dolayı toksik etki potansiyelinin yüksek olduğu bilinmektedir (Pomilio ve ark., 2008). Baş ağrısı, mide ağrısı, hipotermi, pupillerde dilatasyon, kusma, diyare, dolaşım ve solunum depresyonu, his kaybı *Physalis* türüne ait bitkiler ile zehirlenmelerde gözlenen semptomlar arasında sayılmaktadır. Bu bitkiler ile zehirlenmeler ölümcül olabilmekte ve bitkinin toksisitesi taşıdığı alkaloidlerle ilişkilendirilmektedir (http-5). Ancak *Physalis peruviana* L. meyvesi ile ilgili toksik etki çalışmalarına yönelik araştırmaların yetersiz olduğu dikkat çekmektedir. *Physalis peruviana* L. taze meyveleri ve yapraklarının zehirli olduğu bildirilmektedir (Fischer ve ark., 2000; http-5). Bitkinin özellikle kökleri olmakla birlikte tüm kısımlarında tropan alkaloidleri bulunmaktadır (Griffin ve Lin, 2000; Chang ve ark., 2008). Tiglodin (3β -tigloyloxytropan) ve 3β -tigloyloxytropan gibi tropan alkaloidleri *Physalis peruviana* L.' den izole edilmiştir. Ayrıca yaprak ve köklerden hazırlanan ekstrelerde 3β -asetoksitropan, metilprolidinilhigrin, 3β -tigloloksitropan, higrin, fisoperuvin ve tropin alkaloidleri tanımlanmıştır (Griffin ve Lin., 2000). *Physalis peruviana* L. meyvelerinden ise polihidroksinortropan alkaloidleri (kalisteginler) izole edilmiştir (Asano ve ark., 1997).

Deneysel Toksisite Testleri

Günümüzde pek çok kimyasal maddenin kullanıma sunulmadan önce güvenilirlik testlerinin yapılması yönetmelikler ile zorunlu hale getirilmektedir. Özellikle farmasötikler, besin katkı maddeleri, pestisitler ve endüstriyel kimyasallar için bu testler zorunlu tutulmaktadır. İnsanların güvenirliliği test edilmemiş ilaç ve

kimyasal maddelere maruz kalması ciddi hastalıkların gelişimi ile sonuçlanabilmektedir (Saygı, 2003; Bharwaj ve Gupta, 2012).

Toksisite testleri fizyolojik olarak insana en yakın türler olan sıçan ve köpeklerde yapılmaktadır. Yapılan araştırmalarda toksik etki türlerin sadece birinde gözlemlendi ise üçüncü bir tür çalışmaya dâhil edilmektedir. Bu durum yani kimyasal madde sadece sıçan veya köpekte toksik etki gösteriyorsa % 25 oranda insanda da toksik etki gösterebileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Kimyasal madde her iki türde de toksik etki gösteriyor ise % 80 oranda insanlarda da toksik etkiyi indüklemektedir. Hayvan çalışmalarında ortaya konulan doz-zaman bağımlı reaksiyonlar öngörülebilir toksik etkileri işaret etmektedir. Zamana ve doza bağlı olmayan, öngörülmeven toksik etkilerin belirlenmesi araştırmalarda oldukça zordur (Frank, 2008).

Toksisite testleri

1. Akut toksisite testleri,
2. Subakut toksisite testleri,
3. Subkronik toksisite testleri,
4. Kronik toksisite testleri,
5. Özel toksisite testleri (reproduktif toksisite testi, teratojenite testi, karsinojenite testi, fototoksisite testi)

olarak sınıflandırılmaktadır (Saygı, 2003; Bharwaj ve Gupta, 2012).

Akut toksisite testleri

Akut toksisite, maddenin tek ya da 24 saat içinde tekrarlayan dozunun oral veya dermal yol ile maruziyeti ya da 4 saatlik inhalasyon maruziyeti sonucu meydana gelen istenmeyen etkileri tanımlamaktadır (http-6).

Çizelge 2. Hodge ve Sterner Skalasına Göre Toksisitenin Derecelendirilmesi (http-7)

Maruziyet Yolu	Oral (mg/kg)	Deri (mg/kg)	İnhalasyon (ppm)
Son derece toksik	< 1	< 10	< 5
Şiddetli toksik	1-50	10-100	5-43
Orta derecede toksik	50-500	100-1000	44-340
Az toksik	500-5000	1000-10000	350-2810
Pratik olarak toksik değil	5000-15000	10000-100000	2820-22600
Rölatif olarak zararsız	> 15000	> 100000	> 22600

Bir maddenin akut toksisitesinin değerlendirilmesinde deney hayvanı grubunun % 50' sini öldürebilen dozu tanımlayan letal doz 50 (LD₅₀) ya da letal konsantrasyon 50 (LC₅₀) değeri kullanılmaktadır (Dökmeci, 2001). Kimyasalların LD₅₀ (oral, dermal) ve LC₅₀ (inhalasyon) değeri olarak tanımlanan numerik kritere göre oral, dermal ve inhalasyon yolu ile akut toksisite sınıflandırılmaktadır (http-6).

Çizelge 3. Akut Toksisite için Temel Parametreler (Bharwaj ve Gupta, 2012; http-8)

Tür	Oral ve inhalasyon maruziyet için sıçanlar, dermal maruziyet için tavşanlar tercih edilmektedir.
Yaş	Genç yetişkin
Hayvan sayısı	Her iki cinsiyet için 5 olarak belirlenmektedir.
Doz	3 farklı doz önerilmektedir.
Gözlem periyodu	14 gün

Test maddesinin uygulamasını takiben 24 saat sonunda gruplarda ölen hayvan sayıları ve klinik semptomlar (saldırganlık, sedasyon, uyku hali, tremor, katatoni, paraliz, konvulsiyon, deri, göz ve mukoz membranlardaki değişimler, asfeksi, salivasyon, diyare) belirlenmektedir. Gruplarda 24 saatlik süre içinde ölen hayvan gözlenmez ise 14 gün süre ile deney hayvanları gözlem altında tutulmaktadır. Bu süre sonunda deney hayvanları öldürülerek beyin, kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, mide, dalak, adrenal bez, dişiler için ovaryum ve uterus, erkekler için testisler makroskobik olarak değerlendirilmektedir (Dökmeci, 2001; Saygı, 2003; http-8).

Subakut toksisite testleri

Subakut toksisite testleri birkaç haftadan birkaç aya kadar tekrarlayan maruziyetlerden kaynaklanan toksisiteyi belirlemek için uygulanmaktadır. Standardize edilmiş oral, dermal ve inhalasyon subakut testleri bulunmaktadır. Detaylandırılmış klinik gözlemler ve patolojik incelemeler yapılmaktadır (Saygı, 2003; Bharwaj ve Gupta, 2012).

Subkronik toksisite testleri

Subkronik toksisite testlerinde en düşük advers etki seviyesi (Lowest Observed Adverse Effect Level-LOAEL) ile hiçbir advers etkinin gözlenmediği seviye (No Observed Adverse Effect Level-NOAEL) belirlenmektedir. Ayrıca başlıca toksik etkiler, hedef organ veya organlar ile kümülasyon belirlenerek etkinin karakterizasyonu da aydınlatılmaktadır (Eaton ve Gilbert, 2010). Gözlem periyodu süresince deney hayvanlarının günlük olarak toksisite semptomları takip edilmekte, haftalık vücut ağırlıkları ve besin tüketimleri kaydedilmektedir (http-9).

Çizelge 4. Subkronik Toksisite için Temel Parametreler (http-9)

Tür	Rodent (özellikle sıçan önerilmektedir)
Yaş	Genç yetişkin
Hayvan sayısı	Her iki cinsiyet için 10 olarak önerilmektedir.
Doz	Toksisiteyi indükleyebilecek yüksek dozu da içeren 3 farklı doz önerilmektedir. Dozlar birbirlerinin 6-10 katı olacak şekilde belirlenmektedir. Maruziyet süresi 90 gün olarak önerilmektedir.
Gözlem periyodu	90 gün

Hayvanlar günde bir veya iki kere deri, göz ve mukoz membranlardaki değişimler, sekresyon varlığı ve otonomik aktivite (lakrimasyon, piloereksiyon, pupil büyüklüğü gibi), davranışsal semptomlar açısından değerlendirilmektedir. Bütün erken ölümler kaydedilerek makroskopik inceleme yapılmaktadır. Test periyodu sonunda toplanan kan örneklerinde beyaz kan hücre sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eosinofil, bazofil, kırmızı kan hücre sayısı, hematokrit, ortalama kırmızı kan hücre hacmi, ortalama korpuskular hemoglobin, ortalama korpuskular hemoglobin konsantrasyonu, platelet, ortalama platelet hücre volümü tespit edilerek hematolojik incelemeler yapılmaktadır. Klinik biyokimyasal incelemeler karaciğer ve böbrek gibi organlarda indüklenen olası toksik etkilerin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. Plazma ya da serum örneklerinde glukoz, kalsiyum, potasyum, üre azotu, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (AP), gamma-glutamiltanspeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), troponin I, troponin T, kreatinin, bilirubin, trigliseridler, kolesterol, albümin, globulin ve total protein seviyeleri belirlenmektedir (Eaton ve Gilbert, 2010; OECD, 1998). Tüm gruplarda beyin, kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, mide, dalak, adrenal bez, dişiler için ovaryum ve uterus, erkekler için testis organ ağırlıkları belirlenmekte, organ ve dokular makroskopik olarak değerlendirilmektedir. Bundan başka akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek gibi vital organlar fikse edilerek histopatolojik olarak incelenmektedir (http-9).

Kronik toksisite testleri

Kronik toksisite testleri ile kimyasal maddeye uzun dönem maruziyet sonucu oluşabilecek toksik etkiler belirlenmektedir (Loomis, 1978; Eaton ve Gilbert, 2010). Subkronik toksisite testi ile grupları oluşturan hayvan sayısı ve maruziyet süresi dışında benzerlik göstermektedir (Bharwaj ve Gupta, 2012).

Kronik toksisite testleri ile tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında kimyasallarla oluşan yan etkiler saptanarak tekrarlayan maruziyetlerde klinik araştırmalarda

güvenli olabilecek başlangıç dozu belirlenmektedir (Bharwaj ve Gupta, 2012). Gözlem periyodu süresince deney hayvanlarının günlük olarak toksisite semptomları takip edilmekte, haftalık vücut ağırlıkları ve besin tüketimleri kaydedilmektedir. Bu üç temel parametre devam eden süreçte toksikolojik profilin takip edilmesinde oldukça önemlidir. Maruziyet süresi sonunda öldürülen hayvanlarda serum kimyası ve hematoloji profili belirlenerek organ düzeyindeki toksik etkiler belirlenmektedir. Aynı zamanda organlar ve dokular makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmektedir (http-10; Bharwaj ve Gupta, 2012).

Çizelge 5. Kronik Toksisite için Temel Parametreler (Bharwaj ve Gupta, 2012; http-10)

Tür	Rodent (sıçan) ve rodent olmayan (köpek) olmak üzere iki tür önerilmektedir.
Yaş	Genç yetişkin
Hayvan sayısı	Her iki cinsiyet için rodentlerde 20 ve rodent olmayanlarda 4 olarak önerilmektedir.
Doz	Toksik ve NOAEL dozunu içeren 3 farklı doz önerilmektedir. Maruziyet süresi 12 ay, besin kimyasalları için 24 ay olarak önerilmektedir.
Gözlem periyodu	12-24 ay

Subkronik ve kronik toksisite testleri sonucunda herhangi bir toksik etkiye neden olmayan doz belirlenmektedir. Belirlenen bu değer türe bağlı olarak güvenilirlik faktörüne bölünmektedir. Güvenilirlik faktörü sıçanlar için 10 ve köpekler için 6 olarak belirlenmektedir. Bu durum laboratuvar hayvanlarının kimyasalların yüksek dozlarını daha kolay tolere edebilmesinden kaynaklanmaktadır. Toleranstaki bu farklılık vücut yüzey alanının, ağırlığa oranındaki değişiklikten kaynaklanan minimum bazal metabolik oran farklılığından kaynaklanmaktadır (Bharwaj ve Gupta, 2012).

Özel toksisite testleri

Reprodüktif toksisite testleri ile dişi ve erkek hayvanlarda kimyasalların gelecek nesillere etkisinin belirlenmesinin yanında reprodüktif sistem üzerine olası toksik etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Teratojenite testlerinde ise hamilelik süresince test maddesine maruz bırakılan hayvanlarda fetüs gelişimi ve doğan fetüslerde test maddesinin neden olduğu hasar belirlenmektedir. Karsinojenite testlerinde hayvanların yaşamları boyunca kimyasal maddeye tekrarlayan maruziyetlerinde karsinojenik etkinin indüklenip indüklenmediği araştırılmaktadır (Eaton ve Gilbert, 2012; Bharwaj ve Gupta, 2012).

Biyolojik Göstergeler

Biyogöstergeler, vücut sıvılarında veya dokularda bulunan ve kimyasal bir sürecin indikatörü görevini gören biyolojik moleküllerdir. Belirli bir enzim veya hormon konsantrasyonu veya biyolojik bir maddenin varlığı biyogösterge olarak kabul edilmektedir (Sharafi ve Emre, 2010). Biyogöstergeler; maruziyeti, erken hücrel

cevabı veya kalıtsal ya da kazanılmış duyarlılığı gösteren fizyolojik işaretlerdir (Gil ve Pla, 2001). Biyogöstergeler, bir popülasyonun sağlığını izlemek ve öngöründe bulunmak, bireylerin hastalıklara karşı direnç veya hassasiyetlerini aydınlatmak ve terapötik girişimde bulunmak amacıyla kullanılmaktadır. Biyogöstergelerin bir kısmı çok kolay bir biçimde ölçülebilmekte ve rutin sağlık taramalarının bir parçası olarak kabul edilmektedir. Kan basıncı, kalp hızı ve nabız gibi indikatörler kardiyovasküler fonksiyonu ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolesterol ve trigliseritler ile metabolik süreç ve özellikle koroner kalp hastalığı riski değerlendirilmektedir (http-11).

Biyogöstergeler toksikolojide toksik maddeye maruziyetin belirlenmesi, bireysel yatkınlığın izlenmesi ve organizmaya veya kişiye maddenin zararının kantitatif olarak değerlendirilmesi olmak üzere 3 temel amaca hizmet etmektedir (Amacher, 2002).

Maruziyetin biyogöstergeleri

Bu tür biyogöstergeler kan, idrar gibi vücut sıvıları veya salgılarındaki toksik bileşik veya metabolitlerin kimyasal analiziyle internal dozun ölçülmesine olanak sağlamaktadır (Gil ve Pla, 2001).

Yatkınlık biyogöstergeleri

Bireyde ksenobiyotiklere veya bazı bileşik gruplarına karşı özel bir hassasiyeti gösteren indikatörlerdir (Gil ve Pla, 2001).

Etkinin biyogöstergeleri

Ksenobiyotik maruziyeti sonucu organizmada meydana gelen biyokimyasal değişimleri göstermektedir. Bunlar en sık kullanılan biyogöstergeler olup ksenobiyotik veya hücrel fraksiyonlara karşı kan parametrelerindeki değişimler, spesifik enzim aktiviteleri, DNA katım ürünü oluşumu, mRNA konumu ve protein artışı ile spesifik antikörlerin belirlenmesi gibi fizyolojik değişikliklerin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Gil ve Pla, 2001).

Çizelge 6. Etkinin Biyogöstergeleri (Vandenbergh, 1995; O'Brien, 2008; Tonomura ve ark., 2010; Hall ve ark., 2006; Hassan ve ark., 2011)

Hepatik Biyogöstergeler	ALT (Alanin aminotransferaz) AST (Aspartat aminotransferaz) ALP (Alkalen fosfataz) Total-Direkt Bilirubin Total protein Albumin
--------------------------------	--

Çizelge 6. (Devam) Etkinin Biyogöstergeleri (Vandenberghe, 1995; O'Brien, 2008; Tonomura ve ark., 2010; Hall ve ark., 2006; Hassan ve ark., 2011)

Kardiyak Biyogöstergeler	LDH (Laktat dehidrogenaz) Kreatin kinaz-MB Troponin I Troponin T
Renal Biyogöstergeler	Üre Kreatinin
Elektrolit Biyogöstergeler	Potasyum Sodyum Kalsiyum Klor
Metabolik Biyogöstergeler	Kolesterol Trigliserit HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) Glikoz

GEREÇLER

Kullanılan Hayvanlar

Deneylerde yaklaşık 200-250 g ağırlığında yetişkin dişi ve erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde, 24 ± 1 °C sıcaklıktaki iyi havalandırılan odalarda barındırıldı, standart hayvan yemi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı. Tez çalışması süresince gerçekleştirilen tüm deneyler, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan onay alındıktan sonra yapıldı (Dosya Kayıt No. 2012-2).

Kullanılan Cihazlar

EKG cihazı	MP36
Hassas Terazı	Ohaus
İnverted mikroskop	Lecia DMIL
Liyofilizatör	Lovac GT 2
Soğutmalı santrifüj (5810R)	Eppendorf
Spektrofotometre	Shimadzu UV-2
Ultrasonik Su Banyosu	Daihan Wuca

Kullanılan Kimyasal Madde ve Kitler

3,5-dinitro benzoik asit	Sigma-Aldrich, Amerika
Alanin Aminotransferaz Kiti (Rat için)	Biolabo, Fransa
Albumin Kiti (Rat için)	Biolabo, Fransa
Alkalen Fosfotaz Kiti (Rat için)	Biolabo, Fransa
Antimon-3-klorür	Sigma-Aldrich, Amerika
Aseton	Carlo-Erba, İtalya
Aspartat Aminotransferaz Kiti (Rat için)	Biolabo, Fransa
Bakır sülfat	Sigma-Aldrich, Amerika
Bilurubin Kiti (Rat için)	Biolabo, Fransa
Bizmut subnitrat	Sigma-Aldrich, Amerika
Civa-2-klorür	Sigma-Aldrich, Amerika
Demir-3-klorür (FeCl_3)	Sigma-Aldrich, Amerika
EMbed-812 kit	EMS, ABD
Etanol	Merck, Almanya
Folin-Ciocalteau reaktifi	Merck, Almanya

Glasiyel asetik asit (CH_3COOH)	Carlo-Erba, İtalya
Glukoz Kiti (Rat için)	Biolabo, Fransa
Glutaraldehit %25lik (100 ml' lık)	EMS, ABD
Hidroklorik asit (HCl)	Carlo-Erba, Almanya
Kalsiyum Kiti	Cayman, ABD
Ketamin (Ketalar®)	Pfizer, Türkiye
Klor Kiti	Cayman, ABD
Kloroform	Merck, Almanya
Kreatinin Kinaz-MB Kiti (Rat için)	BioCheck, ABD
Kreatinin Kiti (Rat için)	Biolabo, Fransa
Ksilazin (Rompun®)	Bayer, Türkiye
Laktat Dehidrogenaz Kiti (Rat için)	BioAssay, ABD
Metanol	Sigma-Aldrich, Amerika
Ninhidrin kristali	Merck, Almanya
Osmiumtetraoksit (0,1 gr' lık)	EMS, ABD
Pikrik asit	Sigma-Aldrich, Amerika
Potasyum bifosfat (KH_2PO_4) (100 gr' lık)	Carlo Erba, İtalya
Potasyum iyodür	Sigma-Aldrich, Amerika
Potasyum Kiti	Diazyme, ABD
Potasyum klorür (KCl)	Merck, Almanya
Potasyum tartarat	Sigma-Aldrich, Amerika
Propilen oksit (250 ml' lık)	EMS, ABD
Sodyum bifosfat (Na_2HPO_4) (100gr' lık)	Merck, Almanya
Sodyum hidroksit (NaOH)	Kimetsan, Türkiye
Sodyum karbonat	Sigma-Aldrich, Amerika
Sodyum Kiti	Diazyme Laboratories, ABD
Sodyum klorür (NaCl)	Merck, Almanya
Sodyum sülfat, anhidr (Na_2SO_4)	Riedel-de-Haen, Almanya
Sülfürik asit (H_2SO_4)	Carlo-Erba, İtalya
Total protein (Rat için)	Biolabo, Fransa
Troponin I Kiti (Rat için)	BioCheck, ABD

Troponin T Kiti (Rat için)

Umu-C Easy CS

Uranil asetat (25gr'lık)

Üre Kiti (Rat için)

α -Naftol

Cusabio, Çin

Xenometrix, Switzerland

EMS, ABD

Biolabo, Fransa

Sigma-Aldrich, Amerika

YÖNTEMLER

Physalis peruviana L. Meyve Ekstresinin Hazırlanması

Antalya'dan temin edilen kültür meyveleri kalıkslarından kurtarıldıktan sonra blender ile parçalandı. Homojenizatör kullanılarak homojenize edildi ve tülbent yardımıyla suyu sıkılarak liyofilizasyona tabi tutuldu. Liyofilizasyon işleminden sonra elde edilen meyve suyu tozu -18°C'de saklandı. Deney öncesinde distile su içinde çözündürüldü.

Physalis peruviana L. meyve suyu içeriğindeki yapıların aydınlatılmasında kullanılan reaktiflerin hazırlanması

Baljet Reaktifi: 1 g pikrik asit üzerine 50 ml alkol ve 50 ml su ilave edilerek hazırlandı.

Carr Price's reaktifi: 27 g antimon-3-klorür, 100 ml kloroform ile (etanol içermemeli) çözüldü ve 40-50°C'ye ısıtıldı. 5-10 g susuz sodyum sülfat ilave edilip 20 dk ara sıra çalkalanarak bekletildi.

Demir III Klorür Çözeltisi (% 5'lik): 5 g FeCl₃ tartılarak su ile 100 ml'ye tamamlandı.

Dragendorff Reaktifi: 1,7 g bizmut subnitrat, 20 ml glasiyel asetik asit, 80 ml su, 100 ml % 50'lik potasyum iyodür çözeltisi karıştırılarak hazırlanan stok çözeltisinin 10 ml'si 20 ml glasiyel asetik asit ve 70 ml su ile seyreltili.

Fehling A Reaktifi: 7 g bakır sülfat su ile 100 ml'ye tamamlandı.

Fehling B Reaktifi: 150 g potasyum tartarat ve 150 g sodyum hidroksit tartıldı, su ile 100 ml'ye tamamlandı.

Hager Reaktifi: Pikrik asidin sudaki doymuş çözeltisi olarak hazırlandı.

Kedde Reaktifi: 1 g 3,5-dinitro benzoik asit alkol (% 96'lık) ile 100 ml'ye tamamlandı.

Mayer Reaktifi: 1.36 g civa II klorür, 25 gr KI, suyla 100 ml'ye tamamlanarak hazırlandı.

α -Naftol Çözeltisi (% 15'lik): 15 g α -naftol su ile 100 ml'ye tamamlandı.

Physalis peruviana L. Meyve Suyu İçeriğindeki Yapıların Aydınlatılması

Karbonhidrat teşhis reaksiyonları

5 g liyofilize meyve suyu 25 ml % 3'lük HCl ile bek üzerinde dikkatle kaynatılarak ekstre edildi ve pamuktan süzüldü. İki kısma ayrıldı.

Bir deney tüpünde 1 ml hazırlanan test çözeltisi üzerine 2 ml Fehling A ve 2 ml Fehling B ilave edilip su banyosunda dikkatle ısıtıldı.

1 ml test çözeltisine α -naftolün alkoldeki % 15'lik çözeltisinden 1-2 damla ilave edildi. Üzerine 1 ml kadar derişik H_2SO_4 tabaka teşkil edecek şekilde dikkatlice ilave edildi.

Tanen teşhis reaksiyonu

Liyofilize meyve suyu, suda çözülerek deney tüpüne aktarıldı ve üzerine birkaç damla %5 lik $FeCl_3$ çözeltisi ilave edildi.

Alkaloit teşhis reaksiyonu

200 mg liyofilize meyve suyu 5 ml % 3'lük H_2SO_4 ile bir tüp içinde bek alevinde 5 dk ısıtılarak hidroliz edildi. Diğer bir tüpe süzöldü. Süzöntü 3 kısma ayrılarak ayrı tüplere aktarıldı. Hager, Mayer ve Dragendorf Reaktifleri tüplere ayrı ayrı eklendi.

Poliüronitlerin (pektin, müsilaaj, zamk) teşhis reaksiyonu

2 ml liyofilize meyve suyunun sulu çözeltisi 10 ml aseton bulunan deney tüpüne aktarıldı.

Siyanojenetik glikozit teşhis reaksiyonu

2 g liyofilize meyve suyu deney tüpüne kondu ve üzerine 0.5 ml su ve birkaç damla ksilen eklendi. Bant halinde kesilmiş bir parça filtre kağıdı sodyum pikrat çözeltisine batırıldı. Ayrı bir filtre kağıdı arasına konularak sodyum pikratın fazlası emdirildi. Bu bant tüpün ağzına bir kısmı dışarıda kalacak şekilde bir parça pamuk yardımıyla sıkıştırıldı. Tüp 30 dk 30°C'lik etüvde tutularak enzimlerle hidrolizi çabuklaştırıldı.

Flavon glikozitleri teşhis reaksiyonu

1 g liyofilize meyve suyu üzerine 10 ml metanol eklendi, 5 dk çalkalanarak süzöldü. Süzöntünün 2 ml'si alındı, üzerine 1 ml derişik hidroklorik asit (HCl) ve 5-6 tane magnezyum metali ilave edildi.

Kardiyotonik glikozitlerin aglikonuna bağı teşhis reaksiyonları

0.5 g liyofilize meyve suyu tüpe alınarak üzerine 5 ml kloroform: etanol (4:1) eklendi. En az 1 saat ara sıra çalkalanarak maserasyona tabi tutuldu. Maserasyon sonunda sıvı kısım küçük bir pamuktan süzölerək ayrıldı.

Baljet reaksiyonu deney prosedürüne göre süzöntünün 2 ml si üzerine 0.5 ml Baljet Reaktifi ve 2 damla % 20'lik NaOH çözeltisi eklendi.

Kedde reaksiyonu deney prosedürüne göre süzöntünün 2 ml'si kapsülde uçuruldu, bakiye üzerine Kedde Reaktifi ve 2 damla % 20'lik sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi eklendi.

Saponin teşhis reaksiyonları

0.5 g liyofilize meyve suyu, 5 ml % 3'lük sülfürik asit (H_2SO_4) ile bek alevinde 3 dk dikkatle kaynatılarak hidroliz edildi. Sıcakken süzüldü ve süzöntü 5 ml kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu kısım ayrılarak 2 eşit kısma bölündü.

Birinci kısma Salkowski Reaksiyonu deneyi uygulandı. Buna göre 2 ml kloroformlu kısım 1-2 damla derişik H_2SO_4 ile tabakalandırıldı.

Lieberman-Burchard Reaksiyonu deney prosedürü de ikinci ayrılan kısma uygulandı. 2 ml kloroformlu kısım porselen kapsül içerisinde su banyosu üzerinde kuruluğa kadar uçuruldu. Sonra 1 ml glasiyel asetik asit eklenerek bakiye çözöldü. Deney tüpüne alınan çözelti 1-2 damla derişik H_2SO_4 ile tabakalandırıldı.

Protein teşhis reaksiyonları

Biüret metoduna göre liyofilize meyve suyunun sulu çözeltisinden 2 ml alınarak deney tüpüne aktarıldı. 2 ml %10' luk NaOH çözeltisi ve ardından 2 damla % 0.1 $CuSO_4$ çözeltisi ilave edildi.

Ninhidrin deneyine göre 4 ml liyofilize meyve suyunun sulu çözeltisinin pH' sı 7'ye ayarlandı. Taze hazırlanan % 0.1 ninhidrin çözeltisi ilave edilerek kaynatılıp soğutuldu.

Karotenoid teşhis reaksiyonu

Carr Price's reaksiyonuna göre liyofilize meyve suyunun sulu çözeltisi petrol eteri ile ekstre edildi. Petrol eteri ekstresi porselen kapsülde kuruluğa kadar uçuruldu. Üzerine 2-3 damla Carr Price's reaktifi ilave edildi.

Fenolik maddelerin teşhis reaksiyonu

6 ml distile su, 100 µl liyofilize meyve suyunun sulu çözeltisi ve 500 µl Folin-Ciocalteu reaktifi ilave edildi, 1 dk karıştırıldı. 1.5 ml %20' lik sodyum karbonat çözeltisinden ilave edilerek 2 saat karanlıkta bekletildi.

Tropan alkaloitlerinin teşhis reaksiyonu

300 mg liyofilize meyve suyu, 5 ml % 1' lik H_2SO_4 ile bek alevinde 2 dk hidroliz edildi ve süzöldü. Süzöntü % 10' luk NH_4OH ile bazikleştirildi. 6 ml kloroformla ekstre edildi. Kloroformlu tabaka porselen kapsüle alınarak su banyosunda kuruluğa kadar uçuruldu. Kapsüldeki bakiye konsantre HNO_3 ile çözöldü. Su banyosunda kuruluğa kadar uçuruldu ve sıcak bakiyeye 2 damla alkollü potas eklendi.

Sabit yağ teşhisi

Liyofilize meyve suyunun sulu çözeltisi petrol eteri ile 3 kere ekstre edildi ve petrol eterli kısımlar ayrıldı. Petrol eterli ekstre bir filtre kağıdına damlatıldı, kurutuldu. Üzerine Sudan III reaktifi ilave edildi.

umuC Genotoksisite Testi Uygulaması

1. *Salmonella typhimurium* TA1535 [pSK1002] suşunu içeren vial oda sıcaklığında 5 dk tutuldu.
2. Bakteri suşunu içeren vial 200 µl TG (1% tripton+glukoz) kültür medyumuna eklendi ve homojen dağılım için pipetleme yapıldı.
3. Ampisilin vial -20°C' den çıkarıldı ve oda sıcaklığında ısıtıldı.
4. 50 ml' lik kültür tüpüne 10 ml TG medyum ve 50 ml' lik sterilite kontrol tüpüne 3 ml TG medyum eklendi.
5. 10 µl ampisilin (50 mg/ml) 10 ml TG medyum içeren tüpe eklendi (=TGA medyum).
6. Bakteri suşunun 50 µl' si ile 10 ml TGA medyum karıştırıldı ve kültür olarak etiketlendi. Kültür tüpünün kapağı gevşek olarak kapatıldı. 14-16 saat boyunca 37 °C, 250 rpm' de çalkalanarak inkübe edildi. Sterilite kontrol tüpü de aynı işlemlere tabi tutuldu.
7. İnkübasyon süresinin ardından kültürün OD₆₀₀ (optik dansisite) değeri ölçüldü. Bu değer kültür için en az 2 olarak ve sterilite kontrol tüpü için 0.05' in altında belirlendi.
8. Test maddelerine ait belirlenen 4 farklı konsantrasyonda (0.63-1.25-2.5-5 mg/mL, çözeltiler dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlandı) 10 µl' lik dilüsyon plağı hazırlandı.
9. S9 enzim fraksiyonlu ve S9 enzim fraksiyonsuz pozitif kontroller hazırlandı.
10. 25 µl ampisilin 25 ml TG medyum ile karıştırıldı (=TGA medyum).
11. Kültür plağındaki her kuyucuğa 200 µl TGA medyum eklendi.
12. Belirlenen kuyucuklara TGA medyum, bakteri, test maddesi ve S9 enzim fraksiyonu ilave edildi. Plaka 2 saat 37 °C, 120-150 rpm' de inkübe edildi. Süre sonunda başka bir plakanın her kuyucuğuna 270 µl TGA medyum eklenerek 2 saat 37 °C, 120-150 rpm' de inkübe edildi. 2 saatin ardından ilk plakadaki içeriklerin 30 µl' si ikinci plakaya aktarıldı. 2. plakanın OD₆₀₀ (optik dansisite) değeri okundu. 2. plaka 2 saat boyunca 37 °C, 120-150 rpm' de inkübe edildi.
13. Karanlık ortamda o-nitrofenil-Beta-D-galaktopiranozid (ONPG) solüsyonu oda sıcaklığına getirildi. Başka bir plakaya B tamponu/ONPG karışımının 150 µl' si eklendi ve 28 °C' ye ısıtıldı.
14. 2 saatlik inkübasyonun ardından 2. plakanın OD₆₀₀ değeri okundu. 2. plakadaki içeriklerin 30 µl' si 3. bir plakaya aktarıldı ve 30 dk. 28 °C, 120-150 rpm' de inkübe edildi.

15. Süre sonunda kuyucuklara 120 µl durdurma reaktifi eklendi. Plakanın OD₄₂₀ değeri okundu.

16. Otomatize edilmiş excel programında istatistiksel analiz yapılarak test maddelerinin genotoksik özellikleri yorumlandı.

Umu-C kiti ve prosedürünün temelini ISO 13829 yönetmeliği (ISO 13829:2000; Su kalitesi: Suların ve atık suların genotoksitesinin umu-c testi kullanılarak belirlenmesi) oluşturmaktadır. Bu yönetmeliğe göre; Umu-C sonuçlarına göre, bir örnek dilüsyonunun genotoksik olarak değerlendirilmesi için İndüksiyon oranı $IR \geq 1.5$ ve büyüme faktörü $G \geq 0.5$ olmalı ve doz-cevap eğilimi gözlenmelidir. Testin validasyon kriterleri olarak büyüme kontrolü için ikinci plate'e ait negatif kontrollerin ortalama OD₆₀₀ değerleri 2 saatlik inkübasyon sırasında ≥ 2 olmalıdır.

Akut Toksisite Testi

Akut toksisite testleri Ekonomik İşbirliği ve Gelişme Organizasyonu (OECD; Organization of Economic Co-Operation and Development) 2008 Yönetmeliğine uygun şekilde yapıldı. 5 dişi ve 5 erkek sıçandan oluşan gruplara liyofilize *Physalis peruviana* L. meyve suyu (PMS) 5000 mg kg⁻¹ dozda distile su içinde oral olarak uygulandı. 24 saatlik süre boyunca deney hayvanlarını klinik semptomlar (saldırganlık, sedasyon, uyku hali, tremor, katatoni, paraliz, konvülsiyon, deri, göz ve mukoz membranlardaki değişimler, asfeksi, salivasyon, diyare) açısından izlendi. 24 saat sonunda grupta ölen hayvan sayıları belirlendi. Süre sonunda dişi ve erkek sıçanlarda herhangi bir ölüme rastlanmaması nedeniyle sıçanlar 14 günlük gözlem periyoduna tabi tutuldu. Bu süre sonunda sıçanlar yüksek doz eter anestezisine maruz bırakılarak öldürüldü. Sıçanlara ait karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer dokuları makroskopik olarak değerlendirildi.

Subkronik Toksisite Testi

Subkronik toksisite testleri Ekonomik İşbirliği ve Gelişme Organizasyonu (OECD; Organization of Economic Co-Operation and Development) 1998 Yönetmeliğine uygun olarak yapıldı. 10 dişi ve 10 erkek sıçandan oluşan gruplara distile su ile hazırlanan PMS 100, 1000 ve 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ dozlarda 1.5 ml / 100 g hacim olacak şekilde 90 gün süre ile oral olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise eşit hacimde aynı süre ile distile su uygulandı. Bu süre boyunca günlük olarak sıçanların toksisite semptomları ve mortaliteleri izlenerek vücut ağırlıkları haftalık olarak kaydedildi.

Grup 1: 90 gün süre ile oral olarak eşit hacimde distile su uygulanan kontrol sıçanlar (10 dişi+10 erkek sıçan)

Grup 2: PMS' nin 90 gün süre ile oral olarak 100 mg kg⁻¹ gün⁻¹ dozda uygulandığı grup (10 dişi+10 erkek sıçan)



Grup 3: PMS' nin 90 gün süre ile oral olarak 1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ dozda uygulandığı grup (10 dişi+10 erkek sıçan)

Grup 4: PMS' nin 90 gün süre ile oral olarak 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ dozda uygulandığı grup (10 dişi+10 erkek sıçan)

90 günlük uygulama süresini takip eden 6-18 saatlik sürede deney gruplarına aşağıda belirtilen deney protokolü uygulandı.

Deney protokolü

1. Gavaj uygulamasına başlamadan önce her gruptan rastgele seçilen sıçanın intraperitoneal olarak uygulanan 60 mg kg⁻¹ ketamin – 5 mg kg⁻¹ ksilazin anestezisi altında sağ kol, sol kolu ve göğüs kısmına subkutan olarak yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile elektrokardiyogramı (EKG) kaydedildi ve ölçüm yapılan sıçanlar işaretlendi. 90 günlük uygulama süresi sonunda aynı sıçanlara benzer işlem protokolü uygulanarak deney sonu EKG kayıtları alındı.

2. Sıçanlar deneysel prosedüre başlanmadan önce son ağırlıklarının belirlenmesi için tartıldı.

3. Deney gruplarını oluşturan sıçanlara 90 günlük uygulama süresi sonunda intraperitoneal olarak 60 mg kg⁻¹ ketamin ve 5 mg kg⁻¹ ksilazin anestezisi uygulandı.

4. Anestezi altında sıçanların kalp sağ ventrikül dokusundan enjektör yardımıyla hematolojik ve biyokimyasal analizler için kan örnekleri toplandı.

5. Yüksek miktarda kan alınması sonucu ölen sıçanların kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, dalak, dişiler için ovaryum ve erkekler için testis dokuları çıkarıldı. Dokuların fosfat tamponu çözeltisinde (NaCl: 8 g, KCl: 0.2 g, KH₂PO₄: 0.2 g, Na₂HPO₄: 1.14 g tartılarak 1L distile su içinde çözündürüldü ve pH' sı 7.4' e ayarlandı.) kan ve diğer kirliliklerden temizlenmesi sağlandıktan sonra 24 saat süre ile süzgeç kağıdında kurutulduktan sonra tartılarak ağırlıkları belirlendi.

6. Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için EDTA'lı kan tüplerine toplanan kan örneklerinde beyaz kan hücre sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, kırmızı kan hücre %' leri, hematokrit, ortalama kırmızı kan hücre hacmi, ortalama korpuskular hemoglobin, ortalama korpuskular hemoglobin konsantrasyonu, platelet, ortalama platelet hücre hacmi seviyeleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında Coulter LH 750 Hematoloji Analiz cihazı (Beckman Coulter, Inc) ile belirlendi.

7. Jelli tüplere toplanan kan örnekleri 2-8°C'de 1000 ^xg' de 15 dk santrifüj edilerek serum örnekleri hazırlandı. Serumlarda biyokimyasal analiz ticari kitler ile belirtilen deney protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

Kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi için laktat dehidrogenaz (BioAssay Systems QuantiChrom Lactate Dehydrogenase Kit, ABD), kreatinin kinaz-MB (BioCheck Creatine kinase (CK-MB) Enzyme Immunoassay Test Kit, ABD),

troponin I (BioCheck Troponin I (Human Cardiac-Specific) Enzyme Immunoassay Test Kit, ABD) ve troponin T (Cusabio Rat Cardiac Troponin T (cTn-T) ELISA Kit, Çin) seviyeleri ilgili kitlerin üreticisi tarafından belirlenen deney prosedürüne göre tespit edildi.

Karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi amacı ile serum örneklerinde aspartat aminotransferaz (Biolabo AST/TGP (IFCC) Single Vial Kit, Fransa), alanin aminotransferaz (Biolabo ALT/TGP Single Vial Kit, Fransa), alkalen fosfotaz (Biolabo Alkalen Phosphatase (DEA) Kit, Fransa), total ve direkt bilirubin (Biolabo Total and Direct Bilurubin Sulfonic Acid Method Kit, Fransa), Albumin (Biolabo BCG Method Kit, Fransa) ve total protein (Biolabo Total Protein Biuret Method Kit, Fransa) seviyeleri ilgili kitlerin üreticisi tarafından belirlenen deney prosedürüne göre tespit edildi.

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için üre (Biolabo Uree U.V. Kinetic Method Kit, Fransa) ve kreatinin (Biolabo Creatinine Kinetic Method Kit, Fransa) seviyeleri ilgili kitlerin üreticisi tarafından belirlenen deney prosedürüne göre belirlendi.

Serum elektrolit seviyesinin göstergeleri olarak olarak kalsiyum (Cayman Chemical Company Calcium Assay Kit, ABD), potasyum (Diazyme Laboratories Liquid Stable Potassium Enzymatic Assay Kit, ABD), klor (Cayman Chemical Company Chloride Colorimetric Assay Kit, ABD) ve sodyum (Diazyme Laboratories Liquid Stable Sodium Enzymatic Assay Kit, ABD) ilgili kitlerin üreticisi tarafından belirlenen deney prosedürüne göre tespit edilirken metabolik sürecin değerlendirilmesinde belirteç olarak serum glukoz (Biolabo Glucose GOD-PAP Kit, Fransa) seviyesi uygun analiz kitinde üretici firma tarafından belirlenen deneysel işlemlere göre ölçüldü.

Dokuların histopatolojik incelenmesi

Gruplara ait akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek dokularına diseksiyon ve elektron mikroskopi tekniği aynı şekilde uygulandı. Diseksiyon işlemi 0.1 M fosfat tamponu ile pH 7.4'e ayarlanarak % 4'lük glutaraldehid çözeltisi ile fiksasyon ortamında gerçekleştirildi. İlk fiksasyon işlemi 24 saat boyunca yine % 4'lük glutaraldehid çözeltisi içinde gerçekleştirildi. Doku örnekleri 1 saat boyunca 0.1 M fosfat tamponu (pH 7.4) ile yıkandı. Fiksasyon işlemi yapılan numuneler rotator içinde % 2'lik osmik asit ile oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Fiksasyona tabi tutulan doku örnekleri fosfat tamponu ile 15 dk boyunca 2 kere yıkandı. Doku örnekleri yıkamanın ardından oda sıcaklığında % 30, % 50, % 70 ve % 90'lık etanol serisiyle 2 kere 15'er dk daha sonra % 96'lık etanolde 2 kere 30'ar dk ve % 100'lük etanolde 2 kere 30'ar dk dehidrate edildi. Doku örnekleri 30'ar dk 2 kere propilen oksitte, ardından 1:1 oranında propilen oksit/araldit karışımında 1 saat bekletildi. Örnekler saf araldit içine gömüldü ve oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Polimerizasyon 60 °C'de oda sıcaklığında yapıldı. İnce kısımlar toludin

mavisiyle ve ince kesitler % 2 uranil asetat/kurşun sitrat ile 1 saat boyandı (Bancroft and Gamble; 2002). İncelemeler elektron mikroskopu (Tecnai Bio Twin FEI Transmisyon) kullanılarak 120 kV’ de yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Vücut ağırlık artışlarının yüzdeleri hesaplanarak Sigmastat 3.5 programında tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (Two Way Repeated Measures ANOVA), çoklu karşılaştırmalar ise Holm-Sidak post-hoc testi ile yapıldı. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Diğer tüm parametreler için istatistiksel analiz Sigmastat 3.5 programında Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA), çoklu karşılaştırmalar ise Tukey post-hoc Testi kullanılarak yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Bulgular

Liyofilize Physalis peruviana L. meyve suyunun içeriği

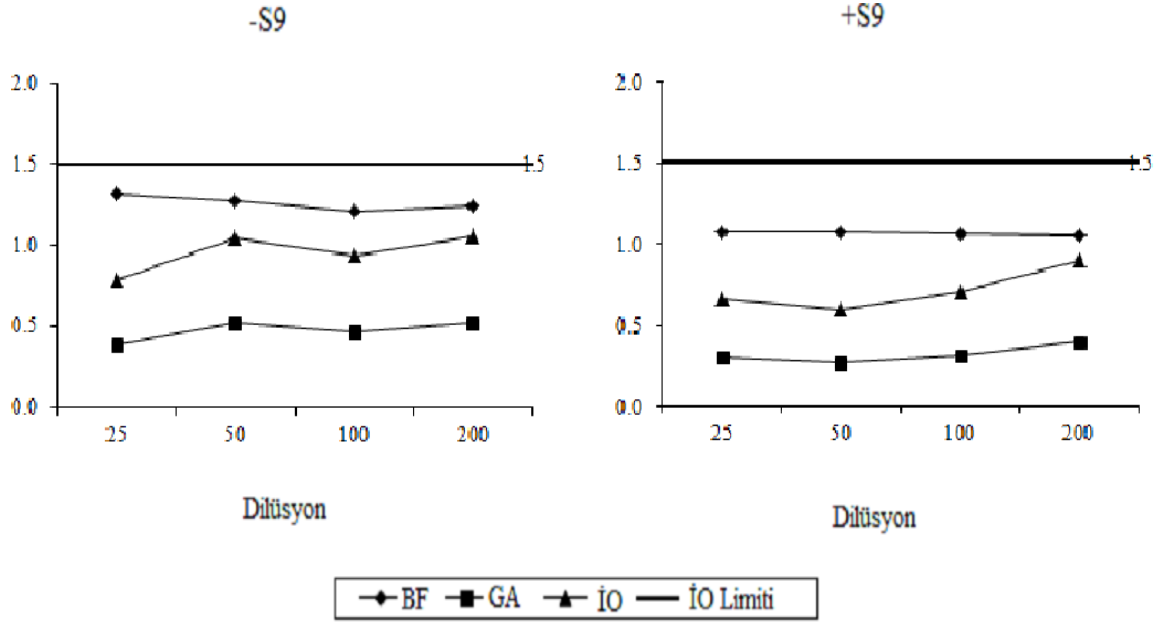
Yapılan kalitatif analizler sonucunda liyofilize *Physalis peruviana L.* meyve suyunda **Çizelge 7**'de belirtilen maddelerin varlığı gösterildi.

Çizelge 7. Liyofilize *Physalis peruviana L.* Meyve Suyunun İçeriği

Madde grubu	Liyofilize meyve suyunda varlığı
Karbonhidratlar	+
Tanen	-
Siyanojenetik glikozit	-
Flavon glikozitleri	-
Kardiyotonik glikozitler	+
Saponin	+
Protein	+
Karotenoidler	+
Poliüronitler	+
Alkaloidler	+
Tropan Alkaloidler	-
Sabit yağ	+

UmuC genotoksosite test sonucu

Farklı konsantrasyonlarda PMS uygulaması ile *Salmonella typhimurium* TA1535 [pSK1002] suşu ile S9 enzim fraksiyon varlığında ve yokluğunda büyüme faktör değerinin 0.5' ten fazla olduğu ve indüksiyon oranı değerinin 1.5' ten az olduğu belirlendi. UmuC sonuçlarına göre, bir örnek dilüsyonunun genotoksik olarak değerlendirilmesi için indüksiyon oranı 1.5' ten büyük ve büyüme faktörü 0.5'ten büyük veya eşit olmalı ve doz-cevap eğilimi gözlenmelidir. Bu kurala göre, PMS' nin mutajen olmadığı söylenebilir.



Şekil 2. PMS umuC Test Sonucu

BF: Büyüme Faktörü; GA: β -galaktosidaz Aktivitesi; İO: İndüksiyon Oranı

Akut toksisite testi sonuçları

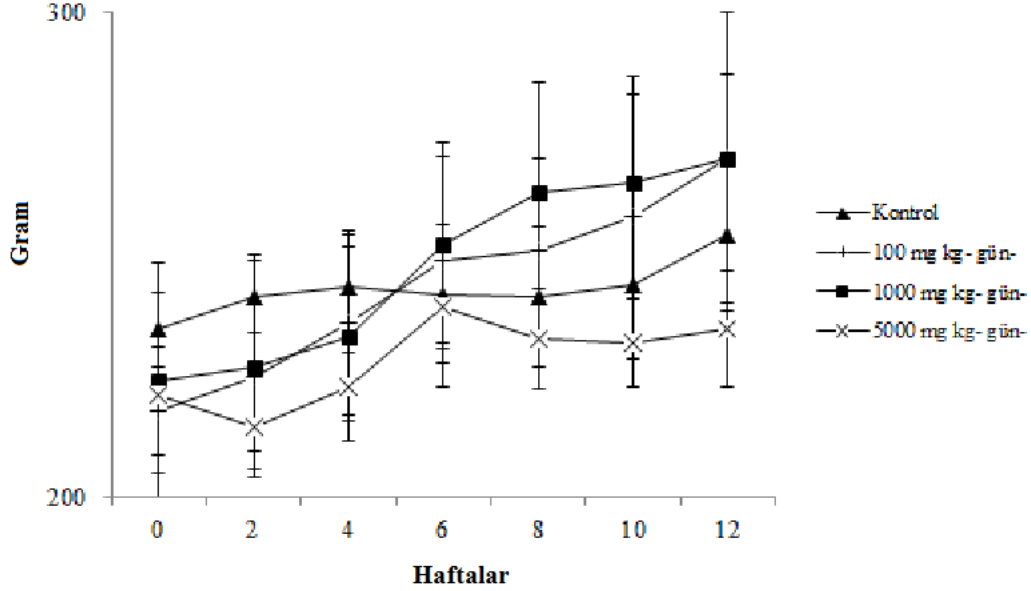
5 dişi ve 5 erkek sıçandan oluşan gruplara PMS' nin $5000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ dozda distile su içinde oral olarak uygulanmasını takip eden 24 saat sonunda gruplarda ölüm gözlenmedi. 24 saatlik süre içerisinde ve 14 günlük gözlem periyodu süresince deney hayvanlarında saldırganlık, sedasyon, uyku hali gibi davranışsal semptomlar, tremor, katatoni, paraliz, konvülsiyon gibi nörolojik semptomlar, deri, göz ve mukoz membranlardaki değişimler, asfeksi, salivasyon ve diyare gözlenmedi. Gözlem periyodu sonunda öldürülen deney hayvanlarının kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, mide, dalak, dişiler için ovaryum, erkekler için testis dokularında makroskobik olarak herhangi bir nekrotik odağa rastlanmadı.

Subkronik test sonuçları

Vücut ağırlığı

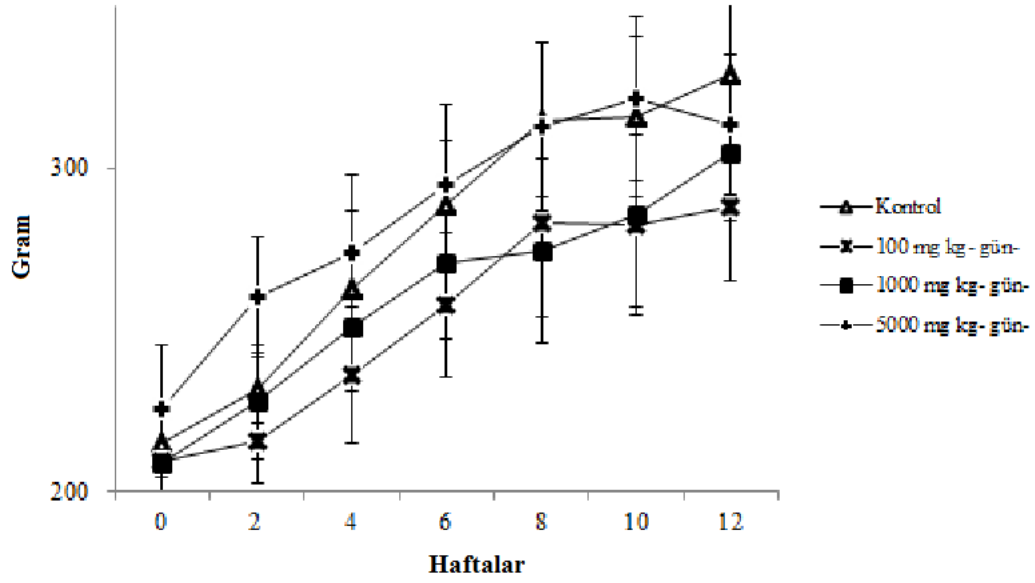
Dişi grupların % ağırlık değişimleri dozlar ve haftalar arasında karşılaştırıldığında, 2. ve 4. haftalarda kontrole göre dozlar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, 6. haftada $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ PMS uygulanan grupta kontrol grubuna göre, 8., 10. ve 12. haftalarda $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ ve $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ PMS uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Bu haftalarda $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ ve $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ PMS uygulanan gruplardaki % ağırlık artışının kontrol grubundan fazla olduğu tespit edildi. $5000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ PMS uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Benzer şekilde 8., 10. ve 12. haftalarda $5000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ PMS uygulanan grupta $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ ve $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{gün}^{-1}$ PMS uygulanan gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık

dikkat çekmektedir. Bu haftalarda 100 mg⁻ kg⁻ gün⁻ ve 1000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruplardaki % ağırlık artışının 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruptan fazla olduğu tespit edildi.



Şekil 3. Haftalara Göre Dişi Gruplara ait Vücut Ağırlıkları (n=7)

Erkek grupların % ağırlık değişimleri dozlar ve haftalar arasında karşılaştırıldığında, 2. ve 12. haftalarda 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi. 2.haftada kontrol grubundaki % ağırlık artışının 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruptan az, 12. haftada ise kontrol grubundaki % ağırlık artışının 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruptan fazla olduğu tespit edildi. 100 ve 1000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan grupta 100 ve 1000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruplara göre 12. haftada da benzer şekilde istatistiki olarak anlamlı % ağırlık azalması dikkat çekmektedir. Bu haftada 100 mg⁻ kg⁻ gün⁻ ve 1000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruplardaki % ağırlık artışının 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruptan fazla olduğu tespit edildi.



Şekil 4. Haftalara Göre Erkek Gruplara ait Vücut Ağırlıkları (n=7)

Organ ağırlıkları

Dişi gruplara ait hesaplanan % organ ağırlığı / vücut ağırlığı oranları açısından 100 – 1000 – 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan gruplarda kontrol grubuna oranla anlamlı artma ya da azalma gözlenmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çizelge 8. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması Sonunda Dişi Gruplara ait % Organ Ağırlıkları (n=7)

% organ ağırlığı / vücut ağırlığı (g/g)	Kontrol	100 mg kg⁻¹ gün⁻¹	1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹	5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹
% Akciğerler	0.46 ±0.34	0.54 ±0.11	0.56 ±0.35	0.59 ±0.33
% Karaciğer	3.06 ±0.32	3.52 ±0.31	3.04 ±1.18	3.34 ±0.60
% Kalp	0.45 ±0.04	0.43 ±0.03	0.42 ±0.06	0.46 ±0.04
% Böbrekler	0.69 ±0.06	0.66 ±0.07	0.65 ±0.14	0.73 ±0.16

Çizelge 8. (Devam) PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması Sonunda Dişi Gruplara ait % Organ Ağırlıkları (n=7)

% Dalak	0.45 ±0.08	0.56 ±0.15	0.52 ±0.06	0.54 ±0.08
% Ovaryum	0.080 ±0.01	0.92 ±0.01	0.10 ±0.01	0.10 ±0.02

Erkek gruplara ait hesaplanan % organ ağırlığı / vücut ağırlığı oranları açısından 100 – 1000 – 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruplarda kontrol grubuna oranla anlamlı artma ya da azalma gözlenmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çizelge 9. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması Sonunda Erkek Gruplara ait % Organ Ağırlıkları (n=7)

% organ ağırlığı / vücut ağırlığı (g/g)	Kontrol	100 mg kg⁻ gün⁻	1000 mg kg⁻ gün⁻	5000 mg kg⁻ gün⁻
% Akciğerler	0.58 ±0.24	0.75 ±0.29	0.63 ±0.18	0.62 ±0.17
% Karaciğer	3.83 ±1.13	3.82 ±1.32	3.52 ±0.29	3.78 ±1.04
% Kalp	0.45 ±0.05	0.45 ±0.10	0.40 ±0.05	0.44 ±0.03
% Böbrekler	0.72 ±0.14	0.70 ±0.14	0.67 ±0.18	0.79 ±0.14
% Dalak	0.47 ±0.15	0.57 ±0.13	0.42 ±0.08	0.56 ±0.08
% Testisler	1.14 ±0.15	1.24 ±0.13	1.26 ±0.08	1.27 ±0.09

Hematolojik toksisite sonuçları

Dişi gruplar arasında 90 gün süre ile 100 ve 1000 mg kg⁻ gün⁻ PMS uygulamasıyla plazma hematolojik biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak



anlamli bir farklılık gözlenmedi. 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla kan trombosit düzeyinin kontrol grubuna oranla anlamli olarak arttığı belirlendi. Diğer hematolojik parametrelerde 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan grupta kontrol grubuna oranla anlamli bir fark gözlenmedi. PMS uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında hematolojik parametreler açısından anlamli bir fark tespit edilmedi.

Çizelge 10. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Hematolojik Biyogöstergelerin Dişı Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	1000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹
BKH (10 ³ /µl)	2.38 ±0.60	3.87 ±1.22	2.60 ±1.18	2.31 ±0.98
% Nötrofil	7.32 ±1.66	5.37 ±1.48	8.88 ±3.01	9.18 ±3.80
% Lenfosit	90.46 ±2.80	90.72 ±9.39	85.98 ±6.16	87.86 ±5.22
% Monosit	2.10 ±1.08	2.30 ±1.51	2.49 ±1.25	3.10 ±2.08
% Eozinofil	0.09 ±0.05	0.77 ±0.58	1.48 ±0.94	1.09 ±0.75
% Bazofil	0.37 ±0.18	0.27 ±0.13	0.34 ±0.35	0.21 ±0.10
KKH (10 ⁶ /µl)	7.44 ±0.63	7.14 ±0.64	7.16 ±0.52	7.52 ±0.53
Hemoglobin (g/dl)	14.39 ±1.13	13.94 ±1.12	14.05 ±1.02	14.01 ±1.38
Hematokrit (%)	41.74 ±3.64	39.43 ±3.56	39.35 ±3.12	39.21 ±3.71
OKH (fl)	56.09 ±0.76	55.23 ±1.10	54.93 ±1.71	53.38 ±1.10

Çizelge 10. (Devam) PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Hematolojik Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

OKHgb (pg)	19.36 ±0.27	19.57 ±0.54	19.64 ±0.47	19.09 ±0.52
OKHgbK (g/dl)	34.49 ±0.51	35.39 ±0.65	35.76 ±0.48	35.76 ±0.59
KKH Dağılım Genişliği (%)	13.81 ±1.25	13.89 ±1.46	13.54 ±1.38	14.48 ±1.22
Trombosit (10³/µl)	543.50 ±123.56	736.57 ±155.47	761.14 ±148.98	857.25* ±109.22
OTH (fl)	7.28 ±0.46	7.09 ±0.35	7.11 ±0.42	6.81 ±0.27

*: kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır (p<0.05)

BKH: Beyaz kan hücresi; KKH: Kırmızı kan hücresi; OKH: Ortalama korpuskular hacim; OKHgb: Ortalama korpuskular hemoglobin; OKHgbK: ortalama korpuskular hemoglobin konsantrasyonu; OTH: Ortalama trombosit hacmi

Erkek gruplar arasında da 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla plazma hematolojik biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. PMS uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Çizelge 11. PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Hematolojik Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg⁻¹ gün⁻¹	1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹	5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹
BKH (10³/µl)	5.54 ±0.93	5.68 ±1.28	4.45 ±0.69	5.30 ±1.89
% Nötrofil	3.27 ±2.12	4.45 ±1.54	5.68 ±1.64	6.08 ±2.53
% Lenfosit	90.83 ±9.72	89.53 ±5.27	85.65 ±5.33	88.30 ±4.08

Çizelge 11. (Devam) PMS' nin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Hematolojik Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı (n=7)

% Monosit	3.63 ±3.98	3.72 ±2.20	4.44 ±2.45	2.39 ±1.63
% Eozinofil	1.54 ±1.97	1.76 ±1.42	2.47 ±1.60	2.59 ±0.92
% Bazofil	0.93 ±0.28	2.27 ±1.57	0.17 ±0.10	0.40 ±0.16
KKH (10⁶/µl)	8.14 ±0.41	7.98 ±0.56	8.18 ±0.39	8.03 ±0.46
Hemoglobin (g/dl)	15.06 ±0.50	14.70 ±1.08	15.40 ±0.89	14.70 ±0.53
Hematokrit (%)	43.00 ±1.41	40.90 ±3.16	42.77 ±2.36	47.18 ±4.09
OKH (fl)	52.89 ±1.61	51.22 ±1.60	51.30 ±1.77	57.39 ±4.49
OKHgb (pg)	18.53 ±0.45	18.38 ±0.46	18.44 ±0.40	18.03 ±0.61
OKHgbK (g/dl)	35.01 ±0.47	35.92 ±0.30	36.00 ±0.55	31.57 ±3.31
KKH Dağılım Genişliği (%)	15.03 ±1.13	16.84 ±2.21	17.09 ±1.27	19.40 ±2.97
Trombosit (10³/µl)	717.13 ±92.93	795.00 ±75.24	768.33 ±34.42	918.00 ±166.35
OTH (fl)	7.49 ±0.38	7.12 ±0.40	6.93 ±0.16	7.30 ±0.10

BKH: Beyaz kan hücresi; KKH: Kırmızı kan hücresi; OKH: Ortalama korpuskular hacim; OKHgb: Ortalama korpuskular hemoglobin; OKHgbK: ortalama korpuskular hemoglobin konsantrasyonu; OTH: Ortalama trombosit hacmi

Hepatik toksisite sonuçları

Dişi gruplar arasında 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum hepatik biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmedi.

Çizelge 12. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Hepatik Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	1000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹
ALT (U/L)	72.95 ±13.08	68.83 ±10.53	72.00 ±11.24	69.58 ±22.40
AST (U/L)	200.29 ±23.35	199.29 ±30.86	203.80 ±22.04	201.57 ±32.95
ALP (U/L)	132.44 ±32.82	116.78 ±21.64	122.20 ±19.12	129.37 ±24.64
BILD (mg/dL)	0.04 ±0.02	0.05 ±0.01	0.07 ±0.02	0.05 ±0.02
BILT (mg/dL)	0.09 ±0.04	0.12 ±0.06	0.10 ±0.02	0.11 ±0.05
Albumin (g/dL)	3.96 ±0.34	4.17 ±0.42	4.13 ±0.36	3.76 ±0.51
Total protein (g/dL)	7.13 ±0.28	7.16 ±0.37	6.79 ±0.36	6.83 ±0.62

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; BILD: Direkt bilirubin; BILT: Total bilirubin

Benzer şekilde erkek gruplar arasında da 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum hepatik biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmedi.

Çizelge 13. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Hepatik Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	1000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹
ALT (U/L)	78.70 ±8.26	77.00 ±15.49	80.00 ±10.60	86.10 ±12.32
AST (U/L)	170.84 ±24.16	168.00 ±7.79	181.23 ±11.26	175.86 ±41.12
ALP (U/L)	137.17 ±31.35	152.83 ±16.11	160.33 ±11.71	183.55 ±12.97
BILD (mg/dL)	0.05 ±0.01	0.05 ±0.02	0.04 ±0.01	0.06 ±0.02
BILT (mg/dL)	0.08 ±0.04	0.08 ±0.03	0.07 ±0.02	0.07 ±0.02
Albumin (g/dL)	3.74 ±0.43	3.75 ±0.50	3.89 ±0.29	3.66 ±0.24
Total protein (g/dL)	6.66 ±0.34	6.44 ±0.19	6.74 ±0.21	6.86 ±0.49

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; BILD: Direkt bilirubin; BILT: Total bilirubin

Renal toksisite sonuçları

Dişi gruplar arasında 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum renal biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmedi.

Çizelge 14. PMS Ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Renal Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	1000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹
KREA	0.38 ±0.05	0.34 ±0.03	0.37 ±0.05	0.32 ±0.05

Çizelge 14. (Devam) PMS Ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Renal Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

URE	48.80 ±7.60	49.23 ±9.98	43.74 ±6.29	44.41 ±6.04
------------	----------------	----------------	----------------	----------------

KREA: Kreatinin; URE: Üre

Benzer şekilde erkek gruplar arasında da 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum renal biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Çizelge 15. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Renal Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg⁻¹ gün⁻¹	1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹	5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹
KREA (mg/dL)	0.32 ±0.02	0.26 ±0.05	0.29 ±0.04	0.32 ±0.07
URE	40.90 ±5.25	49.10 ±5.69	50.36 ±3.45	40.40 ±7.87

KREA: Kreatinin; URE: Üre

Elektrolit toksisite sonuçları

Dişi gruplar arasında 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum elektrolit biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Çizelge 16. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Elektrolit Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg⁻¹ gün⁻¹	1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹	5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹
Kalsiyum (mg/dL)	10.68 ±0.59	10.90 ±0.29	10.43 ±0.33	10.16 ±0.43
Klor (mEq/L)	95.89 ±2.23	97.26 ±1.55	98.16 ±1.39	97.89 ±2.09

Çizelge 16. (Devam) PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Elektrolit Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

Potasyum (mEq/L)	4.81 ±0.29	4.51 ±0.45	4.52 ±0.28	4.61 ±0.38
Sodyum (mEq/L)	144.13 ±1.36	142.86 ±1.07	142.75 ±1.28	141.00 ±1.58

Erkek gruplar arasında da 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum elektrolit biyogöstergelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan erkek grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak artmış potasyum seviyesi dikkat çekmektedir. Aynı şekilde 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan erkek grubunda 100 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan gruba oranla anlamlı olarak artmış potasyum seviyesi gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Çizelge 17. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Elektrolit Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg⁻¹ gün⁻¹	1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹	5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹
Kalsiyum (mg/dL)	10.53 ±0.30	10.20 ±0.34	10.70 ±0.48	10.88 ±0.60
Klor (mEq/L)	96.63 ±3.93	101.04 ±0.57	100.34 ±1.01	96.31 ±3.58
Potasyum (mEq/L)	4.78 ±0.52	4.70 ±0.46	5.45 ±1.25	7.42* ±2.34
Sodyum (mEq/L)	144.00 ±2.14	144.00 ±1.87	144.43 ±1.27	144.00 ±2.45

*: kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır (p<0.05)

Serum glukoz seviyesi sonuçları

Dişi gruplar arasında 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum glukoz seviyesinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. PMS grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Çizelge 18. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Glukoz Seviyesinin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	1000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹
Glukoz (mg/dL)	81.95 ±14.26	120.57 ±13.72	120.75 ±14.64	125.50 ±10.07

Erkek gruplar arasında 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum glukoz seviyesinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış serum glukoz seviyesi dikkat çekmektedir.

Çizelge 19. PMS 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Glukoz Seviyesinin Erkek Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	1000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹
Glukoz (mg/dL)	104.00 ±16.88	151.14* ±32.86	151.04* ±23.62	143.50* ±8.74

*: kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır (p<0.05)

Kardiyak toksisite sonuçları

Dişi gruplar arasında 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum CK-MB seviyelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Benzer şekilde serum LDH seviyelerinde de kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Serum troponin I seviyesinin dişi 100 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışı, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi. Diğer taraftan serum troponin T seviyelerinde 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Çizelge 20. PMS ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Kardiyak Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

	Kontrol	100 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	1000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹	5000 mg kg ⁻¹ gün ⁻¹
CK-MB (ng ml⁻¹)	7.23 ±0.40	10.93 ±3.17	9.54 ±1.38	7.71 ±0.72

Çizelge 20. (Devam) PMS ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Kardiyak Biyogöstergelerin Dişi Gruplardaki Dağılımı (n=7)

LDH (IU L ⁻¹)	103.32 ±18.23	109.82 ±31.86	112.17 ±36.93	135.41 ±23.29
Troponin I (ng ml ⁻¹)	1.60 ±0.73	3.05* ±0.41	2.74 ±0.20	2.72 ±0.67
Troponin T (pg mL ⁻¹)	72.31 ±5.34	91.10 ±66.09	94.26 ±36.07	99.00 ±54.93

CK-MB: Kreatin kinaz miyokaryal bandı; LDH: Laktat dehidrogenaz

*: kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır (p<0.05)

Erkek gruplar arasında 90 gün süre ile 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum CK-MB seviyelerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Benzer şekilde serum LDH seviyelerinde de kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Serum troponin I seviyesi ise erkek 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artarken, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmezken 100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulamasıyla serum troponin T seviyelerinin kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi.

Çizelge 21. PMS Ekstresinin 90 Günlük Oral Uygulaması ile Serum Kardiyak Biyogöstergelerin Erkek Gruplardaki Dağılımı (n=7)

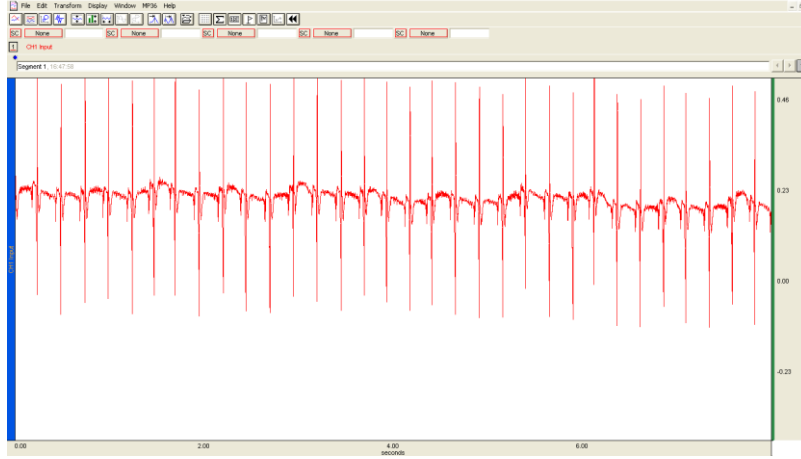
	Kontrol	100 mg kg⁻¹ gün⁻¹	1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹	5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹
CK-MB (ng ml ⁻¹)	7.6 ±0.76	7.10 ±1.97	9.50 ±1.06	10.79 ±2.69
LDH (IU L ⁻¹)	107.39 ±12.78	124.31 ±23.36	132.30 ±27.90	140.51 ±21.99
Troponin I (ng ml ⁻¹)	1.81 ±0.70	2.64 ±0.66	2.72 ±0.69	3.12* ±0.67
Troponin T (pg mL ⁻¹)	76.47 ±25.63	188.48* ±61.96	165.15* ±81.32	173.74* ±51.75

CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal bandı; LDH: Laktat dehidrogenaz

*: kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. (p<0.05)

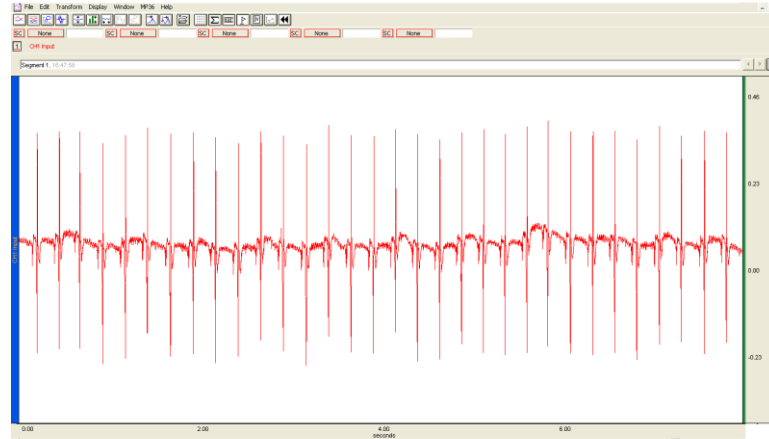
EKG sonuçları

Dişi kontrol grubuna ait 90 gün oral distile su uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 245.6 olarak belirlendi.



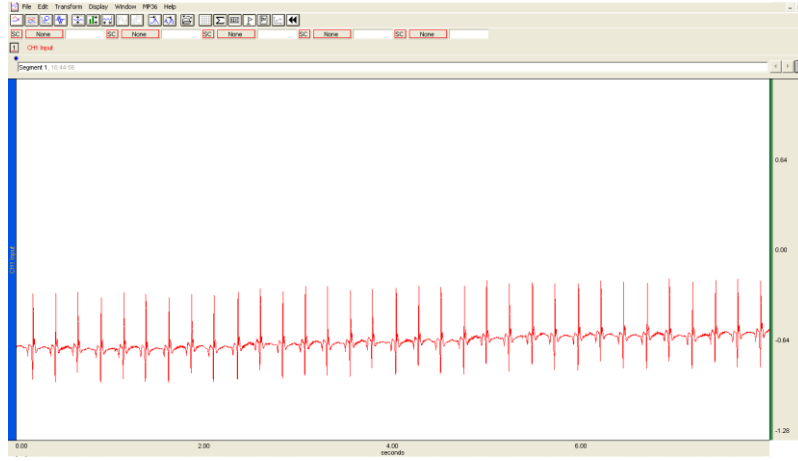
Şekil 5 . Dişi Kontrol Grubu 90 Gün Oral Distile Su Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Dişi kontrol grubuna ait 90 günlük oral distile su uygulamasını takiben alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 285 olarak belirlendi.



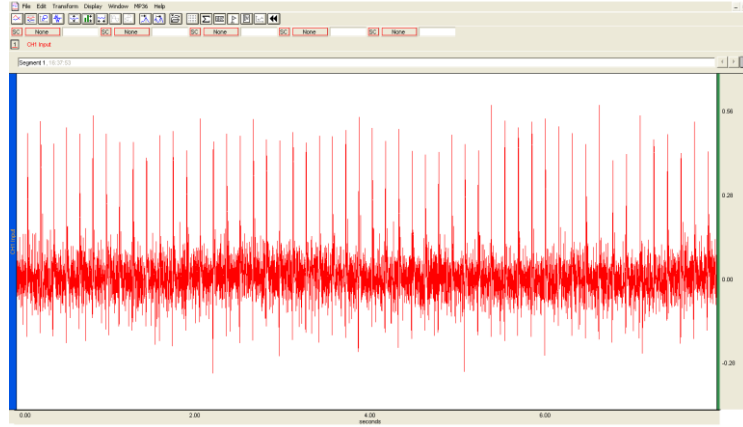
Şekil 6. Dişi Kontrol Grubu 90 Gün Oral Distile Su Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Dişi 100 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait PMS uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 397 olarak belirlendi.



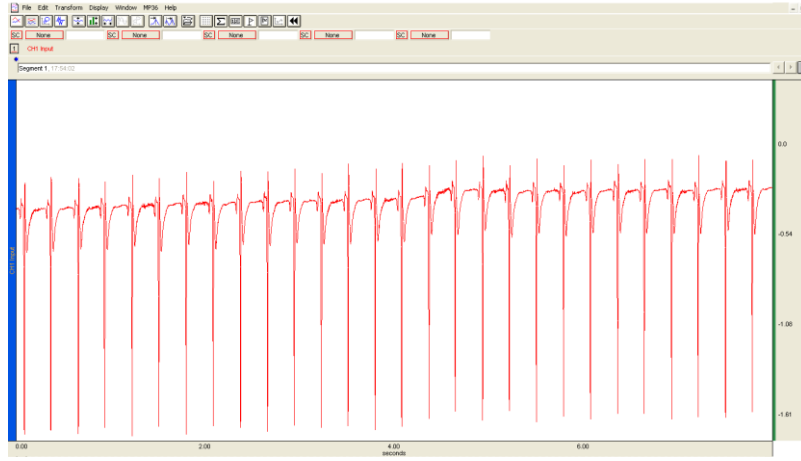
Şekil 7. Dişi 100 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Dişi 100 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait 90 gün PMS uygulamasını takiben alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 245.6 olarak belirlendi.



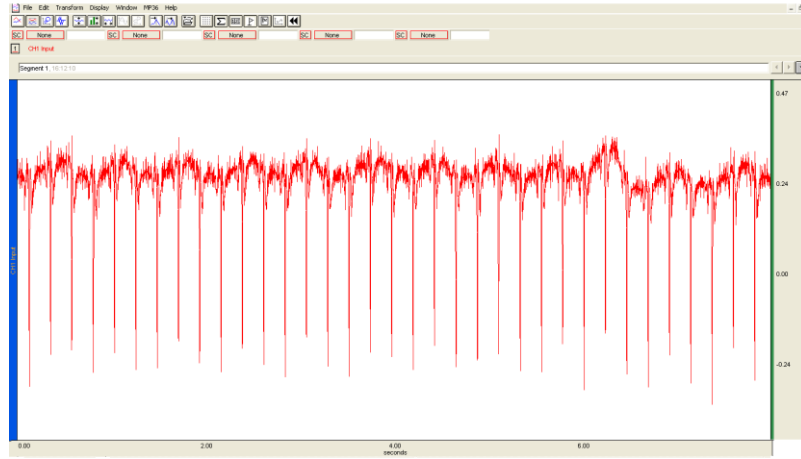
Şekil 8. Dişi 100 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Dişi 1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna sıçandan PMS uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 216.6 olarak belirlendi.



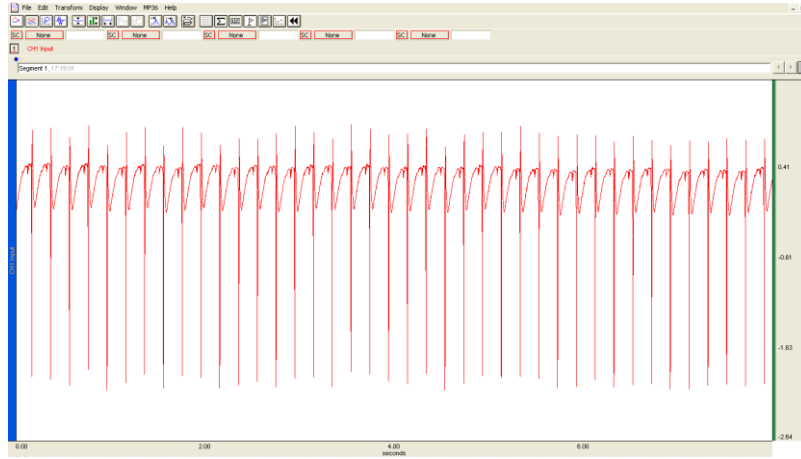
Şekil 9. Dişi 1000 mg/kg PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Dişi 1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait 90 gün PMS uygulamasını takiben alınan EKG kayıt örneğinde R dalgasının kaybolduğu ve Q dalgasının oluştuğu belirlendi. EKG verileri infarktüs belirtisi olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 249.3 olarak belirlendi.



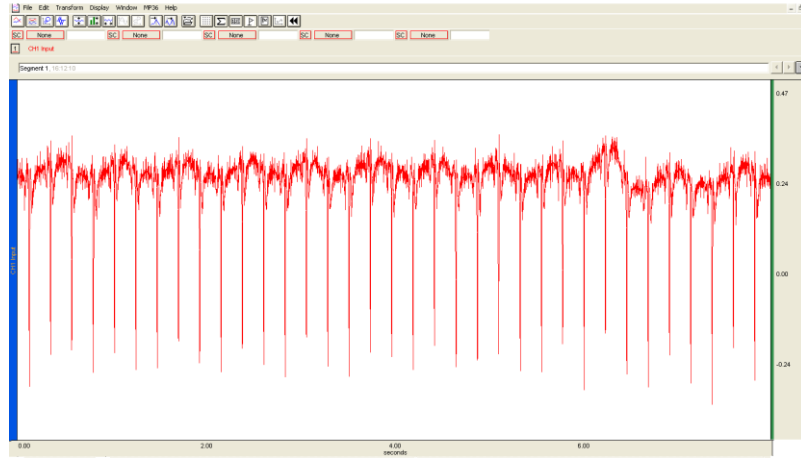
Şekil 10. Dişi 1000 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Dişi 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait PMS uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 305 olarak belirlendi.



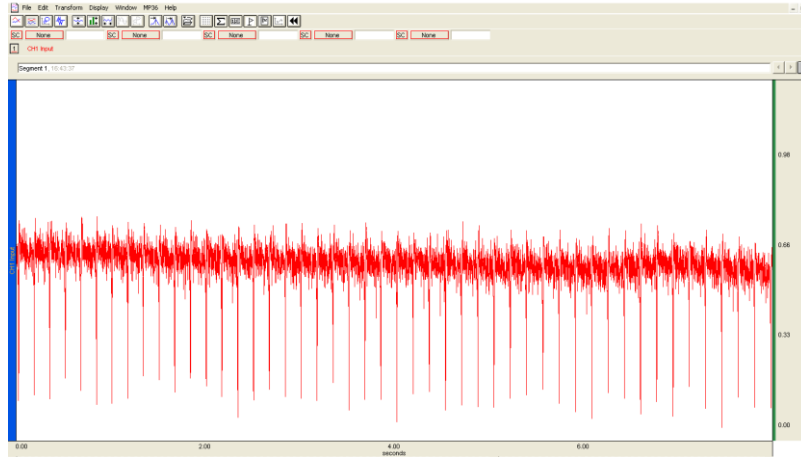
Şekil 11. Dişi 5000 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Dişi 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait 90 gün PMS uygulamasını takiben alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 220 olarak belirlendi.



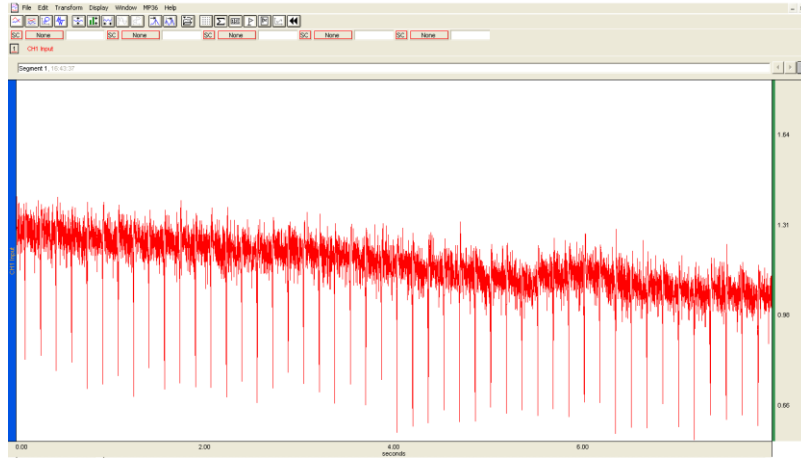
Şekil 12. Dişi 5000 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Erkek kontrol grubuna ait oral distile su uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 321 olarak belirlendi.



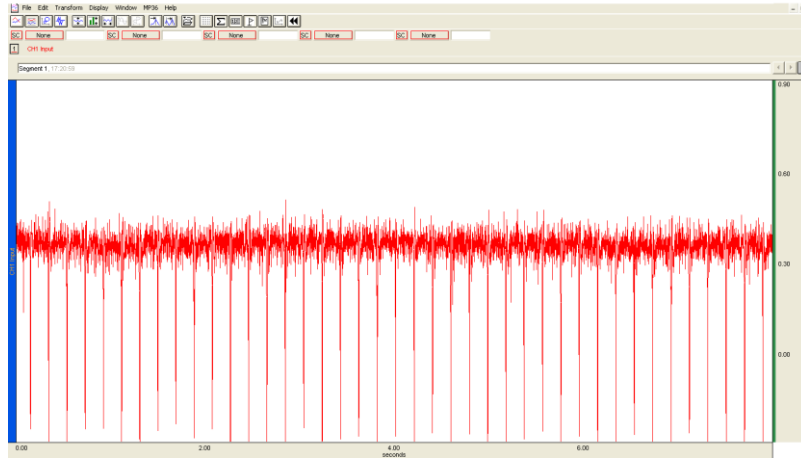
Şekil 13. Erkek Kontrol Grubu 90 Gün Oral Distile Su Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Erkek kontrol grubumuza ait 90 gün oral distile su uygulama sonrasında alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 359 olarak belirlendi.



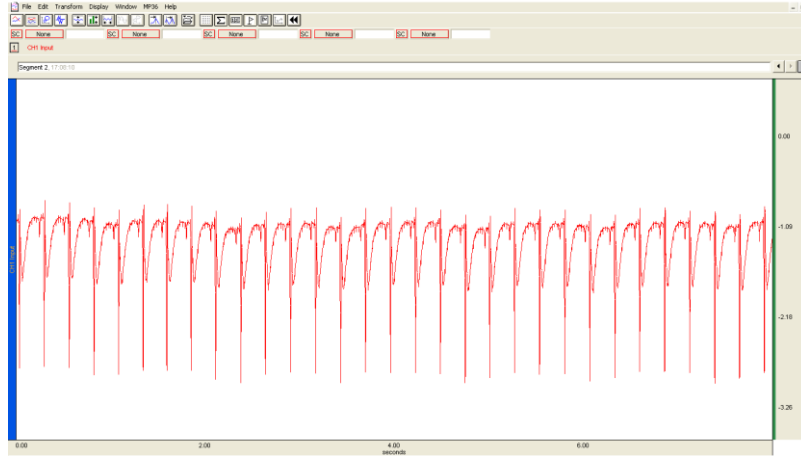
Şekil 14. Erkek Kontrol Grubu 90 Gün Oral Distile Su Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Erkek 100 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait PMS uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 315 olarak belirlendi.



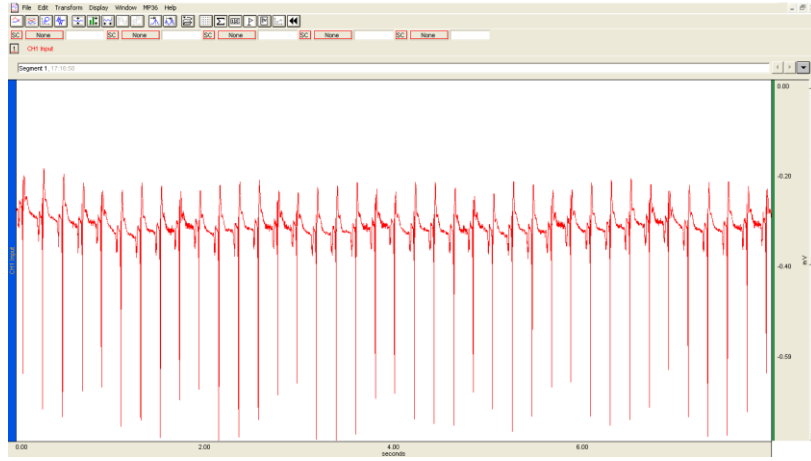
Şekil 15. Erkek 100 mg kg⁻¹ PMS'nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Erkek 100 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait 90 gün PMS uygulamasını takiben alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 221.6 olarak belirlendi.



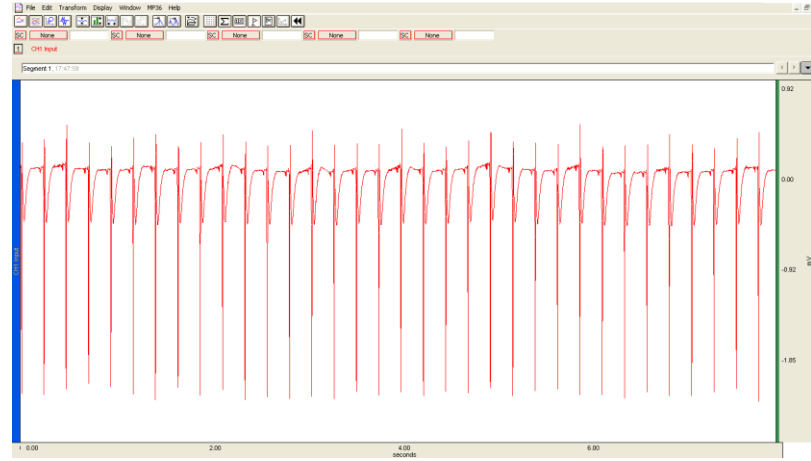
Şekil 16. Erkek 1000 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Erkek 1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait PMS uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 284.6 olarak belirlendi.



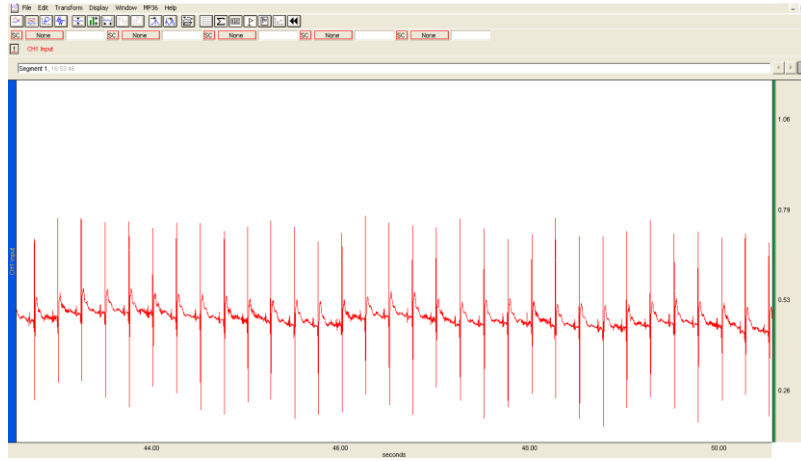
Şekil 17. Erkek 1000 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Erkek 1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait 90 gün PMS uygulamasını takiben alınan EKG kayıt örneğinde Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 255.6 olarak belirlendi.



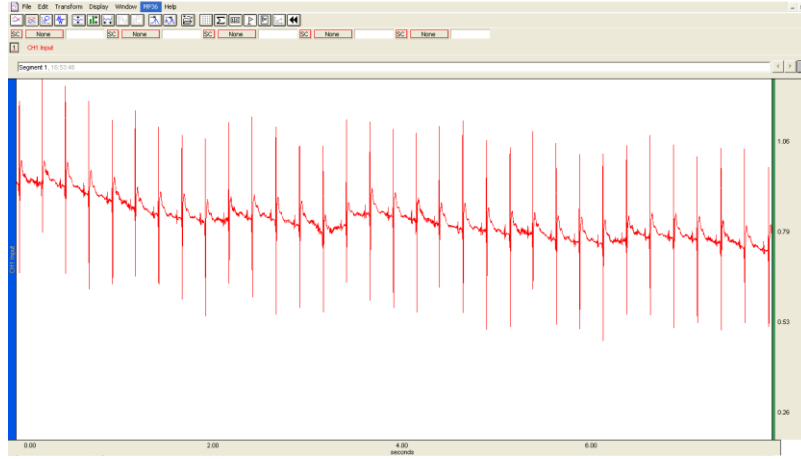
Şekil 18. Erkek 1000 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Erkek 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait PMS uygulaması öncesi alınan EKG kayıt örneğinde ST yükselmesine rastlanmamakta olup iskemi bulgusu gözlenmedi. EKG verileri normal olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 229 olarak belirlendi.



Şekil 19. Erkek 5000 mg/kg PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Öncesi EKG Kaydı

Erkek 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ grubuna ait 90 gün PMS uygulamasını takiben alınan EKG kayıt örneğinde 2-2.5 mm ST yükselmesine rastlanmakta olup iskemi bulgusu gözlemlendi. EKG verileri infarktüs belirtisi olarak değerlendirildi. Ardışık 3 kalp atışının ortalaması 240.3 olarak belirlendi.

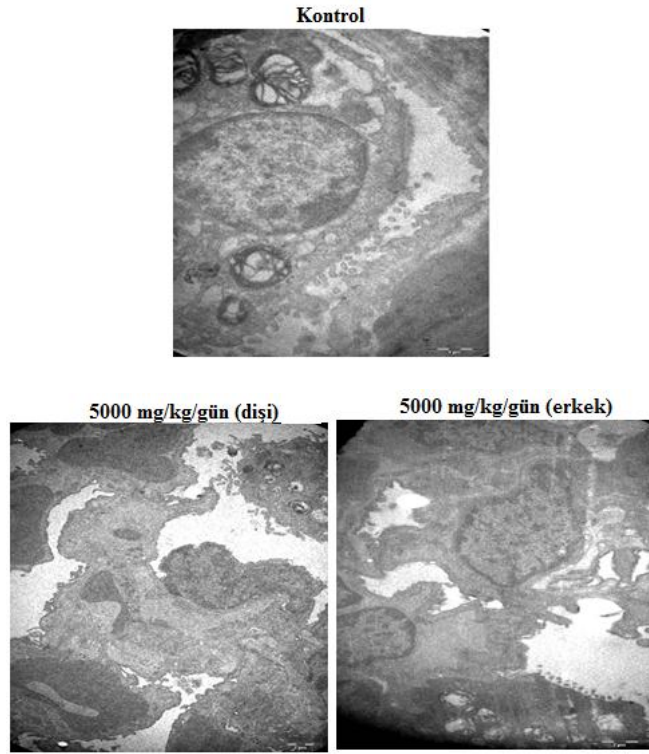


Şekil 20. Erkek 5000 mg kg⁻¹ PMS' nin 90 Gün Oral Uygulama Sonrası EKG Kaydı

Histopatoloji sonuçları

Akciğer histopatolojik inceleme sonuçları

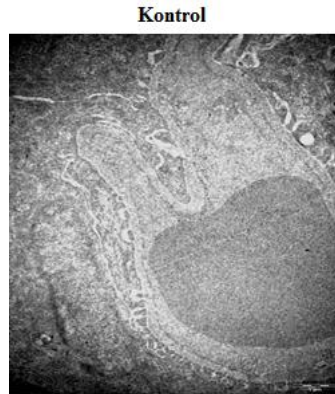
Akciğer pnömosit 1 (P1) ve pnömosit (2) hücreleri, bazal membran ve kapiler membran ultrastrüktürel yapısı normal görünümündedir.

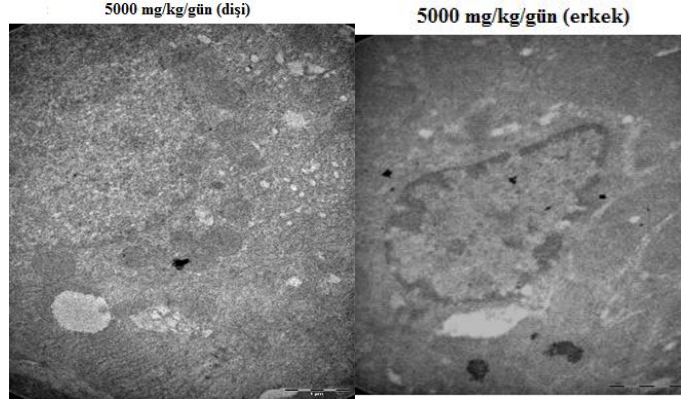


Şekil 21. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Akciğer Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü

Böbrek dokusu histolojik sonuçları

Mitokondrion, nükleus normal görünümde, glomerulus membranı bazal laminası ve Padosit yapısı normal görünümündedir.

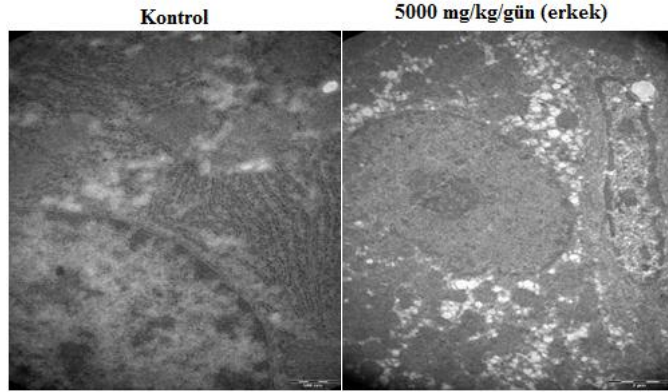




Şekil 22. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Böbrek Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü

Karaciğer histopatoloji sonuçları

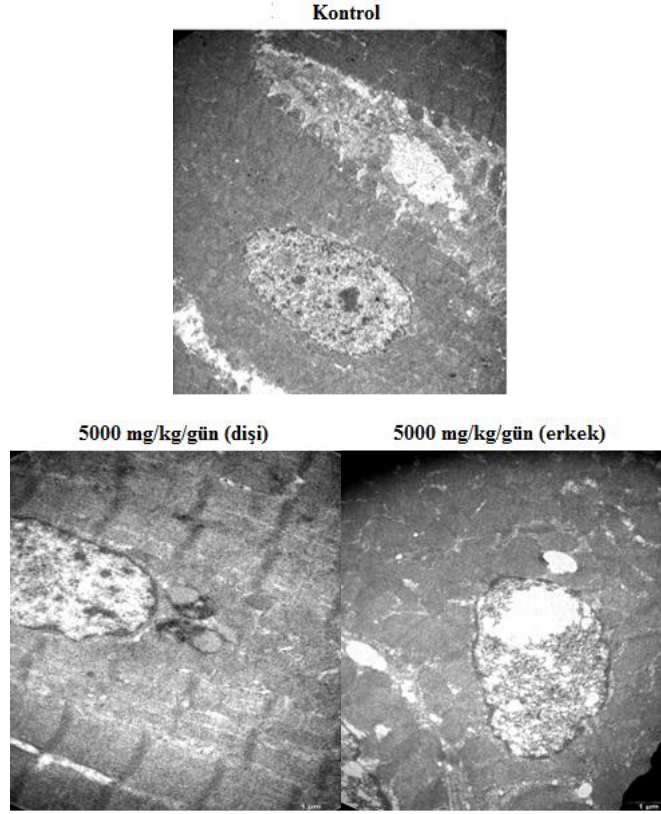
Granüllü endoplazmik retikulum, nükleus membranı ve nükleus porları normal ultrastrüktural görünüm gözlemlendi. Ancak normal yapı yanında 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan erkek gruba ait karaciğer histolojik kesitlerinde minimal lipid birikimi tespit edildi.



Şekil 23. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Karaciğer Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü

Kalp histopatoloji sonuçları

Kontrol grubuna ait nükleus ve kalp kasına özgü çizgilenmeler (miyoflamentler) normal olarak görüntülendi. 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan gruplarda özellikle erkek gruba ait kalp histolojik kesitlerinde nükleusta kromatin dejenerasyonu, stoplazmada lipid birikimi ve nukleusta vakuoler görünüm tespit edildi.



Şekil 24. Kontrol Grubu ve 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS Uygulanan Dişi ve Erkek Gruplara ait Kalp Dokusunun Elektron Mikroskop Görüntüsü

Tartışma

Son yıllarda geleneksel bitkisel tedavi yöntemleri popülaritesini yeniden kazanmakta ve alternatif tedavi yöntemi olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır (Shin, 2011; Lee, 2012). Genelde geleneksel bitkisel tedavide bitkiler karışımlar halinde tek preparatta bir arada bulunmaktadır. Bitkisel tedavi hastalıklara karşı koruyucu, diğer tedavilere destekleyici ve kemoterapi ve cerrahi operasyonların istenmeyen etkilerini azaltmak için kullanılmaktadır. Uzun süredir kullanılmaları ve doğal kaynaklı olmaları dolayısıyla bitkisel tedavinin insanlarda toksik olmadığı ve etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bildirilen ölüm, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve ilaç etkileşimleri ile sonuçlanan vakalardan dolayı bitkisel tedavinin güvenilirliğinden şüphe duyulmaktadır. Tedavide kullanılan terapötik ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bilimsel araştırmalara dayanmaktadır (Vanherweghem, 1993; Debelle, 2002; Baliga, 2004; Lee, 2012). Diğer taraftan bitkisel tedavinin etkinliğini araştıran pek çok çalışma planlanırken onların güvenilirliklerini ve toksisitelerini belirleyen daha az sayıda çalışma bulunması dikkat çekmektedir. Günümüzde, bitkisel ürünlerde göz ardı edilen bu noktaya verilen önem giderek artmakta ve bitkisel ürünlerin etkinlik ve güvenilirlikleri bilimsel araştırmalar ile gösterilmektedir. Bitkisel preparatların karmaşıklığı ve doğal biyolojik

varyasyonları onların güvenilirlik, etkinlik ve kalite değerlendirilmesinin yapılmasını gerekli kılmaktadır (Shin, 2011; Lee, 2012).

Physalis peruviana L. meyvesi halk arasında ‘altın çilek’ adıyla bilinmekte ve antispazmotik, diüretik, antiseptik, sedatif, analjezik olarak, boğaz enfeksiyonlarında tedavi edici etkinliği sebebiyle, parazit ve amiplerin intestinal eliminasyonunda ve optik sinirleri güçlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca antidiyabetik etkisi nedeniyle hastaların günde 5 meyve tüketilmesi önerilmektedir (Puenta, 2011). Ülkemizde meyvenin yıllık üretimi 100 tonu geçmemektedir. Fakat hem meyve olarak hem de bitkisel preparatların içinde yer alması sebebiyle tüketiminin giderek artması ve meyvenin genotoksik, akut ve subkronik toksik etkilerinin belirlendiği herhangi bir çalışma bulunmaması dikkat çekmektedir.

Kimyasal maddelerin güvenilirlik araştırmalarında önemli bir erken dönem belirteci olan genotoksisite ve mutajenite testleri, genetik materyalde meydana gelen hasarları saptamak amacıyla geliştirilmiş *in vitro* ve *in vivo* araştırmaları içermektedir (Flamand ve ark., 2006; Şekeroğlu, 2011). Bu araştırmalar için yaygın olarak Ames testi, Comet testi, Kromozom anomalileri (KA) testi, Kardeş kromatit değişimi (KKD) testi, Mikronükleus (MN) testi ve umuC genotoksisite testi kullanılmaktadır (Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011; http-12). Genotoksisitenin belirlenmesinde hızlı öngörü sağlayan ve ISO 13829 kriterlerine uygun olarak tanımlanan umu-C testinde, *Salmonella typhimurium* TA1535 suşunun [pSK1002] plazmidi içeren türü kullanılmaktadır. Eğer test edilen madde genotoksik ise oluşan bakteriyel SOS cevabı sebebiyle umu-C geni indüklenmektedir. PSK 1002 plazmidinde umu-C geni lacZ haberci geni ile bitişik bulunmaktadır. LacZ geninin indüksiyonu β -galaktosidaz yolağının aktivasyonu ile ortama eklenen renksiz o-nitrofenil- β -D-galaktopranosid substratını (ONPG) sarı renkli o-nitrofenole dönüştürmekte ve maddenin genotoksisitesi belirlenebilmektedir. Metabolik aktivasyon ile genotoksisite kazanabilecek bileşikler için ortama sıçan S9 fraksiyonu da dahil edilebilmektedir (Houtman ve ark., 2004). Umu-C test prosedürü Ames test prosedürü ve rodent karsinojenite verileriyle yüksek korelasyon gösteren kıyaslanabilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Reifferscheild ve Heil; 1996; Kamber M.ve ark.; 2009). Çalışmamızda umu-C testi sonuçlarımıza göre PMS, S9 enzim fraksiyon varlığında ve yokluğunda genotoksik bir madde olarak değerlendirilmedi.

Maddenin literatür taramasında LD₅₀ değerine yönelik verilere rastlanılmamış olup çalışma bulgularımızda, 5000 mg kg⁻¹ dozda PMS uygulanmasını takip eden 24 saatlik süre sonunda grubu oluşturan deney hayvanlarının ölmemesi bu maddenin LD₅₀ değerinin 5000 mg kg⁻¹’ndan fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca 24 saatlik süre içerisinde ve 14 günlük gözlem periyodu süresince deney hayvanlarında saldırganlık, uyku hali gibi davranışsal semptomlar, tremor, katatoni, paraliz, konvulsiyon gibi nörolojik semptomlar, deri, göz ve mukoz

membranlardaki değişim, asfeksi, salivasyon ve diyare gözlenmedi. Gözlem periyodu sonunda öldürülen deney hayvanlarının kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, mide, dalak, dişiler için ovaryum, erkekler için testis dokularında makroskopik olarak herhangi bir nekrotik odağa rastlanmadı. Tüm bu sonuçlar doğrultusunda PMS' nin akut toksisitesi Loomis ve Hayes' in (1996) sınıflandırmasına göre “pratik olarak toksik değildir” şeklinde yorumlandı.

Vücut ağırlığında meydana gelen azalmalar ya da artmalar karaciğer, hormonal değişimler, proteinlerin ve amino asitlerin absorpsiyonunun yetersizliği gibi önemli fizyolojik değişimleri yansıtmaktadır (Xu, 2012). Dişi gruplarımızda belirlenen ağırlık artışları 100 ve 1000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruplarda normal seyrederken kontrol ve 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan gruplarda normalin altında seyretmektedir. Ancak bu noktada ilginç olarak kontrol grubumuzda da kilo artışı olmaması yüksek doz PMS grubundaki kilo kaybının *Physalis peruviana* L. meyvesi ile ilgili toksikolojik bir etki olarak yorumlanamamasına neden olmaktadır. Her iki grupta da gavaj ile indüklenen stres ve gavaj borusu ile sindirim kanalında indüklenmiş olabilen inflamasyon deney gruplarını oluşturan hayvanlarda yeme güçlüğü meydana getirmiş olabilir. Bu noktada çalışmamızda gruplardaki deney hayvanlarının besin tüketiminin kaydedilmemiş olması sürecin yorumlanmasında yetersiz kalmaya neden olmaktadır. Erkek gruplarımızda ise kontrol, düşük doz ve orta doz gruplarımızda farksız seyreden % ağırlık değişimleri yüksek doz PMS uygulanan grubumuzda uygulamanın son haftasında anlamlı olarak azalmaktadır. Bu durum 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan grupta son iki haftalık süreçte kilo alımının azaldığını göstermektedir. Bu etki doz ve zamana bağlı bir toksik etki olarak yorumlanabilir. Ancak benzer etkinin dişi yüksek doz grubumuzda kontrol grubuna göre belirgin olmaması nedeniyle *Physalis peruviana* L. meyvesinin kilo alımını kısıtlayıcı etkisine erkeklerin daha duyarlı olduğu düşünülebilir. Diğer taraftan uygulama süresi boyunca gruplarda özellikle de 5000 mg⁻ kg⁻ gün⁻ PMS uygulanan dişi ve erkek gruplarda diyare gözlenmesi kilo kaybı ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda, PMS içeriğinin kalitatif analizi sonucu meyvenin müsilaj içerdiği gösterilmektedir. Erkek yüksek doz grubumuzda gözlenen kilo kaybı müsilaj içeriğine bağlı gelişen diyare ile ilişkilendirilebilir (Hunt, 1993; Elleuch, 2011).

Rölatif organ ağırlıkları gruplar arasında değerlendirildiğinde her iki cinsiyette de PMS uygulaması ile kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, dalak, dişiler için ovaryum ve erkekler için testis dokuları kontrol gruplarına oranla anlamlı bir değişiklik göstermemektedir. Bu sonuca göre, PMS ile organ düzeyinde atrofik ve hipertrofik süreçlerin tetiklenmediği söylenebilir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen hematolojik parametrelerdeki değişimler insan hematolojik sistem toksisitesinin belirlenmesine önemli ölçüde öngörü sağlamaktadır (Olson, 2000). Çalışmamızda, her iki cinsiyette de hematolojik parametreler açısından trombosit sayısı hariç kontrol grubundan farksız değerler

elde edildi. Trombosit sayısı her iki cinsiyet için de kontrol grubuna göre yüksek seyrederken bu farkın dişi yüksek doz grubu için istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği belirlendi. Bu durumda *Physalis peruviana* L. trombositopeniye neden olmadığı ancak özellikle dişilerde trombositemi gelişimini indükleyebileceği söylenebilir. Anemi, kanser ve infeksiyon gibi hastalıklara bağlı olarak trombositemi gelişebileceği bilinmektedir. Herhangi bir hastalığın eşlik etmediği primer trombositeminin nedenleri bilinmemektedir. Trombositemi nadir olarak kan pıhtılaşması, kanama ve felç ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (http-13; http-14). Değerlendirilen diğer hematolojik parametre sonuçları *Physalis peruviana* L. meyvesinin hematopoez ve kan hücre sayısı yüzdesi üzerine toksik etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Karaciğer kimyasalların metabolizması ve detoksifikasyonu için temel doku olmakla birlikte bu süreçlerde oluşan ksenobiyotik modifikasyonundan dolayı fonksiyonları bozulabilmektedir (İhsan, 2010). AST ve ALT serum seviyesinin yükselmesi hepatik hasar (hepatit ve nekrozda) veya hepatosit membran permeabilitesindeki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir (İhsan, 2010; Hor, 2011). ALT, karaciğer hasarı için AST' den daha iyi bir indikatör olarak kabul edilmektedir (Ramaiah, 2007; İhsan, 2010). ALT' nin (sıçanlar için 40-60 saat) yarılanma ömrü AST' ye (sıçanlar için yaklaşık 12 saat) oranla daha uzundur ve bu durum AST' nin akut hepatik hasarın göstergesi olarak, ALT' nin ise akut ve subakut hepatik hasarın göstergesi olarak kabul edilmesine neden olmaktadır. Belirtilmesi gereken diğer bir nokta ise ALT' nin başta karaciğer, kas ve kırmızı kan hücreleri olmak üzere daha geniş bir dağılım gösteren AST' ye oranla karaciğere göre daha spesifik olmasıdır. ALP hepatobiliyer orjinli bir enzimdir ve sağlıklı karaciğer dokusunda minimum aktivite göstermektedir. Safra akımının bozulduğu (kolestazis) durumlarda serum seviyesi artmaktadır (Ramaiah, 2007). Bundan başka serum proteinlerinin azalması da kronik karaciğer hasarının bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır. Serum albümin seviyesi karaciğerin sentez fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Albümin seviyesindeki spesifik azalma karaciğer hasarını işaret etmektedir (Rasekh, 2008; Washington ve Van Hoosier, 2012). Ek olarak bilirubin seviyelerindeki yükselmeler karaciğer fonksiyonlarının değiştiğini doğrulamaktadır. Serum bilirubin seviyesindeki hafif yükselmeler bile safra yollarının obstrüksiyonunun ve karaciğer hasarının yani hepatik ya da post hepatik kolestazisin bir indikatörü olarak kabul edilmektedir (Ramaiah, 2007; Hor, 2011). Total protein seviyesindeki azalmalar ise kötü beslenme, malabsorbsiyon, böbrek veya karaciğer hasarına bağlı protein kaybı nedeniyle meydana gelmektedir (Washington ve Van Hoosier, 2012). Çalışmamızda, erkek ve dişi gruplarımızda karaciğer toksisitesini belirlemek için serum ALT, AST, albümin, direkt bilirubin, total bilirubin ve total protein seviyeleri değerlendirildi ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı değişimler gözlenmedi. Arun ve Asha' nın (2006) *Physalis peruviana* L. yaprakları ile yaptığı bir çalışmada karbotetraklorür ile indüklenen karaciğer

hasarına karşı bitkinin koruyucu aktivitesi gösterilmektedir. Bu etki içeriğindeki saponin, fenoller ve flavanoidler ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız liyofilize *Physalis peruviana* L. meyvesinin içeriğinde de koruyucu etkiye sahip olabilecek saponin ve karetenoidler bulunmaktadır. Karaciğer histolojik kesitlerinde normal ultrastrüktural yapıya rastlanmakla birlikte yüksek doz PMS grubunda minimal lipit birikimi izlenmektedir. Rölatif karaciğer ağırlıkları açısından da PMS uygulanan gruplarımızda kontrol gruplarından farksız olarak elde edilen değerler *Physalis peruviana* L. meyvesinin hepatik toksisiteyi indüklediği şeklinde yorumlanabilir.

Renal toksisitenin değerlendirilmesinde kreatin, üre, sodyum ve potasyum seviyeleri kullanılmaktadır (Kuroiwa, 2006; Rasekh, 2008; Hor, 2011). Kan üre azotunun yükselmesi idrar yolu obstrüksiyonu ve yetersiz hidrasyon ile ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde kan kreatin seviyesinin yükselmesi de renal fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir (Hor, 2011; Washington ve Van Hoosier, 2012). Ancak her iki parametrenin de prerenal veya postrenal hasara bağlı böbrek kan akımının azalması nedeniyle serum seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir (Washington ve Van Hoosier, 2012). Çalışmamızda ise serum kreatinin ve üre seviyesinde erkek ve dişi gruplarda PMS uygulaması ile kontrol gruplarından faksız değerler elde edildi.

Sodyum su dağılımını ve ozmotik basıncı devam ettiren majör ekstraselüler katyon ve potasyum nöronal impuls transmisyonu için iyonik içeriği sağlayan majör intraselüler katyon olarak bilinmektedir (İhsan, 2010). Hiponatremi akut ve kronik böbrek yetmezliğini işaret etmektedir (Washington ve Van Hoosier, 2012). Kanda hiperkalemi tablosu ise akut renal yetmezlik, idrar akımı azalması ve metabolik asidoz durumlarında gözlenmektedir. Ayrıca hiperkalemi tablosu yüksek potasyumlu diyet ile beslenmenin dışında doku hasarına bağlı olarak intraselüler bir katyon olan potasyumun ekstraselüler ortama dağılması ile de meydana gelebilmektedir (Washington ve Van Hoosier, 2012). Serum potasyum seviyesindeki artışların iskemi/reperfüzyonun erken fazında miyokardiyal hasarı işaret ettiği de gösterilmiştir (Kulthinee, 2010). Hipokalemi tablosu ise akut renal yetmezlik, düşük potasyumlu diyet ve beslenme yetersizliğine bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Kalsiyum kan seviyesinin yüksekliği böbrek yetmezliğine bağlı aşırı kalsiyumun atılamaması ile ilişkili olabilmektedir. Kan kalsiyum seviyesinin azalması ise yetersiz beslenme, hipoalbuminemi, diyare, kronik renal yetmezlik ve hiperparatiroidizm habercisi olabilmektedir. Kan klor seviyesindeki artış dehidrasyonun ve tuz alımının artmasına, seviyedeki azalma ise diyare ve diyetle tuz alımının azalmasına bağlı olarak meydana gelebilmektedir (Washington ve Van Hoosier, 2012). Çalışmamızda, renal toksisitenin göstergesi olarak değerlendirilen kan elektrolit seviyeleri de kreatin ve üre gibi PMS uygulanan gruplar ile kontrol grupları arasında farklılık göstermemektedir. Erkek $5000 \text{ mg}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ gün}^{-1}$ PMS uygulanan grupta potasyum

seviyesinin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yükselmesi renal toksisite göstergesi olarak düşünülmemektedir. Çünkü renal toksisiteyi gösteren diğer biyogöstergeler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Gruplar arasında rölatif böbrek ağırlıkları açısından istatistiksel bir fark gözlenmemekle birlikte histolojik kesitlerde de herhangi bir ultrastrüktural bozukluğa rastlanmamaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda *Physalis peruviana* L. meyvesinin renal toksisiteyi indüklediği söylenebilir.

Serum glukoz seviyesi karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Yüksek kan glukoz seviyeleri diabetes mellitusun habercisi olarak gösterilmektedir (Washington ve Van Hoosier, 2012). Çalışmamızda, PMS uyguladığımız erkek ve dişi gruplarımızda kontrol gruplarına göre kan glukoz değerleri artmakta ve bu artış erkek gruplarımızda istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Ancak bu anlamlılık ve elde edilen glukoz seviyeleri ile diyabeti ilişkilendirmek doğru değildir. Hem kontrol gruplarında hem de PMS uygulanan gruplarda kan glukoz seviyeleri normal ya da normale yakın değer aralığında (50-135 mg/dL) seyretmektedir. Glukoz değerlerimizdeki minimal yükseklik PMS'nin sahip olduğu yüksek karbonhidrat içeriğinin indüklediği glukoz seviye artışı olarak düşünülebilir.

Kardiyak biyogöstergelerin kandaki yükselişleri miyokardiyal hasarın habercisi olarak yorumlanmaktadır. LDH, total CK, AST ve troponinler bu hasarın belirlenmesinde kullanılmaktadır. Miyokardiyal hasar en çok koroner kan akımının ani azaldığı durumlarda meydana gelmekte ve hasarlı miyokardiyumdan küçük miktarlarda kardiyak biyogöstergeler dolaşıma salıverilmektedir. Kalp kasında yüksek oranda bulunan AST bu organda meydana gelen miyokardiyal nekrotik hasara bağlı olarak serumda yükselmektedir. CK enzimi yüksek enerjili fosfokreatin üretimine aracılık ederek kardiyovasküler kontraktil proteinlerde enerji çeviricisi olarak rol oynamaktadır. Benzer şekilde CK seviyesindeki yükselmeler de kardiyak toksisiteyi akla getirmektedir (Admassie ve Engidawork, 2011). Tüm laboratuvar türleri için LDH aktivitesi kardiyak açıdan baskın olan bir enzim türünü temsil etmekte ve miyokardiyal hasarın destekçisi olarak önem taşımaktadır (Walker, 2006). Ancak AST, CK ve LDH'ın ölçülen aktiviteleri kalp dokusu açısından zayıf bir spesifite ve sensitivite göstermekte ve buna bağlı olarak kullanımlarını kısıtlamaktadır (Walker, 2006; O'Brien, 2008; Kulthinee, 2010). Bundan başka, CK-MB (sıçanlarda 0.5-1 saat) ve LDH'ın (sıçanlarda izoenzimlerin türüne göre 0.5-6 saat) yarılanma ömrünün kısa olması onların akut bir iskelet hasarı veya kalp hasarının belirlenmesinde kullanılmasına neden olmaktadır (Smit, 1988; Kemp, 2004; Walker, 2006). LDH ve CK-MB'nin kardiyak dokuya spesifik bir enzim olmaması onların kardiyak biyogöstergesi olarak önemlerini kaybetmesine yerini troponinlere bırakmasına neden olmaktadır (Dolci ve Panteghini, 2006). Troponinler çizgili ve kardiyak kas kontraksiyonunu düzenlemekte ve intasölüler ortamda kardiyak miyositlerde miyofibrillere bağlı

bulunmaktadır. İnsandaki kardiyak hasarın göstergesi olarak troponinler altın bir standart olarak kabul edilmektedir. CK-MB, LDH-1 ve 2, miyoglobulin gibi diğer miyokardiyal hasar biyogöstergeleri troponinlere etkinlik açısından yaklaşılamamaktadır. Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan troponinler sadece miyokardiyal hasarın biyogöstergesi olarak değil hastalığın şiddetinin de belirlenmesinde kullanılmaktadır. Benzer şekilde fare, sıçan, köpek ve domuzlarda indüklenen iskemi-reperfüzyon hasar modeli çalışmalarında histopatolojik lezyonlarla korele bir şekilde troponin salıverilmesinin arttığı ve kanda ölçülen troponin artışı ile miyokardiyum hasarının korelasyonu gösterilmektedir (O'Brien, 2008). Hem hayvan hem de insanlarda mikro düzeyde bir nekroz bile troponin T artışı ile belirlenebilmektedir (O'Brien, 2008; Kulthine, 2010; Undhad, 2012). Troponin I ve T karakteristik bifazik salım kinetiğine sahip olup miyokardiyal hasardan 24-36 saat sonra salınmakta, hasardan 2-4 gün sonra maksimum serum seviyesine ulaşmakta ve uzun süre serumda kalmaktadır. Troponin T' nin kandaki artışı troponin I' dan daha uzun seyretmektedir (O'Brien, 2008; Undhad, 2012). Koroner sendrom, stabil olmayan anjina ve ST segment yükselmesine sahip miyokardiyal infarktüs için troponinlerin biyogösterge olarak kullanılması önerilmektedir (Kemp, 2004; Dolci ve Panteghini, 2006).

Kardiyak göstergeleri dişi gruplarımızda değerlendirdiğimizde gruplar arasında CK-MB, LDH ve troponin T seviyeleri açısından bir farklılık bulunmazken, troponin I açısından sadece düşük doz grubumuzda kontrol grubuna oranla anlamlı bir artış saptandı. Patolojik Q dalgası, ST çökmesi ve ST yükselmesi olup olmamasına göre değerlendirilen EKG kayıtlarına göre ise 1000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan dişi grupta R dalgasının kaybolup, patolojik Q dalgasının belirdiği gözlemlendi ve bu sonuç iskemi tablosu olarak yorumlandı. Bu noktada dişi gruplarımız için kardiyotoksisitenin indüklendiğini söylemek doğru olmayabilir. Bunun en önemli nedeni gözlenen patolojik bulguların doza bağımlı olmamasıdır. Kardiyak kas tabakasına ait histolojik kesitlerde elektron mikroskopisinde 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS verilen grupta stoplazmada lipid birikimleri, nükleusta kromatid yoğunlaşmaları gibi minör bozulmalar gözlenmektedir. Bunların fonksiyonel önemi konusunda detaylı araştırma gerekmektedir.

Kardiyak göstergeleri erkek gruplarımızda değerlendirdiğimizde ise gruplar arasında CK-MB ve LDH seviyeleri açısından bir farklılık bulunmazken, troponin I açısından yüksek doz grubumuzda (5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹) ve troponin T açısından tüm PMS uygulanan gruplarda (100-1000-5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹) kontrol grubuna oranla anlamlı artmış değerler elde edildi. Kardiyak iskemik hasarda altın standart olarak kabul edilen troponinlerin özellikle yüksek doz grubumuzda (5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹) artması kardiyak toksisitenin PMS ile indüklenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Uzun yarılanma ömrüne sahip olan bu göstergeleri iskemik hasardan günler sonra bile tespit edebilmek mümkündür. Muhakkak ki bu

hayvanlarımızda akut dönemde CK-MB ve LDH seviyeleri de yüksek seyretmekteydi. Ancak kısa yarılanma ömrüne sahip olmaları bu göstergelerin uzun dönemde kullanımlarını kısıtlamaktadır. Özellikle yüksek doz grubumuzda kardiyak toksisiteyi destekleyen diğer bir bulgumuz serum potasyum seviyesinin yükselmesidir. İskemi-reperfüzyon hasarına bağlı gelişen miyokardiyal hasar sonucu intraselüler yerleşim gösteren bu katyonun serum konsantrasyonu artmış olabilir. EKG kayıtlarımızda 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan grupta saptanan 2-2.5 mm' lik ST yükselmesi şeklindeki iskemi bulgusu da bu toksisiteyi destekleyen diğer bir parametredir. Ancak kardiyak kas tabakasına ait histolojik kesitlerde elektron mikroskobisinde 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS verilen grupta stoplazmada lipid birikimleri, nükleusta kromatid yoğunlaşmaları gibi minör bozulmalar gözlenmektedir. Bunların fonksiyonel önemi konusunda detaylı araştırma gerekmektedir. Ayrıca çalışmamızda 90 günlük uygulama süresince 5000 mg kg⁻¹ gün⁻¹ PMS uygulanan erkek gruptaki hayvanların % 50'inin öldüğü de diğer önemli bir noktadır. Dolayısıyla gruptaki hayvanların ölüm sebebinin uygulama periyodunda miyokardiyal infarktüs, ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon komplikasyonları olduğu düşünülebilir. Çalışmamız sürecinde ölen hayvanlardan bu esnada kan örnekleri alınamadığından akut sebeplere yönelik biyokimyasal analizler yapılamadı ve olası miyokard infarktüsü verileri gösterilemedi.

Sonuç olarak, erkek PMS gruplarımızda kardiyotoksitenin indüklendiğini, dişi PMS gruplarımızda ise indüklenmediği söylenebilir. Cinsiyetler arasındaki bu farklılığı dişilerin sahip olduğu östrojen seviyeleri ile ilişkilendirmek mümkündür. Menopoz öncesi kadınlarda erkeklere oranla kardiyovasküler hastalık gelişme sıklığının daha az olduğu bilinmektedir (Leinwand, 2003; Orshal ve Khalil; 2004; Dubey, 2005; Bittner, 2009). Yapılan çalışmalar ile de östrojenin kardiyovasküler hastalıkların gelişimine karşı koruyucu etkisi gösterilmektedir (Carey, 2007; Warnes, 2008).

Tez kapsamında yaptığımız teşhis reaksiyonları *Physalis peruviana* L. meyve suyunda bulunan madde gruplarının neler olabileceği ile ilgili genel bir fikir vermektedir. Literatür bilgileri incelendiği zaman *Physalis peruviana* L. meyvesi üzerine yapılan kimyasal çalışmalarda, alkaloit türevi bileşikler ve steroidal bileşiklerin tanımlandığı görülmektedir. Özellikle *Physalis* cinsine ait türlerde rastlanan alkaloit türevi bileşiklerden dolayı toksik etkilerinden bahsedilmektedir. Tez kapsamında yapmış olduğumuz teşhis reaksiyonlarında alkaloit türevi bileşiklerin varlığı görülmekle birlikte tropan alkaloitleri tespit edilmemektedir. Ayrıca saponin ve kardiyotonik glikozitler için yapılan özel teşhis reaksiyonlarında pozitif sonuç gözlenmektedir. Kardiyotonik glikozitler, doğrudan kalp kasına etki eden glikozitlerdir. Bu glikozitler, kalp kasının kontraksiyon gücünün artmasına neden olarak konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat dar bir terapötik indekse sahip olan bu ajanların etkileri

doz bağımlı olarak meydana gelmektedir. *Digitalis purpurea*' dan (yüksükotu; Scrophulariaceae) izole edilen kardiyak glikozitler digitoksin, digitonin ve dijitalindir. Yüksek dozlarda glikozitler kalpteki elektriksel iletimi etkileyerek atrioventriküler ve sinoatriyal düğümlerdeki vagal tonusun artmasına sebep olmaktadır ve bu durum kardiyak aritmilere ve miyokardiyal infarktüse yol açmaktadır. Ayrıca terapötik indeksin üstüne çıkıldığı durumlarda bu glikozitler ST çökmesi, T dalgası azalması, PR intervalinin uzaması ve QT intervalinin azalması gibi EKG değişikliklerini indüklenmekte ve bu bulgular kardiyak toksisitenin habercisi olarak yorumlanmaktadır. Bu glikozitlerce ortaya çıkan kardiyak belirtiler arasında şiddetli kardiyak kasılmalar, uzayan diyastol, nabız ve kardiyak ritm anomalileri, hiperkalemi ve ventriküler taşikardi sayılmaktadır (Zoltani; 2012). Deney sonuçları değerlendirildiği zaman *Physalis peruviana* L. meyvesinin gösterdiği toksik etki profili dijitalle benzer bir profil sergilemektedir. Çalışmamız sonucunda, bu toksisite profilinden *Physalis peruviana* L. meyvesinin içeriğinde teşhis ettiğimiz kardiyak glikozitlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışma sonuçlarımıza göre, her iki cinsiyet için de *Physalis peruviana* L. meyvesi ile genetik hasarın indüklenmediği, hematolojik, karaciğer ve böbrek toksisitesinin gelişmediği söylenebilir. Ancak erkek gruplarda gözlenen kardiyotoksik bulgular sonucunda *Physalis peruviana* L. meyvesi için NOAEL değerini belirlemek pek mümkün değildir. Sonuçlarımıza göre tekrarlayan yüksek doz *Physalis peruviana* L. meyvesi uygulaması ile özellikle de yatkınlığı olan erkek bireylerde kardiyak toksisitenin meydana gelebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız bu noktada hedef organa spesifik incelemeleri gerekli kılmaktadır. İleri ki araştırmalarda doz aralığı daraltılarak, rutin EKG kayıtlarının alındığı telemetrik sistemler kullanılarak, düzenli kan basıncı ölçümlerinin yapıldığı ayrıntılı kardiyak incelemeler doğrultusunda *Physalis peruviana* L. meyvesinin öngörülen kardiyak toksisite profili ve bu etkiden sorumlu biyolojik olarak aktif bileşik/bileşiklerin aydınlatılması amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Admassie E., Engidawork E., Subchronic administration of *Catha edulis* F. (khat) extract is marked by elevation of cardiac biomarkers and subendocardial necrosis besides blood pressure alteration in rats Original Research Article, Journal of Ethnopharmacology, 136, 1, 246-253 (2011).
- Ahmad I., Aqil F., Ahmad F., Owais M., Herbal Medicines: Prospects and Constraints, Modern Phytomedicine: Turning Medicinal Plants into Drug, I. Ahmad, F. Aqil, M. Owais, Wiley-Vch, Hindistan, 59-60 (2006).
- Ahmad S., Malik A., Afza N., Yasmin R., A New Withanolide Glycoside from *Physalis peruviana*, J. Nat. Prod., 62, 493-494 (1999).
- Amacher D., A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response, Human & Experimental Toxicology, 21, 253-262 (2002).
- Arun M., Asha V.V., Preliminary studies on antihepatotoxic effect of *Physalis peruviana* Linn. (Solanaceae) against carbon tetrachloride induced acute liver injury in rats, J. Ethno-Pharmacol., 111, 110-114 (2007).
- Baliga M.S., Jagetia G.C., Ulloor J.N., Baliga M.P., Venkatesh P., Reddy R., Rao K.V., Baliga B.S., Devi S., Raju S.K., Veeresh V., Reddy T.K., Bairy K.L., The evaluation of the acute toxicity and long term safety of hydroalcoholic extract of *Sapthaparna* (*Alstonia scholaris*) in mice and rats. Toxicol. Lett., 151, 317-326 (2004).
- Baytop T., Türkiye'de Zehirli Bitkiler Bitki zehirlenmeleri ve Tedavi Yöntemleri, İstanbul Üni. Yayınları, 85 (1989).
- Bittner V., Menopause, age and cardiovascular risk, J. Am. Coll. Cardiol., 54 (25), 2374-2375, (2009).
- Butterweck V., Mechanism of Action of St John's Wort in Depression What is Known?, CNS Drugs, 17 (8), 539-562 (2003).
- Capasso R., Izzo AA., Pinto L., Bifulco T., Vitobello, C., Mascolo N., Phytotherapy and quality of herbal medicines, Fitoterapia 71, 58-65 (2000).
- Carey M.A., Card C.W., Voltz J.M., Arbes S.J., Germolec D.R., Korach K.S., Zeldin D.C., It's all about sex: male-female differences in lung development and disease, Trends Endocrinol. Metab., 18(8), 308-313 (2007).
- Chang J. C., Lin C. C., Wu S. J., Lin D. L., Wang S. S., Miaow C. L., Ng L. T., Antioxidative and Hepatoprotective Effects of *Physalis peruviana* Extracts against Acetaminophen-Induced Liver Injury in Rats, Pharmaceutical Biology, 46, 724-731 (2008).

Christen P., Tropane Alkaloids: Old Drugs Used in Modern Medicine, A. Rahman, Studies in Natural Products Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 717-749, 2000.

Cirigliano A., Colamarino I., Mareggiani G., Bado S., Biological effects of *Physalis peruviana* L. (Solanaceae) crude extracts and its major withanolides on *Certitis capitata* Wiedemann (Diptera: Tephritidae), Bol. San. Plagas, 34, 509-515 (2008).

Debelle F.D., Nortier J.L., De Prez E.G., Garbar C.H., Vienne A.R., Salmon I.J., Deschodt-Lanckman M.M., Vanherweghem J.L., Aristolochic acids induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats, J. Am. Soc. Nephrol., 13, 431-436 (2002).

Dolci A., Panteghini M., The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more, Clin. Chim. Acta., 369 (2), 179-187 (2006).

Dubey R.K., Imthurn B., Barton M., Jackson E.K., Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen, Cardiovas Res., 66(2), 295-306 (2005).

Durusoy Ç., Ulusal B. G., Dermatolojide Bitkisel Tedavi-Fitoterapi, Türk Dermatoloji Dergisi, 1, 47-50 (2007).

Elleuch M., Bedigian D., Roiseux O., Besbes S., Blecker C., Attia H., Dietary fibre and fibre-rich by-products of food processing: Characterisation, technological functionality and commercial applications: A review, Food Chemistry, 124, 411-421 (2011).

Ernst E., Harmless herbs? A review of the recent literature, Am. J. Med., 104, 170-178 (1998).

Fang S.T., Li B., Liu J. K., Two New Withanolides from *Physalis peruviana*, Helvetica Chimica Acta, 92, 1304 (2009).

Fang S. T., Liu J. K., Li B., A novel 1,10-seco withanolide from *Physalis peruviana*, J. Asian Nat Prod Res., 12, 7, 618-622 (2010).

Fischer G., Ebert G., Lüdders P., Provitamin A Carotenoids, Organic acids and Ascorbic Acid Content of Cape Gooseberry (*Physalis peruviana* L.) Ecotypes Grown at Two Tropical Altitudes, Acta Horticulturae, 531, 263-267 (2000).

Flamand N., Marrot L., Belaidi J. P., Bourouf L., Dourille E., Feltes M., Meunier J. R., Genotoksisite ve mutajenite testleri kimyasal maddelerin güvenilirlik araştırmalarında önemli bir erken dönem belirtecidirler. Development of genotoxicity test procedures with Episkin®, a reconstructed human skin model: Towards new tools for in vitro risk assessment of dermally applied compounds?, Mutation Research, 606, 39-51, 2006.

Franco L.A., Matiz G. E., Calle J., Pinzon R., Ospina L. F., Antiinflammatory activity of extracts and fractions obtained from *Physalis peruviana* L. Calyces, *Biomedica*, 27 (1), 110-115 (2007).

Genç L., Bitkisel Ham Maddelerin Kullanıma Hazırlanması, L. Genç, Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanım Alanları ve Etiği, Anadol Üni. Yayınları, Eskişehir, 78-115, 2010.

Gil F., Pla A., Biomarkers as Biological Indicators of Xenobiotic Exposure, *J. Appl. Toxicol.*, 21, 245–255, (2001).

Gomes C., Lourenço E.L., Liuti É.B., Duque A.O., Nihi F., Lourenço A.C., Mendes T.C., Gasparotto Junior A., Dalsenter P.R., Evaluation of subchronic toxicity of the hydroethanolic extract of *Tropaeolum majus* in Wistar rats, *J. Ethnopharmacol.*, 142 (2), 481-487 (2012).

Griffin W.J., Lin G.D., Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids, *Phytochemistry*, 53(6), 623-637 (2000).

Hassan M.S.H., El-Sayed O.A., Namera M.M.M., Effect of Dietary Sodium Bicarbonate and Potassium Chloride Supplementation on Acid-base Balance, Plasma Electrolytes and Aldosterone Hormone of Golden Montazah Hens under Hot Climate Condition, *Egypt. Poult. Sci.*, 31 (II), 285-303, 2011.

Hassanien M.F.R., *Physalis peruviana*: A Rich Source of Bioactive Phytochemicals for Functional Foods and Pharmaceuticals, *Food Reviews International*, 27, 259-273 (2011).

Hall W. L., Vafeiadou K., Hallund J., Bugel S., Reimann M., Koebnick C., Zunft H. J. F., Ferrari M., Branca F., Dadd T., Talbot D., Powell J., Minihane A. M., Cassidy A., Nilsson M., Wright K. D., Gustafsson J. A., Williams C. M., Soy-isoflavone-enriched foods and markers of lipid and glucose metabolism in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production, *Am J Clin Nutr*, 83, 592– 600, 2006.

Hor S.Y., Ahmad M., Farsi E., Lim C.P., Asmawi M.Z., Yam M.F., Acute and subchronic oral toxicity of *Coriolus versicolor* standardized water extract in Sprague-Dawley rats, *J. Ethnopharmacol.*, 137 (3), 1067-1076 (2011).

Houtman C. J., Cenijn P.H., Hamers T., Lamoree1 M.H., Legler J., Murk A. J., Brouwer A., Toxicological profiling of sediments using in vitro bioassays, with emphasis on endocrine disruption. *Environmental Toxicology and Chemistry* , 23(1), 32–40, 2004.

Hunt R., Fedorak R., Frohlich J. , McLennan C., Pavilanis A., Therapeutic role of dietary fibre., *Can Fam Physician.*,39: 897-900, 903-910. (1993)

Ihsan A., Wang X., Huang X., Liu Y., Liu Q., Zhou W., Yuan Z., Acute and subchronic toxicological evaluation of Mequindox in Wistar rats Original

Research Article, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 57 (2–3), 307-314 (2010).

Kamber M., Flückiger-Isler S., Engelhardt G., Jaech R., Zeiger E., Comparison of the Ames II and traditional Ames test responses with respect to mutagenity, strain specificities, need for metabolism and correlation with rodent carcinogenity, *Mutagenesis*, 24, 359-366, 2009.

Kara B., Kronik böbrek yetmezliğine bitkisel ürünlerin etkisi, *Gülhane Tıp Dergisi*, 48, 189-193 (2006).

Kemp M., Donovan J., Higham H., Hooper J., Biochemical markers of myocardial injury, *British Journal of Anaesthesia*, 93 (1), 63-73 (2004).

Ko R., Adverse reactions to watch for in patients using herbal remedies, *WJM* 171, 181-186 (1999).

Kulthinee S., Wyss J. M., Jirakulsomchok D., Roysommuti S., High sugar intake exacerbates cardiac reperfusion injury in perinatal taurine depleted adult rats, *J. Biomed. Sci.*, 17 (1), 22 (2010).

Kuroiwa K., Shibutani M., Inoue K., Lee K.Y., Woo G.H., Hirose M., Subchronic toxicity study of water pepper extract in F344 rats, *Food Chem. Toxicol.*, 44 (8), 1236-1244 (2006).

Lan Y.H., Chang F. R., Pan M. J., Wu C. C., Wu S. J., Chen S. L., Wang S. S., Wu M. J., Wu Y. C., New cytotoxic withanolides from *Physalis peruviana*, *Food Chemistry*, 116, 462-469 (2009).

Lee M.Y., Shin I.S., Seo C.S., Kim J.H., Han S.R., Shin H.K., Subchronic oral toxicity studies of the traditional herbal formula Bangpungdongseong-san in Crl: CD (SD) rats, *J. Ethnopharmacol.*, 144 (3), 720-725 (2012).

Leinwand L.A., Sex is a potent modifier of the cardiovascular system, *J Clin Invest*, 112(3), 302-307 (2003).

Loomis, T.A., Hayes, A.W., Loomis's Essentials of Toxicology, Academic Press, California, 21–25, 1996.

Martinez W., Ospina L. F., Granados D., Delgado G., In vitro studies on the relationship between the anti-inflammatory activity of *Physalis peruviana* extracts and the phagocytic process, *Informa Healthcare*, 32 (1), 63-73 (2010).

Meriçli F., Bilimsel açıdan Altın Çilek Meyveleri (*Physalis peruviana*), *Fitomed*, 20, 18-22 (2011).

Mora A. C., Aragon D. M., Ospina L.F., Effects of *Physalis peruviana* Fruit Extract on Stress Oxidative Parameters In Streptozotocin-Diabetic Rats, *Latin American Journal of Pharmacy*, 29 (7), 1132-1136 (2010).

Niggeman B., Grüber C., Side-effects of complementary and alternative medicine, *Allergy*, 58, 707-716 (2003).

O'Brien P.J., Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity, *Toxicology*, 245, 206-218 (2008).

Olson H., Betton G., Robinson D., Thomas K., Monro A., Kolaja G., Lilly P., Sanders J. Sipes G., Bracken W., Dorato M., Van Deun K., Smith P., Berger B., Heller A., Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 32, 56-67 (2000).

Orshal J.M., Khalil R.A., Gender, sex hormones and vascular tone, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 286(2), 233-249 (2004).

Öztürk M., Uysal İ., Gücel S., Mert T., Akçiçek E., Çelik S., Ethnobotany of Poisonous Plants of Turkey and Northern Cyprus, *Pak. J. Bot.*, 40 (4), 1359-1386 (2008).

Pardo J. M., Fontanilla M. R., Ospina L. F., Espinosa L., Determining the pharmacological Activity of *Physalis peruviana* Fruit Juice on Rabbit Eyes and Fibroblast Primary Cultures, *IOVS*, 49 (7), 3074-3079 (2008).

Pomilio, A. B., Falzoni E. M., Vitale A. A., "Toxic chemical compounds of the Solanaceae." *Natural Product Communications* 3(4): 593-628 (2008).

Puente L. A., Muñoz C. A. P., Castro E. S., Cortés M., *Physalis peruviana* Linnaeus, the multipl properties of a highly functional fruit: A review, *Food Research International* 44, 1733-1740 (2011).

Quispe-Mauricio A., Callacondo D., Rojas J., Zavala D., Posso M., Vaisberg A., Cytotoxic effect of *physalis peruviana* in cell culture of colorectal and prostate cancer and chronic myeloid leukemia, *Rev Gastroenterol Peru.*, 29 (3), 239-246 (2009).

Ramadan M. F., Bioactive phytochemicals, nutritional value, and functional properties of cape gooseberry (*Physalis peruviana*): An overview, *Food Research International*, 44, 1830-1836 (2011).

Ramaiah S. K., A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters Review Article, *Food and Chemical Toxicology*, 45, 9, 1551-1557 (2007).

Rasekh H.R., Nazari P., Kamli-Nejad M., Hosseinzadeh L., Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats, *J. Ethnopharmacol.*, 116 (1), 21-26 (2008).

Reifferscheid G., Heil J., Validation of the SOS/umu test using test results of 486 chemicals and comparison with the Ames test and carcinogenicity data, *Mutation research*, 369, 129-145, 1996.

Rodrigues E., Rockenbach I. I., Cataneo C., Gonzaga L. V., Chaves E. S., Fett R., Minerals and essential fatty acids of the exotic fruit *Physalis peruviana* L., *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, Campinas, 29 (3), 642-645 (2009).

Saygı Ş., Deneysel Toksikolojide Toksisite Testleri ve Test Sonuçlarının Önemi, *Gülhane Tıp Dergisi*, 45 (3), 291 – 298 (2003).

Seçmen Ö., Leblebici E., Yurdumuzun Zehirli Bitkileri, Ege Üni. Fen Fak. Kitaplar Serisi No.108, İzmir, 1987.

Sharafi P., Emre S., Biyobelirteçler ve lizozomal depo hastalıkları, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 41, 142-146 (2010).

Shin I.S., Yu Y.B., Seo C.S., Ha H.K., Lee M.Y., Huang D.S., Kim J.H., Shin H.K., Subchronic toxicity of Sipjeondaebo-tang (SDT) in Sprague-Dawley rats, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 59 (3), 375-384 (2011).

Shirwaiker A., Verma R., Lobo R., Shirwaiker A., Phytotherapy-Safety aspects, *Natural Product Radiance*, 8 (1), 55-63 (2009).

Smit M. J., Beekhuls H., Duursma A. M., Bouma J. M. W., Gruber M., Catabolism of Circulating Enzymes: Plasma Clearance, Endocytosis and Breakdown of Lactate Dehydrogenase in Rabbits, *Clin. Chem.* 34,12, 2475-2480 (1988).

Şekeroğlu Z. A., Şekeroğlu V., Genotoksisite Testleri, *Tubav Bilim Dergisi*, 4 (3), 221-229 (2011).

Teuscher E., Medicinal spices : a handbook of culinary herbs, spices, spice mixtures and their essential oils, *Medpharm*, Stuttgart, 22, 2003.

Tonomura Y., Tsuchiya N., Torii M., Uehara T., Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats, *Toxicology*, 273, 53–59 (2010).

Undhad V. V., Fefar D. T., Jivani B. M., Gupta H., Ghodasara D. J., Joshi B. P., Prajapati K. S., Cardiac troponin: an emerging cardiac biomarker in animal health, *Vet. World*, 5(8), 508-511 (2012).

Valdenegro M., Henriquez C., Lutz M., Almonacid S., Simpson R., Drum Dried, Lyophilized Dried and Traditional Drying of Goldenberry (*Physalis peruviana* L.): Effects in Nutritional and Healthy Quality, International Conference on Food Innovation (P. Fito, F. Toldra), Food Innova, Valencia, 25-29 October, P-189 (2010).

Vandenberghe J., Hepatotoxicology: mechanisms of liver toxicity and methodological aspects, R. J. M. Niesink, J. D. Vries, M. A. Hollinger, *Toxicology: Principles and Applications*, CRC-Press, Oslo, 718-720 (1995).

Vanherweghem J.L., Depierreux M., Tielemans C., Abramowicz D., Dratwa M., Jadoul M., Richard C., Vandervelde D., Verbeelen D., Vanhaelen-Fastre R.,

Vanhaelen M., Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs, *Lancet.*, 341, 387-391, (1993).

Walker D. B., Serum Chemical Biomarkers of Cardiac Injury for Nonclinical Safety Testing, *Toxicologic Pathology*, 34, 94-104 (2006).

Warnes CA., Sex differences in congenital heart disease: Should a woman be more like a man?, *Circulation*, 118(1), 3-5, (2008).

Washington I. M., Hoosier G. V., Chapter 3 – Clinical Biochemistry and Hematology, *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*, Academic Press, Seattle, 57-116, 2012.

Wink M., Wyk B. E. V., *Mind-altering & Poisonous Plants of the World*, Briza Publications, 12-25 (2008).

Wu S. J., Ng L. T., Chen C. H., Lin D. L., Wang S. S., Lin C. C., Antihepatoma activity of *Physalis angulata* and *P. Peruviana* extracts and their effects on apoptosis in human Hep G2 cells, *Life Sciences*, 74, 2061-2073 (2004).

Wu S. J., Ng L. T., Huang Y. M., Lin D. L., Wang S. S., Huang S. N., Lin C. C., Antioxidant Activities of *Physalis peruviana*, *Biol. Pharm. Bull.*, 28 (6), 963-966 (2005).

Wu S. J., Ng L.T., Lin D. L., Huang S. N., Wang S. S., Lin C. C., *Physalis peruviana* extract induces apoptosis in human Hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway, *Cancer Letters*, 215, 199-208 (2004).

Yen C. Y., Chiu C. C., Chang F. R., Chen J.Y.F., Hwang C. C., Hseu Y. C., Yang H. L., Lee A. Y. L., Tsai M. T., Guo Z. L., Cheng Y. S., Liu Y. C., Lan Y. H., Chang Y. C., Ko Y. C., Chang H. W., 4 β -Hidroxywithanolide E from *Physalis peruviana* (golden berry) inhibits growth of human lung cancer cells through DNA damage, apoptosis and G2/M arrest, *BMC Cancer*, 10 (46), 1471-2407 (2010).

Zoltani C.S., *Cardiovascular toxicity, Veterinary Toxicology (Second Edition)*, Academic Press, USA, 235-245, 2012.

http-1 Sekonder Metabolitler ve Etkileri, <http://www.genbilim.com/content/view/3904/75/> (24.11.2011).

http-2 The most poisonous plants to humans, <http://www.helium.com/items/1183697-poison-plants-poison-flowers> (31.10.2011).

http-3 Turkish Plants Data Service (TÜBİVES), <http://turkherb.ibu.edu.tr/> (09.11.2011).

http-4 “Altın Çilek”e büyük ilgi!, <http://www.aksaglik.com/altin-cileke-buyuk-ilgi-2.html> (31.12.2012).

http-5 *Physalis* spp., www.ces.ncsu.edu/depts/hort/consumer/poison/Physasp.htm (27.10.2011).

http-6 Chapter 5: Acute Toxicity, <http://www.ilo.org/legacy/english/protection/safework/ghs/ghsfinal/ghsc05.pdf> (03.01.2013).

http-7 What is a LD50 and LC50?, <http://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html> (10.01.2013).

http-8 Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method, http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECD_GL423.pdf (29.11.2012).

http-9 Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents, <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9740801e.pdf?expires=1359710638&id=id&accname=guest&checksum=9B581345A3D3136283334A45E35AC5B6> (30.12.2012).

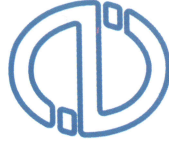
http-10 OECD Guidance Document For the Performance of Chronic Toxicity Toxicity and Carcinogenicity Studies Supporting TG 451, 452 ve 453, <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/41829966.pdf> (30.12.2012).

http-11 Use of Biomarkers in Predicting Health and Mortality, <http://www.prb.org/pdf08/TodaysResearchAging14.pdf> (30.12.2012).

http-12 Survey on Genotoxicity Test Methods for the Evaluation of Waste Water within Whole Effluent Assessment, http://www.ospar.org/documents/dbase/publications/p00156_genotoxicity%20test%20methods%20for%20the%20evaluation%20of%20waste%20water.pdf (31.01.2013).

http-13 What is high platelets?, <http://www.localhealth.com/article/high-platelets> (13.02.2013).

http-14 What Causes Thrombocythemia and Thrombocytosis?, http://www.nhlbi.nih.gov/health//dci/Diseases/thrm/thrm_causes.html (13.02.2013).



ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

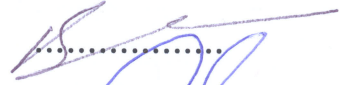
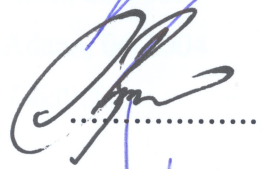
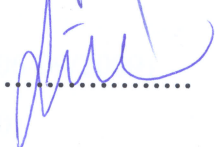
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***PHYSALIS PERUVIANA* L. MEYVESİNİN
(ALTIN ÇİLEK) AKUT VE
SUBKRONİK TOKSİK ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Başak Özlem Perk
Yüksek Lisans Tezi

Jüri ve Enstitü Onayı

Başak Özlem PERK'in *Physalis peruviana* L. Meyvesinin (Altın Çilek) Akut ve Subkronik Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi başlıklı, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 23.01.2013 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye	Prof. Dr. Benay Can EKE Ankara Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Başar SIRMAGÜL Eskişehir Osmangazi Üni.	
Üye	Doç. Dr. Bülent ERGUN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yard. Doç. Dr. Nurcan TÜRKMEN Anadolu Üniversitesi	
Üye (Tez Danışmanı)	Yard. Doç. Dr. Sinem ILGIN Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
16.01.2013... tarih ve ...3/1..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof. Dr. Aydın DOĞAN





10/10/2020 10:10:10