

BÖLÜM A: TOKSİSİTE ÇALIŞMALARI

6. A Akut Toksikite çalışmaları

Mortalite- 2000 mg/kg vücut ağırlığı dozları nda hiçbir grupta mortalite gözlenmedi.

Tablo 6.1 : Akut Toksikite Çalışmaları Sırası nda Vücut Ağırlığı Değişiklikleri

Grup	Vücut ağırlığı (gm)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Kontrol	213 ± 3,88	232 ± 2,54
Hümik asit	210 ± 2,54	235 ± 2,64
Fulvik asit	214 ± 1,68	236 ± 2,67
Zeolit	208 ± 1,32	232 ± 2,54

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilmiştir.

Sağlık parametreleri ve Vücut ağırlığı analizi

Hayvanlara ağızdan ilaç verildi ve vücut ağırlıkları ndaki değişiklikler kaydedildi.

Vücut ağırlığı kontrole benzer şekilde artar, ancak değişiklikler önemsizdi;

uygulanan ilacın hayvanın normal büyümesini etkilemediğini gösterir.

Hümik asit , Fulvic'in toksisitesini belirlemek için farklı sağlık parametreleri gözlemlendi

Asit ve Zeolit. Kürk, Deri, mukoza zarı , gözler, tükürük salgısı , davranış biçimi, uyku

hem tedavi edilen hayvanlar hem de kontrol hayvanları normal olarak gözlemlendi. Tüm hayvanların sergisi normal

yaşayan ve hiçbir hayvanda uyuşukluk görülmedi, titreme, ishal ve koma oluşmadı .

TabloT 6.2: Akut Dönemde Humik Asit, Fulvik ve Zeolit uygulaması nı n Etkisi

Toksosite Çalı şmaları

gözlemler	30 dk			4 saat			24 saat			48 saat			1 hafta			2 hafta				
	C	HA	FA	Z	HA	FA	Z	HA	FA	Z	HA	FA	Z	HA	FA	Z	HA	FA	Z	
Deri ve Kürk	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN
Gözler	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN
mukus zar	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN
Tükürük	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN
Letarji	Si	fi	r	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Uyumak	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN	NNNN
İle	Si	fi	r	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
konvülsiyon	Si	fi	r	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
titreme	Si	fi	r	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
İshal	Si	fi	r	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Ölüm oranı	Si	fi	r	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

C = Kontrol; HA- Hümik asit, FA -Fulvik Asit , Z-Zeolit, N-normal

Hümik asit, Fulvik ve Zeolit, doğal olarak üretilen üç farklı maddedir. süreçler. Mevcut araştı rmada bu maddelerin etkisi incelenmiştir. Bu çalı şmada farklı kardiyak bölgelerde kardiyoprotektif potansiyellerini taramak için bir girişimde bulunulmuştur. Kardiyak strese neden olan komplikasyonlar.

6.1 İzoprenalinin Neden Olduğu Kardiyak Stres

İzoprenalin, enjekte edildiğinde kardiyak lezyon oluşturmaktan sorumlu bir maddedir. deri altı ndan. Bu lezyon, miyokard enfarktüsünün neden olduğu yaralanmaya çok benzer. Hümik asit, Fulvik asit, Zeolit'in kronik uygulamaları günlük olarak farklı dozlarda yapı ldı . Tüm hayvan grupları nı n vücut ağı rlı kları nda ve genel görünümünde değişiklik gözlemlendi. deneysel kurs aracı lı ğı yla. Çalı şmanı n tamamlanması ndan sonra, kardiyak biyobelirteç enzim seviyesi ve endojen antioksidan enzim seviyeleri, materyalde aç ı klanan yöntemlerle analiz edildi. Yukarı daki yöntemler. Sonuçlar ayrı ca histoloji ve hemodinamik değişiklikler

6.1.1 Humik asidin İzoprenalin kaynaklı kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.1.1.1 Humik asit ile tedavinin kalp ağrılılığı, vücut ağrılılığı,

SÇ/Siyah Beyaz oranı, ISO kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi ve genel görünüm.

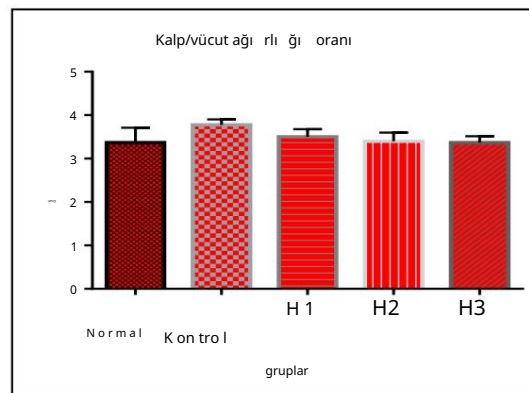
Tüm hayvanlar deney süresince hayatta kaldı, herhangi bir toksisite belirtisi göstermedi veya ölüm. Tablo No. 6.1.1.1 Humik asit ile tedavinin İzoprenalin üzerindeki etkisi -

ağrılılığı, vücut ağrılılığı, ölüm yüzdesi ve genel görünümde meydana gelen değişiklikler. Sıçanlar Humik asit 300mg/kg ve 200mg/kg ile ön işleme tabi tutulmuş önemli düşüşler sağlandı (P<0.05) kalp ağrılılığını vücut ağrılılığına oranı. HA 100mg/kg ürün ile tedavi edilen grup ise kalp ağrılılığını vücut ağrılılığına oranında anlamlı olmayan azalma. Tüm hayvanlar şu ana kadar hayatta kaldı: deney süresinin tamamlanması.

Tablo numarası 6.1.1.1 Humik asit ile tedavinin kalp ağrılılığı, vücut üzerindeki değişiklikler üzerindeki etkisi ağrılılık, HW/BW oranı, ISO kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi

Gruplar	Vücut ağrılılığı (GM)	kalp ağrılılığı (GM)	HW/BW oranı	Mortalite %
Normal	208±1,99	0,712±0,0255	3,37±0,14	0
Kontrol	215±0,428	0,808±0,00792	3,78±0,0512## 0	
Hümik asit 100mg/kg	225±3,97	0,753±0,0148	3,5±0,0844ns	0
Humik Asit 200mg/Kg	221±5,63	0,738±0,0197	3,398±0,0903* 0	
Hümik Asit 300mg/Kg	219±4,15	0,737±0,0143	3,36±0,0591*	0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.



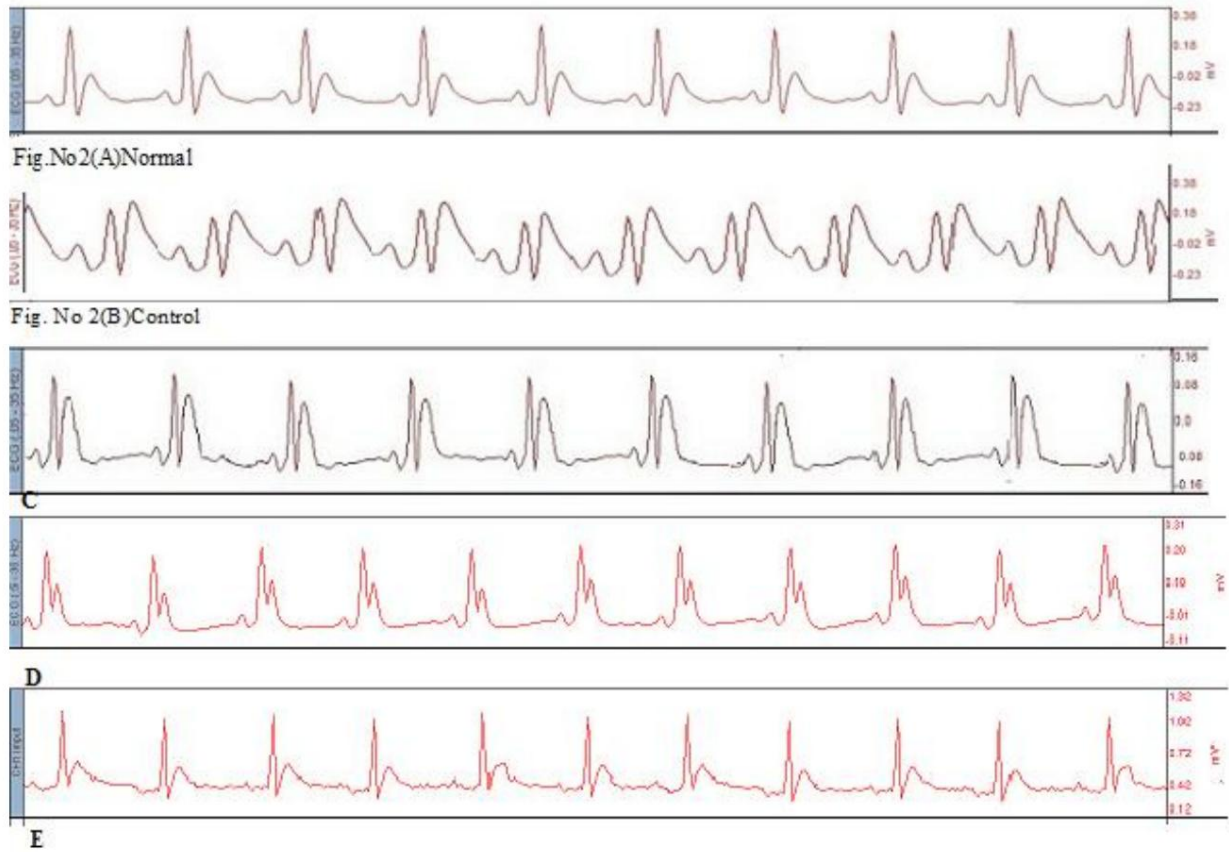
Şekil No. 6.1.1.1 HW/BW oranında izoprenaline bağlı değişiklikler üzerinde hümik asidin etkisi

“Hümik asit, fulvik asit ve zeolitin kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki kalbi koruyucu etkisi”

6.1.1.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Şekil No. 6.1.1.2 (Grafikler) ve 2 (EKG), hümik asitin

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. ISO kontrol grubu önemli gösterdi gruba göre ST voltajı nda, QT intervalinde artış ve QRS süresini kısalttı r normal. Hümik asit 300mg/kg tedavisi, ST voltajı nda önemli değişiklikler üretti, QT aralığı ve QRS segmenti. Şekil No. 2(E) de bu değişikliği 300 mg/kg hümik asit tedavisine bağlı sapmalar, bu da kardiyolojik olduğunu düşündürür koruyucu etkinlik Şekil no olması na rağmen. 2 (C) (Hümik asit 200mg/kg) ve 2 (D) (Hümik asit100mg/kg) tedaviye bağlı ST elevasyonunda hafif değişiklikleri gösterir, ancak değerler Tistatistiksel olarak daha az anlamlıdır (p<0.05).



Şekil no. 6.1.1.2 : (A) Normal , (B) kontrolde (ISO)(C) EKG değişiklikleri HA 100mg/kg

D) HA 200mg/kg (E) HA 300mg/kg

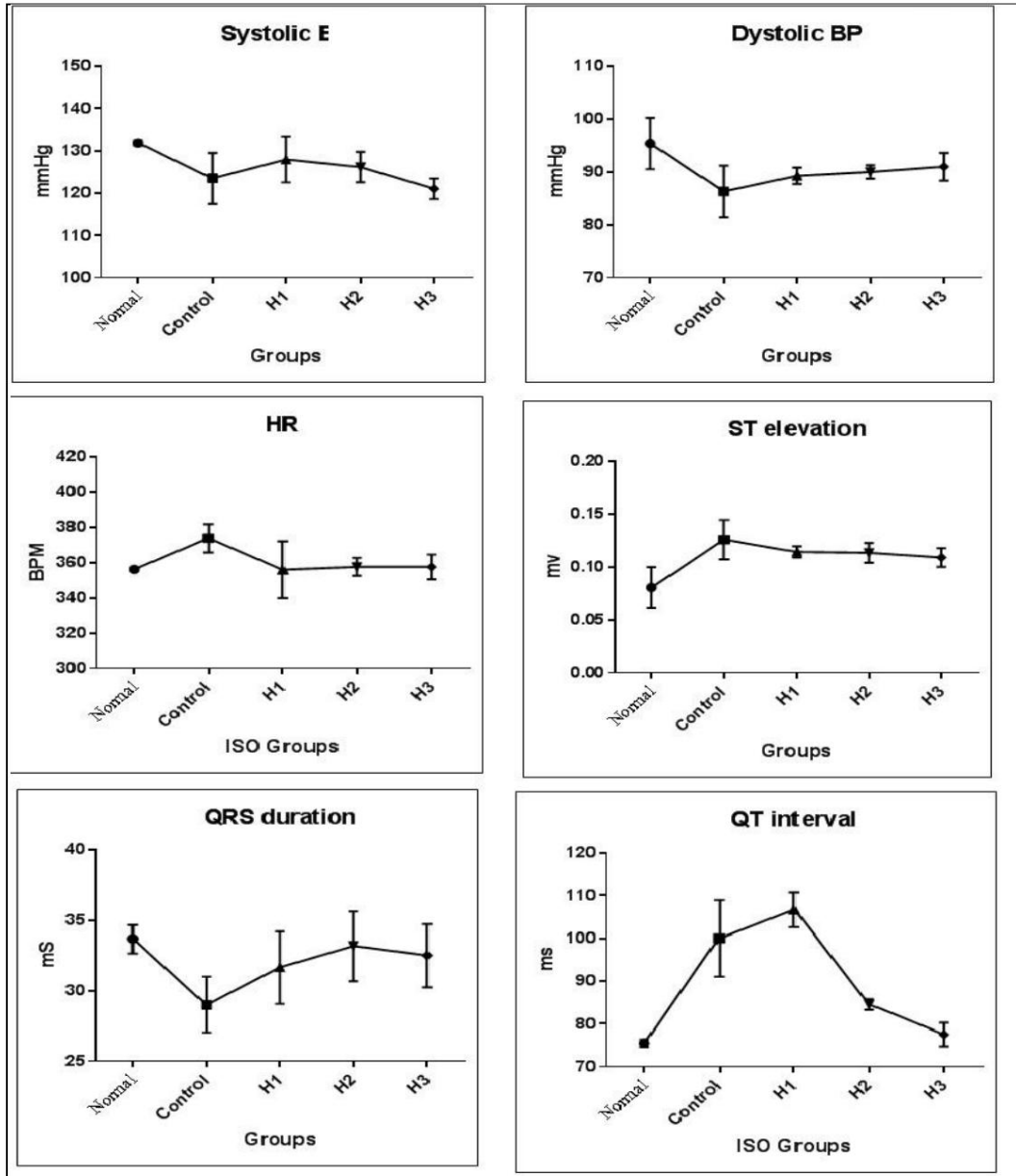
Tablo numarası 6.1.1.2 Hümik asidin izoprenaline bağlı Elektrokardiyografi üzerindeki etkisi
değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yükseklik (env)	QRS kompleksi(ms)	QT aralığı (ms)	sistolik kan basıncı	diyastolik kan basıncı	Kalp Oran
Normal	0,08078±0. 007879	33,7±0,422	75,5±0,3416 131,9±0.	2531	95,39±1,9 81	356±0,40 1
Kontrol	0,126±0,00 757####	29±0.816#	100±3.651## ##	123,5±2. 46##	86,33±1,9 94##	366±3,57 ##
Hümik asit(100mg/kg)	0,1144±0,0 0214ns	31,67±1,054 ns	106,7±1,667 ns	128±2,21 2ns	89,3±0,63 77ns	356±6,53 7*
Hümik asit(200mg/kg)	0,1135±0,0 03767ns	33,17±1,014 **	84,5±0,5*** *	126.2±1. 463ns	90,03±0,5 266ns	357,7±2,0 6*
Hümik asit(300mg/kg)	0,1091±0,0 03597ns	32,5±0,922* 77,5±1,118* ***		121.1±0. 985ns	91±1.065n s	357,7±2,8 6*

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.

ISO kontrol hayvanları, sistolik BP'de (p< 0.01) önemli azalma gösterdi ve diyastolik BP(p< 0.001) normal grupla karşılaştırıldı. Tablo no.6.1.1.2. Tedavi hümik asit 100mg/kg ve 200mg/kg 300mg/kg ile, seviyesinde önemli olmayan artışlar üretir. kontrol ile karşılaştırıldı. sistolik ve diyastolik BP.

Kalp hızı kontrol grubunda anlamlı olarak arttı (p< 0.01) (Tablo no.6.1.1.2) normal grubun aksine, hümik asit 100 mg/kg ile tedavi edilen grup önemli miktarda üretti. (p< 0.05) kalp hızı azalma,



Şekil No 6.1.1.3: Hümik asidin İzoprenalinin neden olduğu Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler üzerine etkisi

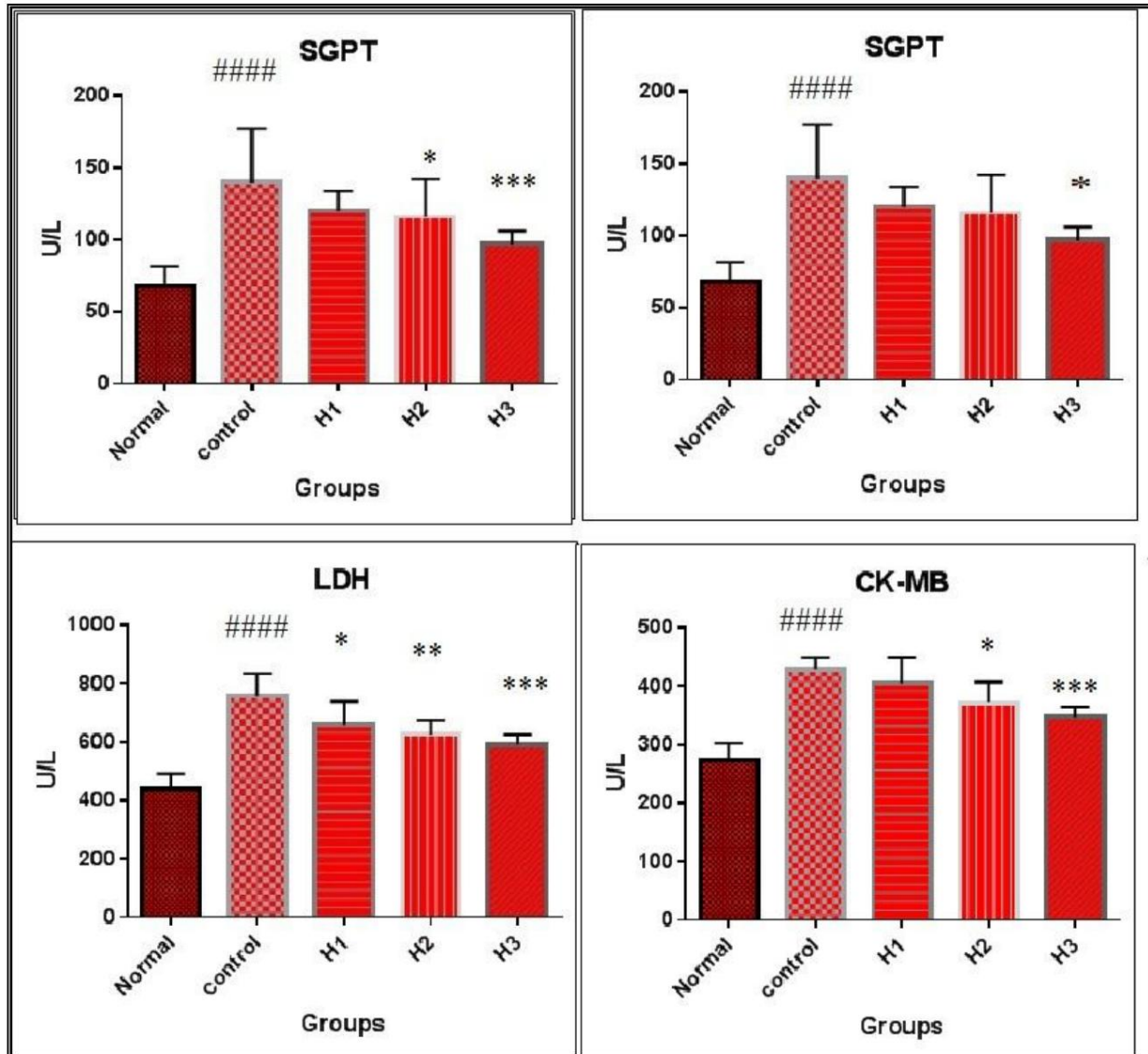
6.1.2.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 3, hümik asidin kardiyak belirteçler, ISO Kontrol hayvanları üzerindeki etkisini göstermektedir. Serum, SGOT, SGPT, LDH ve CK seviyelerinde anlamlı değişiklik ($p < 0.0001$) gösterdi Normal gruba karşı laştı rı lı dı ğı nda MB. Hümik asit 200 mg/kgP.O ve 300 ile tedavi mg/kgP.O, bu işaretleyici enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azaltı r. hümik asit 100 mg/Kg, kardiyak belirteçlerde önemli düzeyde azalma göstermedi, Grup günlük olarak 300 mg/kg aldı , seviyeleri önemli ölçüde azalttı , yani ($p < 0.0001$) CK-MB için istatistiksel olarak ve SGOT ve ($P < 0.05$) SGPT için LDH ve $P < 0.01$. Sadece 2 altı kişiden biri kan örneğinde troponin varlığı nı göstermiştir.

Tablo numarası 6.1.1.3 Hümik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOT U/L	SGPT U/L	LDHU/L	CK-MBU/L	Troponin	oran
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	438±21,7	273±12,1		0/6
Kontrol	178±14####	140±15,2####	757±31,3####	428±8,17####		6/6
Hümik asit 100mg/kg	160±7,89ns	120±5,53ns	659±32,5*	405±17.6ns		2/6
Hümik asit 200mg/Kg	143±4,17*	116±10,8ns	625±19,5**	372,2±14,36*		2/6
Hümik asit 300mg/Kg	107±4,7****	97±3,74*	591±14,2***	347,3±7,111***	2/6	

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştır ma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştır ır ı ldi ği nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştır ır ı ldi ği nda



Şekil no. 6.1.1.4 Hümik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

6.1.1.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

İzoprenalin nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış oldu önemli ($p<0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda uygulama Malondialdehit seviyeleri (MDA). Hümkik asit 300mg/kg,200 mg/kg,100 ile tedavi edilen gruplar mg/kg bu yüksek MDA düzeyini önemli ölçüde azalttı ($p<0.0001$).

Glutasyon Redüktaz.

Glutasyon seviyeleri, ISO ile tedavi edilen kontrol grubunda önemli ölçüde azaldı ($P<0.0001$) normal grupla karşılaştırıldı. Ancak hümkik asit ile tedavi 300 mg/kg, 200 mg/kg, anlamlı olarak (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$) bu seviyeleri artırdı (Tablo. No. 6.1.1.5)

Süperoksit Dismutaz.

ISO tedavisinde süperoksit dismutaz seviyesinde önemli azalma ($p<0.0001$). Süperoksit Dismutaz seviyelerinde anlamlı olmayan artış gruplarda bulundu. 100mg/kg, 200 mg/kg ve hümkik asit 300mg/kg olan grup ise karşılaştırıldı. SOD düzeyinde anlamlı artış (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.0001$) kontrol. (Tablo. No. 6.1.1.5)

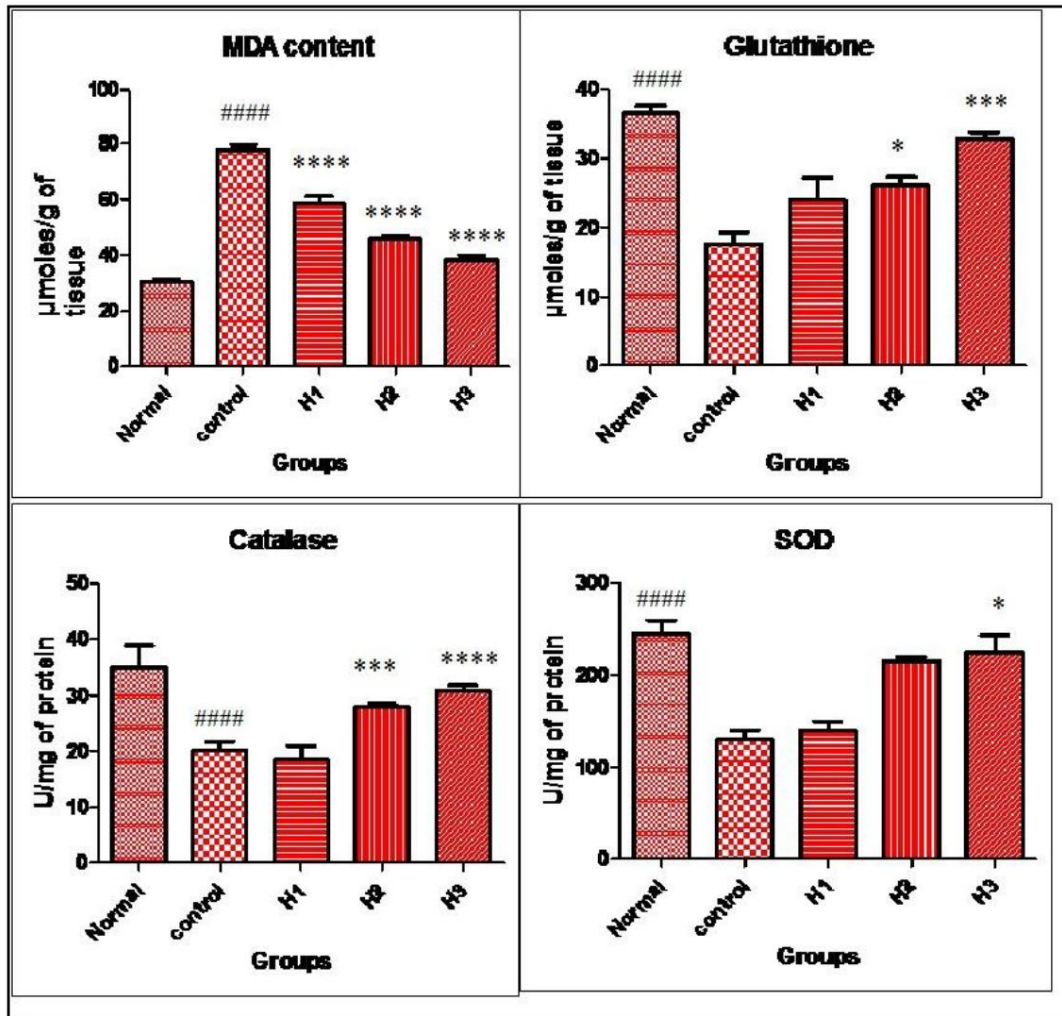
katalaz

kontrol grubu tarafından gösterilen katalaz düzeyinde anlamlı azalma ($p<0.001$), ISO tedavisi nedeniyle. Bununla birlikte, hümkik asit 300mg/kg ile tedavi önemli ölçüde iyileşir ($p<0.05$) 200 mg/kg ve 100 mg/kg uygulanan gruplarda enzim seviyesi katalaz seviyesinde anlamlı olmayan artış.

Tablo numarası 6.1.1.4 – Hümkik asidin izoprenaline bağlı doku lipid peroksidasyonu ve antioksidan belirteçler üzerindeki etkisi.

Gruplar	Malondialdehit (μ Mol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	Süperoksit dismutaz (birim / mg protein)	Katalaz (birim /mg protein)
Normal	30,3±1,22	36,5±1,02	245±14,2	34,9±4,08
Kontrol	77,9±1,7####	17,7±1,59####	130±10,6####	20,1±1,67###
Hümkik asit 100mg/kg	58,38±2,55****	24,01±3,203ns	139,5±9,939ns	18,44±2,521ns
Hümkik asit 200mg/Kg	45,87±0,8118**** 26,06±1,217*		215,1±4,689*** 27,92±0,5949 ns	
Hümkik asit 300mg/Kg	38,03±1,722***** 32,86±0,87***	224,4±18,63****	30,83±0,9952*	

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardırdan Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir. * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No 6.1.1.5 - İzoprenalin kaynaklı doku lipidinde hümik asidin etkisi peroksidasyon ve antioksidan belirteçler.

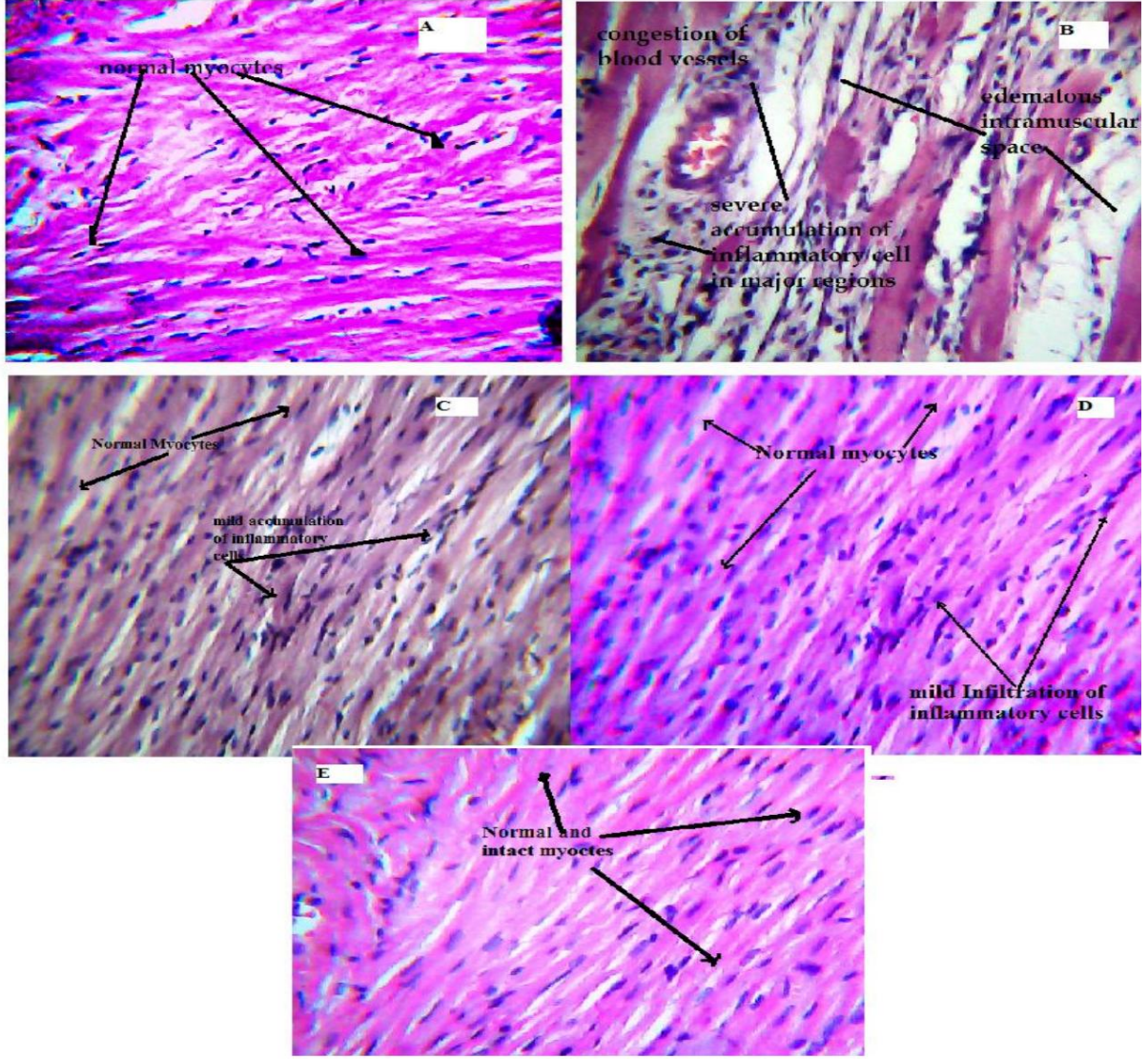
6.1.1.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.1.1.6 Histolojik bulguları normal, kontrol ve tedavi edilmiş olarak gösteren gruplar.

Normal hayvanın kalbinin histolojisi, enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunun olmadığı nı gösterdi, ve miyositoliz, İzoprenalin tedavisi nedeniyle kontrol hayvanları nda hücresel Bölgelerin çoğunda nekroza bağlı miyositolizin yanı sıra enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ve belli bir seviyede kontrol lamı nda hiyalin değişikliği, hiperemi de fark ettik.

100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup daha az olay gösterdi

Görsel olarak gözlemlendiğinde inflamatuvar değişiklikler ve nekroz. Hümik asit 300mg/kg vardı r çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve enflamatuar hücre infiltrasyonunu azalttı izoprenaline maruz kalsa bile yapı korunur.



Şekil No 6.1.1.6 – Hümik asidin İzoprenalin kaynaklı Histolojik değişikliklere etkisi

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, orijinal 100X büyütme. Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Figür hayır (B) ISO kontrollü kalp kası yapısını gösterir, (m) miyositoliz, hyalin değişimi, nekroz, Şekil no. (C) Humik ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir. asit 100mg/kg, (D) 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir.

6.1.2 Fulvik asidin izoprenaline bağlı kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.1.2.1 Fülvik asit tedavisinin kalp ağrılılığı, vücut ağrılılığı,

SÇ/Siyah Beyaz oranı, ISO kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi ve genel görünüm.

Tüm hayvanlar, deney süresi boyunca hayatta kaldı, toksisite veya ölüm belirtileri göstermedi.

Başlangıç zaman noktasında veya başlangıç noktasında gözlenen vücut ağrılıkları arasında anlamlı bir fark yok gruplar arasında deney süresinin sonu. (Tablo No. 6.1.2.1). Kalp bedene iken

kontrolün ağrılılık oranı normale göre önemli ölçüde farklılık gösterir ($P<0.01$). ön işlem görmüş

fulvik asit 300mg/kg & 200mg/kg olan sıçanlar kalpte önemli düşüş ($P<0.05$) üretti

ağrılılık vücut ağrılılığı oranı. FA 100mg/kg ile tedavi edilen grup ise ürün

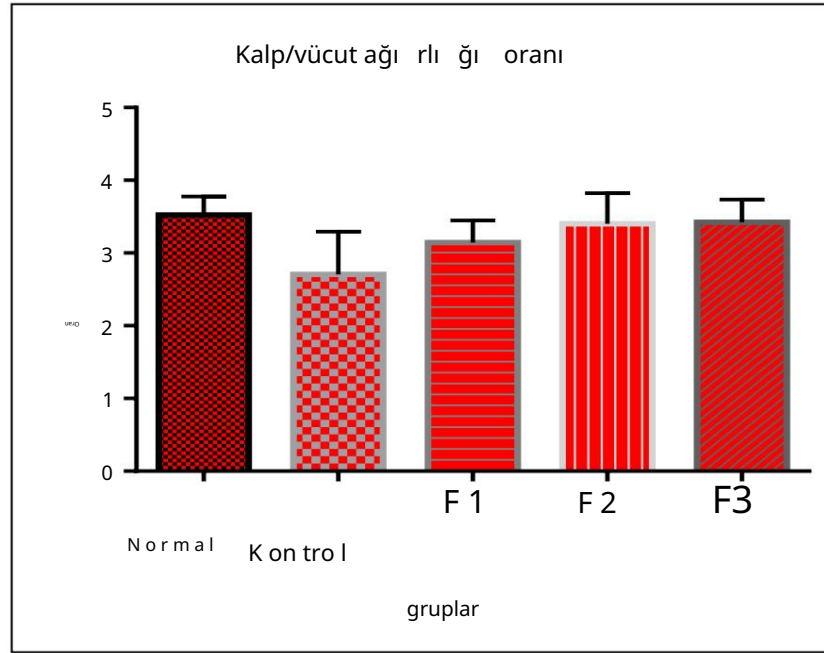
kalp ağrılılığını vücut ağrılılığına oranında anlamlı olmayan azalma. Tüm hayvanlar şu ana kadar hayatta kaldı :

deney süresinin tamamlanması.

Tablo No. 6.1.2.1 Fülvik asidin kalp ağrılılığı, vücut ağrılılığı, HW/BW'deki değişiklikler üzerindeki etkisi oran, ISO kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi

Gruplar	Vücut ağrılılığı (GM)	kalp ağrılılığı (GM)	HW/BW oranı	Mortalite %
Normal	208±1,95	0,712±0,0255	3,31±0,14	0
Kontrol	215±0,428	0,808 ± 0,00792	3,78±0,0512**	0
fulvik asit(100mg/kg)	225±3,97	0,753 ± 0,0148	3,35±0,0844ns	0
fulvik asit(200mg/kg)	221±5,63	0,738±0,0197	3,34±0,0903*	0
fulvik asit(300mg/kg)	219±4,13	0,737 ± 0,0143	3,37±0,059*	0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı



Şekil No. 6.1.2.1 Fulvik asidin BW oranı nda İzoprenalinin neden olduğu T değişiklikleri üzerindeki etkisi

6.1.2.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Şekil No. 6.1.2.2/3 (Grafikler) ve (EKG) ve Tablo no. 6.1.2.2 fulvik etkisini gösterir

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler üzerine asit. ISO kontrol grubu gösterdi

kı yasla ST voltajı nda, QT aralığı nda anlamlı artış ve QRS süresini kısalttı.

normal. Fulvik asit 300 mg/Kg ile tedavi, ST'de önemli değişiklikler üretti

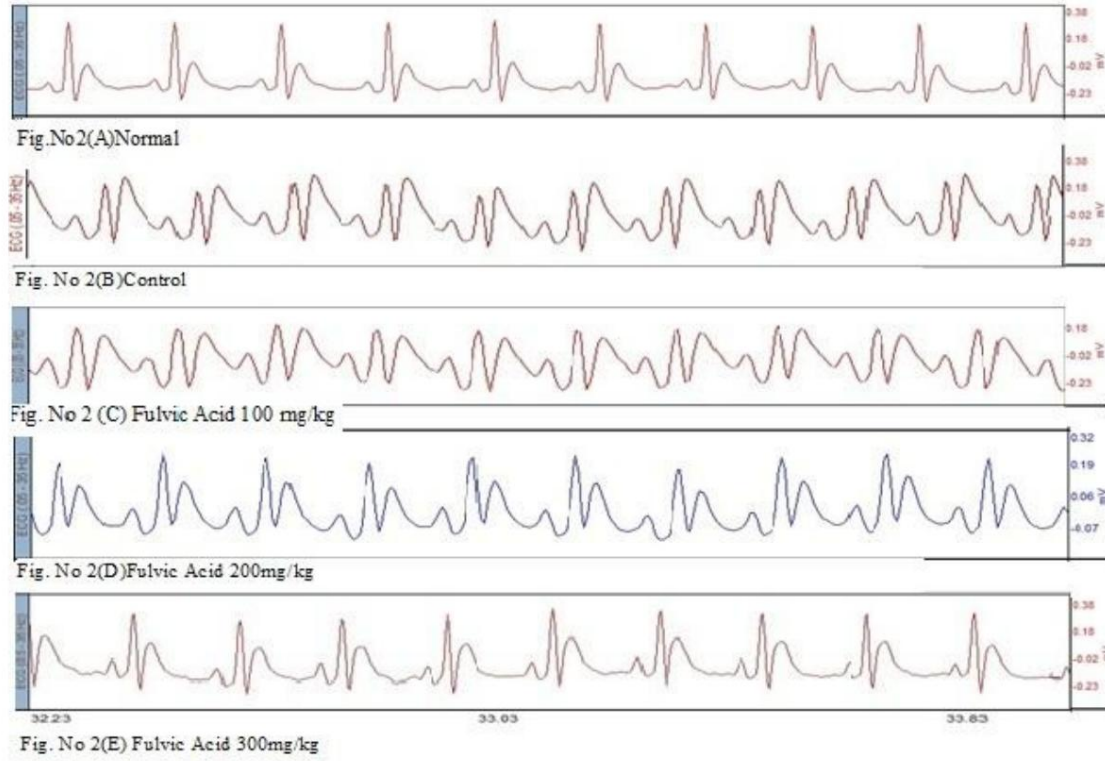
voltaj, QT aralığı ve QRS segmenti. Şekil No. 2(E) de bu değişikliği

fulvik asit 300 mg/kg ile tedaviye bağlı sapmalar, bu da kardiyolojik olduğunu düşündürür

koruyucu etkinlik Şekil no olması na rağmen. 2 (C) (Fulvik asit 200mg/kg) ve 2(D) (Fulvik

asit 100mg/kg) tedaviye bağlı ST elevasyonunda hafif değişiklikleri gösterir, ancak değerler

istatistiksel olarak daha az anlamlı ($p < 0.05$).



Şekil-hayı r. 6.1.2.2: (A) Normal , (B) kontrolde (ISO)(C) EKG değişiklikleri FA 100mg/kg

D) FA 200mg/kg (E) FA 300mg/kg 300mg/kg

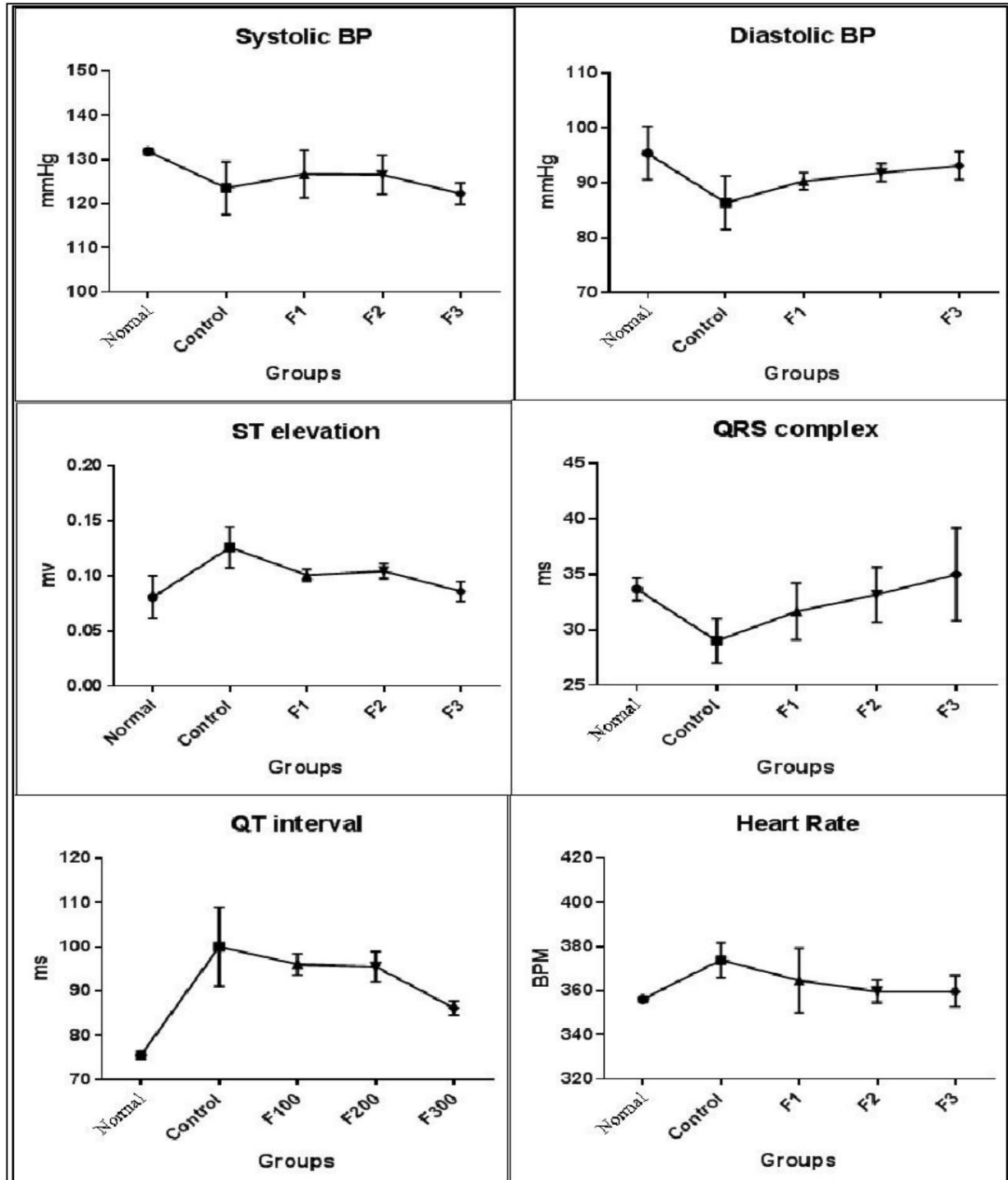
Tablo numarası 6.1.2.2 Fülvik asidin izoprenaline bağlı Elektrokardiyografi üzerindeki etkisi değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yükseklik (env)	QRS karmaşı k(ms)	QT aralı k(ms)	sistolik kan bası ncı	diyastolik kan bası ncı	Kalp Oran
Normal	0,0808±0,0 0788	33,7±0,422	75,5±0,342	132±0,25 3	95,4±1,98 356±0,40	1
Kontrol	0,126±0,00 757####	29±0.816#	100±3,65####	124±2,46 #	86.3 ±1.99##	366±3,57 ##
Fulvik asit (100 mg/kg)	0,101±0,02 2*	31,7±1,05ns 96±1ns	95,5±1,41ns	127±2,21 ns	90,3±0,63 3 sn	358±3,88 ns
Fulvik asit (200mg/kg)	0,104±0,00 278*	33,2±1,01*	95,5±1,41ns	127±1,81 ns	91,9±0,66 3*	357±0,66 7*
Fulvik asit (300mg/kg)	0,0858±0,0 037****	35±1,71**	86,2±0,654* ***	122±0,98 5**	93,1±1,05 **	356±2,86 *

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001 ,####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda

ISO kontrol grubu hayvanları , sistolik BP'de ($p < 0.01$) önemli azalma gösterdi ve diyastolik BP ($p < 0.001$) normal grupla karşı laştı rı ldı ğı nda. Tablo no.6.1.2.2. ile tedavi fulvik asit 300 mg/kg, önemli ölçüde ($p < 0.01$) sistolik BP ve diyastolik BP seviyesini yükseltir kontrol ile karşı laştı rı ldı ğı nda. Diğer grup 200 mg/kg PO ve 100 mg/kg P.O. da değerinde artışa neden oldu, ancak anlamlı olmayan sistolik ve diyastolik gösterdi. BP yüksekliği.

Kontrol grubunda kalp hı zı anlamlı olarak arttı ($p < 0.01$) (Tablo no.6.1.2.2) normal grubun aksine, fulvik asit 100 mg/kg ile tedavi edilen grup üretti 200mg/kg ve 300mg/kg grubu üretilirken kalp hı zı nda anlamlı olmayan azalma kalp hı zı nda anlamlı düşüş (sı rası yla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$).



Şekil No 6.1.2.3: Fulvik asidin İzoprenalinin neden olduğu Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkisi

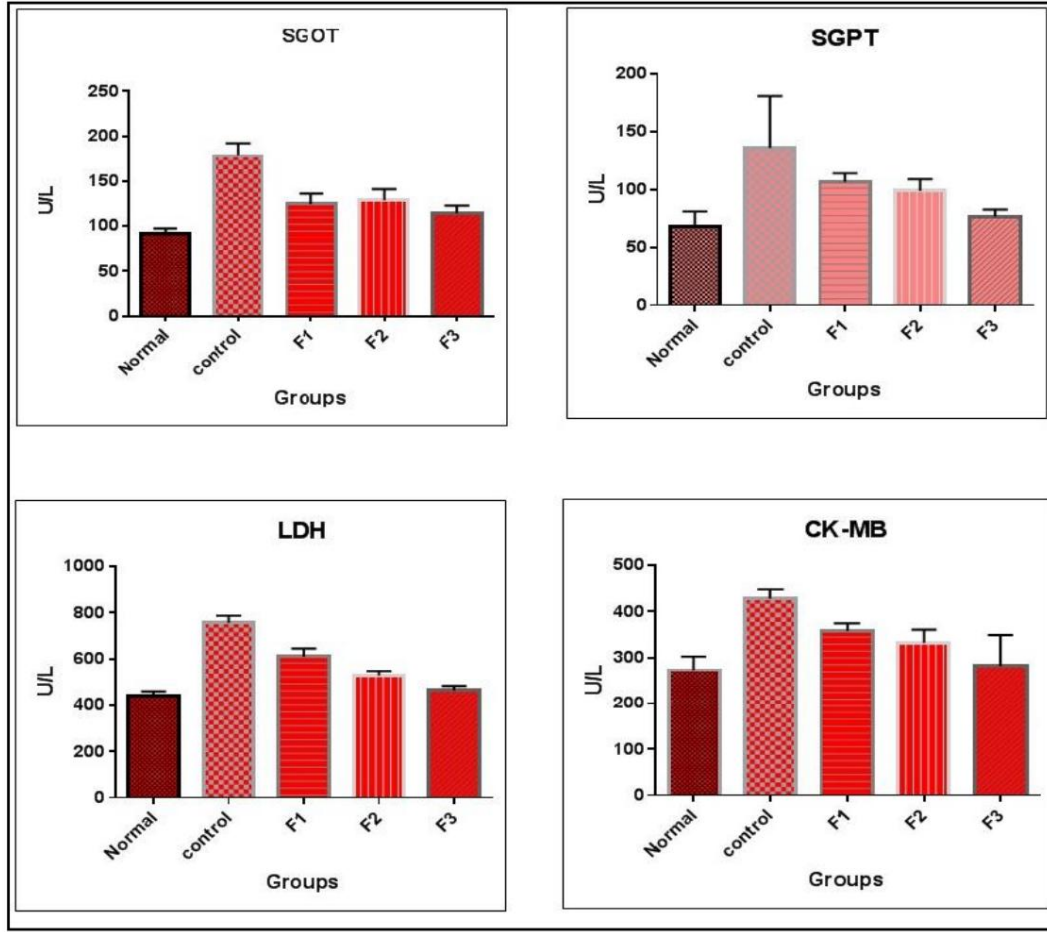
6.1.2.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 6.1.2.4 , fulvik asidin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini gösterir, ISO Kontrolü grubunda serum, SGOT, ve -CK-MB normal grupla karşılaştırıldı. Fulvik Asit 200mg/kg ile oral tedavi ve 300mg/kg, bu belirteç enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azalttı. Fulvik asit iken 100 mg/Kg da önemli ölçüde ($p<0.05$) kardiyak belirteçlerin seviyesini azalttı, ancak 200mg/kg ve 300mg/kg ile tedavi edilen fulvik Asitten nispeten daha az yoğun. Grup günlük olarak 300 mg/kg aldı, seviyeleri önemli ölçüde azalttı, yani ($p<0.0001$) CK-MB için istatistiksel olarak ve SGOT ve SGPT için LDH ve $P<0.01$.

Tablo numarası 6.1.2.3 Fulvik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOT U/L	SGPT U/L	LDH U/L	CK-MB U/L	Troponin oran
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	438±21,7	273±12,1	0/6
Kontrol	178±14####	140±15,2####	757±31,3####	428±8,17####	6/6
Fulvik asit 100mg/kg	124±12,8**	107±3,01*	609±36,3**	359±6,65*	2/6
Fulvik Asit 200mg/Kg	128±13,5*	98,8±4,16**	529±18,8****	332±11,8***	1/6
Fulvik Asit 300mg/Kg	114±8,1**	76,8±2,44****	466±16,9****	282±27,4****	0/6

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No 6.1.2.4 Fulvik asidin izoprenaline bağlı serum kardiyak üzerindeki etkisi
biyobelirteçler

6.1.2.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA) nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış olmuştur.

Anlamli ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda izoprenalinin uygulaması

Malondialdehit seviyelerinde (MDA). Fulvik asit 300mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi edilen gruplar,

100 mg/kg, bu yüksek MDA seviyesini önemli ölçüde azalttı ($p < 0.0001$).

Glutasyon Redüktaz. Glutasyon seviyelerinde önemli düşüş ($P < 0.0001$)

izoprenalinin kontrol grubu normal grupla karşılaştırıldı. İzoprenalinde gözlemlendi. Ancak tedavi

fulvik asit 300 mg/kg, 200 mg/kg ile önemli ölçüde (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$) geliştirir

bu seviyeler (Tablo no. 6.1.2.5)

Süperoksit Dismutaz. Süperoksit seviyesinde önemli azalma oldu ($p < 0.0001$)

ISO tedavisinde dismutaz. SOD düzeylerinde anlamlı olmayan artış bulundu.

100mg/kg ile tedavi edilen gruplar. 200 mg/kg ve fulvik asit 300 ile tedavi edilen grup ise

mg/kg olarak SOD düzeyinde anlamlı artış (sırasıyla $p<.001$, $p<0.0001$) göstermiştir.

kontrol ile karşılaştırıldı. (Tablo no. 6.1.2.5)

Kontrol grubunda katalaz düzeyinde anlamlı ($p<0.001$) düşüş, katalaz nedeniyle

ISO tedavisine. Ancak fulvik asit 300mg/kg ile tedavi önemli ölçüde iyileşir

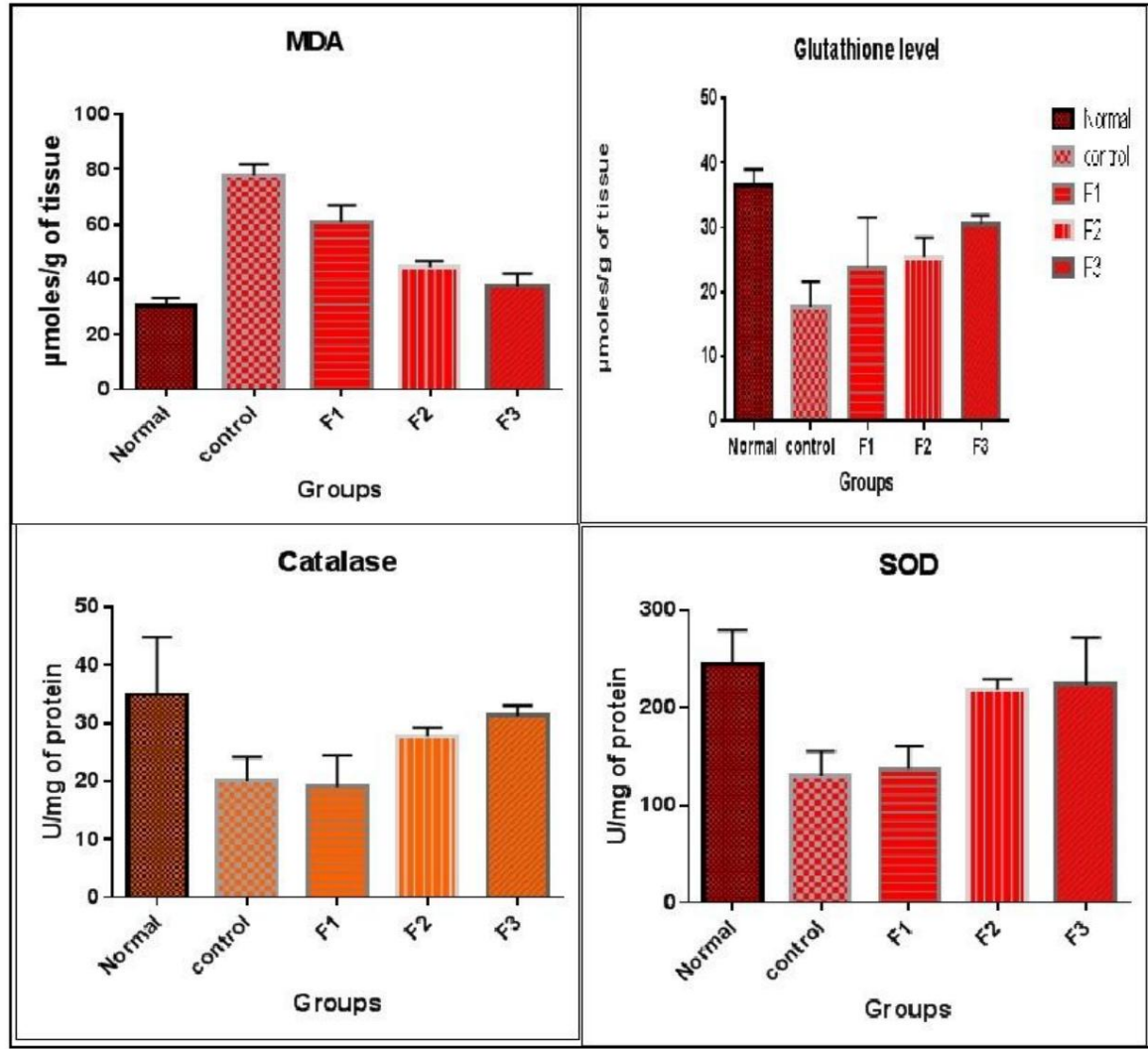
($p<0.01$) 200mg/kg & 100mg/kg ile tedavi edilen gruplarda enzim seviyesi

katalaz seviyesinde önemli bir artış.

Tablo numarası 6.1.2.4 – Fülvik asidin izoprenaline bağlı doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehid e (uMol MDA/g doku)	glutasyon (nMol/g doku)	süperoksit dismutaz (birim /mg protein) 245±14,2	Katalaz(birim s / mg protein)
Normal	30,3±1,22	36,5±1,02		34,9±4,08
Kontrol	77,9±1,7####	17,7±1,59####	130±10,6####	20,1±1,67####
Fulvik asit 100mg/kg	60,7±2,6****	23,7±1,2ns	137±9.64ns	19.1±2.19ns
Fulvik Asit 200mg/Kg	44,5±0,836****	25,4±1,26*	218±4,59***	27,7±0,615ns
Fulvik Asit 300mg/Kg	37,5±1,86****	30,4±0,584** *	224±19,7****	31,3±0,721**

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşılaştırıldı

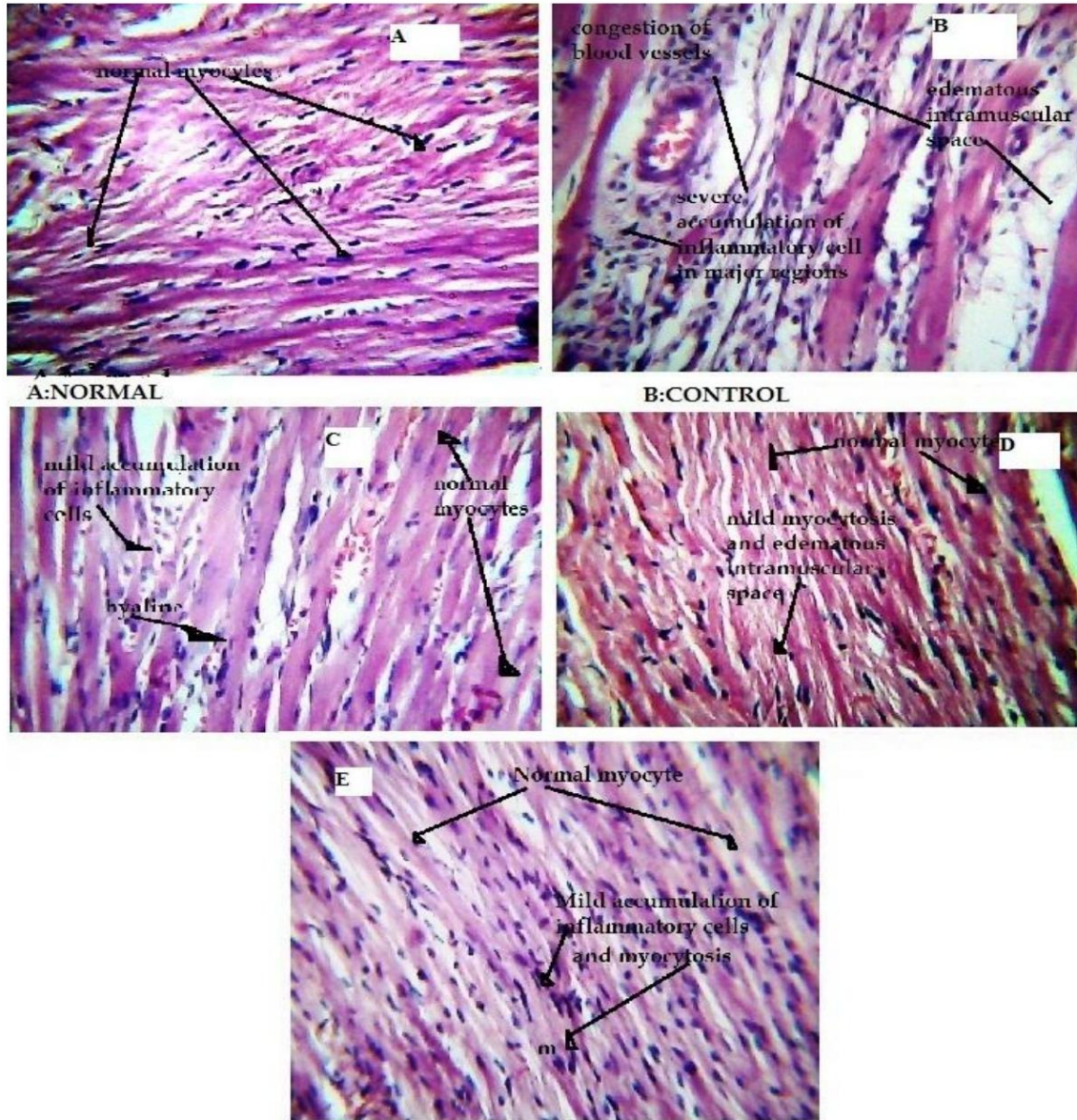


Şekil No 6.1.2.5 – Fülvik asidin izoprenaline bağlı doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

6.1.2.5. Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.1.2.6 Histolojik bulguları ve işlem görmüş. Normal hayvanın kalbinin histolojisi, inflamatuvar hücreler ve miyositoliz, İzoprenalin tedavisine bağlı kontrol hayvanları nekroza bağlı miyositolizin yanı sıra inflamatuvar değişikliğin hücresel infiltrasyonunu gösterdi çoğu bölgede ve belli bir düzeyde hiyalin değişikliği, hiperemi de fark ettik. kontrol kaydı rağı .

100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup daha az olay gösterdi Görsel olarak gözlemlendiğinde inflamatuvar değişiklikler ve nekroz. Fulvik asit 300mg/kg çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve enflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttı izoprenaline maruz kalsa bile yapı korunur.



Şekil No 6.1.2.6 - İzoprenalinin neden olduğu Histolojik değişiklikler üzerinde fulvik asidin etkisi. H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, orijinal 100X büyütme. Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no (B) ISO kontrollü kalp kası yapısını gösterir, (m) miyositoliz, hiyalin değişimi, nekroz, Şekil no. (C) Fulvik asit 100mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (D) 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kardiyak kas yapısını gösterir, (E) kardiyak gösterir 300 mg/kg ile tedavi edilen gruptaki kas yapısını

6.1.3 Zeolitin İzoprenalinin neden olduğu kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.1.3.1 Zeolit uygulaması nı n kalp ağı rlı ğı , vücut ağı rlı ğı , HW/BW değışiklikleri üzerindeki etkisi oran , genel görünüm ISO kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi.

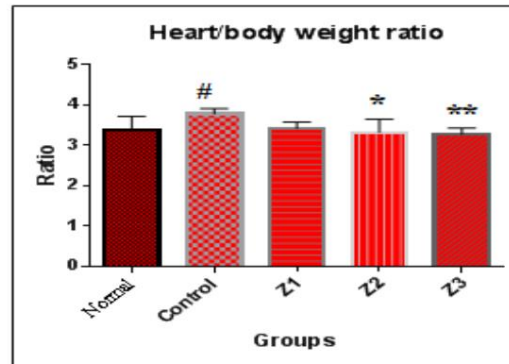
Deney süresince tüm hayvanlar hayatta kalı r, hayvanları n hiçbiri belirti göstermez. toksisite veya ölüm oranı . Vücut ağı rlı kları nda gözlemlenen önemli bir fark yok temel zaman noktası nda veya gruplar arası ndaki deney süresinin sonunda. (Tablo No.

6.1.3.1). Kontrolün kalp-vücut ağı rlı ğı oranı önemli ölçüde farklı lı k gösterirken ($P<0.01$) normale kı yasla. Zeolit 300mg/kg ve 200mg/kg ile ön işleme tabi tutulmuş, önemli miktarda üretilmiştir kalp ağı rlı ğı nı n vücut ağı rlı ğı na oranı nda azalma (sı rası yla $P<0.01$, $P<0.05$). Oysa grup Zeolit 100mg/kg ile tedavi edilen kalp ağı rlı ğı nda/vücut ağı rlı ğı nda anlamlı olmayan azalma sağlar oran. Tüm hayvanlar, deney süresinin sonuna kadar hayatta kaldı .

Tablo No. 6.1.3.1 Zeolitin kalp ağı rlı ğı , vücut ağı rlı ğı , HW/BW değışiklikleri üzerindeki etkisi oran , ISO kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi.

Gruplar	Vücut ağı rlı ğı (GM)	kalp ağı rlı ğı (GM)	HW/BW oranı	Mortalite %
Normal	208±1,95	0,712±0,0255	3,31±0,14	0
Kontrol	215±0,428 0,808 ± 0,00792	3,78±0,0512#		0
Zeolit (100mg/kg)	220±1,342	0,6281±0,126 3,41 ±0,0634ns		0
Zeolit (200mg/kg)	217,8±1,815 0,7234±0,03072		3,32±0,132*	0
Zeolit (300mg/kg)	216,7±1,256 0,7086±0,01016	3,27±0,0594**		0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı ldı ğı nda# $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal grupla karşı laştı rı ldı ğı nda



Şekil No. 6.1.3.1 Zeolitin HW/BW oranı nda izoprenaline bağı lı değışiklikler üzerindeki etkisi

6.1.3.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Şekil No. 6.1.3.2 (Grafikler) ve 2 (EKG) zeolitinin etkisini göstermektedir.

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. ISO kontrol grubu önemli gösterdi

gruba göre ST voltajı nda, QT intervalinde artış ve QRS süresini kısalttı r

normal. Zeolit 300mg/Kg ile tedavi, ST voltajı nda önemli bir değişiklik üretti,

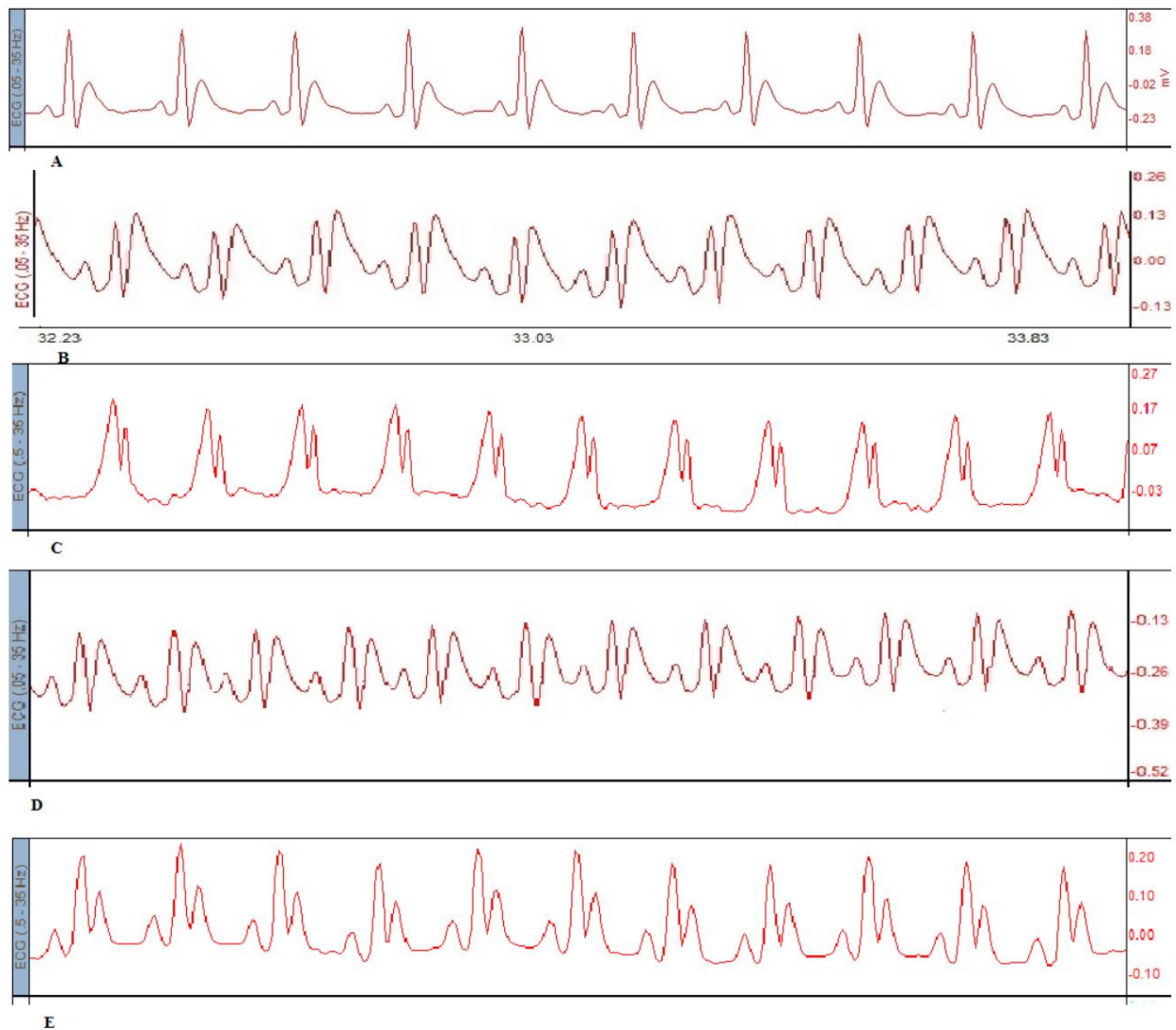
QT aralığı ve QRS segmenti. Şekil No. 2(E) de bu değişikliği

Zeolit 300 mg/kg ile tedaviye bağlı sapmalar, bu da kardiyoprotektör olduğunu düşündürür

etki. Şekil no olması na rağmen. 2 (C) (Zeolit 200mg/kg) ve 2(D) (Zeolit 100mg/kg)

tedaviye bağlı ST elevasyonunda hafif değişiklikleri gösterir, ancak değerler istatistiksel olarak daha düşüktür

-anlamli ($p < 0.05$).



Şekil no. 6.1.3.2 : (A) Normal , (B) kontrol (ISO) (C) Zeolitte EKG değişiklikleri

100mg/kg D) Zeolit 200mg/kg (E) Zeolit 300mg/kg

Tablo numarası 6.1.3.2 Zeolitin İzoprenalinin neden olduğu Elektrokardiyografik değişiklikler üzerindeki etkisi ve Hemodinamik değişiklikler

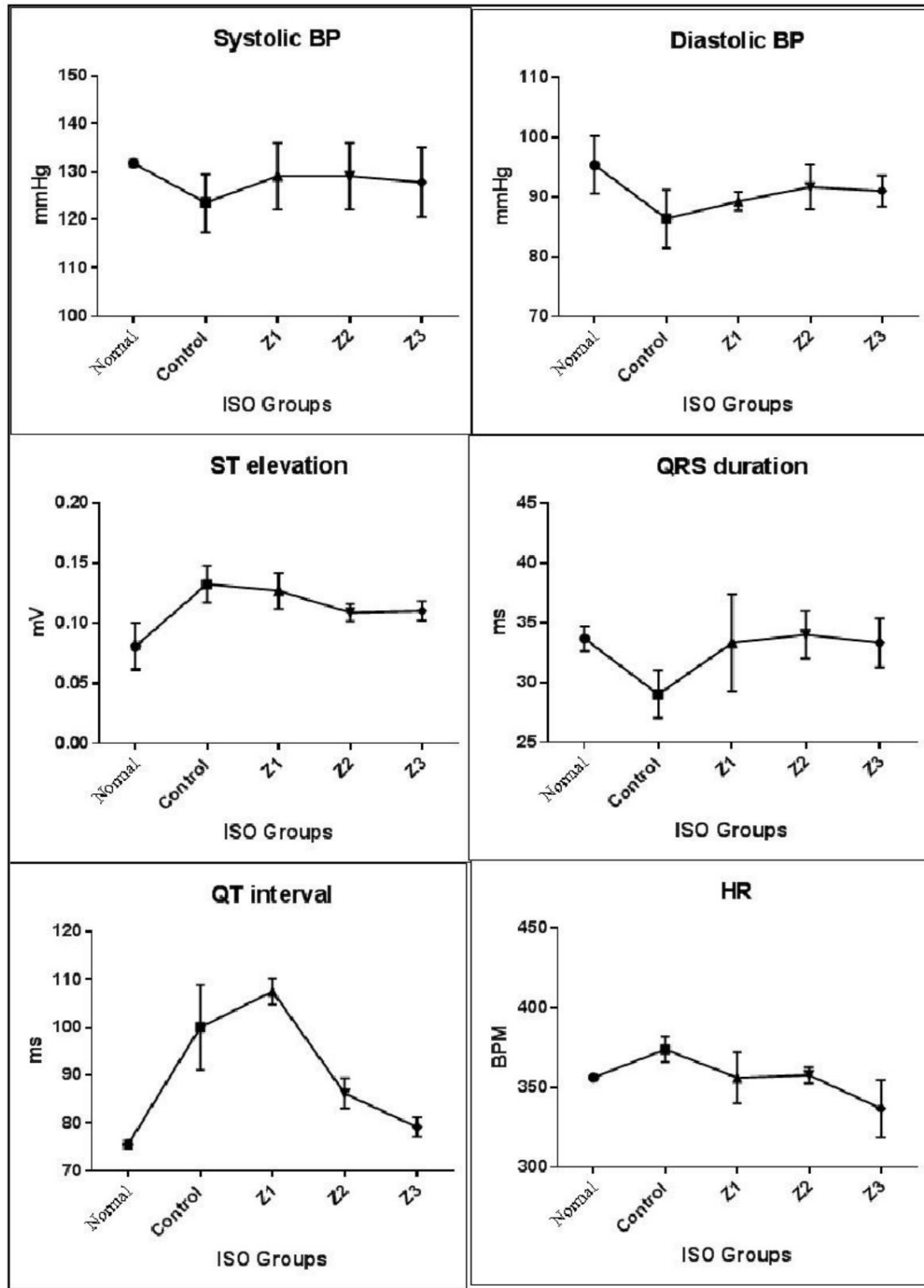
Gruplar	ST yükseklik (env)	QRS karmaşı k(ms)	QT aralı k(ms)	sistolik kan bası ncı	diyastolik kan bası ncı	Kalp Oran
Normal	0,08078±0. 007879	33,7±0,422	75,5±0,342	131,9±0. 2531	95,39±1,9 81	356±0,40 1
Kontrol	0,1326±0,0 0625####	29±0.816#	100±3,65####	123,5±2. 46	86,33±1,9 94	366±3,57 ##
Zeolit (100 mg/kg)	0,1269±0,0 06104ns	33,33±1,667 *	107,5±1,118 *	128±2,87 1ns	89,3±0,63 77ns	356±6,53 7ns
Zeolit (200mg/kg)	0,1089±0,0 02962*	34±0,8165* 86,17±1,302 ****	79,17±0,833 3****	126.2±2. 871ns	90,03±1,5 4ns	357,7±2,0 6ns
Zeolit (300mg/kg)	0,1103±0,0 03342*	33,33±0,843 3*	79,17±0,833 3****	121.1±3. 004ns	91±1.065n s	336,7±7,3 29****

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda

ISO kontrol grubu hayvanları , normal gruba kı yasla sistolik BP'de (p< 0.01) ve diyastolik BP'de (p < 0.001) önemli azalma gösterdi. Tablo no .6.1.3.2. Zeolit 300 mg/kgP.O ve 200 mg/kg PO ile tedavi, sistolik seviyeyi önemli ölçüde (p <0.01) yükseltir.

ve kontrol ile karşı laştı rı lı dı ğı nda diyastolik BP. Diğer grup ve 100 mg/kg ile tedavi edilirken değer artı şı na da neden olurlar ancak anlamlı olmayan sistolik ve diyastolik kan bası ncı gösterirler. yükseklik.

Kalp hı zı kontrol grubunda anlamlı olarak arttı (p< 0.01) (Tablo no.6.1.3.2) normal grubun aksine. Zeolit 100 mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen hayvanlardan üretilmemiştir. 300mg/kg grubu anlamlı düşüş sağlarken kalp hı zı nda anlamlı düşüş (p< sı rası yla 0.0001) kalp hı zı nda.



Şekil No 6.1.3.3: Zeolitin İzoprenaline Bağlı Elektrokardiyografik Değişiklikler ve Hemodinamik Değişiklikler Üzerine Etkisi

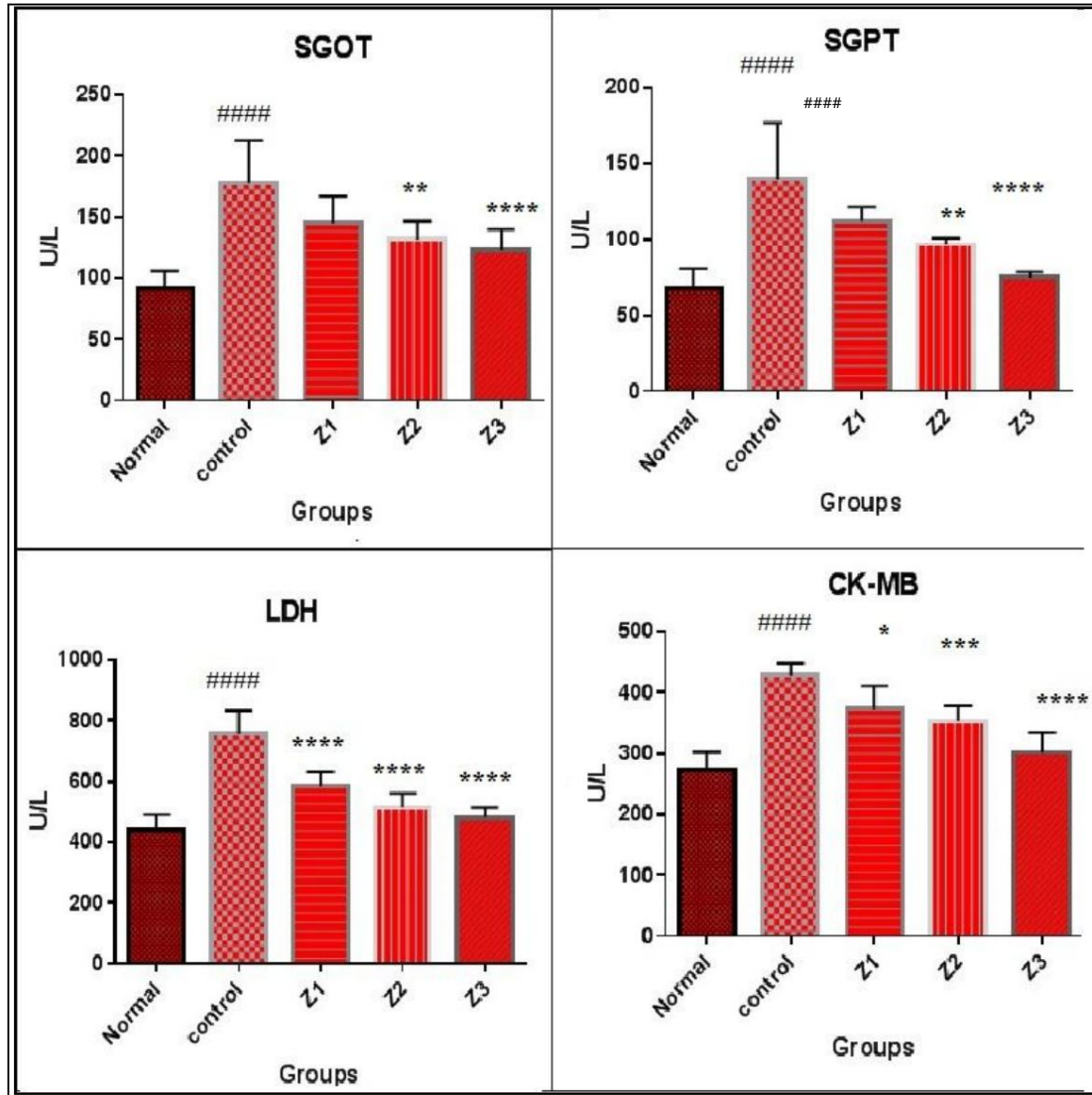
6.1.3.3 Zeolitin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Zeolit 200 mg/kgP.O ve 300 mg/kgP.O ile oral tedavi önemli ölçüde Bu işaretleyici enzimlerin yüksek seviyesini azalttı r. Zeolit 100 mg/KgP.O ayrı ca önemli ölçüde ($p<0.05$) kardiyak belirteçlerin seviyesini azalttı r, ancak nispeten daha az yoğun Zeolit 200mg/kg ve 300mg/kg ile tedavi edilen gruplardan daha fazla. Grup günde 300 mg/kg aldı . baz, seviyeleri önemli ölçüde azalttı , yani ($p<0.0001$) CK-MB için istatistiksel olarak ve SGOT ve SGPT için LDH ve $P<0.01$. Tüm hayvanlarda troponin varlığı bulundu izoprenalin aldı , zeolit ile tedavi önlendi

Tablo numarası 6.1.3.3 Zeolitin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOT U/L	SGPT U/L	LDH U/L	CK-MB U/L	Troponin	
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	438±21,7	273±12,1	0/6	
Kontrol(ISO) 178±14####	140±15,2####	757±31,3####	428±8,17###		6/6	
Zeolit 100 mg/kg	145±8.96 ns	112±3,77 sn	585±18,8***	374±15,3*	1/6	
Zeolit 200mg/Kg	132±6,21* *	96,7±1,69**	514±19****	353±10,1***	1/6	
Zeolit 300mg/Kg	123±6,78* **	74,9±1,57***	483±12,3***	302±13,1***	0/6	

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı. # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$



Şekil No 6.1.3.4 Zeolitin İzoprenalin kaynaklı serum kardiyak üzerine etkisi
biyobelirteçler

6.1.3.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA) -Kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış meydana geldi.

Anlamli ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda izoprenalin uygulaması

Malondialdehit seviyelerinde (MDA). Zeolit 300mg/kg, 200mg/kg ile tedavi edilen gruplar,

bu yüksek MDA düzeyini önemli ölçüde azalttı ($p < 0.0001$). önemli olmamakla birlikte

azalma zeolit 100 mg/kg ile gözlemlendi

Glutasyon Redüktaz.- Zeolit 300 mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi, önemli ölçüde

(sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.01$) kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İlgili istatistiksel olarak seviyeleri yükseltmektedir.

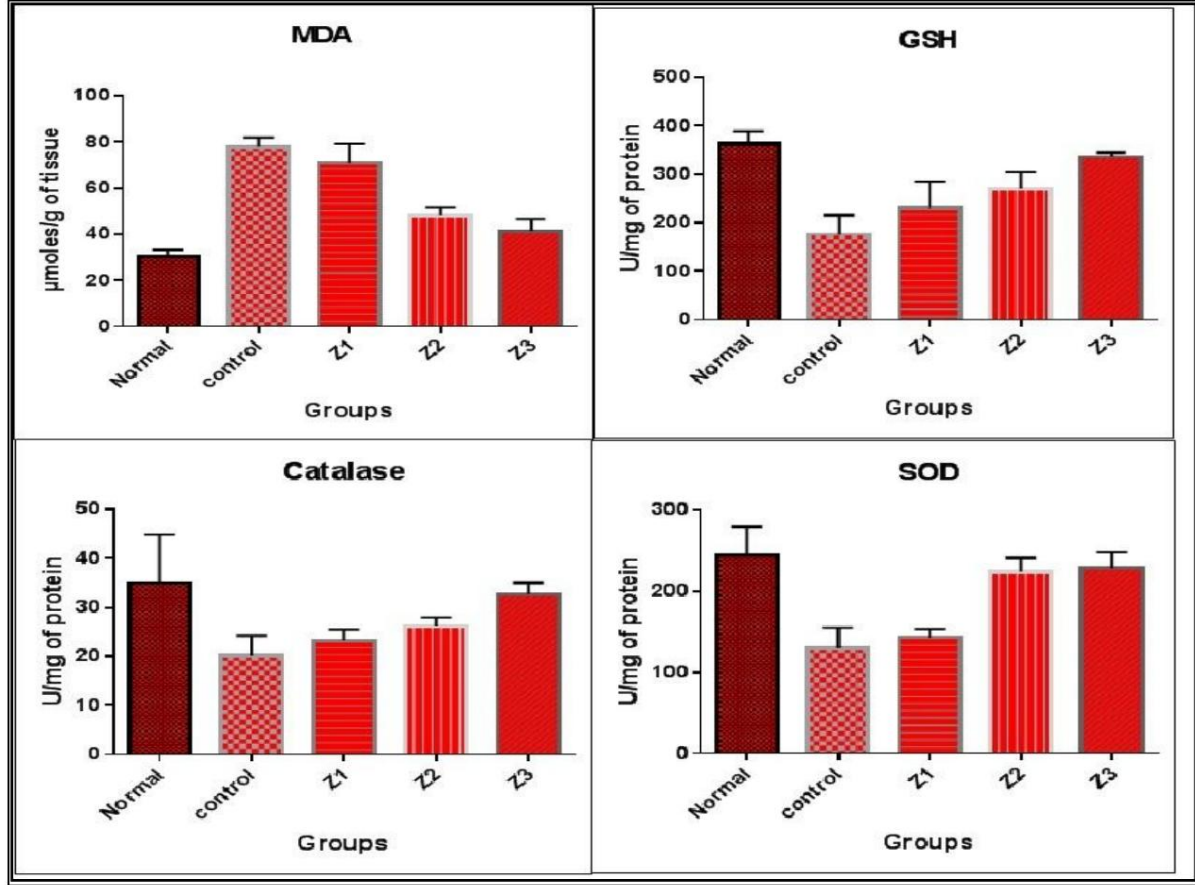
Süperoksit Dismutaz. Gruplarda SOD düzeylerinde anlamlı olmayan artış bulundu. 100mg/kg ile tedavi edildi. 200 mg/kg ve Zeolit 300 mg/kg ile tedavi edilen grup, kontrol ile karşılaştırıldı. İdrarda SOD seviyesinde anlamlı artış ($p < 0.0001$) göstermiştir.

Zeolit 300mg/kg P.O. ile Katalaz Tedavisi düzeyini önemli ölçüde geri yükleyin ($p < 0,001$) enzim katalaz. 200mg/kg ve 100mg/kg ile tedavi edilen diğer gruplar, katalaz seviyesinde önemli bir artış.

Tablo numarası 6.1.3.4 – Zeolitin İzoprenalin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehit (uMol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	Süperoksit dismutaz (birim / mg protein)	Katalaz (birim /mg protein)
Normal	30,3±1,22	36,5±1,02	245±14,2	34,9±4,08
Kontrol	77,9±1,7####	17,7±1,59####	130±10.6###	20,1±1,67####
Zeolit 100mg/kg	71±3,36ns	23,06±2,206ns	142±4.74ns	23,1±0,959ns
Zeolit 200mg/Kg	48,1±1,55****	27,01±1,417***	224±7,03****	26,1±0,728ns
Zeolit 300mg/Kg	41,6±2,13****	33,61±0,3481****	228±8,35****	32,8±0,907***

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı. İdrarda

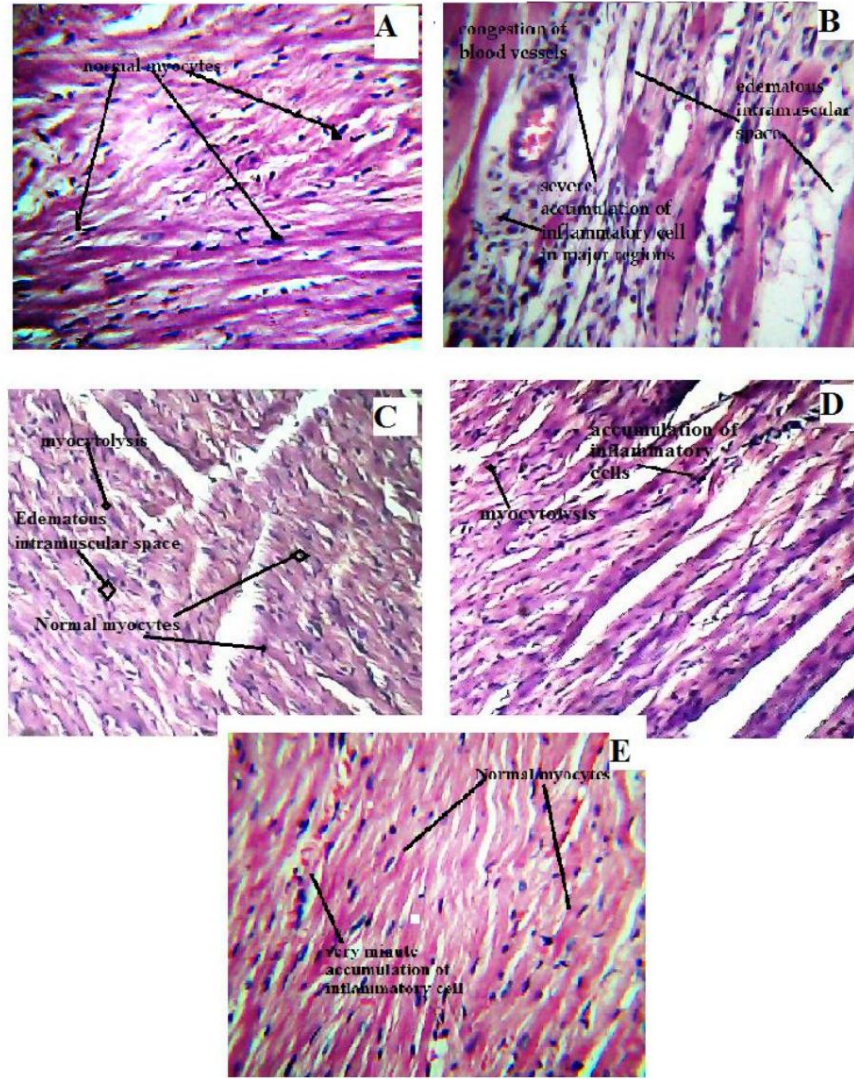


Şekil No 6.1.3.5 - Zeolitin İzoprenalin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

6.1.3.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.1.3.6 Normal, kontrol ve tedavi edilen gruplardaki histolojik bulguları gösteren Normal hayvanın kalbinin histolojisi, enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunun olmadığıni gösterdi, ve miyositoliz, İzoprenalin tedavisi nedeniyle kontrol hayvanlarında hücresel Bölgelerin çoğunda nekroz nedeniyle inflammatuar değişikliğin yanı sıra miyositoliz infiltrasyonu ve belli bir seviyede kontrol lamında hiyalin değişikliği, hiperemi de fark ettik.

100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup daha az olay gösterdi Görsel olarak gözlemlendiğinde inflammatuar değişiklikler ve nekroz. Zeolit 300mg/kg'ını sahip olduğu çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve inflammatuar hücre infiltrasyonunu azalttı izoprenaline maruz kalsa bile yapı korunur.



Şekil No 6.1.3.6 - İzoprenalin kaynaklı histolojik değişikliklerde Zeolitin Etkisi

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun 10 mikroskopik fotoğrafları, orijinal 100X büyütme. Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Figür hayır (B) ISO kontrollü kalp kası yapısını gösterir, (m) miyositoliz, hiyalin değişimi, nekroz, Şekil no. (C) Zeolit ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir. 100mg/kg, (D) 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (E) Gösterir 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını.

6.2 Dokсорubisin Kaynaklı Kardiyak stres

Dokсорubisin, 15 mg/kg enjekte edildiğinde kardiyak hasar oluşturmaktan sorumlu bir maddedir. iki hafta boyunca 6 doza bölünmüş ip. Farklı dozlarda Hümik asit, Fulvik uygulaması asit, Zeolit, dokсорubisinden yedi gün önce ve sonuç olarak 15 gün boyunca günlük olarak yapıldı. dokсорubisin ile. Tüm hayvan grupları nı n vücut ağırlıkları nda ve genel görünümünde değişiklik deneysel kurs ile gözlenmiştir. çalışma dönemlerinin tamamlanmasından sonra seviyeleri yöntemlerle kardiyak biyobelirteç enzimleri ve endojen antioksidan düzeyi analiz edildi. Yukarı da tarif edilen. Sonuçlar ayrıca histoloji ve hemodinamik değişiklikler

6.2.1 Hümik asidin Dokсорubisin kaynaklı kardiyak stres üzerindeki etkisi.

Hümik asidin kronik uygulaması , günlük olarak 100 mg/kg, 200 mg/kg gibi farklı dozlarda yapıldı r. mg/kg,300mg/kg. Kardoprotektif potansiyelin değerlendirilmesi, Elektrokardiyografik, hemodinamik, biyokimyasal ve histolojik çalışma

6.2.1.1 Hümik asit ile tedavinin kalp ağırlığı , vücut ağırlığı , SÇ/Siyah Beyaz oranı , genel görünüm , dokсорubisin ile indüklenen kardiyak ölüm yüzdesi stres. .

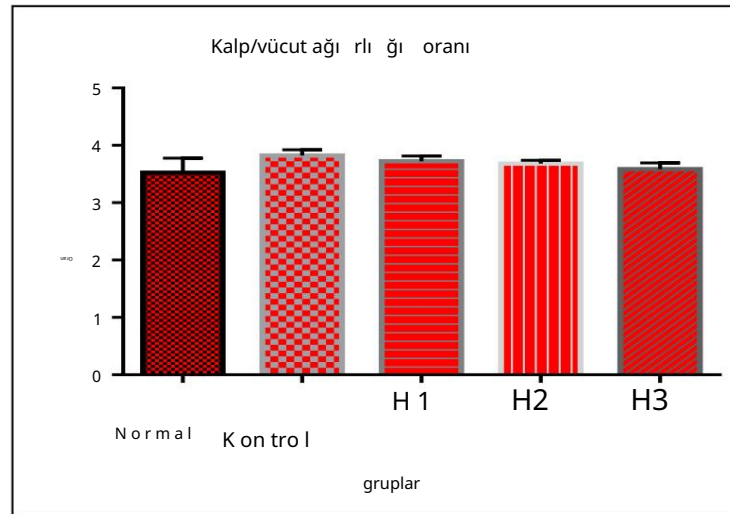
DOX ile tedavi edilen grupta, hayvanların kürkü dağınıklığı ve sarımsı ila kırmızımsı bir renk tonu vardı . dişi yumuşak suluydu, peritoneal sıvı varlığı gösterdi ve enjeksiyon bölgesinde nekroz çalışmanın sonraki döneminde hayvanlar hasta ve uyuştu. Ölüm oranı kontrol grubunda %17 bulundu.

Tablo No 6.2.1.1 , hümik asit tedavisinin kalp ağırlığı , vücut ağırlığı , ve Dokсорubisin ile indüklenen kardiyak strese ölüm yüzdesi. anlamlı ($p<0.05$) bir değişiklik kalp-vücut ağırlığı oranı normal grupla karşılaştırıldı . 21 gün 100mg/Kg ve 200mg /kg hümik asit ile tedavi , Dokсорubisin kontrol grubu ile karşılaştırıldı . Hümik asit 300 iken mg/kg tedavisi dokсорubisin grubuna göre oranı anlamlı olarak azaltıldı . Hiçbiri hayvan ölümlülük sergiler.

Tablo No. 6.2.1.1 Humik asit ile tedavinin kalp ağırlığı, vücut üzerindeki değişiklikler üzerindeki etkisi ağırlık, HW/BW oranı, Dokсорubisin kaynaklı kardiyak strese ölüm yüzdesi.

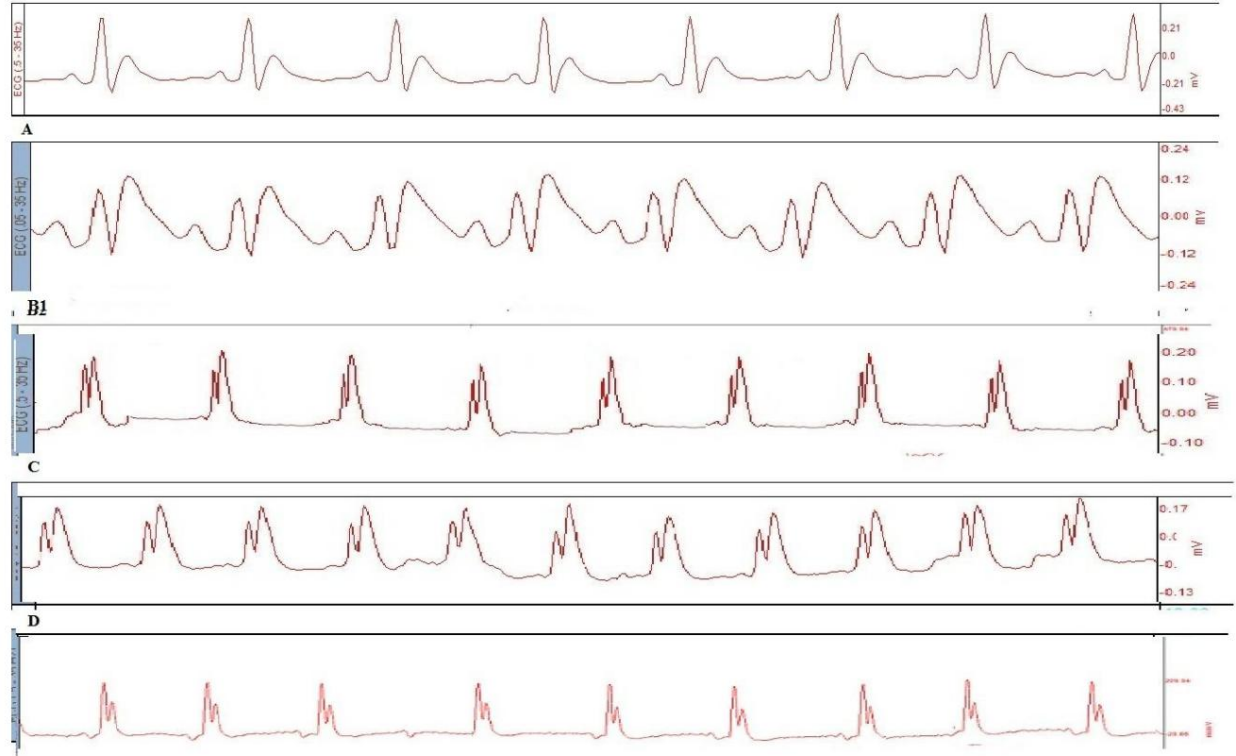
Gruplar	Vücut ağırlığı (GM)	kalp ağırlığı (GM)	Donanı m/Siyah Beyaz oran	Ölüm oranı %
Normal	208±1,99	0,745±0,0165	3,52±0,103	0
Kontrol	215±0,428	0,808±0,00792	3,82±0,0403##	17
Hümik asit 100mg/kg	237±0,428	0,82±0,0078	3,72 ±0,0367ns	0
Humik Asit 200mg/Kg	232 ±1,326	0,77±0,00882	3,68±0,0235ns	0
Hümik Asit 300mg/Kg	231±0,326	0,77±0,0092	3,59±0,0436**	0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı #nda



Şekil No. 6.2.1 .1 Hümik asitin Dokсорubisin kaynaklı HW/BW oranı değişiklikleri üzerindeki etkisi

6.2.1.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler



Şekil no. 6.2.1.2 : (A) Normal , (B) kontrol (DOX)(C)'deki EKG değişiklikleri HA 100mg/kg
D) HA 200mg/kg (E) HA 300mg/kg

Şekil No.6.2.1.2 (Grafikler) ve 2 (EKG) hümik asitin etkisini göstermektedir.

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. Doksorubisin kontrol grubu gösterdi karşı laştı rı ldi ğı nda ST voltajı nda, QT aralı ğı nda anlamlı artı ş ve QRS süresini kı saltı r. normal. Hümik asit 300 mg/Kg tedavisi, ST voltajı nda önemli değişiklikler üretti, QT aralı ğı ve QRS segmenti. Şekil No. 2(E) de bu değişikliği 300 mg/kg hümik asit tedavisine bağlı sapmalar, bu da kardiyo olduğunu düşündürür koruyucu etkinlik Şekil no olması na rağmen. 2 (C) (Hümik asit200mg/kg) ve 2(D) (Hümik asit100mg/kg) tedaviye bağlı olarak ST yükselmesinde hafif değişiklikleri gösterir, ancak istatistiksel olarak daha az anlamlı ($p<0.05$).

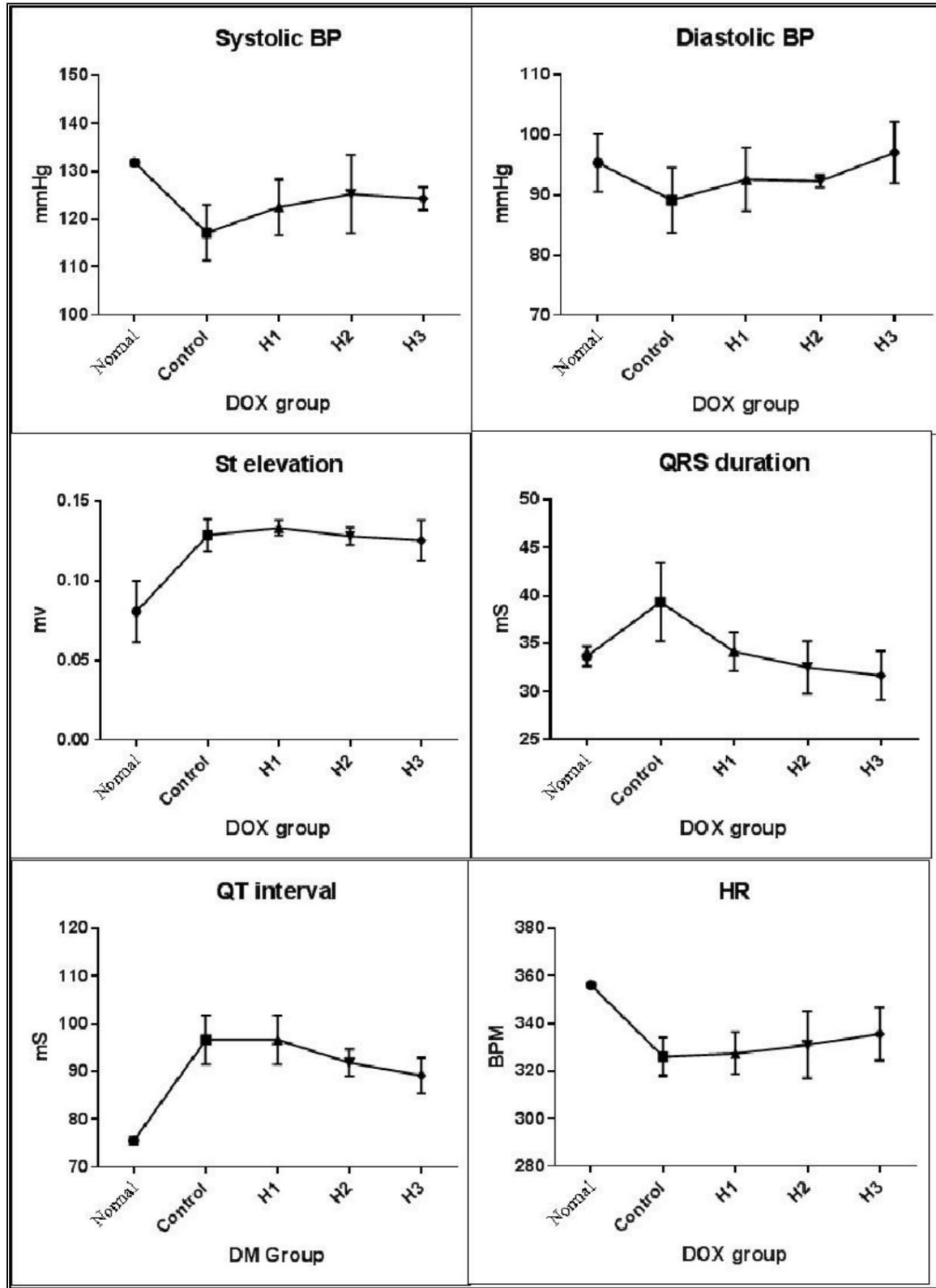
Tablo numarası 6.2.1.2 Hümik asidin Doksorubisin kaynaklı Elektrokardiyografi üzerindeki etkisi
değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yüksekliği (mv)	QRS kompleksi(ms)	QT aralı ğı	Sistolik kan bası ncı	diyastolik kan bası ncı	Kalp Oran
Normal	0,0808±0,0 0788	33,67±0,4216	75,5±0,3416	131,9±0,25 31	95,39±1,981 356,2±0,40	07
Kontrol	0,1288±0,004 12####	39,33±1,667ns	96,67±2,108####	117,2±2,37 2###	89,17±2,212 ns	326,1±3,32 6****
Hümik asit(100mg/ kilogram)	0,1334±0,001 967ns	34,17±0,8333*	96,67±2,108ns	122,5±2,37 9ns	92,63±2,158 ns	327,5±3,66 8ns
Hümik asit (200mg/kg)	0,1281±0,002 242ns	32,5±1,118***	91,83±1,167ns	125,2±3,33 4ns	92,36±0,433 1ns	331,1±5,73 6ns
Hümik asit (300mg/kg)	0,1254±0,005 212ns	31,67±1,054***	89,17±1,537*	124,3±0,98 5*	97,1±2,079* 335,7±4,55	1ns

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir.* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı ldı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı ldı ğı nda

Doksorubisin kontrol hayvanları grubu, sistolik BP'de önemli azalma gösterdi (p< 0.01) ve diyastolik KB normal grupla karşı laştı rı ldı ğı nda. Tablo no.6.2.1.2. Tedavi hümik asit 300 mg/kg ile sistolik ve diyastolik kan bası ncı nı önemli ölçüde (p<0.05) yükseltir. kontrol ile karşı laştı rı ldı ğı nda. Diğer grup 200 mg/kg ve 100mg/kg günlük doz alı rken hümik asit de değ er artı şı na neden olur, ancak anlamlı olmayan sistolik ve diyastolik BP yüksekliği.

Kontrol grubunda kalp hı zı anlamlı olarak arttı (p< 0.01) (Tablo no.6.2.1.2) normal grubun aksine, Hümik asitle tedavi edilen grup 100 mg/kg, 200mg/kg ve 300mg/kg, kalp atı ş hı zı nda anlamlı olmayan bir düşüş üretti.



Şekil No 6.2.1.3: Hüyük asidin Doksorubisin kaynaklı Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkisi

6.2.1.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 6.2.1.4 , hümik asidin kardiyak belirteçler, Dokсорubisin üzerindeki etkisini göstermektedir.

Kontrol grubu, serum, SGOT, SGPT,

CK-MB, LDH ve normal grupla karşılaştırıldı. Ayrıca troponin varlığı da gösterdiler.

Oral hümik asit 300 mg/kg ile tedavi edilen hayvanlar, yükselmiş hümik asit seviyesini önemli ölçüde azalttı. Bu işaretleyici enzimler. Hümik asit 100mg/Kg ve 200mg/kg da önemli ölçüde

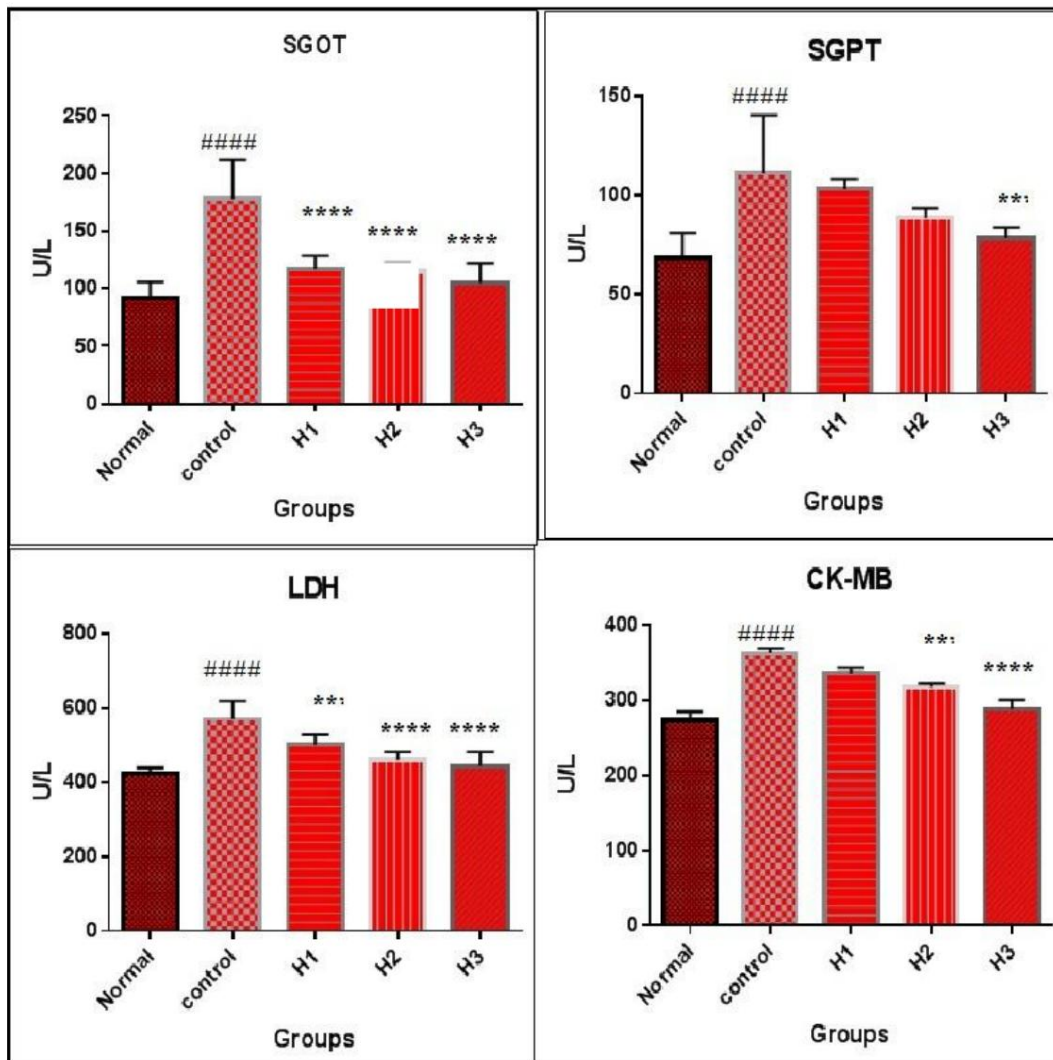
(p<0.05) kardiyak belirteçlerin seviyesini azalttı (SGPT hariç), ancak nispeten daha az yoğun

300 mg/kg'dan fazla tedavi edilen gruplar.

Tablo numarası 6.2.1.3 Hümik asitin dokсорubisin kaynaklı serum kardiyak değişiklikler üzerindeki etkisi biyobelirteçler

Gruplar	SGOT U/L	SGPT U/L	-LDH U/L -CK-MB U/L	Troponin	
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	438±21,7	273±12,1	0/6
Kontrol	177,8± 13.86####	111±12####	571±19,4####	363±5,58####	6/6
Hümik asit 100 mg/kg	117±4,88 ****	103±2,05ns	501±11,7**	336±7.41ns	4/6
Hümik asit 200mg/Kg	115±2,77 ****	88,6±1,96ns	482±8,64***	318±4,84**	3/6
Hümik asit 300mg/Kg	105±7.02 ****	78,4±2,11**	465±15,7***	289±11,9****	3/6

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No 6.2.1.4 Hümik asidin Dokсорubisin kaynaklı serum kardiyak üzerine etkisi
biyobelirteçler

6.2.1.3 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Dokсорubisin nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış oldu önemli ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda uygulama Malondialdehit seviyeleri (MDA). Hümik asit 300mg/kg, 200mg/kg ile tedavi edilen gruplar, 100mg/kg bu yüksek MDA düzeyini önemli ölçüde azalttı ($p < 0.001$).
Glutasyon Redüktaz.

Tedavi edilen Dokсорubisin'de glutasyon seviyesinde önemli düşüş ($P < 0.0001$) kontrol grubu normal grupla karşılaştırıldı. Ancak hümik asit 300 ile tedavi mg/kg, 200 mg/kg, önemli ölçüde (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$) bu seviyeleri artırdı (Tablo.

6.2.1.5)

Süperoksit Dismutaz.

ISO'da süperoksit dismutaz aktivitesinde önemli azalma ($p<0.0001$)

tedavi ile tedavi edilen gruplarda SOD seviyelerinde anlamlı olmayan artış bulundu.

100mg/kg. Oysa 200 mg/kg ve hümkik asit 300 mg/kg ile tedavi edilen grup göstermiştir

karşı laştı rı ldi ği nda SOD düzeyinde anlamlı artış (sı rası yla $p<0.001$, $p<0.0001$)

kontrol. (Tablo No. 6.2.1.5)

katalaz

Dokso rubisine ba ğlı katalaz aktivitesinde anlamlı azalma ($p<0.001$)

tedavi kontrolde bulundu. Bununla birlikte, hümkik asit 300mg/kg ile tedavi önemli ölçüde

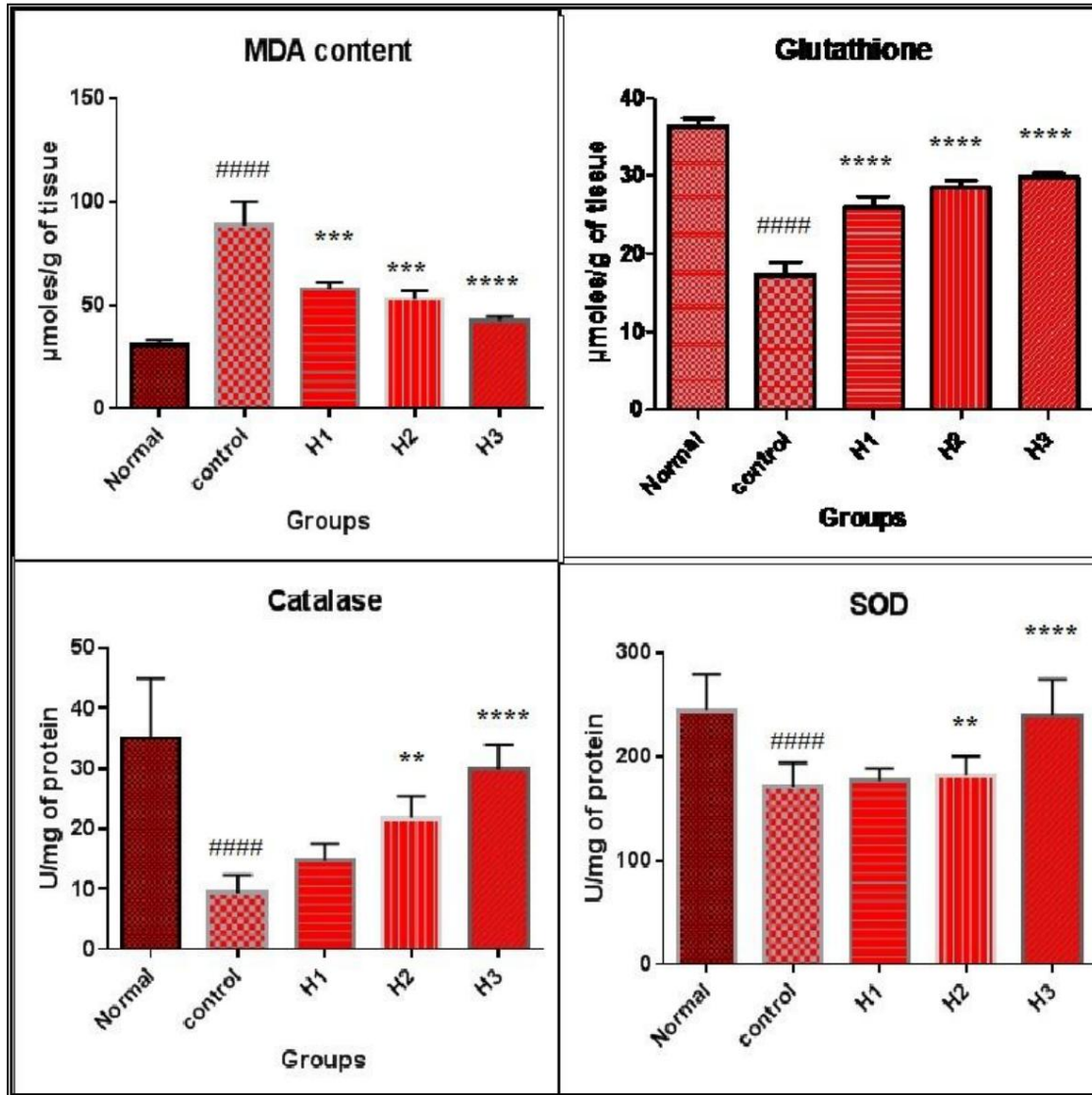
gruplar 200mg/kg ve 100 mg/kg alı rken enzim seviyesini eski haline getirin ($p<0.001$)

Hümkik Asit, katalaz seviyesinde anlamlı olmayan bir artış göstermiştir.

Tablo numarası 6.2.1.4 – Hümkik asidin Dokso rubisin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu ve antioksidan belirteçler üzerindeki etkisi.

Gruplar	Malondialdehide (μ Mol MDA/g doku 30,3 \pm 1,22)	Glutasyon (nMol/g doku)	Superoxide_dismutase (birim /mg protein)	Katalaz (birim s / mg protein)
Normal		36,5 \pm 1,02	245 \pm 14,2	34,9 \pm 4,08
Kontrol	88,6 \pm 4,74####	17,22 \pm 1,623####	170 \pm 9,83 ####	9,37 \pm 1,2####
Hümkik asit 100mg/kg	57,7 \pm 1,32** *	25,81 \pm 1,434****	177 \pm 4,81	14,9 \pm 1,07
Hümkik asit 200mg/Kg	53 \pm 1,6***	26,37 \pm 0,8987****	183 \pm 7,22**	21,8 \pm 1,45*
Hümkik asit 300mg/Kg	42,6 \pm 0,858* ***	26,61 \pm 0,6537***	201 \pm 14,1****	22,9 \pm 1,62***

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir, * P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı ldi ği nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşı laştı rı ldi ği nda

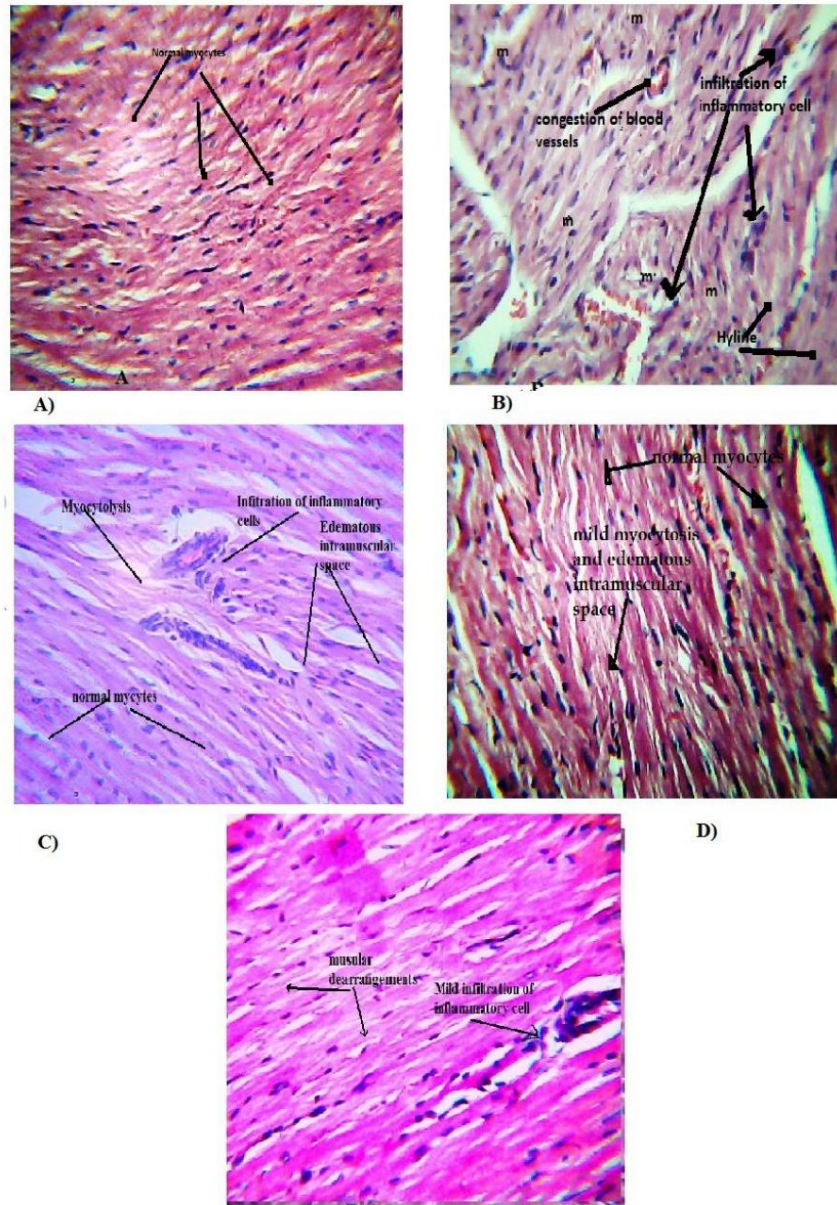


Şekil No 6.2.1.5 - Hüyük asitin Doksorubisin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

6.2.1.3 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.2.1.6 Normal, kontrol ve tedavi edilen gruplardaki histolojik bulguları gösterin Normal hayvanda kalp dokusunun histolojisi, enflamatuar infiltrasyon olmadı ğı nı gösterdi. hücreler ve miyositoliz, Doksorubisin tedavisi nedeniyle kontrol hayvanları nda hücresele Bölgelerin çoğunda nekroz nedeniyle inflamatuvar değişikliğin yanı sı ra miyositoliz infiltrasyonu ve belli bir seviyede kontrol lamı nda hiyalin değişikliği, hiperemi de fark ettik.

100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup inflamatuvar oluşum gösterdi. değişiklikler ve nekroz gözlenir. Hüyük asit 300mg/kg azalttı miyositoliz ve enflamatuar hücre infiltrasyonu.



Şekil No 6.2.1.6 – Hümik asidin Doksorubisin kaynaklı Histolojik değişiklikler üzerindeki etkisi

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme.

Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no (B) Kontrol kalp kasısını gösterir yapısı, (m) miyositiz, hiyalin değişim, nekroz, Şekil no. (C) Gruptaki kalp kası yapısını gösterir.

Hümik asit 100mg/kg ile tedavi edilen, (D) 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir.

6.2.2 Doksorubisin kaynaklı kardiyak stres üzerinde fulvik asidin etkisi.

6.2.2.1 Fulvik asit tedavisinin kalp ağırlığı, vücut ağırlığı,

SÇ/Siyah Beyaz oranı, genel görünüm, doksorubisin ile indüklenen kardiyak ölüm yüzdesi stres.

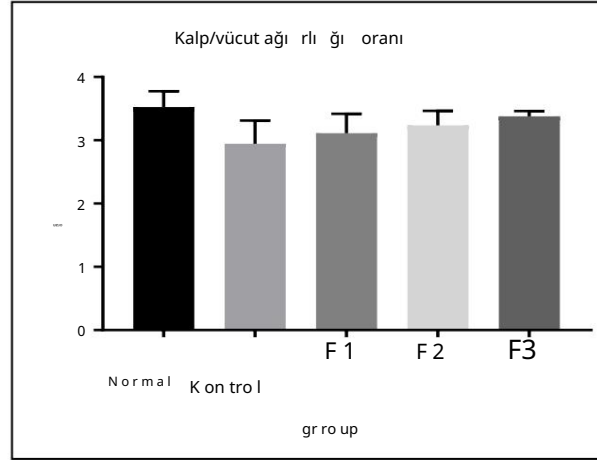
Tablo No 6.2.2.1, fulvik asit tedavisinin doksorubisin kalp ağırlığı üzerindeki etkisini göstermektedir, vücut ağırlığı, HW/BW oranı, % mortalite. Kontrol grubu fareleri, önemli (p<0.01) normal grup ile karşılaştırıldı. HW/BW oranı nda değişiklik. ile tedavi üzerinde 21 günlük bir süre boyunca fulvik asit 100mg/Kg kalp/vücutta anlamlı olmayan artış gösterdi. kontrol grubu ile karşılaştırıldı. ağırlık oranı. Hümik asit 300 mg/kg ile tedavi edilirken ve 200mg/kg, doksorubisin ile karşılaştırıldı. önemli oranda artış sağlandı. grup. Hayvanların hiçbiri tedavi edilen gruptan ölüm göstermedi. (Tablo No. 6.2.2.1). Sıçanlar fulvik asit 300mg/kg ve 200mg/kg ile ön işleme tabi tutulmuş önemli düşüş üretti (P<0.05) HW/BW oranı nda. Oysa FA 100mg/kg ile tedavi edilen grup önemsiz üretir HW/BW oranı nda azalma. Tüm hayvanlar, deney süresinin sonuna kadar hayatta kaldı.

Tablo No. 6.2.2.1 Fulvik asidin kalp ağırlığı, vücut ağırlığı,

SÇ/Siyah Beyaz oranı, Doksorubisin kaynaklı kardiyak strese ölüm yüzdesi.

. Gruplar	Vücut ağırlığı (GM)	kalp ağırlığı (GM)	SÇ/Siyah Beyaz oranı	Ölüm oranı %
Normal	208±1,99	0,745±0,0165	3,52±0,103	0
Kontrol	227±2,63###	0,635±0,0449#	3,82±0,0403##	17
Fulvik asit 100mg/kg 232 ±6,1	Fulvik Asit	0,72±0,0239ns	3,11±0,126	0
200mg/Kg 232±2,86 Fulvik Asit 300mg/		0,75±0,0171*	3,33±0,0945*	0
Kg 233±2,7		0,773±0,0161** 3,38±0,0333*		0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No. 6.2.2.1 Fulvik asidin Dokсорubisin kaynaklı HW/BW oranı ndaki değişiklikler üzerindeki etkisi

6.2.2.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Tablo numarası 6.2.2.2 Fulvik asidin Dokсорubisin kaynaklı Elektrokardiyografikler üzerindeki etkisi ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yüksekliği (env)	QRS karmaşıklık(m S)	QT aralığı	sistolik kan basıncı	diyastolik kan basıncı	Nabız
Normal	0,0808±0,00788 33,7±0,4	222 75,5±0,342		132±0,253 95,4±1,98		356±0,401
Kontrol	0,129±0,00413 ###	39,3±1,67# 96,7±2,11###		117±2,373 ###	89,2±2,21 ns	323±3,36#
Fulvik asit 100mg/ kg	0,108±0,0114ns 35±1,29ns	94,2±3,27ns		121±2,38 nm S	91,4±2,16 ns	327±3,36ns
Fülvik Asit 200mg/ Kg	0,113±0,00558n S	33,3±1,67*91,8±3,77ns		125±2,97 nm S	90,8±0,63 ns	333±4,98*
Fülvik Asit 300mg/ Kg	0,0995±0,00655 *	33,8±0,833* *	87,2±2,46**** 126±1,78* 94,8±2,08		ns	345±2,68***

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001

Tablo, farklı gruplarda fulvik asidin elektrokardiyografik değişiklikler üzerindeki etkisini göstermektedir. bu

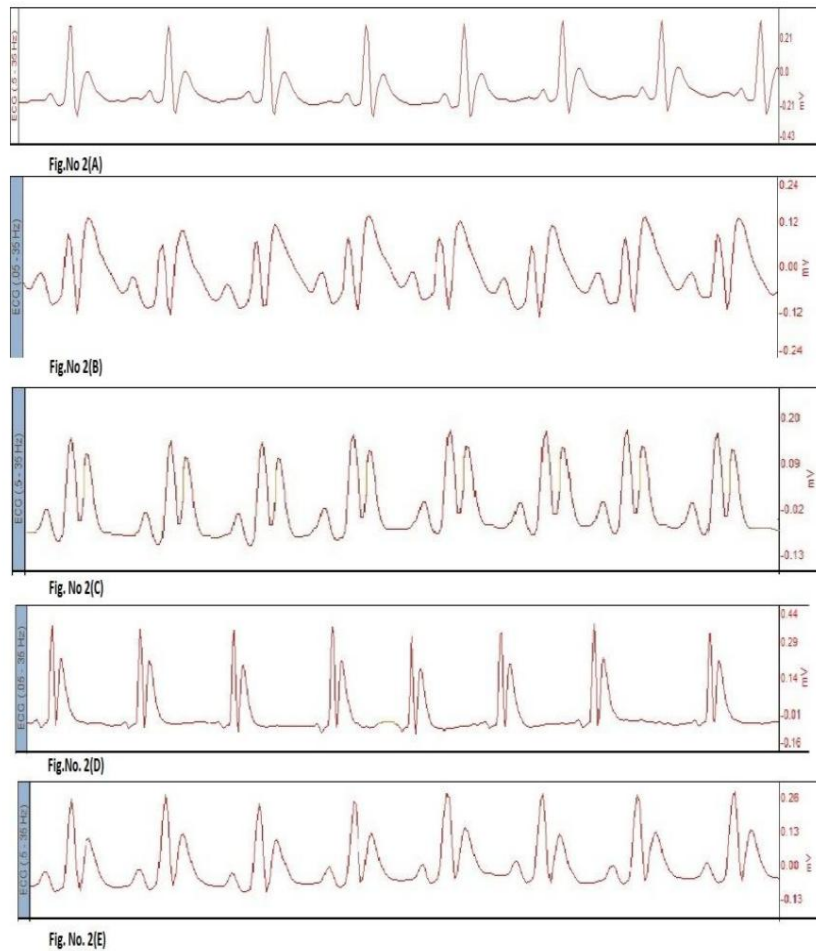
kontrol grubu ST voltajı, QRS süresi ve QT aralığında anlamlı artış gösterdi.

normale kıyasla. Fulvik asit 300 mg/Kg ile tedavi önemli sonuçlar verdi.

değer değişikliği. Şekil No. 6.2.2.2 2(E) Ayrıca sapmaları n restorasyonunu da yansıttır

300 mg/kg fulvik asit tedavisi nedeniyle, 200 mg/kg fulvik asit tedavisi ve 100 mg/kg

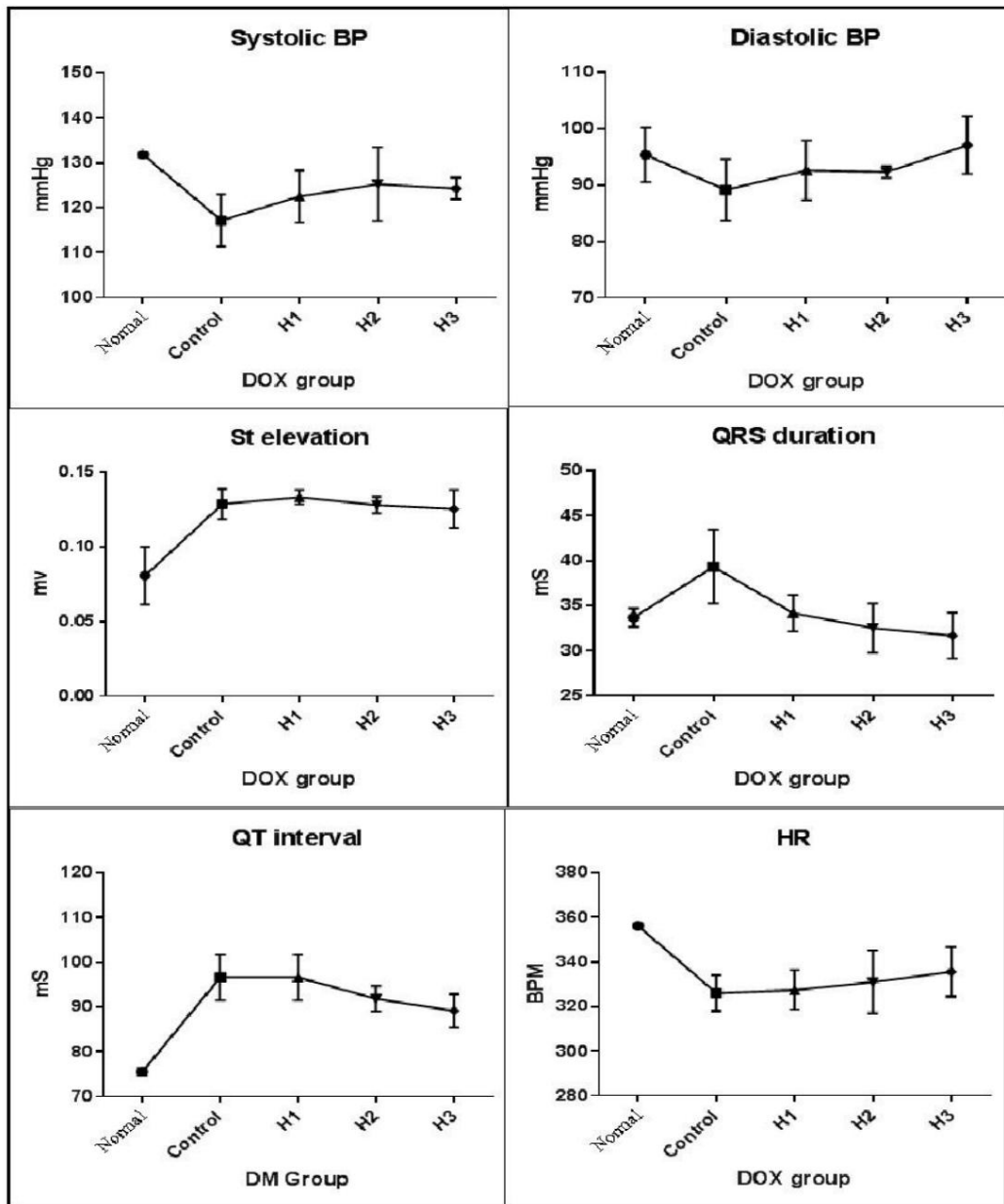
mg/kg, kontrol ile karşılaştırıldığında değerlerde önemli bir değişiklik üretmedi. Ancak şekil no 2 (C) ve 2(D), tedaviye bağlı ST elevasyonundaki hafif değişiklikleri yansıtmaktadırlar. Dokсорubisin ile tedavi edilen hayvanlar, sistolik BP'de ($P<0.001$) önemli azalma gösterdi ve araç kontrol grubuna kıyasla diyastolik BP'de anlamlı olmayan azalma. Tedavi fulvik asit 300mg/kg ile sistolik seviyeyi önemli ölçüde ($p<0.05$) yükseltti ve önemsiz diyastolik BP'de artış. 200mg/kg ve 100mg/kg alan diğer gruplar da sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı olmayan bir artışa neden olur. Kontrol grubunda nabız normal grubun aksine anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$), 100 mg/kg fulvik asit ile tedavi edilen grup, kalp hızında anlamlı olmayan bir artış sağlarken, grup 200mg/kg & 300mg/kg üretildi-önemli artış ($P<0.05$ ve $P<0.001$ sırasıyla) kalp hızında.



Şekil no. 6.2.2.2 : (A) Normal , (B) kontrolde (DOX)(C) EKG değişiklikleri FA 100mg/kg D) FA 200mg/kg (E) FA 300mg/kg

ISO kontrol grubu hayvanları , sistolik BP'de ($p < 0.01$) önemli azalma gösterdi ve diyastolik BP ($p < 0.001$) normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda. Tablo no.6.2.2.2. ile tedavi fulvik asit 300 mg/kg, ne zaman sistolik BP ve diyastolik BP seviyesini önemli ölçüde ($p < 0.01$) yükseltir? kontrol ile karşı laştı rı lı mı ştı r. 200 mg/kg ve 100 mg/kg alan diğer grup da değerinde artışa neden oldu, ancak anlamlı olmayan sistolik ve diyastolik BP yükselmesi gösterdi.

Kontrol grubunda kalp hı zı anlamlı olarak arttı ($p < 0.01$) (Tablo no.6.2.2.2) normal grubun aksine, fulvik asit 100 mg/kg ile tedavi edilen grup üretti grup 200mg/kg & 300mg/kg üretilirken kalp atı ş hı zı nda anlamlı olmayan azalma kalp hı zı nda anlamlı azalma (sı rası yla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$).



Şekil No 6.2.2.3: Fulvik asidin Dokсорubisin kaynaklı Elektrokardiyografik ve Hemodinamik değışiklikler üzerindeki etkisi

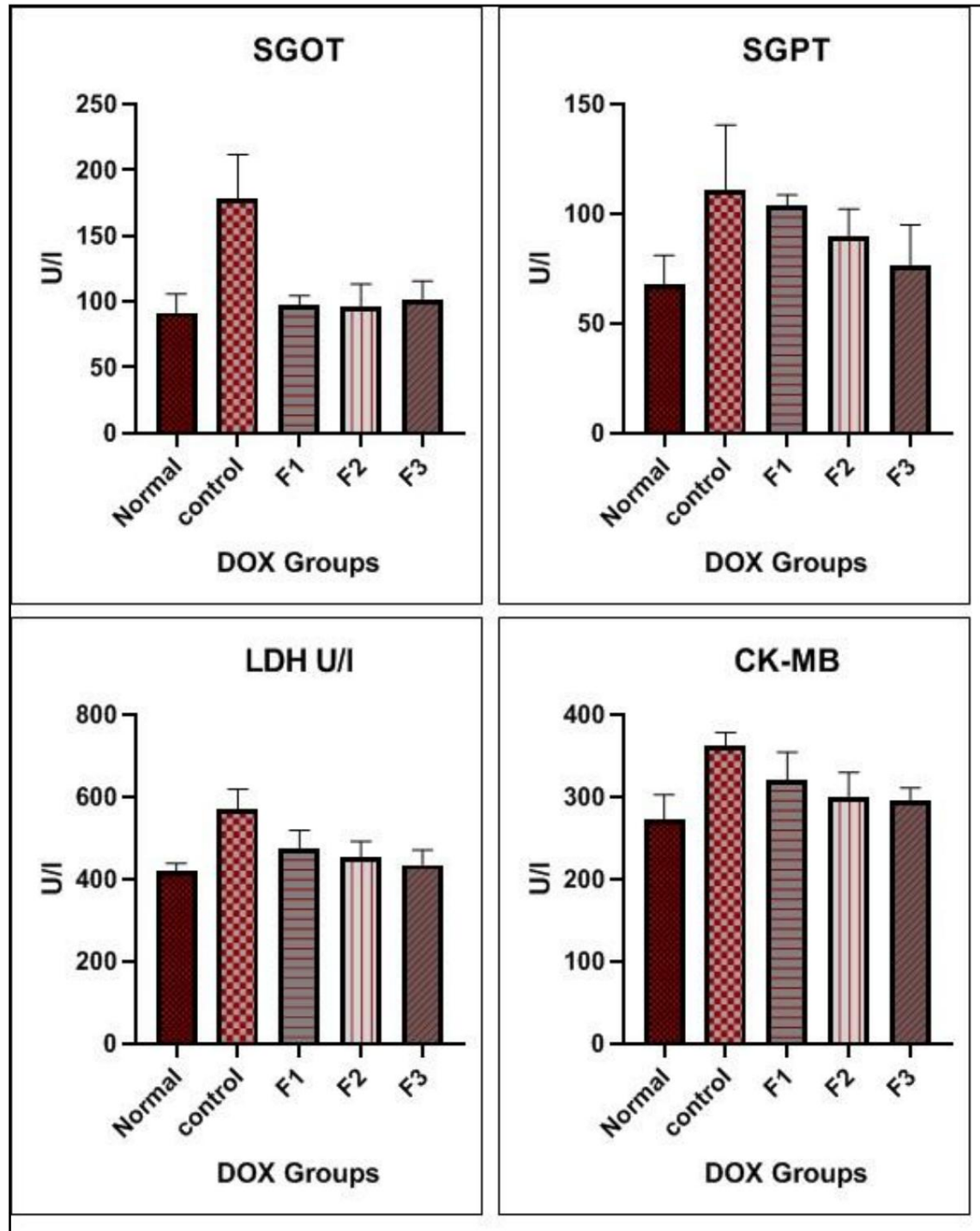
6.2.2.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo No. 6.2.2.3 , fulvik asidin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini gösterir, Kontrol grubu gösterdi serum SGOT, SGPT, uLDH konsantrasyonu ve aktivitesinde önemli değişiklik ($p<0.0001$) , ve uCK-MB normal grupla karşılaştırıldı. Fulvik Asit 200 ile ağızdan tedavi mg/kg ve 300 mg/kg, bu belirteç enzimin yükselmiş seviyesini önemli ölçüde azalttı ($P<0.001$). Fulvik asit 100 mg/Kg da kardiyak belirteçleri önemli ölçüde ($p<0.05$) düşürürken, ancak fulvik Asit 200mg/kg & 300mg/kg grupları ndan nispeten daha az yoğun.

. Tablo numarası 6.2.2.3 Fulvik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOT U/L	SGPT U/L	LDH U/L	CK-MB U/L	Troponin (Oran)
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	421± 7,27	273±10,2	0/6
Kontrol (DOK)	177,8± 13.86####	111,1±12,04####	571±19,4####	363±5,58####	6/6
Fulvik asit 100 mg/kg	97,09±2,98** **	103,8±1,989****	476±17,5***	333±15,7*	3/6
Fulvik asit 200mg/Kg	96.01±7.057* ***	89,68±5,099****	454±15,7****	300±10,3***	2/6
Fulvik asit 300mg/Kg	101.4 + 5.879****	76,79±7,484****	435±1,7****	296±5,13***	1/6

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No 6.2.2.4 Dokсорubisin kaynaklı serum kardiyak üzerine fulvik asidin etkisi biyobelirteçler

6.2.2.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Doksorubisin nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış oldu önemli ($p<0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda uygulama Malondialdehit seviyeleri (MDA). Fulvik asit 300mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi edilen gruplar, 100mg/kg, bu yüksek MDA seviyesini önemli ölçüde azalttı ($p<0.0001$). Glutasyon Redüktaz.- Fulvik asit 300 mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi, önemli ölçüde (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$) bu seviyeleri artırdı (Tablo. No. 6.2.2.3)

Süperoksit Dismutaz.

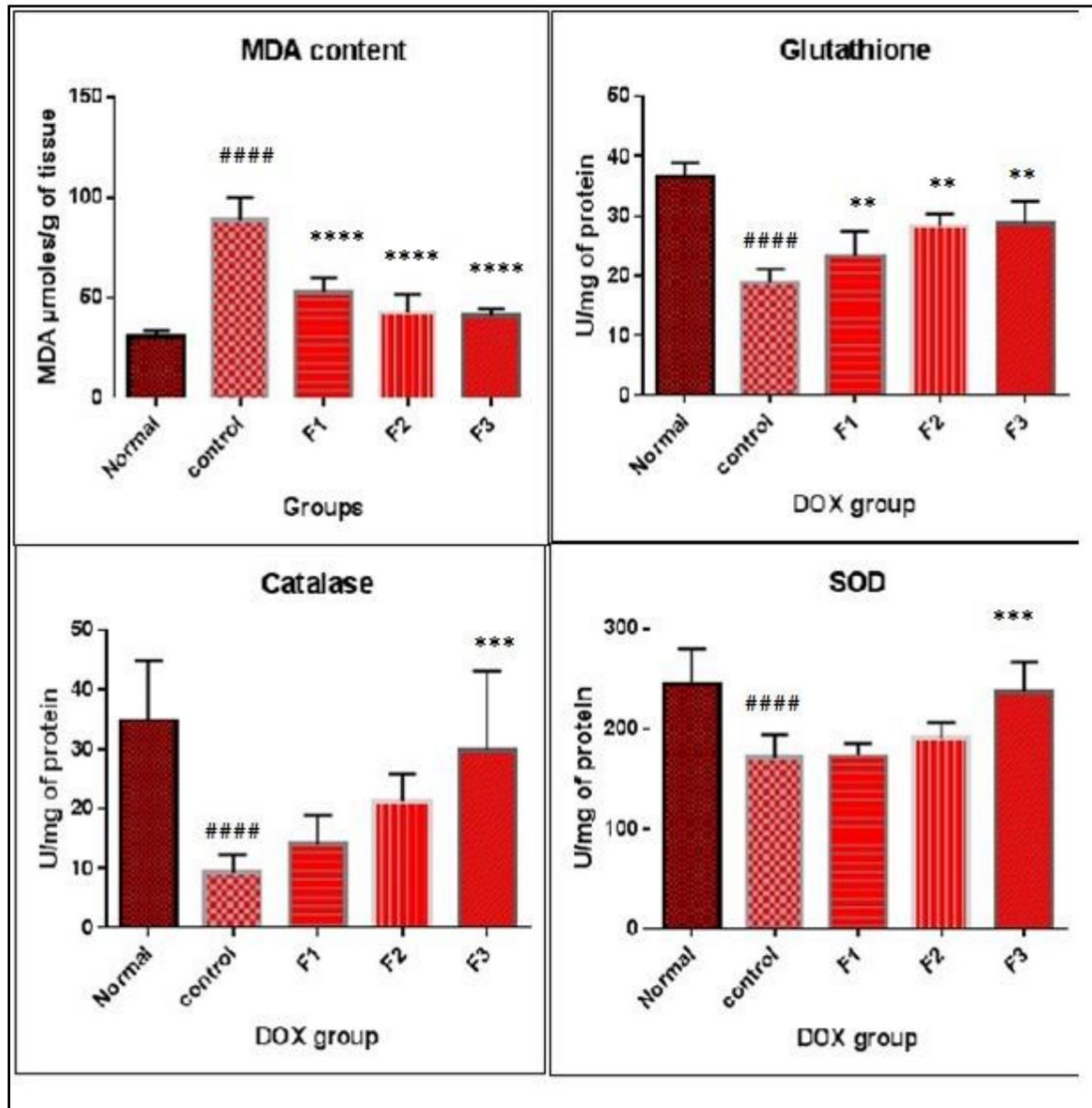
SOD düzeylerinde anlamlı olmayan artış 100mg/kg gruplarında bulundu. 200 mg/kg ve fulvik asit 300 mg/kg ile tedavi edilen grup ise önemli sonuçlar göstermiştir. kontrole göre SOD düzeyinde artış (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.0001$). katalaz

300mg/kg fulvik asit ile tedavi, enzim, -200mg/kg ve 100 mg/kg- ile alınan gruplar önemsiz gösterdi katalaz düzeyinde artış.

Tablo numarası 6.2.2.4 – Fulvik asidin Doksorubisin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehit (uMol MDA/g doku)	glutasyon (nMol/g doku)	Katalaz(birimler /mg protein)	Süperoksit dismutaz(u sirke / mg protein)
Normal	30,3±1,22	36,5±0,987 34,9±4,08		245±14,2
Kontrol	88,6±4,74####	17,2±1,62####	9,37±1,2####	170±9,83###
Fulvik asit 100 mg/kg	52,9±2,85**** 23,3±1,65	**	14±2ns	173±4.81ns
Fulvik asit 200mg/Kg	42,3±3,86**** 28,4±0,846	**	21,2±1,87ns	191±6.46ns
Fulvik asit 300mg/Kg	41±1,45****	28,7±1,58* *	29,9±5,38***	237±11,9***

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal gruba karşılaştırıldı # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$



Şekil No 6.2.2.5 - Fülvik asidin Dokсорubisin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

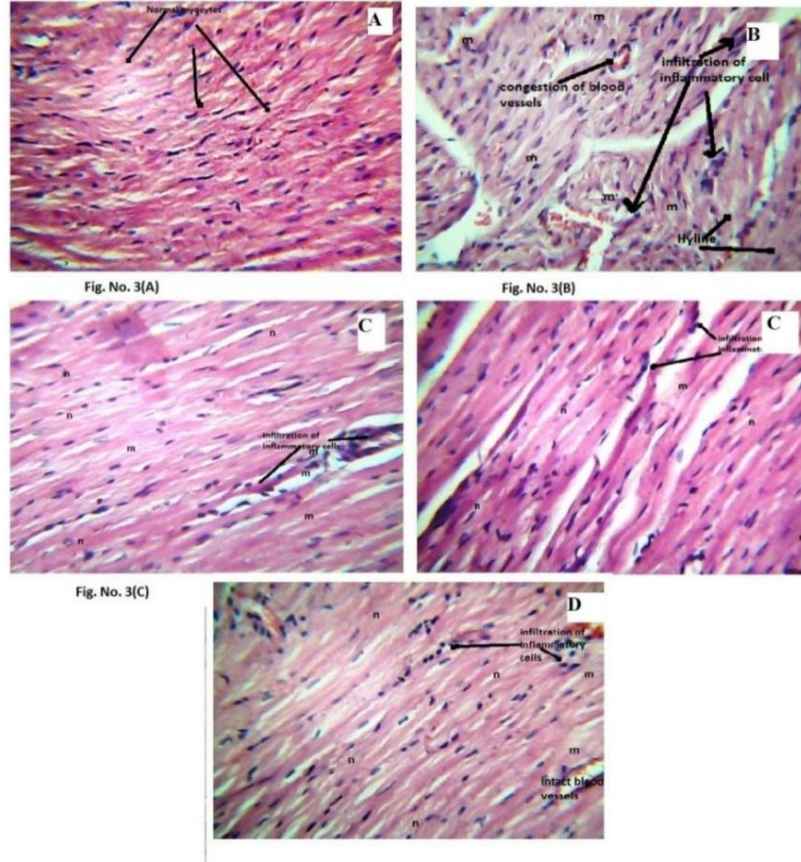
6.2.2.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.2.2.6 Histolojik bulguları normal, kontrol ve tedavi.

Normal hayvan kalbinin histolojisi, enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunun olmadığı nı gösterdi, ve miyositoliz, Doksorubisin tedavisi nedeniyle kontrol hayvanları nda hücresel inflamatuvar değişikliğin yanı sıra miyositoliz ve kan damarı tıkanıklığı na bağlı infiltrasyon çoğu bölgede nekroza ve belirli bir düzeyde hiyalin değişikliği de fark ettik, kontrol slaydı nda hiperemi.

100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup daha az olay gösterdi

Görsel olarak gözlemlendiğinde inflamatuvar değişiklikler ve nekroz. Fulvik asit 300mg/kg çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve enflamatuar hücre infiltrasyonunu azalttı Doksorubisine maruz kalsa bile yapı korunur.



Şekil No 6.2.2.6 – Fülvik asidin Doksorubisin kaynaklı histolojik değişiklikler üzerindeki etkisi

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme.

Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no (B) Kontrol kalp kasını gösterir yapısı, (m) miyositoliz, hiyalin değişim, nekroz, Şekil no. (C) Gruptaki kalp kası yapısını gösterir.

Fulvik asit 100mg/kg ile tedavi edilen, (D) 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir.

6.2.3 Zeolitin Doksorubisin kaynaklı kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.2.3.1 Zeolit uygulaması nı n kalp ağı rlı ğı , vücut ağı rlı ğı ,

SÇ/Siyah Beyaz oranı , genel görünüm , doksorubisin ile indüklenen kardiyak ölüm yüzdesi stres. .

Hayvanları n hiçbiri tedavi edilen gruptan ölüm göstermedi. (Tablo No. 6.2.3.1). Sı rası nda kontrolün kalp-vücut ağı rlı ğı oranı normale kı yasla önemli ölçüde farklı lı k gösterir (P<0.05).

Zeolit 300mg/kg tedavisi kalpte önemli düşüş (P<0.05) üretti .

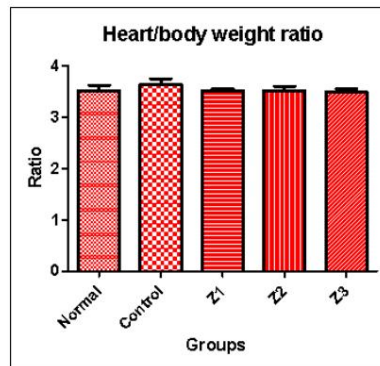
ağı rlı k vücut ağı rlı ğı oranı . Zeolit 100mg/kg,200mg/kg ile tedavi edilen grup ise

kalp ağı rlı ğı /vücut ağı rlı ğı oranı nda anlamlı olmayan bir azalmaya neden olur. Tüm hayvanlar hayatta kaldı Deney süresi bitene kadar.

Tablo No. 6.2.3.1 Zeolitin kalp ağı rlı ğı , vücut ağı rlı ğı , HW/BW değışiklikleri üzerindeki etkisi oran, Doksorubisin kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi. .

Gruplar	Vücut ağı rlı k (GM)	kalp ağı rlı ğı (GM)	HW/BW oranı	Mortalite %
Normal	208±1,949	0,745±0,01648	3,523±0,103	0
Kontrol	227,3±2,629	0,825±0,02778	3,628±0,1193#	17
Zeolit (100mg/kg)	231,8±2,442	0,815±0,007638	3,515±0,04015	0
Zeolit (200mg/kg)	226,3±2,716	0,7967±0,01406	3,518±0,08635	0
Zeolit (300mg/kg)	225±3,022	0,785±0,01875	3,485±0,07065*	0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda



Şekil No. 6.2.3.1 Zeolitin Doksorubisin kaynaklı değışiklikler üzerindeki etkisi HW/BW oranı

6.2.3.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Şekil No.6.2.3.2 (Grafikler) ve 2 (EKG) zeolitin etkisini göstermektedir.

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. Kontrol grubu önemli gösterdi

normale göre ST voltajı nda, QT intervalinde artış ve QRS süresini kısalttı.

Zeolit 300 mg/Kg ile tedavi, ST voltajı nda, QT'de önemli değişiklikler üretti

aralığı ve QRS segmenti. Şekil No. 2(E) de sapmalardaki bu değişimi göstermiştir.

Zeolit 300 mg/kg ile tedavi nedeniyle, bu da onun kardiyoprotektör etkinliğini düşündürür.

Şekil no olması na rağmen. 2 (C) (Zeolit 200mg/kg) ve 2(D) (Zeolit 100mg/kg)

tedaviye bağlı ST elevasyonunda hafif değişiklikler ancak ölçümler istatistiksel olarak daha az anlamlı ($p < 0.05$).

Tablo numarası 6.2.3.2 Zeolitin Doksorubisin kaynaklı Elektrokardiyografik değişiklikler üzerindeki etkisi ve Hemodinamik değişiklikler

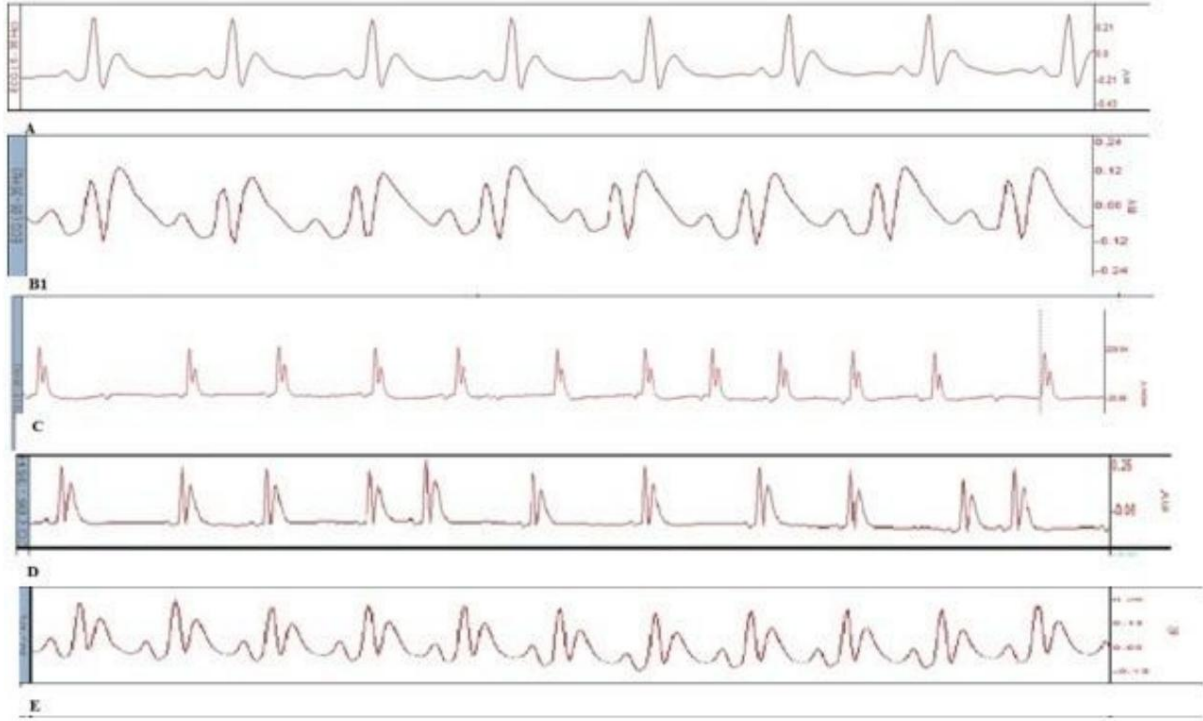
Gruplar	ST yüksekliği (env)	QRS karmaşıklık(ms)	QT aralığı	sistolik kan basıncı	Diyastolik BP Kalp Hızı	zı
Normal	0,0808±0,00788 33,7±0,422		75,5±0,342	132±0,253	95,4±1,98	356±0,401
Kontrol	0,126±0,00757# ###	39±1.66#	100±3,65####	124±2,46##	86,3 ±1,99###	366±3,57##
Zeolit (100 mg/kg)	0,101±0,022*	31,7±1,05ns	96±1 sn	127±2,21 sn	90,3±0,633 ns 358±3,88ns	
Zeolit (200mg/kg)	215,1±4,689*** 215,1±4,689***	215,1±4,689*** 215,1±4,689***	215,1±4,689*** 215,1±4,689***	215,1±4,689**	*	215,1±4,689***
Zeolit (300mg/kg)	0,0858±0,0037* ***	35±1,71**	86,2±0,654**** 122±0,985**		93,1±1,05**	356±2,86*

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Şekil No. 6.2.3.2'de # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı. Şekil No. 6.2.3.2'de

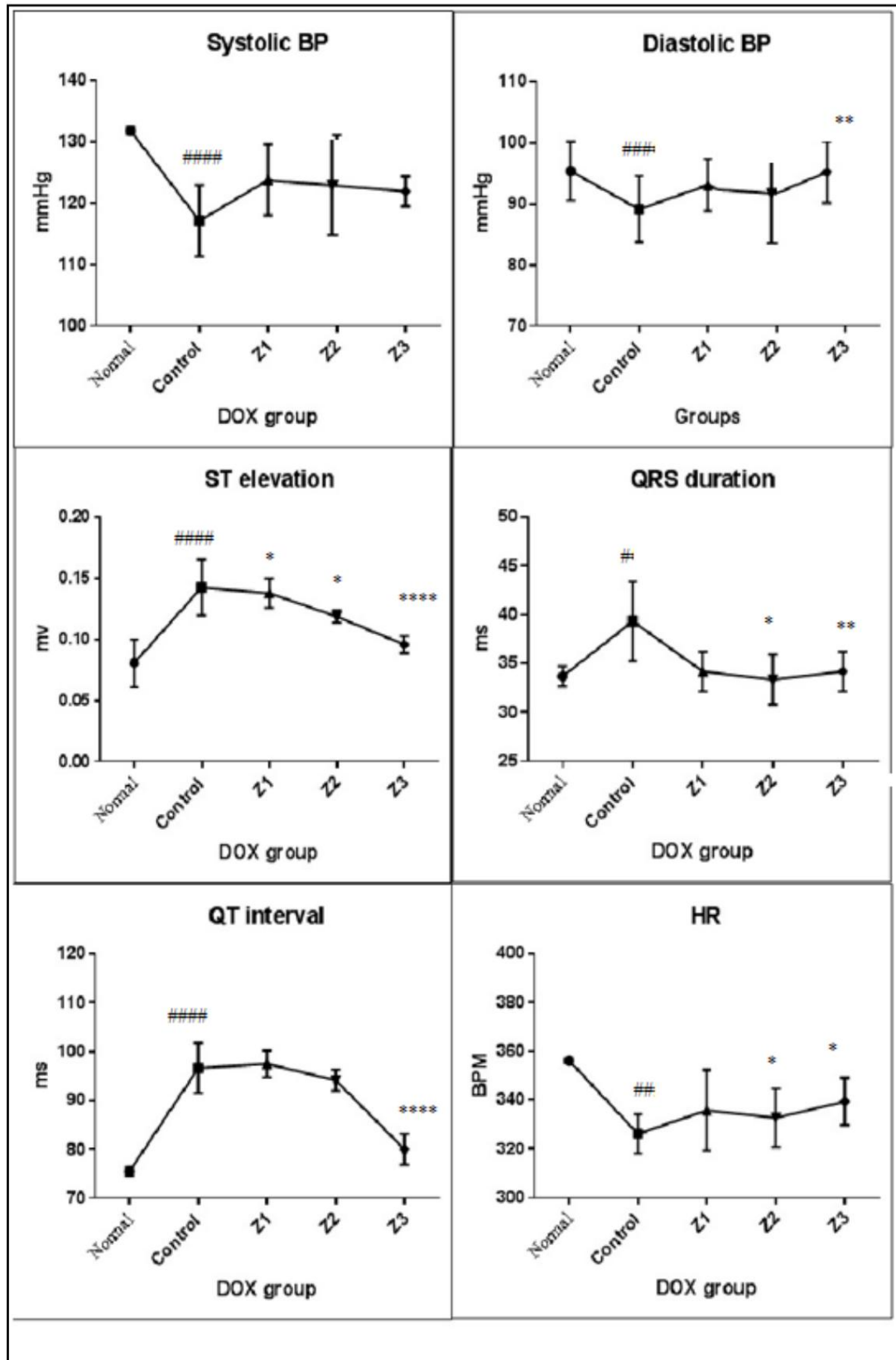
Doksorubisin kontrol grubu hayvanları, sistolik BP'de önemli azalma gösterdi. ($p < 0.01$) ve diyastolik BP ($p < 0.001$) normal grupla kontrast oluşturuyor. Tablo no.6.2.2.2. bu Zeolit 300 mg/kg ile tedavi, sistolik ve diyastolik seviyeyi önemli ölçüde ($p < 0.01$) yükseltir. Kontrol ile karşılaştırıldı. Şekil No. 6.2.3.2'de BP. Diğer grup 200 mg/kg ve 100 mg/kg ile aynı zamanda değer artışına da neden olurlar ancak anlamlı olmayan sistolik ve diyastolik KB gösterirler. yükseklik.

Kontrol grubunda kalp hızı anlamlı olarak arttı ($p < 0.01$) (Tablo no.6.2.2.2) normal grubun aksine, Zeolit 100 mg/kg ile tedavi edilen grup önemsiz üretti

nabızda düşüş, grup 200 mg/kg ve 300mg/kg ise önemli düşüş üretti (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$).



Şekil no. 6.2.3.2 : (A) Normal , (B) kontrol (C) Zeolit 100mg/kg'daki EKG değişiklikleri
D) Zeolit 200mg/kg (E) Zeolit 300mg/kg



Şekil No 6.1.3.3: Zeolitin Doksorubisine bağlı Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkisi

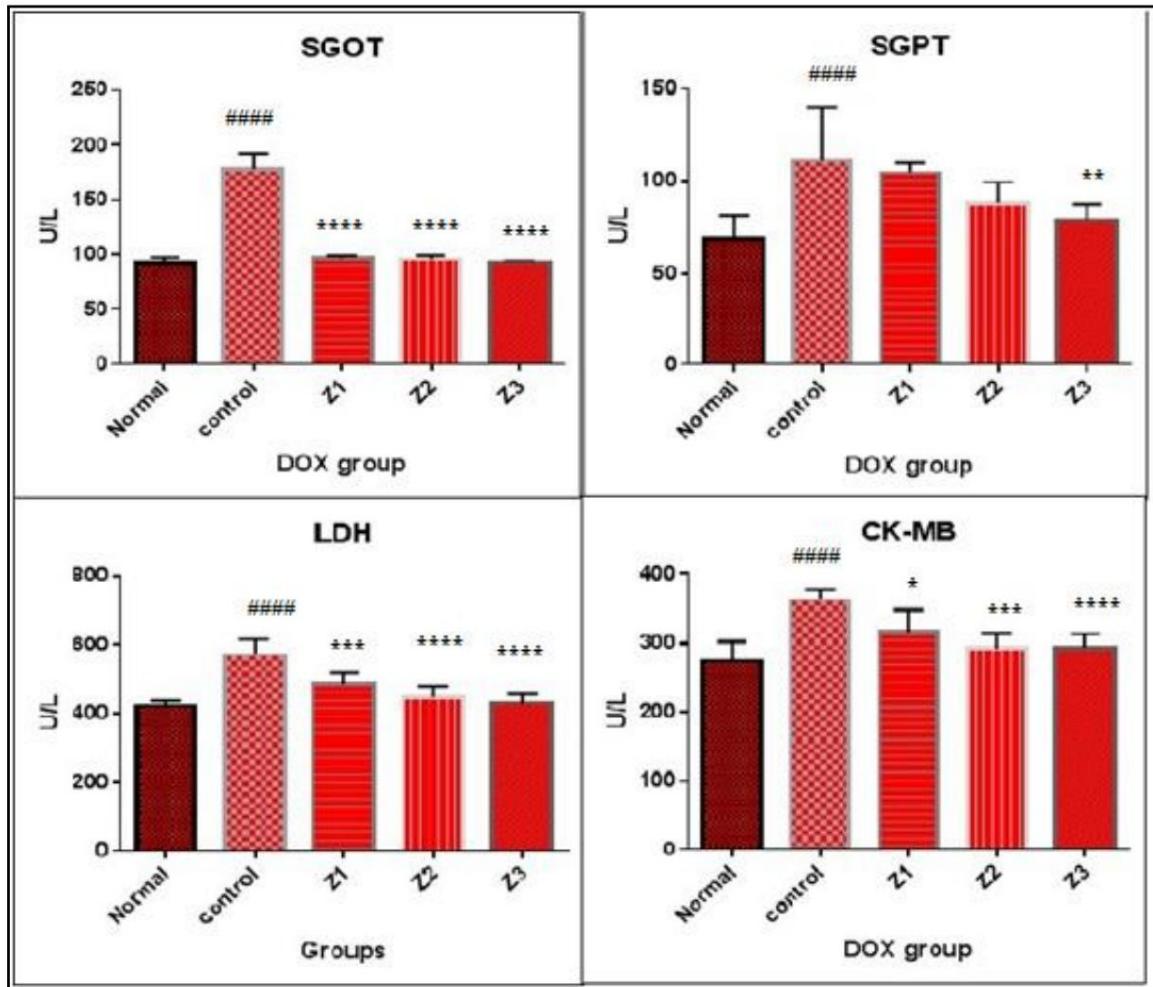
6.2.3.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 3 Zeolitin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini göstermektedir, DOX Kontrol grubu serum, SGOT, RSGPT, RLDH ve RCK anlamlı değişiklik ($p < 0.0001$) gösterdi Normal grupla karşılaştırıldı. Oral Zeolit 200mg/kg ve 300mg/kg tedavisi Bu belirteç enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azalttı. Zeolit 100 mg/Kg ayrıca önemli ölçüde ($p < 0.05$) kardiyak belirteçlerin seviyesini azalttı, ancak nispeten daha az yoğun Zeolit 200 mg/kg ve 300 mg/kg tedavi edilen gruplara göre. Grup günde 300 mg/kg aldı. baz, seviyeleri önemli ölçüde azalttı, yani ($p < 0.0001$) CK-MB için istatistiksel olarak ve SGOT ve SGPT için LDH ve $P < 0.01$. Tüm hayvanlarda troponin varlığı bulundu Doksorubisin aldı, zeolit ile tedavi önlendi

Tablo numarası 6.2.3.3 Zeolitin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOT U/L	SGPT U/L	LDH U/L	CK-MB U/L	Troponin sistem	
Normal	91,51±5,786	68,13±5,281		421,2±7,271	273,2±12,07	0/6
Kontrol	177,8±13,86# ###	111.1±12.04# ##		571,3±19,4### #	362,8±6,597## ##	6/6
Zeolit 100 mg/kg	96,5±2,367** **	104,5±2,221ns	484,3±14,28** *	314,7±13,49* *		1/6
Zeolit 200mg/Kg	96,01±3,361* ***	88,01±4,565ns	447,4±13,18** **	292,1±8,949** *		1/6
Zeolit 300mg/Kg	93,09±1,215* ***	78,46±3,609* *	429,9±10,66** **	293,6±8,047** *		0/6

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No 6.2.3.4 Zeolitin Doksorubisin kaynaklı serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

6.2.3.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Doksorubisin nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış oldu önemli ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda uygulama Malondialdehit seviyeleri (MDA). Zeolit 300mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi edilen gruplar, bu yüksek MDA düzeyini önemli ölçüde azalttı ($p < 0.0001$). önemli olmamakla birlikte azalma zeolit 100 mg/kg ile gözlemlendi

Zeolit 300mg/kg, 200mg/kg ile Glutasyon Redüktaz Tedavisi, önemli ölçüde ($p < 0.001$, sırasıyla $p < 0.05$) glutasyon aktivitesini arttırdı.

Süperoksit Dismutaz.

SOD seviyelerinde anlamlı olmayan artış, tedavi edilen gruplarda bulundu. 100mg/kg ve 200mg/kg. Oysa Zeolit 300mg/kg tedavisi önemli göstermiştir kontrol ile karşılaştırıldığında SOD düzeyinde artış ($p < 0.0001$).

Zeolit 300mg/kg &200mg/kg ile Katalaz Tedavisi ,

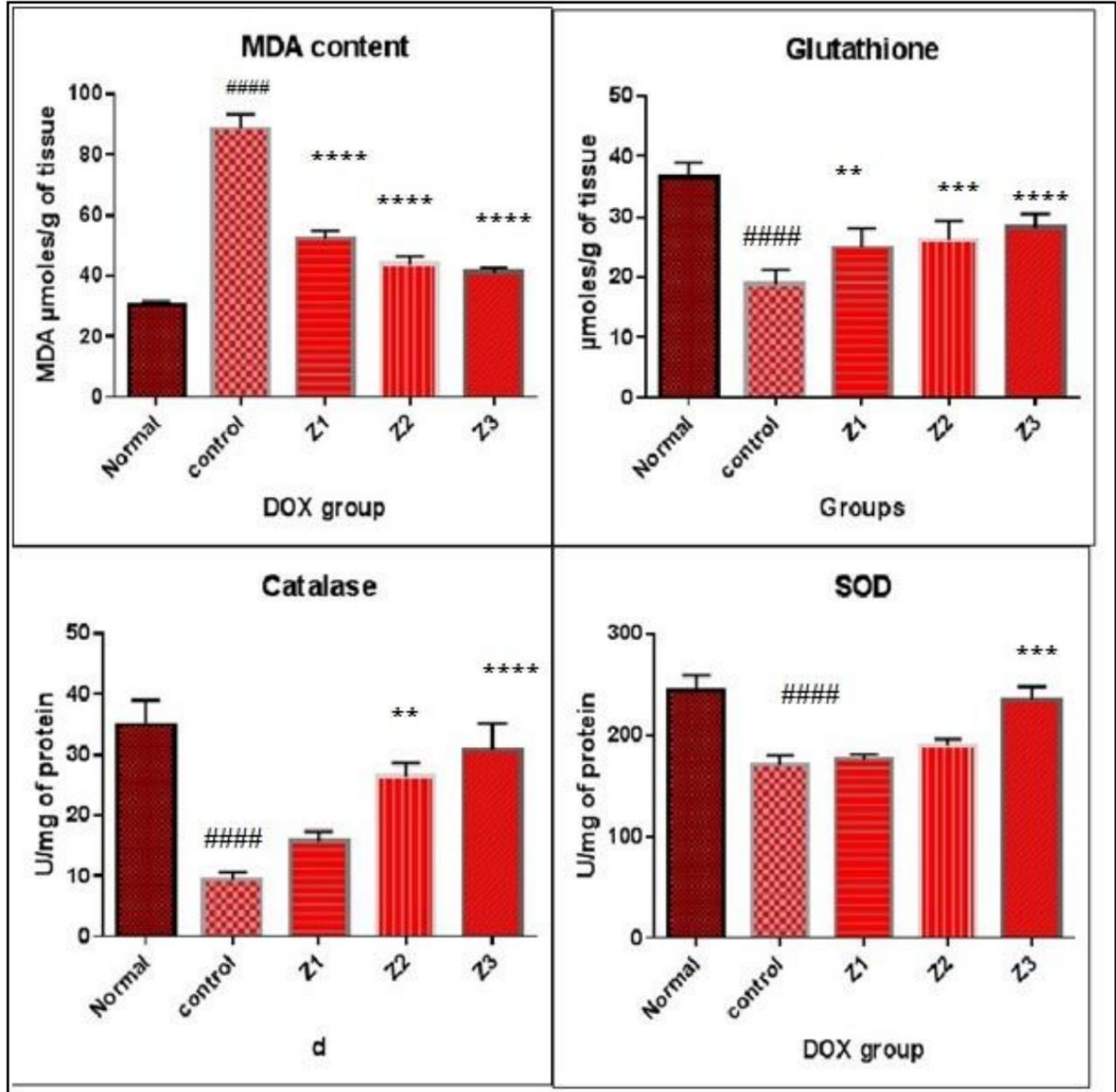
100mg/kg alan gruplarda enzim seviyesinde anlamlı olmayan artış görüldü.

katalaz.

Tablo numarası 6.2.3.4 – Zeolitin Doksorubisin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehit (uMol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	Süperoksit dismutaz(birim s / mg protein)	Katalaz (birim /mg protein)
Normal	30,31±1,216	36,53±1,015	244,9±14,21	34,91±4,079
Kontrol	88,59±4,74 #####	18,83±0,9666 #####	170,4±9,83##### 9,373±1,202###	#
Zeolit 100 mg/kg	52,19±2,686****	24,96±1,29**	176,4±4,831ns 15,67±1,635ns	
Zeolit 200mg/Kg	43,79±2,781****	26,19±1,279***	189,9±6,327ns	26,35±2,25**
Zeolit 300mg/Kg	41,14±1,563****	28,19±0,9544 ****	235,8±6,327*** 30,91±4,206***	*

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001



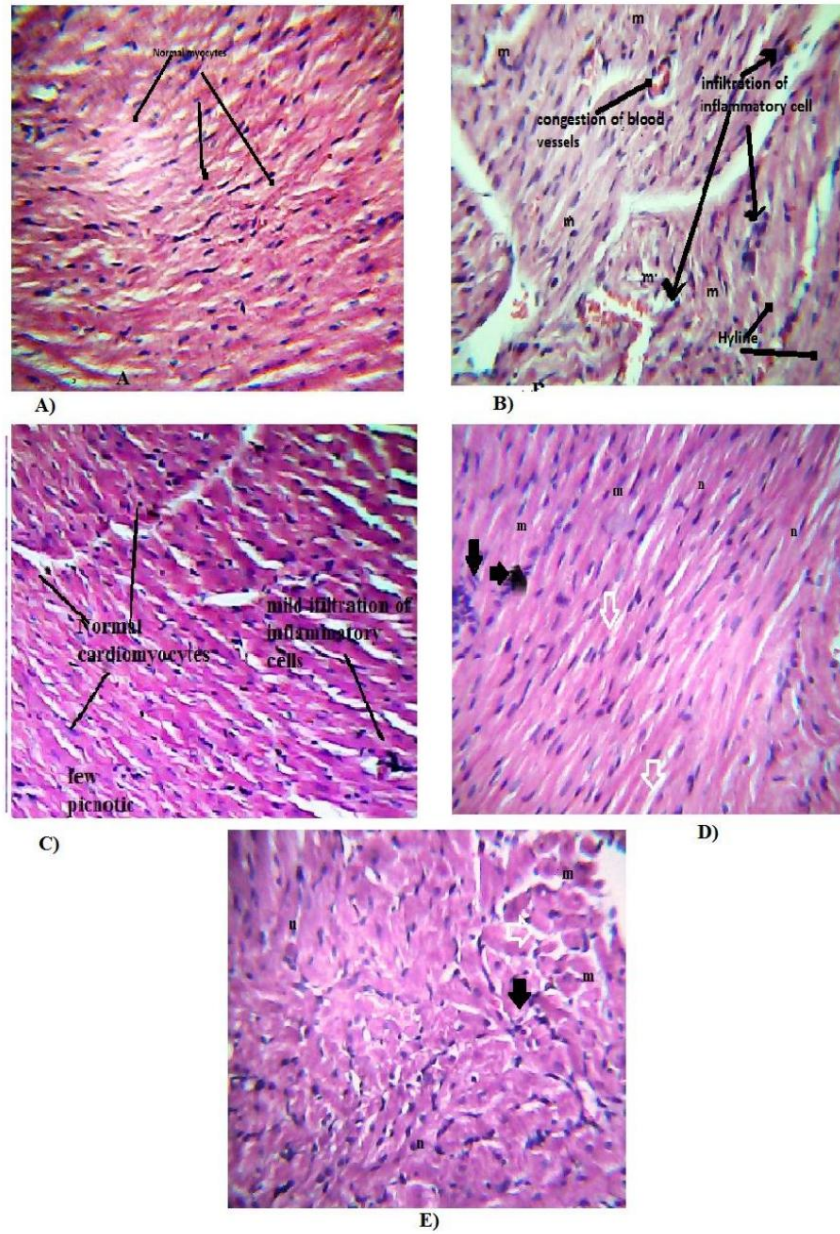
Şekil No 6.2.3.5 – Zeolitin Doksorubisin kaynaklı doku lipid peroksidasyonu ve antioksidan belirteçler.

6.2.3.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.2.3.6 Histolojik bulguları normal, kontrol ve tedavi.

100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup daha az olay gösterdi

Görsel olarak gözlemlendiğinde inflamatuvar değişiklikler ve nekroz. Zeolit 300mg/kg'ı n sahip olduğu çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve enflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttı Doksorubisine maruz kalsa bile yapı korunur.



Şekil no. 6.2.3.6- Zeolitin Doksorubisin kaynaklı histolojik değişikliklere etkisi

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme.

Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no (B) Kontrol kalp kasını gösterir yapısı, (m) miyositoliz, hiyalin değişim, nekroz, Şekil no. (C) Gruptaki kalp kası yapısını gösterir.

Fulvik asit 100mg/kg ile tedavi edilen, (D) 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir.

6.3.1 Hüyük asidin Siklofosfamid kaynaklı kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.3.1.1 Hüyük asit ile tedavinin kalp ağırlığı, vücut ağırlığı,

SÇ/Siyah Beyaz oranı, genel görünüm, siklofosfamid kaynaklı ölüm yüzdesi

kalp stresi.

Hayvanlar toplam çalışma süresi boyunca gözlemlendi. idaresinden sonra

siklofosfamid kontrol hayvanları uyuşuk görünüyor. Diğer hayvanlar normal görünürken, Yok

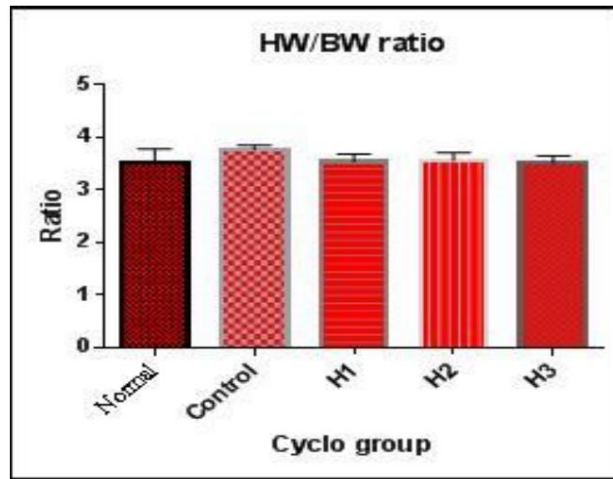
grubun bir kısmı ölümlülük sergiler.

Tablo No. 6.3.1.1 Hüyük asit ile tedavinin kalp ağırlığı, vücut üzerindeki değişiklikler üzerindeki etkisi

ağırlık, HW/BW oranı, Siklofosfamid kaynaklı kardiyak strese % mortalite.

Gruplar	Nihai Vücut ağırlığı	Kalp ağırlığı	Kalp/Vücut ağırlığı %	Ölüm oranı %
Normal	208±1,949 0,7045	±0,01414 3,523±0,103		0
Kontrol	228,8±1,327 0,8683	±0,01414 3,762±0,03331# 0		
Hüyük asit 100 mg/kg	230,8±2,023 0,8149	±0,01124 3,732±0,05706ns 0		
Hüyük Asit 200mg/Kg	218,5±1,784 0,8014	±0,01068 3,67±0,063ns		0
Hüyük Asit 300mg/Kg	228,5±1,784 0,820	±0,01068 3,59±0,0687*		0

Veriler, ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak'ı n çoklu karşı laştırma testi ile analiz edilir, * P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, **** Pozitif kontrol grubuyla karşı laştırma rı lı dı ğı nda p<0,0001# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştırma rı lı dı ğı nda



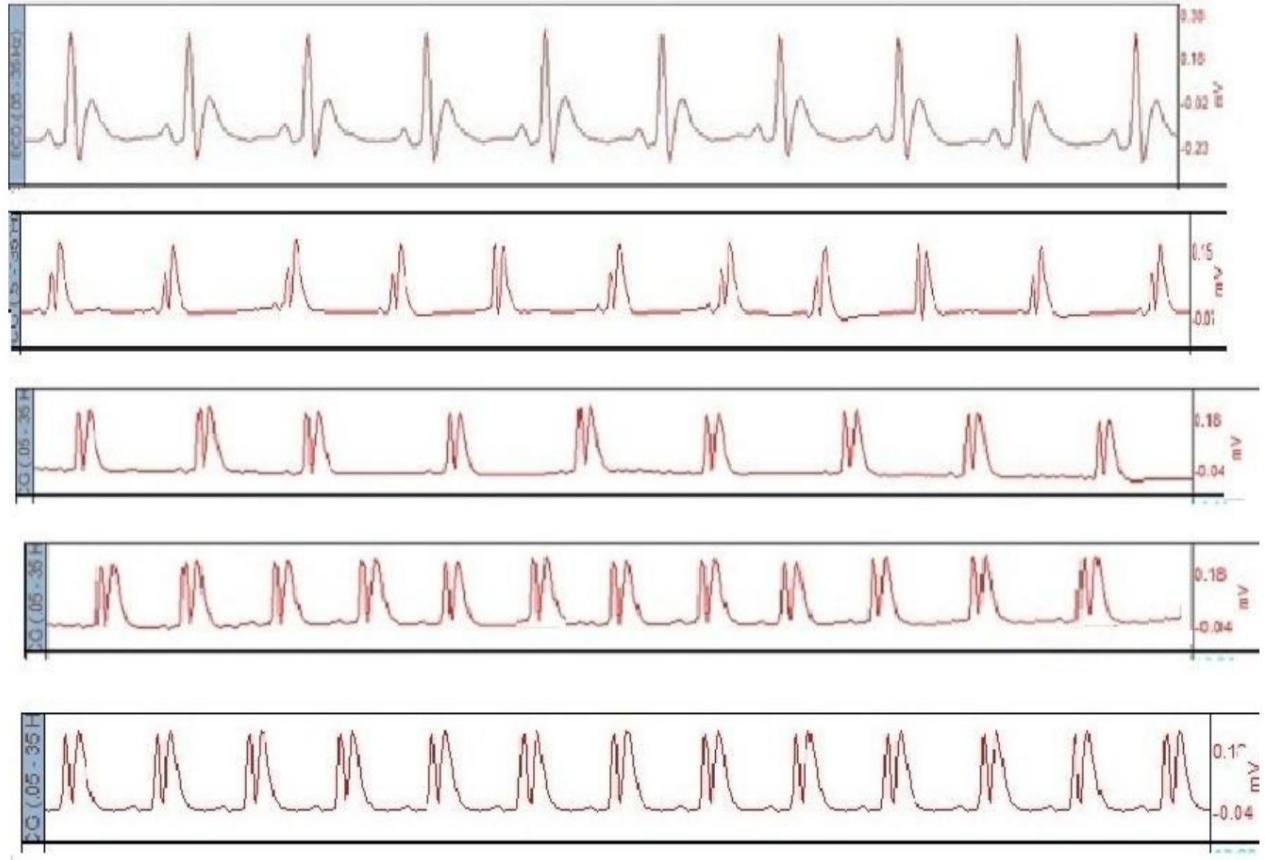
Şekil No. 6.3.1.1 Hüyük asitin Siklofosfamid kaynaklı değişiklikler üzerindeki etkisi

SÇ/Siyah Beyaz oranı

6.3.1.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

siklofosfamid alan kontrol hayvanları ,

normale kıyasla sistolik ve diyastolik kan basıncını yanı sıra kalp atış hızını . genel olarak gözlemledik anlamlı ($P < 0.001$) ST elevasyonunda artış, QRS kompleksi, QT aralığı . Humik ile tedavi asit kalp atış hızında anlamlı olmayan bir artışa neden oldu, diğer değişiklikler geri döndürülmedi Humik asit tedavisi ile önemi. 300mg/kg grubunda st yükselmesi hariç.



Şekil no. 6.3.1.2 : (A) Normal , (B) Siklofosfamid (C) HA'daki EKG değişiklikleri

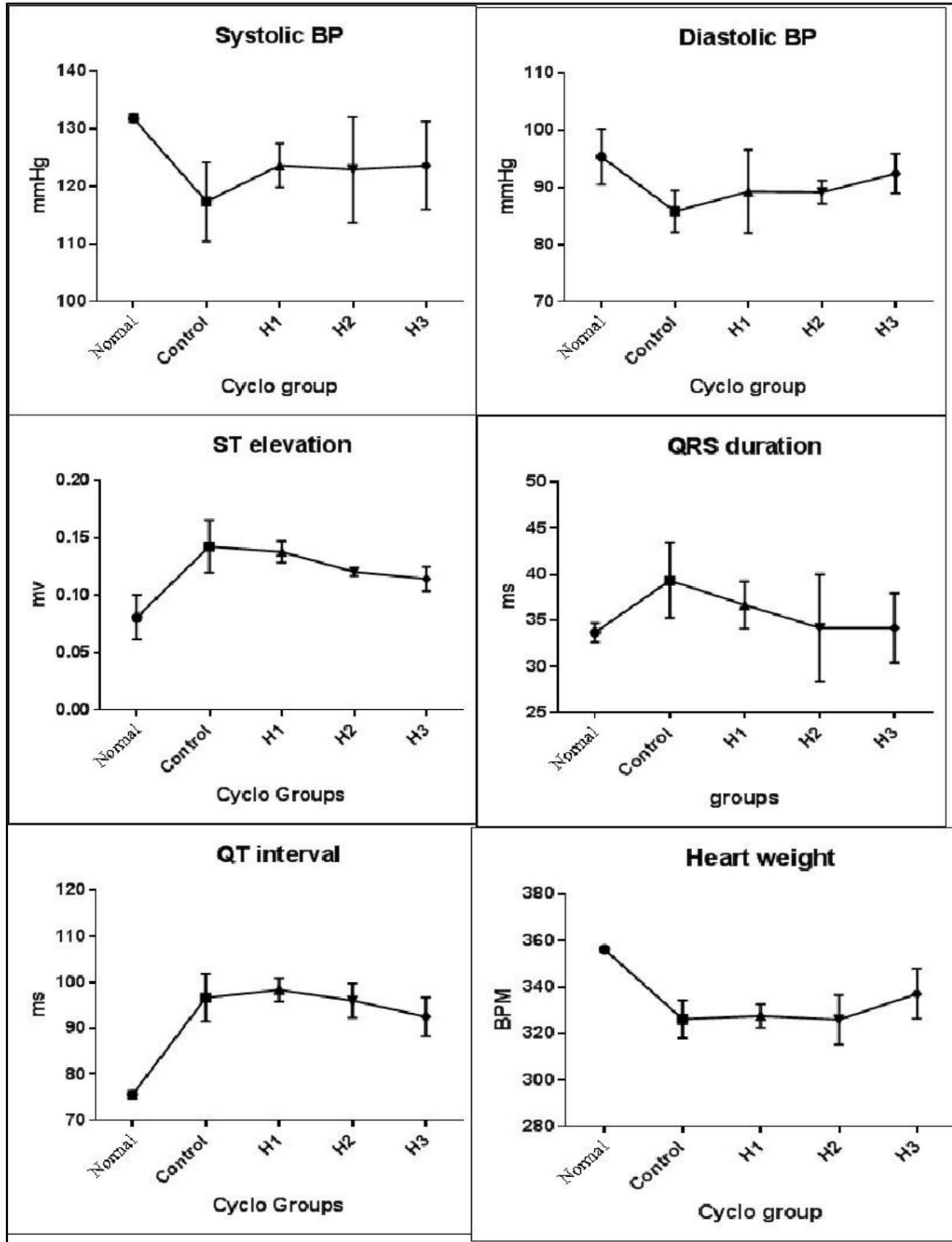
100mg/kg D) HA 200mg/kg (E) HA 300mg/kg

Tablo numarası 6.3.1.2 Siklofosamid kaynaklı hümik asidin etkisi

Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yükseklik (env)	QRS karmaşıklık(ms)	QT aralığı	Sistolik kan basıncı	diyastolik kan basıncı	Kalp Oran
Normal	0,08078±0,007879	33,67±0,421675,5±0,3416131,9±0,2		531	95,39±1,981	356,2±0,4007
Kontrol	0,1425±0,009369###	39,33±1,667#	96,67±2,108###	117,3±2,813#	85,83±1,493##	326,1±3,326
Hümik asit(100mg/kg)	0,1378±0,003827ns	36,67±1,054n	98,33±1,054	123,7±1,563ns	89,3±2,976ns	327,5±2,065
Hümik asit(200mg/kg)	0,1204±0,001365ns	34,17±2,386n	96±1,528ns	122,9±3,767ns	89,2±0,8244ns	325,9±4,346
Hümik asit(300mg/kg)	0,1142±0,004313*	34,17±1,537n	92,5±1,708s	123,6±3,138ns	92,43±1,407	337±4,367

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001



Şekil No 6.3.1.3: Hüyük asidin siklofosfamid kaynaklı Elektrokardiyografik ve Hemodinamik değişikliklere etkisi

6.3.1.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 6.3.1.4 (A) , hümkik asidin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini göstermektedir.

Siklofosamid ile tedavi edilen hayvanlar, seviye aktivitesinde önemli değişiklik ($p<0.0001$) gösterdi.

SGOT, SGPT, LDH ve CK-MB'nin yanı sıra troponin varlığı nı gösterdi.

normal grupla karşı laştı rı ldi ğı nda Hümkik asit 200 mg/kg ve 300 mg/kg ile oral tedavi yapı lı rken mg/kg, bu belirteç enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azaltı r.

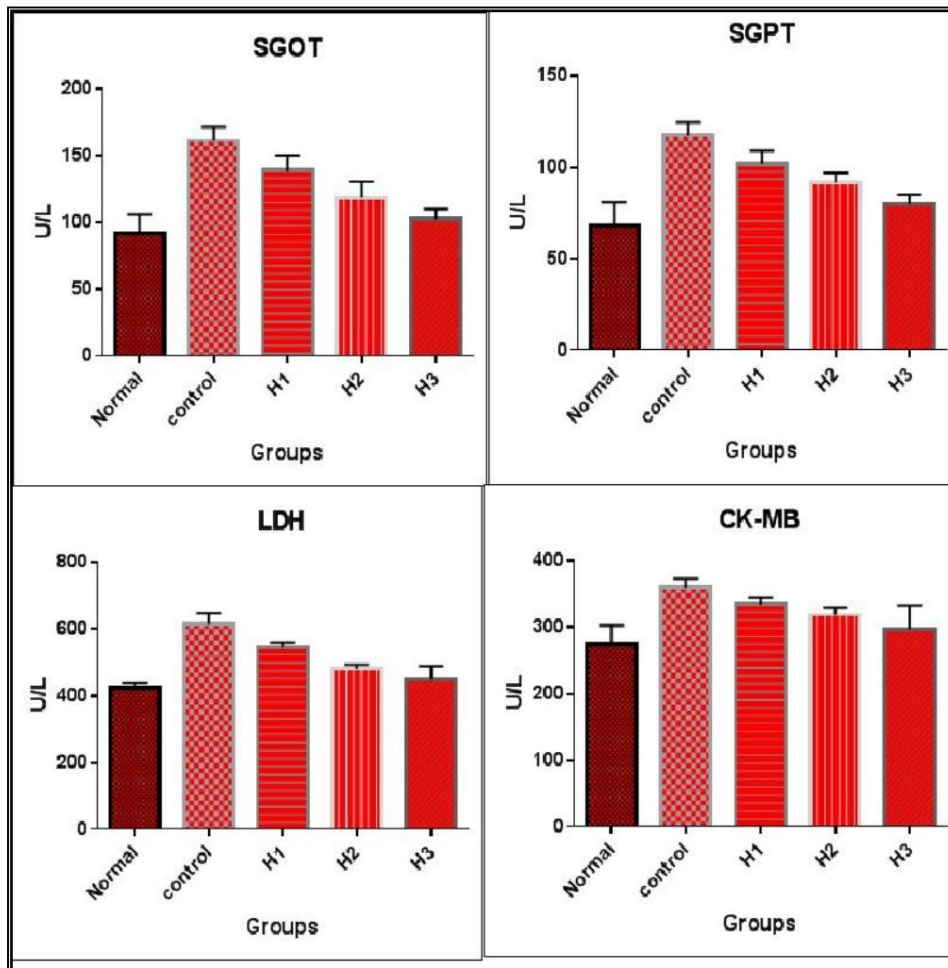
Hümkik asit 100 mg/Kg kardiyak belirteçlerin seviyesini nispeten daha az yoğun olarak azaltı rken

hümkik asit 200 mg/kg ve 300 mg/kg tedavi edilen gruplardan daha fazladı r. Her ne kadar istatistiksel analiz reaksiyon göstermiş değerler normale pek yakı n değıldir.

Tablo numarası 6.3.1.3 Hümkik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOTU/L	SGPTU/L	LDHU/L	CK-MBU/L	Troponon
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	421±7,27	273±12,1	0/6
Kontrol	162±4,07###	117±3,07####	615±13,1****	359±5,49####	6/6
Hümkik asit 100 mg/kg	139±4,66**	102±2,9*	546±5,77***	334±4,48ns	5/6
Hümkik asit 200mg/Kg	119±4,84****	91,8±2,1****	481±5,16****	319±4,24*	4/6
Hümkik asit 300mg/Kg	102±3,16****	80,1±2,09****	450±16****	297±14,6***	3/6

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı ldi ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı ldi ğı nda



Şekil No. 6.3.1.4 Hümik asidin siklofosfamid kaynaklı serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

6.3.1.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

siklofosfamid nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış olmuştur.

Malondialdehit düzeylerinde Anlamlı ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubu (MDA). Hümik asit 300mg/kg, 200mg/kg, 100mg/kg ile tedavi edilen gruplar önemli ölçüde bu yüksek MDA düzeyini azalttı ($p < 0.0001$).

Glutatyon Redüktaz.

Kontrolde glutatyon seviyelerinde önemli bir azalma ($P < 0.0001$) vardı. normal grubun aksine grup. Ancak hümik asit 300 mg/kg, 200 mg/kg ve 100 mg/kg bu antioksidan parametreyi önemli ölçüde artırdı.

Süperoksit Dismutaz.

Süperoksit dismutaz seviyesinde gözlenen önemli azalma ($p < 0.0001$) kontrol grubu. ile tedavi edilen gruplarda SOD seviyelerinde anlamlı olmayan artış bulundu.

100mg/kg ve 200mg/kg. 300 ile tedavi edilen grupta önemli artış gözlenirken

mg/kg hümik asit.

katalaz

kontrol grubunda katalaz aktivitesinde anlamlı azalma ($p < 0.001$) görülmüştür.

Ancak hümik asit 300mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi önemli ölçüde geri yükler ($p < 0.001$)

100 mg/kg alan grup enzim seviyesinde anlamlı olmayan bir artış gösterdi.

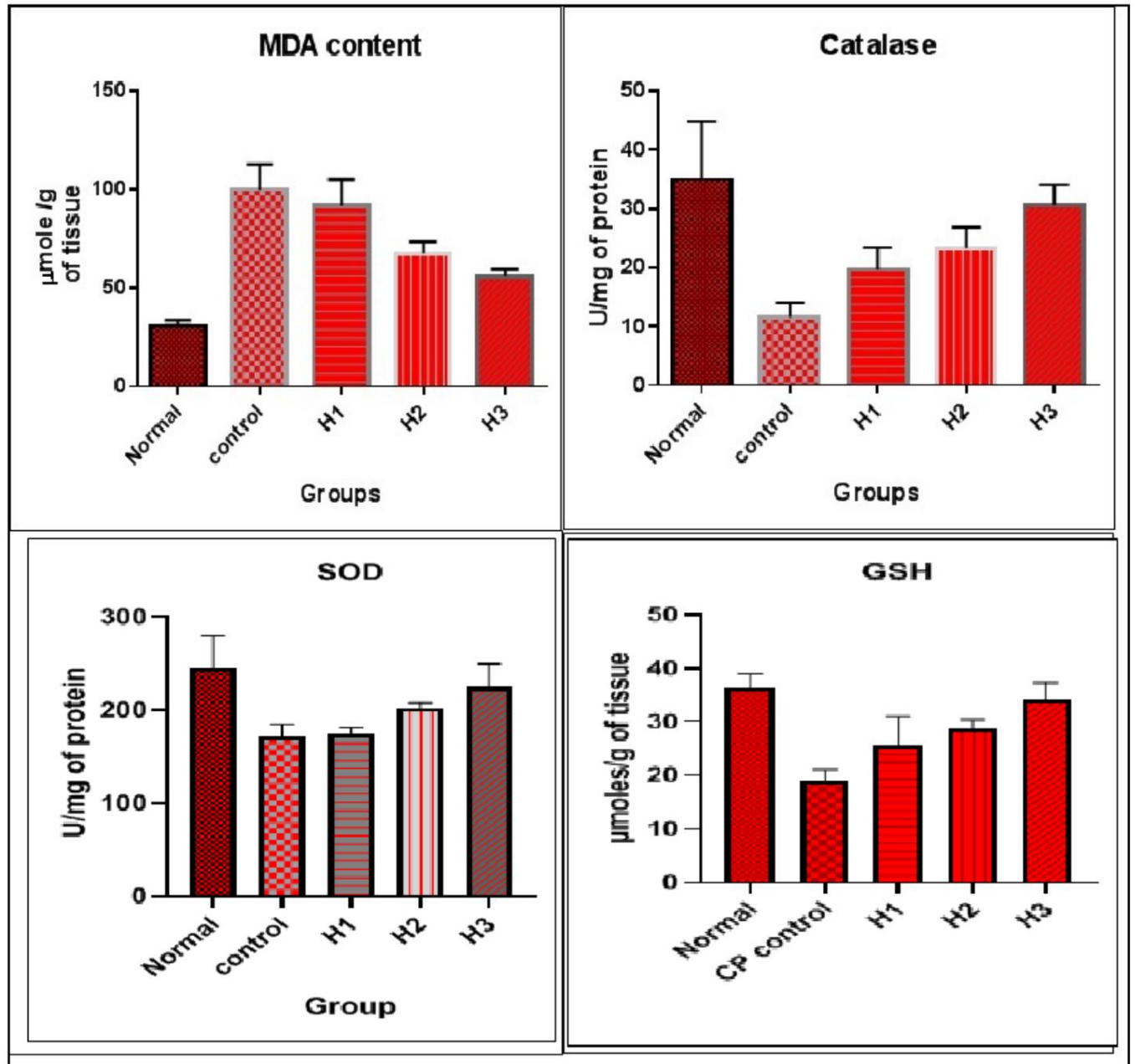
katalaz.

Tablo numarası 6.3.1.4 – Hümik asidin Siklofosamid kaynaklı doku lipidi üzerindeki etkisi

peroksidasyon ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehy ile ilgili (uMol MDA/gof dokusu	glutasyon (nMol/g doku	Süperoksit dismutaz(birimler /mg protein)	katalaz (birim/mg protein) ile ilgili
Normal	30,3±1,22	36,5±1,02 245±14,2		34,9±4,08
Kontrol	100±5,26	19,2±10,75 1####	171±5,28#### 11,5±1,02####	
Hümik asit 100 mg/kg	91,4±5,56	25,6±12,23 **	174±2,58ns	19,6±1,58nS
Hümik asit 200mg/Kg	67,7±2,33	28,6±10,70 7***	202±2.12ns	23,3±1,41**
Hümik asit 300mg/Kg	55,8±1,48	34±11,36** **	225±10,1***	30,6±1,43****

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı. # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$

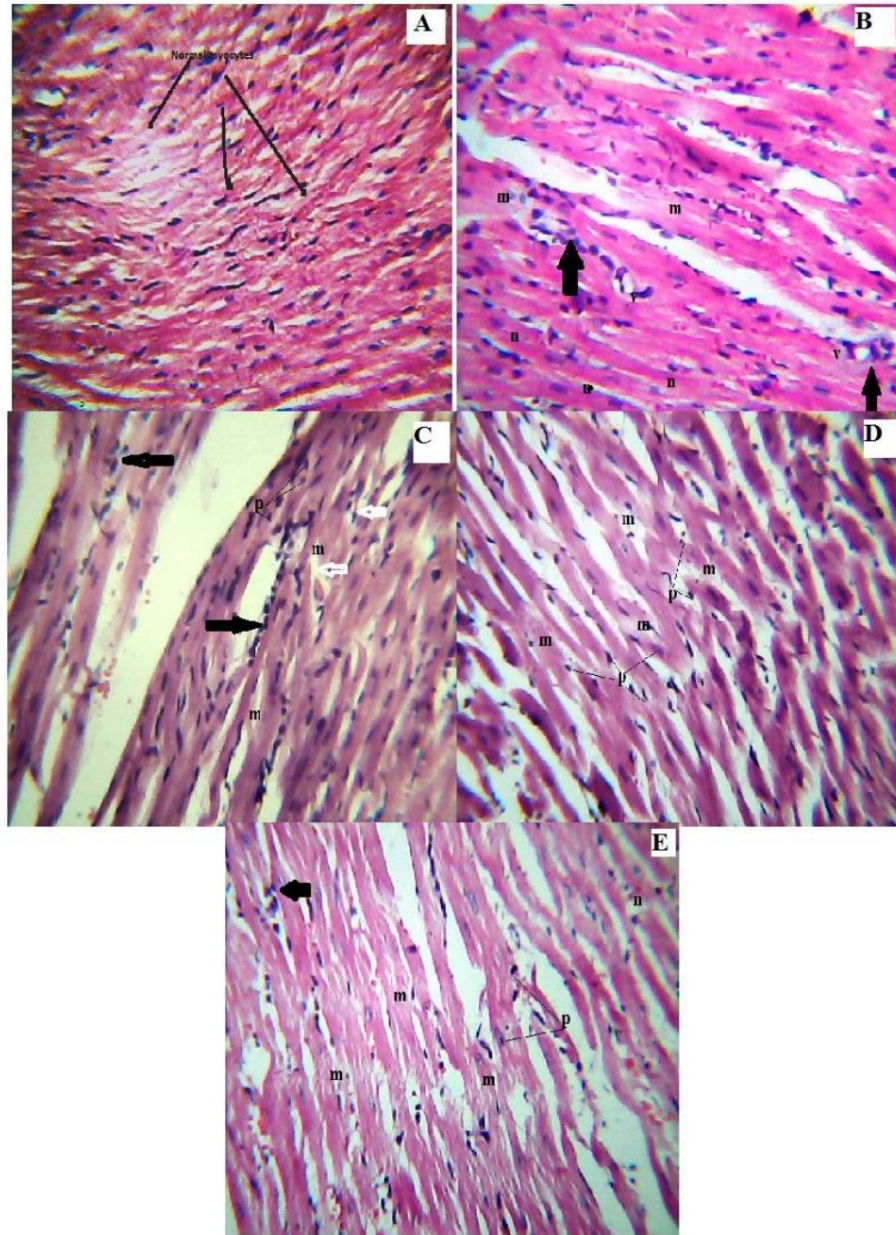


Şekil No 6.3.1.5 - Hüyük asidin Siklofosfamid kaynaklı doku lipidine etkisi peroksidasyon ve antioksidan belirteçler.

6.3.1.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.3.1.6 Histolojik bulguları normal, kontrol ve Tedavi. Normal hayvanın kalbinin histolojisi, infiltrasyon olmadığını gösterdi. inflamatuvar hücreler ve miyositoliz, Kontrol hayvanları hücreyel infiltrasyon göstermiştir enflamatuvar hücre (siyah oklar) yanı sıra nekroza bağlı şiddetli miyositoliz(m) bölgelerin. Ayrıca ödemli kas içi boşluklar (beyaz oklar) gösterdi.

Hümik asit 300mg/kg ile tedavi edilen grup 100mg/kg ve 200mg/kg'a sahiptir. görsel olarak gözlemlendiğinde daha az enflamatuar hücre ve nekroz oluşumu gösterdi. Ama hala tüm gruplarda belirli düzeyde miyositoliz ve ödemli değişiklikler gözlemledik.



Şekil No 6.3.1.6 – Hümik asidin Siklofosamid kaynaklı Histolojik Etkisi

değişiklikler

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme.

Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no (A1, A2) Diyabetik kontrol kardiyak gösterir

kas yapısını, (m) miyositoliz, (h)hiyalin değişimi, nekroz, Şekil no. (C) Kalp kası yapısını gösterir

Humik asit 100mg/kg ile tedavi edilen grupta, (D) 200 ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir

mg/kg, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir. Siyah dolgulu oklar- sızma

inflatuar hücre , v-vakuoller, M –miyositoliz n -normal , beyaz oklar – ödemli
kas içi boşluk

6.3.2 Fülvik asidin Siklofosamid kaynaklı kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.3.2.1 Fulvik asit tedavisinin kalp ağırlığı , vücut ağırlığı ,

SÇ/Siyah Beyaz oranı , genel görünüm , siklofosamid kaynaklı ölüm yüzdesi
kalp stresi .

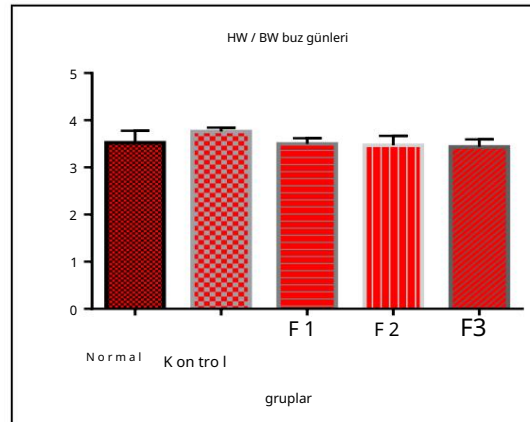
Fulvik asit ile tüm hayvanlar deney süresi boyunca hayatta kaldı , sergilemedi toksisite belirtileri veya ölüm. Vücut ağırlıkları nda önemli bir fark tespit edilmedi. başlangıç zaman noktası veya gruplar arası ndaki deneysel sürenin tamamlanması ndan sonra. (Masa 6.3.2.1). Kontrolün kalp-vücut ağırlığı oranı önemli ölçüde farklılık gösterirken (P<0.05) normale kıyasla. Fülvik asit 300mg/kg ve 200mg/kg ile önceden tedavi edilen sıçanlar kalp ağırlığını vücut ağırlığına oranı nda anlamlı düşüş (P<0.05) üretti. Oysa grup FA 100mg/kg ile tedavi edilen kalp ağırlığını vücut ağırlığına göre anlamlı olmayan azalmaya neden olur oran. Tüm hayvanlar, deney süresinin sonuna kadar hayatta kaldı .

Tablo No. 6.3.2.1 Fulvik asidin kalp ağırlığı , vücut ağırlığı ,

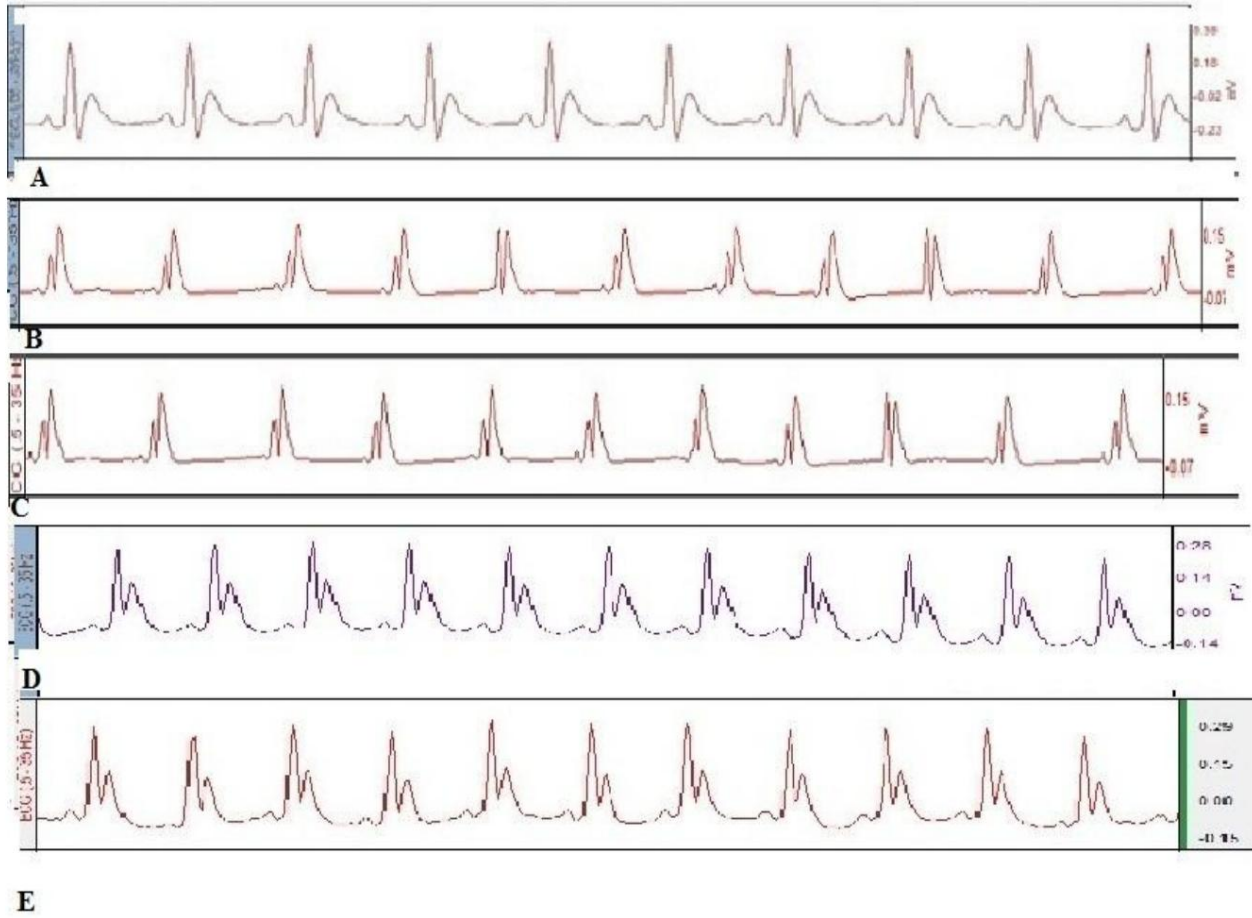
SÇ/Siyah Beyaz oranı , Siklofosamid kaynaklı kardiyak streste ölüm yüzdesi .

Gruplar	Vücut ağırlığı (GM)	kalp ağırlığı (GM)	SÇ/Siyah Beyaz oranı	Ölüm oranı %
Normal	208±1,949	0,7267±0,02171	3,523±0,103	0
Kontrol	228,8±1,327	0,860,01211	3.762±0.03331#	0
fulvik asit(100mg/kg)	231±2,145	3.498±0.04888	15,331468±0,290190	0
30mg	30±0,08199*	300mg 0,7817±0,01833	3,435±0,06474* 0	

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşılaştırıldı # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001



Şekil No. 6.3.2.1 Fulvik asidin HW/BW'de siklofosfamid kaynaklı değişiklik üzerindeki etkisi oran



Şekil no. 6.3.2.2 : (A)Normal , (B)kontrol SİKLOFOSFAMİT'teki EKG değişiklikleri
(C) FA 100mg/kg (D) FA 200mg/kg (E) FA 300mg/kg

6.3.2.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Şekil No.6.3.2.2 (Grafikler) ve 2 (EKG) fulvik asidin

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. SİKLOFOSFAMİT kontrolü grubunda ST voltajı nda, QT intervalinde anlamlı artışı ve QRS süresini kısalttı. normalin aksine. Fulvik asit 300 mg/Kg ile tedavi edilen grup önemli değişiklikler üretti ST voltajı , QT aralığı ve QRS segmentinde. Şekil No. 2(E) de bu değişimi göstermiştir. fulvik asit 300 mg/kg ile tedaviye bağlı sapmalarda, bu da kardiyolojik olduğunu düşündürür koruyucu etkinlik Şekil no olması na rağmen. 2 (C) (Fulvik asit 200mg/kg) ve 2(D) (Fulvik asit 100mg/kg) tedaviye bağlı ST elevasyonunda hafif değişiklikleri gösterir, ancak değişiklikler istatistiksel olarak daha az anlamlı ($p < 0.05$).

Tablo numarası 6.3.2.2 Fulvik asidin Siklofosfamid kaynaklı

Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yükseklik (env)	QRS karmaşı k(ms)	QT aralı ğı	Sistolik kan bası no	diyastolik kan bası no	Kalp Oran
Normal	0,08078±0,00 6659	33,67±0,4216	75,5±0,3416	131,9±0,21 4	95,39±1,981	356,2±0,40 07
Kontrol	0,1425±0,007 918###	39,33±1,667# #	96,67±2,108 ####	117,3±2,37 7##	85,83±1,493 ##	336,1±3,32 6##
Fulvik asit (100 mg/kg)	0,1378±0,004 162ns	34,17±0,8333 **	97,5±1,118ns	123,7±1,94 ns	89,13±3,026 ns	337,1±5,28 3ns
Fulvik asit (200mg/kg)	0,1187±0,001 722*	33,33±1,054* *	94,17±0,8724ns	124,4±3,24 ns	88,53±0,568 5ns	337,7±4,97 6ns
Fulvik asit (300mg/kg)	0,09585±0,00 238****	34,17±0,8333 **	80±1,291****	124,8±1,87 2ns	94,6±2,072n s	344,3±3,73 *

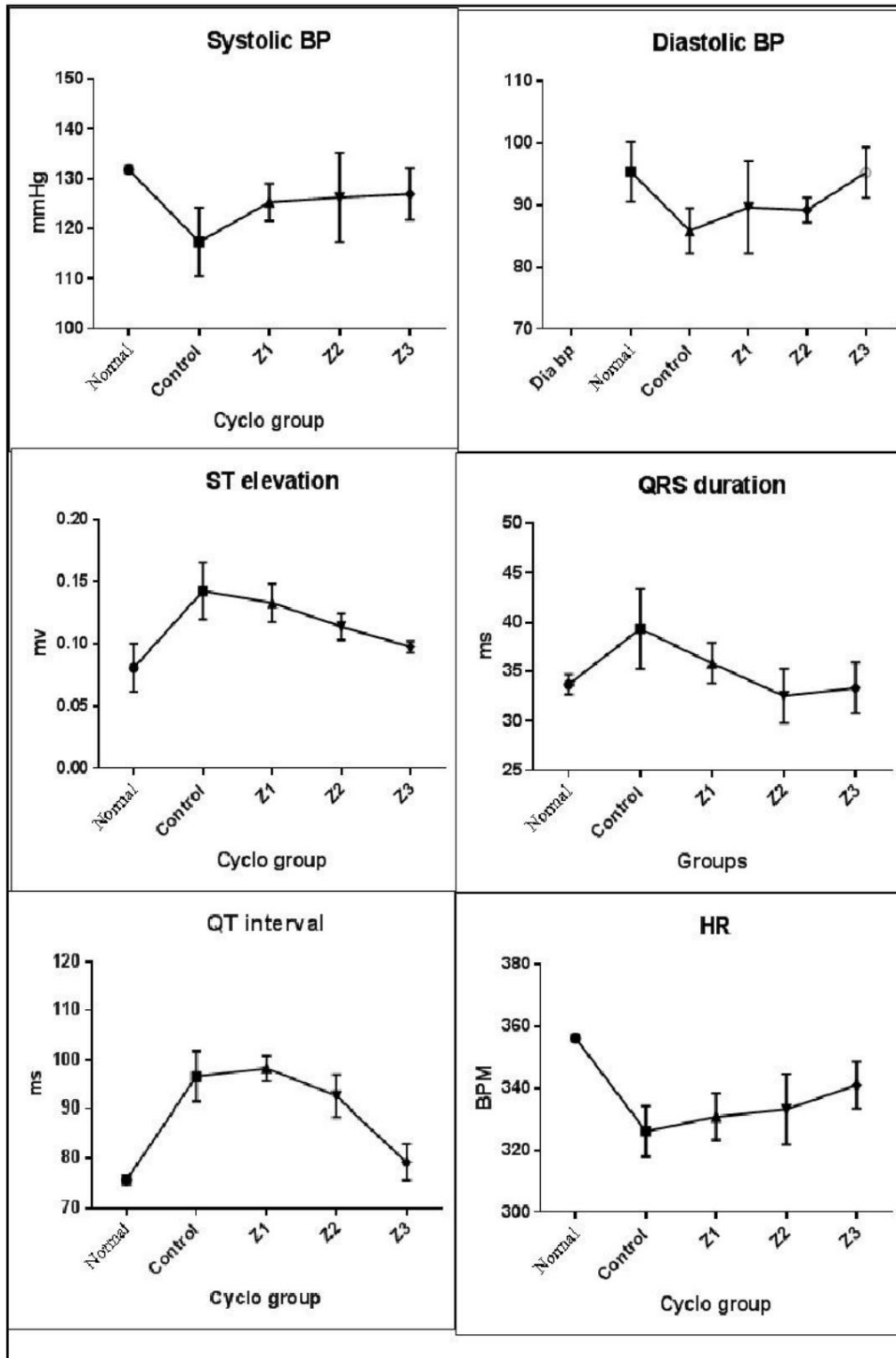
Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda

Siklofosfamid kontrol grubu hayvanları ,

sistolik KB (p<0.01) ve diyastolik KB(p< 0.001) normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda. Masa no.6.3.2.2. Fülvik asit 300mg/kg, 200mg/kg ve 100mg/kg ile tedavi edilen grup neden olur değerinde artı ş, ancak anlamlı olmayan sistolik ve diyastolik BP yükselmesi gösterdi.

Kontrol grubunda nabı z anlamlı olarak azaldı (p< 0.01) (Tablo no.6.3.2.2)

Fulvik asit 100 mg/kg ve 200mg/kg verilen grup normal grubun aksine grup ve 300mg/kg kalp atı ş hı zı nda anlamlı olmayan artı ş kalp hı zı nda azalma (p< 0.05).



Şekil No 6.1.2.3: Fulvik asidin Siklofosfamid kaynaklı Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkisi

* *

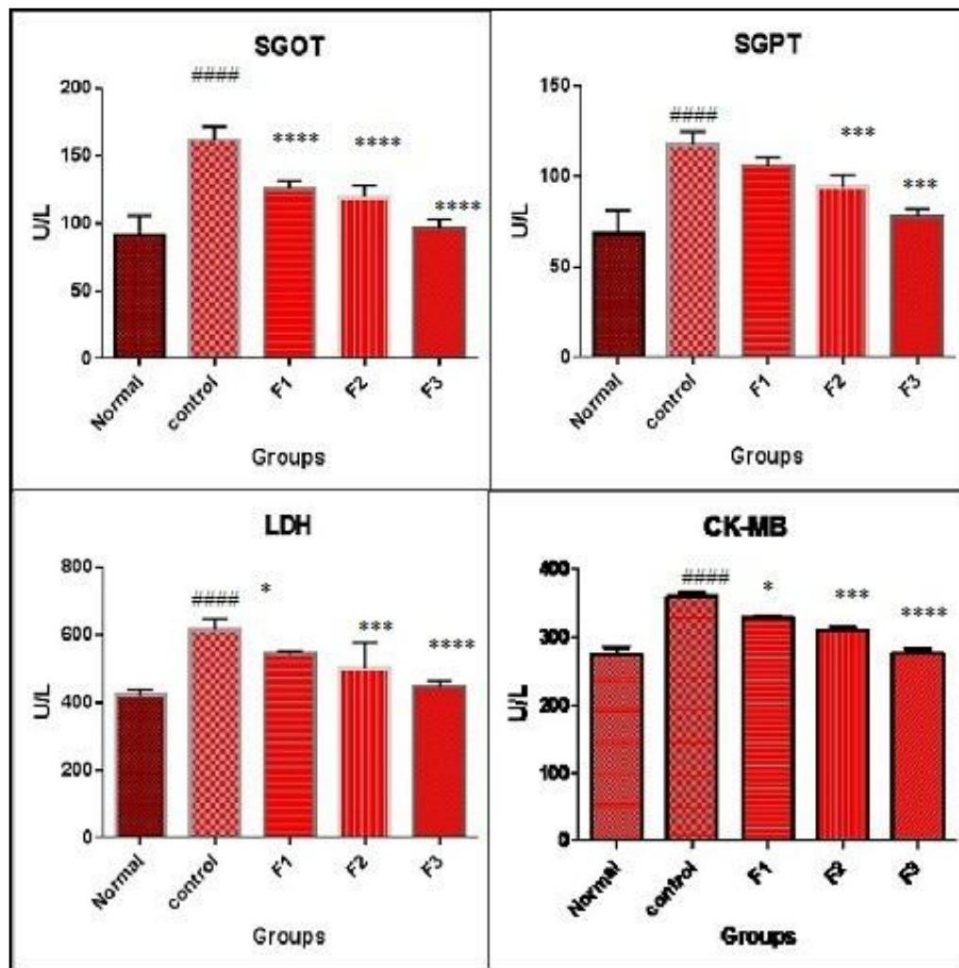
6.3.2.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 3, fulvik asidin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini göstermektedir, Kontrol (Siklofosamid) grubu serum seviyesinde önemli değişiklik ($p<0.0001$) üretti, Normal grupla karşılaştırıldığında SGOT, SGPT, LDH ve CK-MB. Kontrol hayvanı da kanda troponin T varlığını gösterdi. Fulvik Asit 200mg/kg ile oral tedavi ve 300mg/kg, bu belirteç enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azalttı. Fulvik asit iken 100mg/Kg ayrıca kardiyak belirteçlerin seviyesini önemli ölçüde ($p<0.05$) azalttı, ancak karşılaştırmalı olarak fulvik Asit 200mg/kg ve 300mg/kg ile tedavi edilen gruplardan daha az yoğun. Grup 300 aldı mg/kg günlük bazda seviyeleri önemli ölçüde azalttı, yani istatistiksel olarak ($p<0.0001$) CK-MB ve LDH için, SGPT için SGOT ve $P<0.001$.

Tablo numarası 6.3.2.3 Fulvik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOTU/L	SGPTU/L	LDHU/L	CK-MBU/L	Troponin	
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	421±7.27#	273,2±12,07	0/6	
Kontrol	162±4,07####	117±3,07####	615±13,1####	359,2±5,491####	6/6	
Fulvik asit 100 mg/kg	126±2,17****	106±3.07ns	543±3,65*	327,9±2,742*	2/6	
Fulvik asit 200mg/Kg	120±3,54****	94,1±2,6***	500 ±31,3***	310,1±2,761***	1/6	
Fulvik asit 300mg/Kg	96,2±2,76****	77,8±1,7***	446±7,89****	276,4±6,16****	1/6	

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir, * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında # $P<0,05$, ## $P<0,01$, ### $p<0,001$, #### $p<0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldığında



Şekil No 6.3.2.4 Fülvik asidin Siklofosfamid kaynaklı serum kardiyak üzerindeki etkisi
biyobelirteç

6.3.2.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Siklofosfamid nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış oldu. önemli ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda uygulama Malondialdehit seviyeleri (MDA). Fulvik asit 300mg/kg, 200 mg/kg, 100 ile tedavi edilen gruplar mg/kg bu yüksek MDA düzeyini önemli ölçüde azalttı ($p < 0.0001$).

Glutatyon Redüktaz.

Glutatyon aktivitesinde gözlenen önemli azalma ($P < 0.0001$) normal grubun aksine siklofosfamid kontrol grubu. Ancak fulvik ile tedavi asit 300 mg/kg, 200 mg/kg, önemli ölçüde (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$) bu seviyeleri artırıyor. Süperoksit Dismutaz. SOD düzeylerinde anlamlı olmayan artış gruplarda bulundu. 100mg/kg ile tedavi edildi. Grup ise 200 mg/kg ve 300 mg/kg fulvik asit almıştı. SOD aktivitesinde anlamlı artış (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.0001$) göstermiştir.

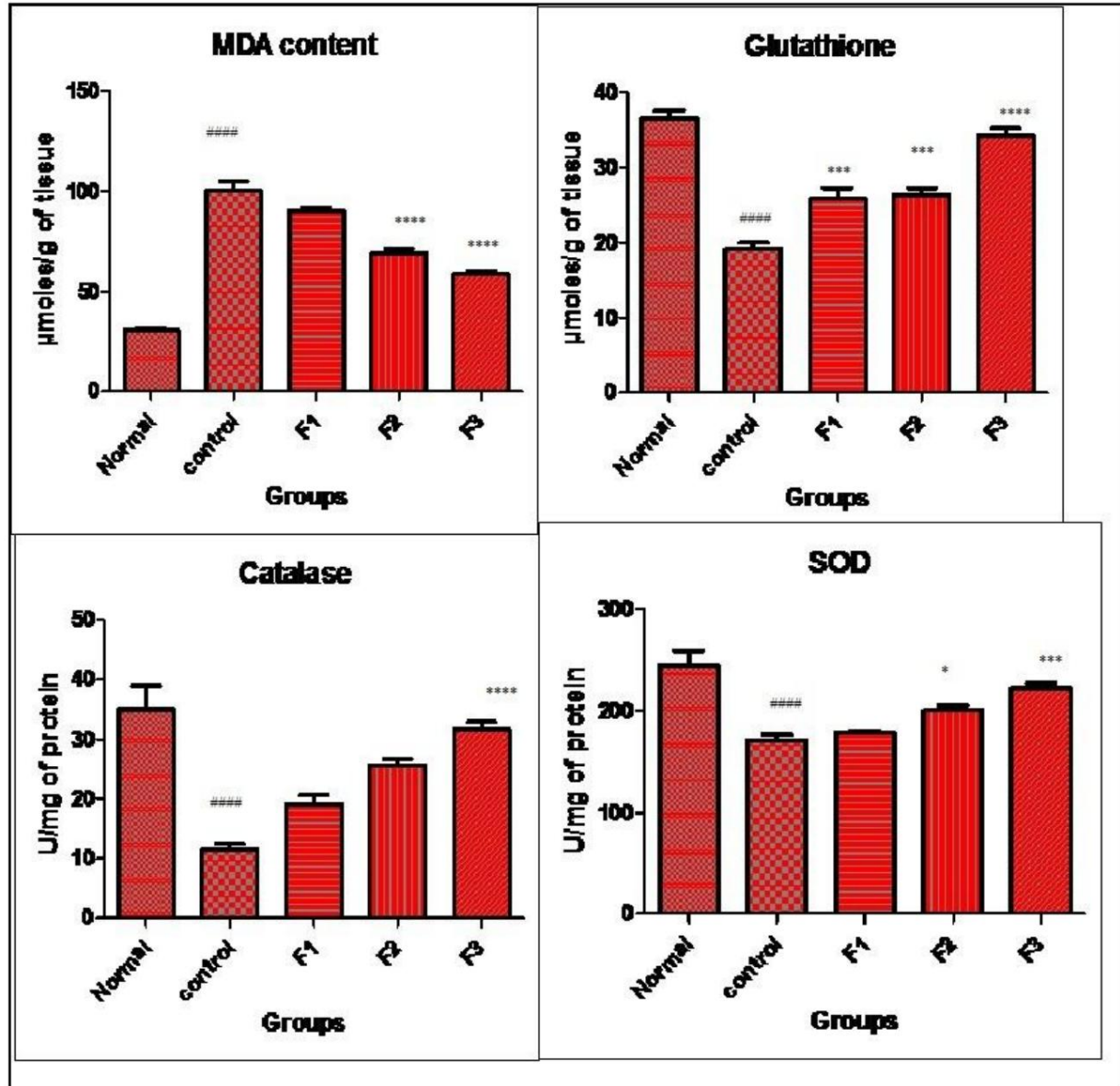
katalaz

.Fulvik asit 300mg/kg ile tedavi, Fulvik asit seviyesini önemli ölçüde düzeltir ($p<0.01$).
200mg/kg ve 100mg/kg ile tedavi edilen gruplar anlamlı olmayan artışa neden olurken enzim katalaz seviyesinde.

Tablo numarası 6.3.2.4 – Fülvik asidin Siklofosamid ile indüklenen doku lipidi üzerindeki etkisi peroksidasyon ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehid e (uMol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	Süperoksit dismutaz(birim / mg protein)	Katalaz (birim /mg protein)
Normal	30,31±1,216	36,53±1,015	244,9±14,21	34,91±4,079
Kontrol	99,95±5,259####	19,23±0,7507###	171,5±5,277###	11,52±1,021####
Fulvik asit 100mg/kg	89,9±2,045ns	25,84±1,407***	178,4±2,295ns	19,13±1,423ns
Fülvik Asit 200mg/Kg	68,94±2,507****	26,38±0,8535***	200,7±4,886*	19,13±1,423ns
Fülvik Asit 300mg/Kg	58,93±0,8896****	34,34±0,8709***	221,8±5,611***	31,68±1,126****

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.



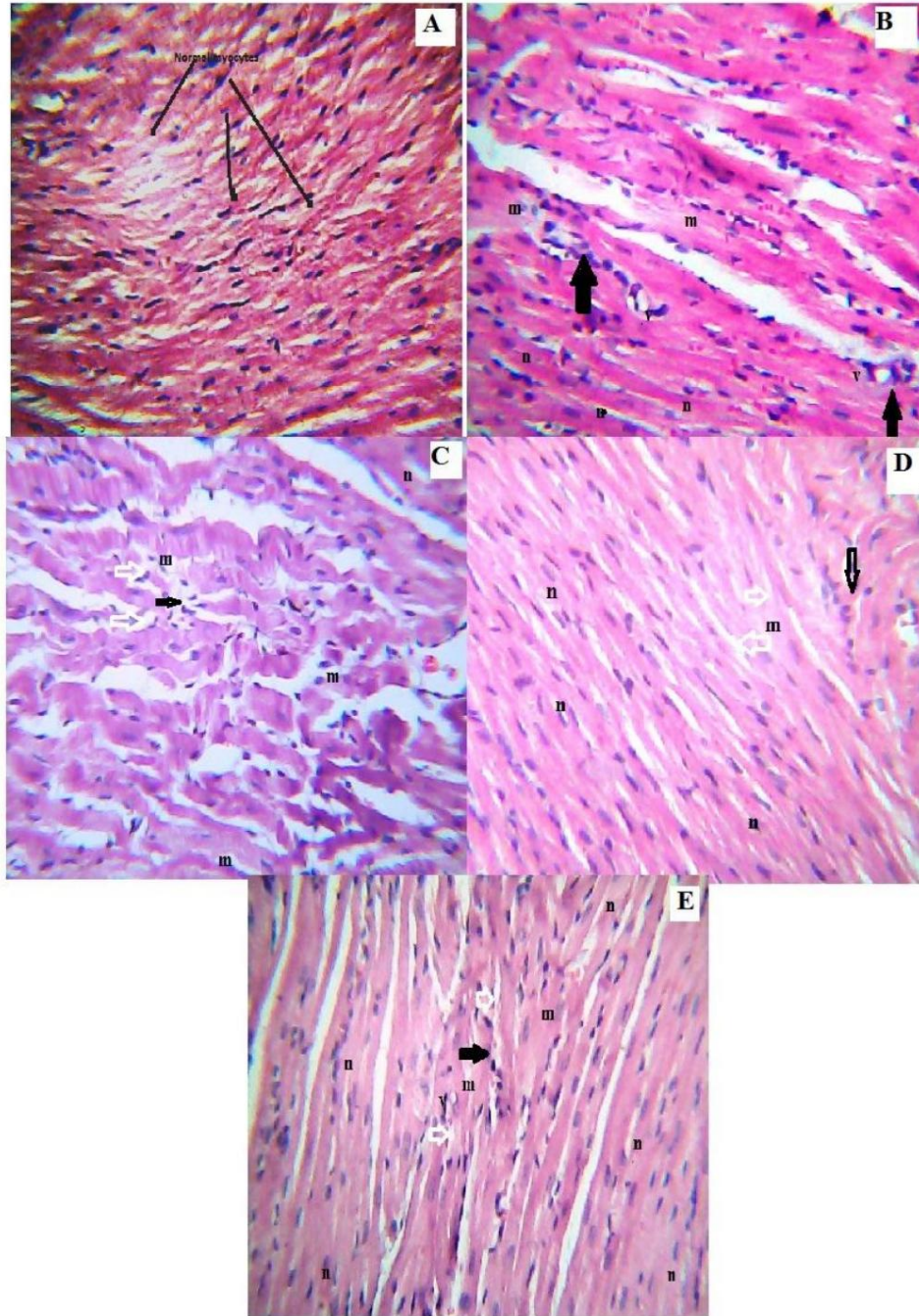
Şekil No 6.3.2.5 – Fulvik asidin Siklofosfamid kaynaklı doku lipidi üzerindeki etkisi peroksidasyon ve antioksidan belirteçler.

6.3.2.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.3.2.6 Histolojik bulguları normal, kontrol ve Tedavi. Normal hayvanın kalbinin histolojisi, infiltrasyon olmadığını gösterdi. inflamatuvar hücreler ve miyositoliz, Siklofosfamid nedeniyle kontrol hayvanları tedavi, miyositolizin yanı sıra inflamatuvar değişikliğin hücrel infiltrasyonunu gösterdi. çoğu bölgede nekroza ve belirli bir düzeyde hiyalin değişikliği de fark ettik, kontrol slaydında hiperemi.

FA 100mg/kg ve 200mg/kg alan gruplar, daha az Görsel olarak gözlemlendiğinde inflamatuvar değişiklikler ve nekroz. Fulvik asit 300mg/kg

çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve enflamatuar hücre infiltrasyonunu azalttı. Siklofosfamide maruz kalsa bile yapı korunur.



Şekil No 6.3.2.6 – Fulvik asidin Siklofosfamid kaynaklı Histolojik Etkisi
değişiklikler

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme. Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no (B) SİKLOFOSFAMİD'i gösterir kontrol kalp kası yapısını, (m) miyositoliz, hiyalin değişim, nekroz, Şekil no. (C) Kardiyak gösterir Fulvik asit 100mg/kg ile tedavi edilen gruptaki kas yapısını, (D) Gruptaki kalp kası yapısını gösterir 200 mg/kg ile tedavi edilen, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir

Siyah dolgulu oklar- inflamatuvar hücrenin infiltrasyonu , v -vakuoller M -miyositoliz n -normal , beyaz oklar - ödemli kas içi boşluk

6.3.3 Zeolitin Siklofosfamid kaynaklı kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.3.3.1 Zeolit ile tedavinin kalp ağrılılığı , vücut ağrılılığı ,

SÇ/Siyah Beyaz oranı , genel görünüm , siklofosfamid kaynaklı ölüm yüzdesi

kalp stresi .

Zeolit ile tedavi edilen tüm hayvanlar, deney süresi boyunca hayatta kaldı , ortaya çıkmadı toksisite belirtileri veya ölüm. Vücut ağrılıklarındaki değişiklikler deneysel olarak önemli değildi.

gruplar arasındaki süre. (Tablo No. 6.3.3.1). Kalbin vücut ağrılılığına oranı ise

kontrol, normale kıyasla önemli ölçüde farklılık gösterir (P<0.01). Zeolitin Ön İşlemi

300mg/kg &200mg/kg önemli düşüş üretti (sırasıyla P<0.01, P<0.05)

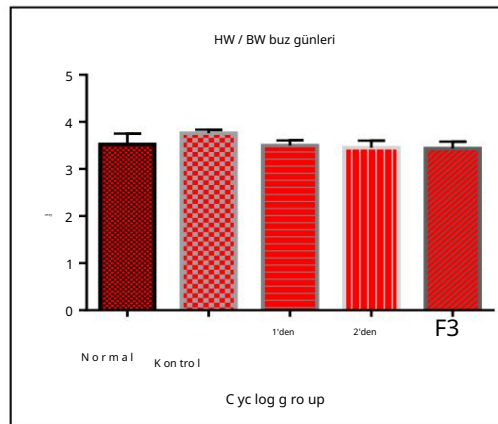
kalp ağrılılığı /vücut ağrılılığı oranı . Zeolit 100mg/kg ile tedavi edilen grup ise

kalp ağrılılığı /vücut ağrılılığı oranında anlamlı olmayan azalma.

Tablo No. 6.3.3.1 Zeolitin kalp ağrılılığı , vücut ağrılılığı , HW/BW değişiklikleri üzerindeki etkisi oran , Siklofosfamid kaynaklı kardiyak strese ölüm yüzdesi .

Gruplar	Vücut ağrılılığı	Kalp ağrılılığı	HW/BW	Ölüm yüzdesi
Normal	3,762±0,02815# 0	1,949±0,01190	0,518±0,0270	0,8683±0,00870
Kontrol		0,7045±0,01414	3,523±0,08706	
Zeolit (100mg/kg)	231,3±2,044 0,809±0,00932	3,498±0,04131ns	0,229,7±2,171	
Zeolit (200mg/kg)	0,7923±0,01197	3,554±0,05647**	0,228,3±1,706	
Zeolit (300mg/kg)	0,7844±0,01658	3,535± 2 ** 0544		

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No. 6.3.31 Zeolitin Siklofosfamid kaynaklı HW/BW değişikliği üzerindeki etkisi oran

6.3.3.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler



Şekil no.6.3.3.2 : (A) Normal'deki EKG değişiklikleri , (B) kontrol

(SİKLOFOSFAMİT) (C) Zeolit 100mg/kg D) Zeolit 200mg/kg (E) Zeolit

300 mg/kg

Şekil No.6.3.3.2 (Grafikler) ve 2 (EKG) zeolitin etkisini göstermektedir.

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. SİKLOFOSFAMİT kontrolü

grubu ile karşılaştırıldı. Şekil No. 2(A) ve 2(B) ST voltajı, QT aralığı ve QRS süresinde anlamlı artış gösterdi.

Normal. Zeolit 300mg/Kg, ST voltajı, QT aralığı ve QRS süresinde önemli değişiklikler üretti.

Şekil No. 2(E) ayrıca, Zeolit 300 mg/kg ile tedavi.

(Zeolite 200mg/kg) ve (Zeolite 100mg/kg) olması na rağmen

tedaviye bağlı ST elevasyonunda hafif değişiklikleri gösterir, ancak ölçümler istatistiksel olarak daha az anlamlı ($p < 0.05$).

Tablo numarası 6.3.3.2 Zeolitin Siklofosamid kaynaklı Elektrokardiyografik Etkisi
değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

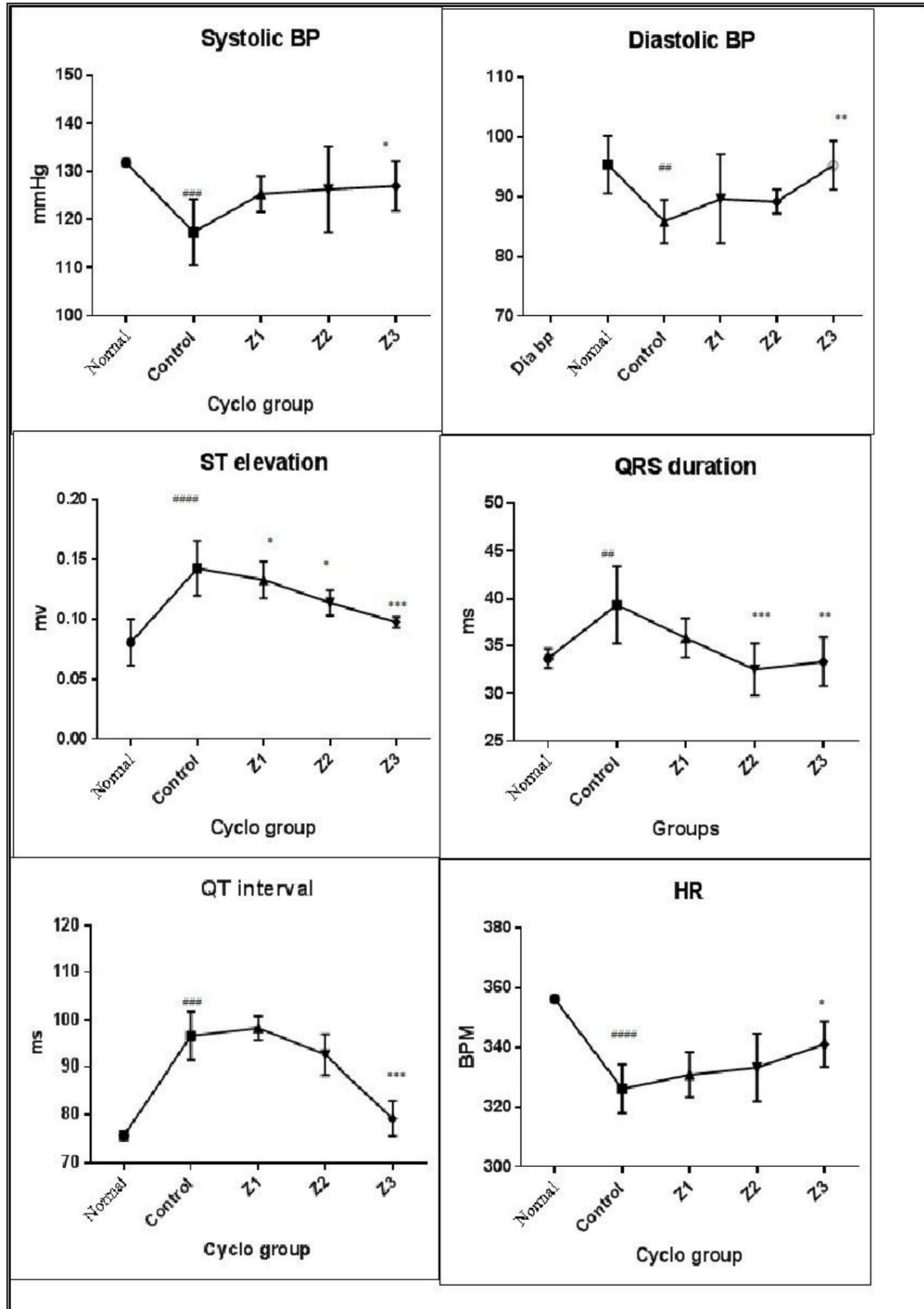
Gruplar	ST yükseklik (env)	QRS karmaşı k(ms)	QT aralı ğı	Sistolik kan bası no	diyastolik kan bası no	Kalp Oran
Normal	0,08078±0,00 7879	33,67±0,4216	75,5±0,3416	131,9±0,25 31	95,39±1,981	356,2±0,40 07
Kontrol	0,1425±0,009 369####	39,33±1,667## 96,67±2,108###		117,3±2,81 3###	85,83±1,493 ##	326,1±3,32 6####
Zeolit (100 mg/kg)	0,1328±0,006 286*	35,83±0,8333ns 98,33±1,054ns		125,3±1,52 5ns	89,63±3,037 ns	330,8±3,09 4ns
Zeolit (200mg/kg)	0,1137±0,004 33*	32,5±1,118*** 92,67±1,764ns		126,3±3,66 ns	89,2±0,8244 ns	333,2±4,65 5ns
Zeolit (300mg/kg)	0,09752±0,00 179***	33,33±1,054**	79,17±1,537*** *	127±2,125 *	95,26±1,671 **	341±3,077*

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda

Tablo no.6.3.3.2. Zeolit 300 mg/kg ile tedavi düzeyi önemli ölçüde (p<0.01) yükseltir.

kontrol ile karşı laştı rı lı dı ğı nda sistolik ve diyastolik BP. Diğer grup 200 ile tedavi edilirken mg/kg ve 100 mg/kg da değer artı şları na neden olur, ancak anlamlı olmayan sistolik gösterir. ve diyastolik BP yükselmesi.

Kontrol grubunda nabı z anlamlı olarak azaldı (p< 0.01) (Tablo no.6.3.3.2) normal grubun aksine, Zeolit 200 mg/kg ve 100 mg/kg uygulanan gruplar üretildi 300mg/kg grubu önemli düşüş üretirken, kalp hı zı nda anlamlı olmayan düşüş (p< 0.05) kalp hı zı nda.



Şekil No 6.3.3.3: Zeolitin Siklofosfamid kaynaklı Elektrokardiyografik Etkisi
değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

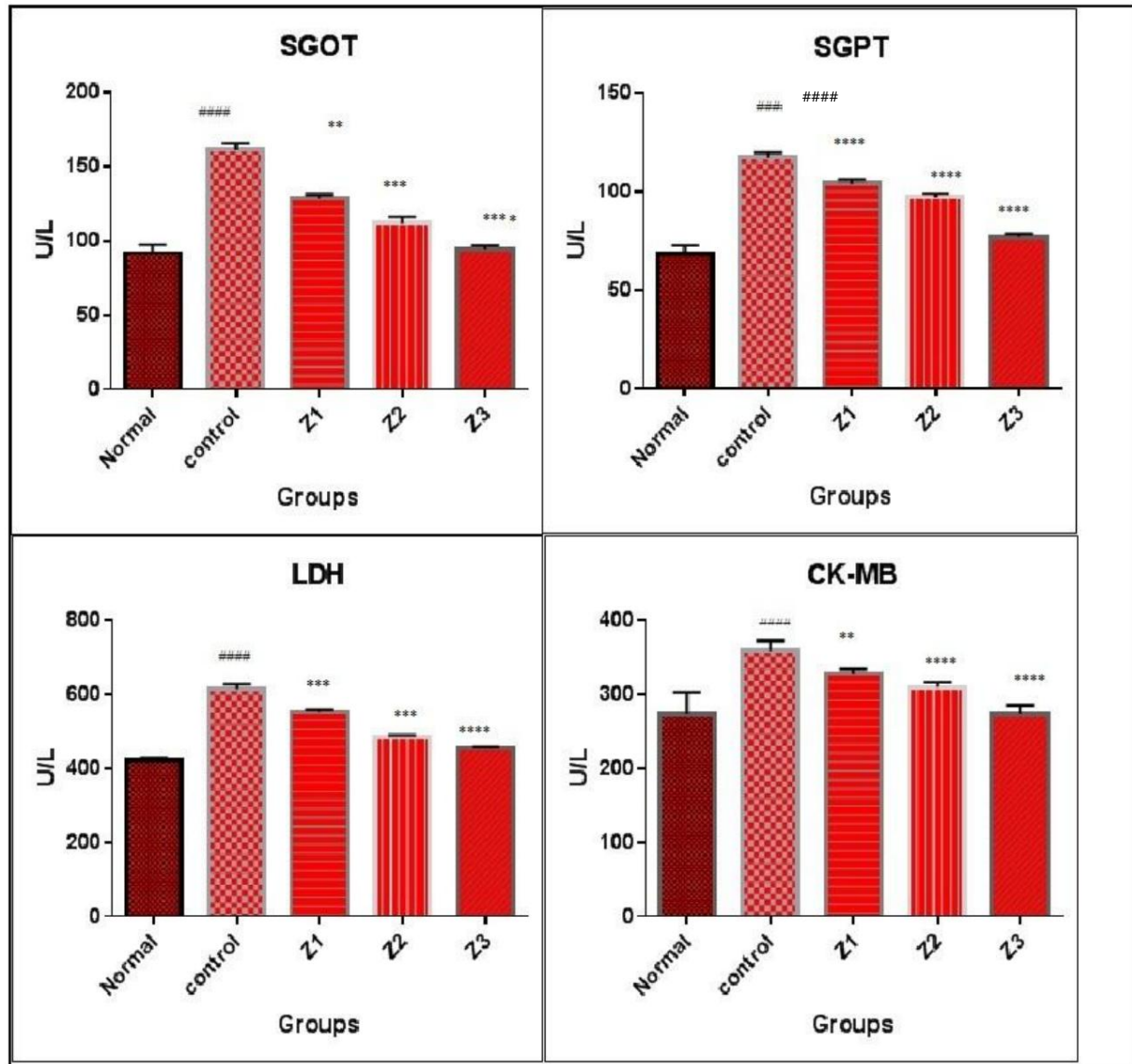
6.3.3.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 6.3.3.4 , Zeolitin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini göstermektedir, Kontrol grubu serum, SGOT,SGPT,LDH&CK-MB seviyesinde önemli değişiklik ($p<0.0001$) gösterdi normal grupla karşılaştırıldı. Zeolit 200 mg/kg ve 300mg/kg ile tedavi edilen grup Bu işaretleyici enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azalttı. Zeolit 100mg/Kg iken önemli ölçüde ($p<0.05$) kardiyak belirteçlerin seviyesini azalttı, ancak nispeten daha az yoğun Zeolit 200mg/kg ve 300mg/kg ile tedavi edilen gruplardan daha fazla. Troponin – Kontrolde ben vardı m hayvanlar, tedavi edilen hayvan bu işaretleyicinin yokluğunu gösterdi.

Tablo numarası 6.3.3.3 Zeolitin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOT U/L	SGPT U/L	LDH U/L	CK-MB U/L	tropon
Normal	91,5±5,79	68,1±4,46	421±7,27	273±12,1	0/6
Kontrol	162±54,07#### 117±2,6####	615±13,1#### 359±5,49####	6/6		
Zeolit 100 mg/kg	128±52,62**	104±1,94**** 553±6,75***	328±2,74**	2/6	
Zeolit 200mg/Kg	112±54,33***	96,9±2,23**** 487±3,6***	310±2,76****	1/6	
Zeolit 300mg/Kg	94,5±52,23**** 77±1,51****	456±3****	274±4,71****	1/6	

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $p < 0,001$,#### $p < 0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı



Şekil No 6.3.3.4 Zeolitin Siklofosfamid kaynaklı serum kardiyak üzerindeki etkisi biyobelirteçler

6.3.3.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Siklofosfamid nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış oldu. önemli ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda uygulama Malondialdehit seviyeleri (MDA). Zeolit 300mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi edilen gruplar, bu yüksek MDA düzeyini önemli ölçüde azalttı ($p < 0.0001$). önemli olmamakla birlikte azalma zeolit 100 mg/kg ile gözlemlendi

Glutasyon Redüktaz. Zeolit 300 mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi, önemli ölçüde (sırasıyla $p < 0.0001$, $p < 0.005$) bu seviyeleri artırdı (Tablo. No. 6.3.3.5)

Superoxide Dismutase.. grubunda SOD düzeylerinde anlamlı olmayan artış bulundu. günlük 100mg/kg Zeolit aldı . 200 mg/kg ve Zeolit 300mg/kg ile tedavi edilen hayvanlara karşı lı k kontrole göre SOD düzeyinde anlamlı artış (p<0.0001) göstermiştir.

Zeolit 300mg/kg ile Katalaz Tedavisi, aktiviteyi önemli ölçüde geri kazandı rı r (p<0.001)

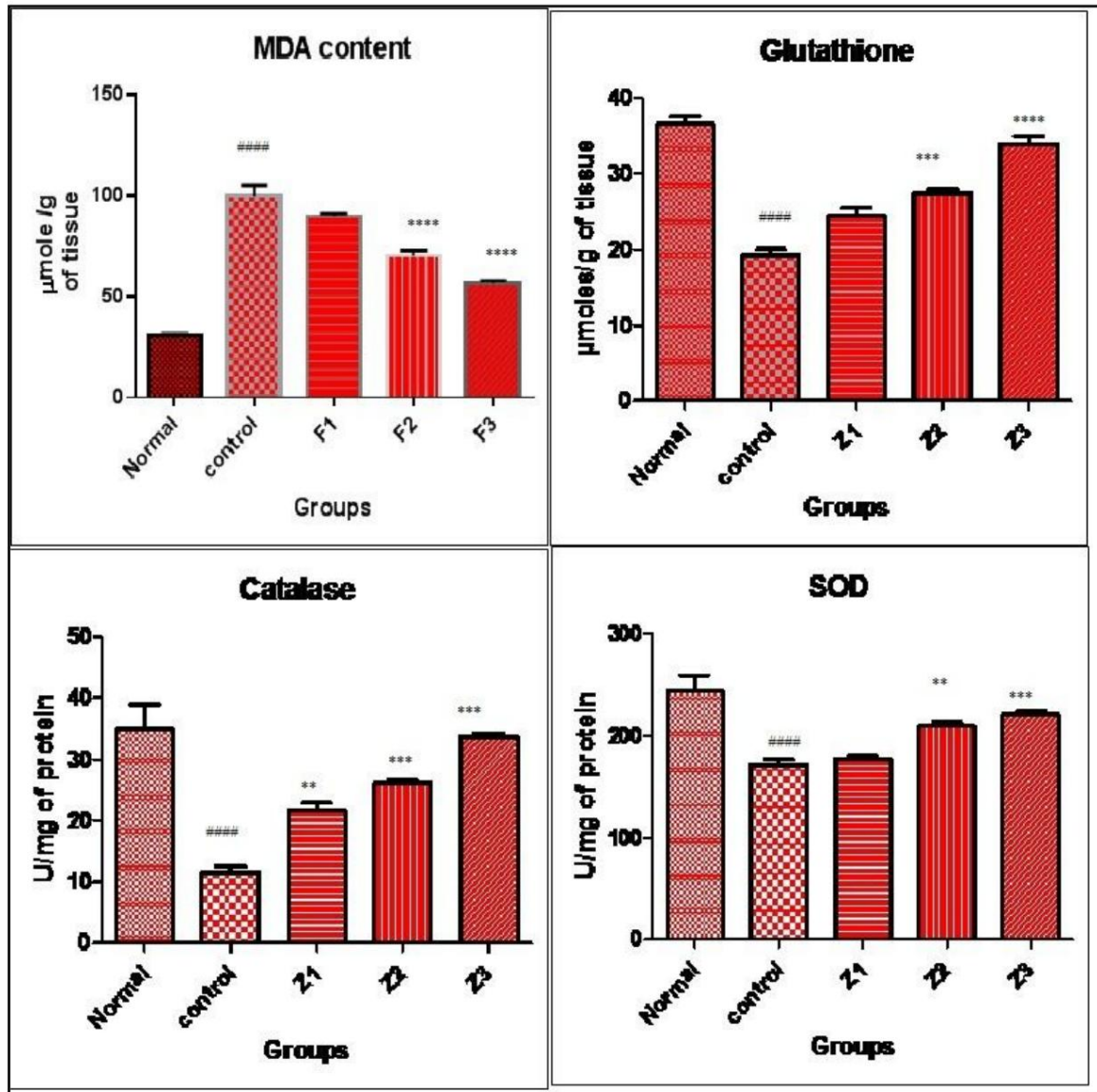
200mg/kg ve 100mg/kg ile tedavi edilen gruplar enzimin katalazı nı göstermedi

katalaz seviyesinde önemli bir artış.

Tablo numarası 6.3.3.4 Zeolitin Siklofosfamid kaynaklı doku lipidi üzerindeki etkisi peroksidasyon ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehit (uMol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	Süperoksit dismutaz(birim / mg protein)	Katalaz-(birim / mg protein)
Normal	30,3±1,22	36,53±	244,9±14,21	34,91±4,079
Kontrol	100±5,26####	19,23±0,7507#### 171,5±5,277####		11,52±1,021####
Zeolit 100mg/kg Zeolit	89,8±1,32ns	24,34±1,121ns	177,2±2,515ns	21,63±1,258**
200mg/Kg Zeolit 300mg/	70,1±2,55****	27,35±0,5685****	209,4±4,046**	26,16±0,5288****
Kg Veriler, ortalama ±	56,6±1,26****	33,96±0,9494**** 221,1±3,003****		33,68±0,6519****

SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak'ı n çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, * **p<0,001, ****p<0,0001, pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı ldı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001 ,####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı ldı ğı nda



Şekil No 6.3.3.5 – Zeolitin Siklofosfamid kaynaklı doku lipidi üzerindeki etkisi peroksidasyon ve antioksidan belirteçler.

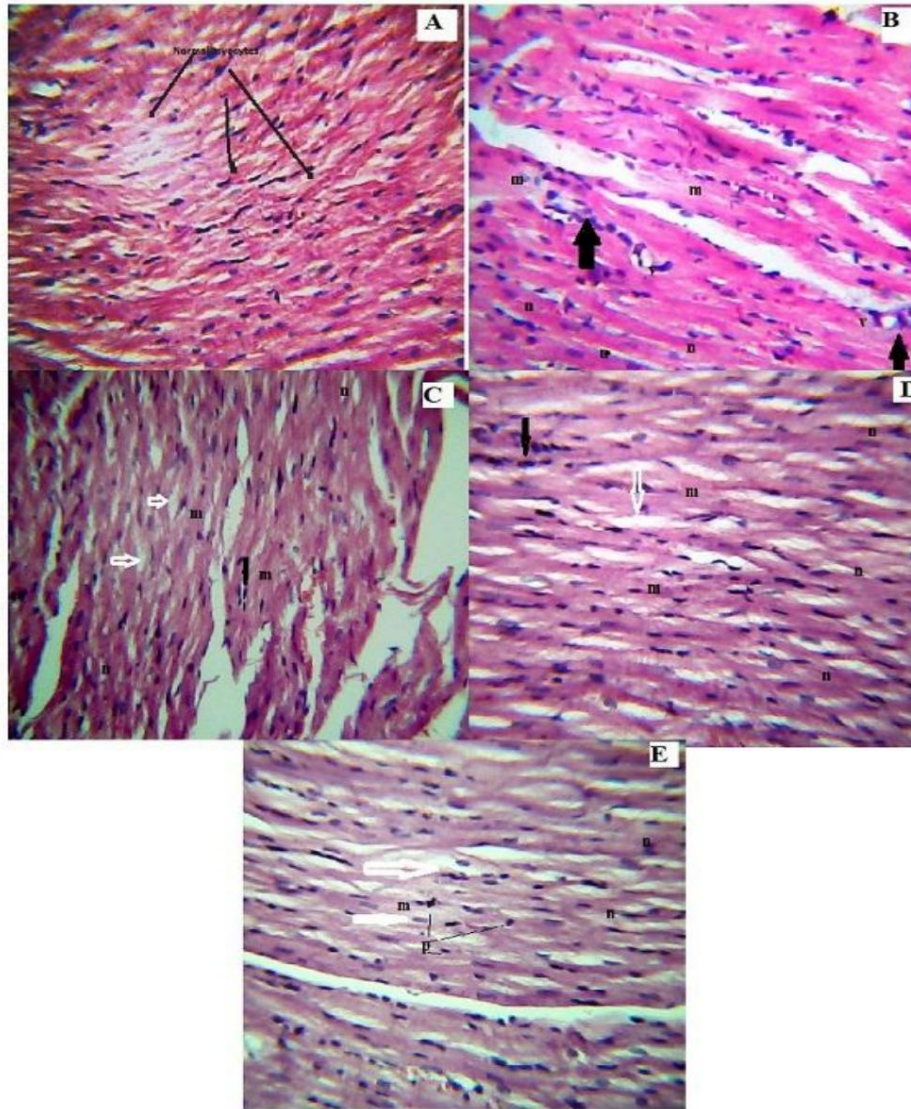
6.3.3.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.3.3.6 Histolojik bulguları normal, kontrol ve tedavi. Normal hayvanın kalbinin histolojisi, inflamatuvar hücreler ve miyositoliz, Siklofosfamid nedeniyle kontrol hayvanları tedavi, miyositolizin yanı sıra inflamatuvar değişikliğin hücresel infiltrasyonunu gösterdi. çoğu bölgede nekroza ve belirli bir düzeyde hiyalin değişikliği de fark ettik.

kontrol kaydı rağı .

100mg/kg ve 200mg/kg tedavisi daha az inflamatuvar değişiklik meydana getirir ve gözlemlendiğinde nekroz. Zeolit 300mg/kg tedavisi miyositolizi azaltmıştı r.

ve enflamatuar hücre infiltrasyonu ile çoğu tarafta normal hücresel yapı korunur. miyositlerin normal görünümü.



Şekil No 6.3.3.6 – Zeolitin Siklofosfamid kaynaklı Histolojik değişikliklere etkisi

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme. Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no. (B) SİKLOFOSFAMİD kontrollü kalp kası yapısını gösterir, miyositler, hiyalin değişimi, nekroz, Şekil no. (C) Zeolit 100mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (D)

200 mg/kg zeolit uygulanan grupta kalp kası yapısını gösterir, zeolit (E) 300 mg/kg zeolit verilen grupta kalp kası yapısını gösterir, Siyah dolgulu oklar- inflamatuvar hücre infiltrasyonu

, v -vakuoller M -miyositler n -normal , beyaz oklar - ödemli kas içi boşluk

6.4 Diyabetle ilişkili Kardiyak stres

Diyabet , uzun süreli hipergliseminin üretilmesinden sorumlu olduğu metabolik bir durumdur.

Diyabetik kardiyomyopati. Hümk asit, Fulvik asit, Zeolit uygulaması günlük olarak yapılmıştır.

Diyabetik hayvanlara farklı dozlarda. Diyabet, bir kez streptozotosin tarafından indüklendi

nikotinamid enjeksiyonu. 72 saat sonra hayvanlar 300 mg/kg'dan daha fazla kan şekeri üretti.

Diyabetik olarak kabul edilir ve çalışmaya dahil edilir. Vücut ağırlıklarındaki değişim ve genel

tüm hayvan gruplarınıın görünümünü deneysel kurs boyunca gözledi. Sonunda

Çalışmanın kardiyak biyobelirteç enzim düzeyi ve endojen antioksidan analizi yapıldı. Bu

sonuçlar ayrıca histoloji ve hemodinamik ile ilgili bulgularla desteklenir.

Değişiklikler ve elektrokardiyografik değişiklikler.

6.4.1 Hümk asidin Diyabetikle ilişkili kardiyak stres üzerindeki etkisi.

Hümk asidin kronik uygulaması , hastalığa sahip hayvanlara günlük olarak farklı dozlarda yapılmıştır.

kan şekeri 200mg/dl bildirildi.

6.4.1.1 Hümk asit ile tedavinin kalp ağırlığı , vücut ağırlığı ,

Diyabetik hayvanlarda HW/BW oranı , genel görünüm , ölüm yüzdesi.

Diyabet indüksiyonundan sonra hayvanlar toplam çalışma süresi boyunca gözledi. diyabet nedeniyle tüm

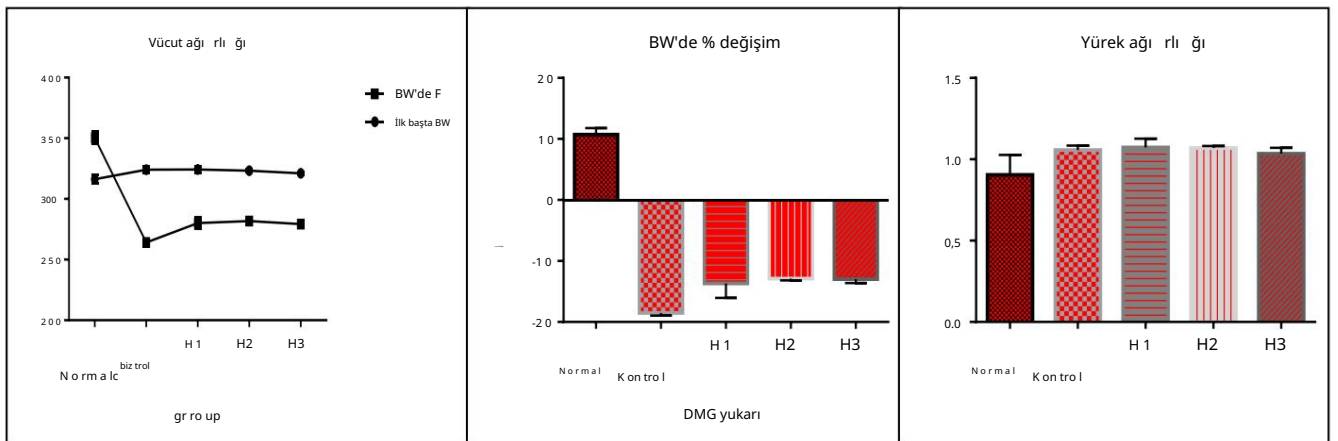
hayvanlar uyuşuk görünüyor, vücut ağırlıklarında genel azalma ve artan idrar çıkışı

normale göre tüm gruplarda görülür. sırasında vücut ağırlıkları önemli ölçüde azaldı.

Tüm gruplarda deneysel dönem. Kontrol hayvanı vücutta maksimum % azalma gösterdi

ağırlık. Vücut ağırlığındaki azalmanın maksimum yüzdesi kontrol grubuyla görüldü. Hiçbiri

tedavi edilen grup, kontrol ile karşılaştırıldığında HW/BW oranını önemli ölçüde artırdı.



6.4.1.1 (A) İlk ve son canlı ağırlık farkı (B) % canlı ağırlık değişimi

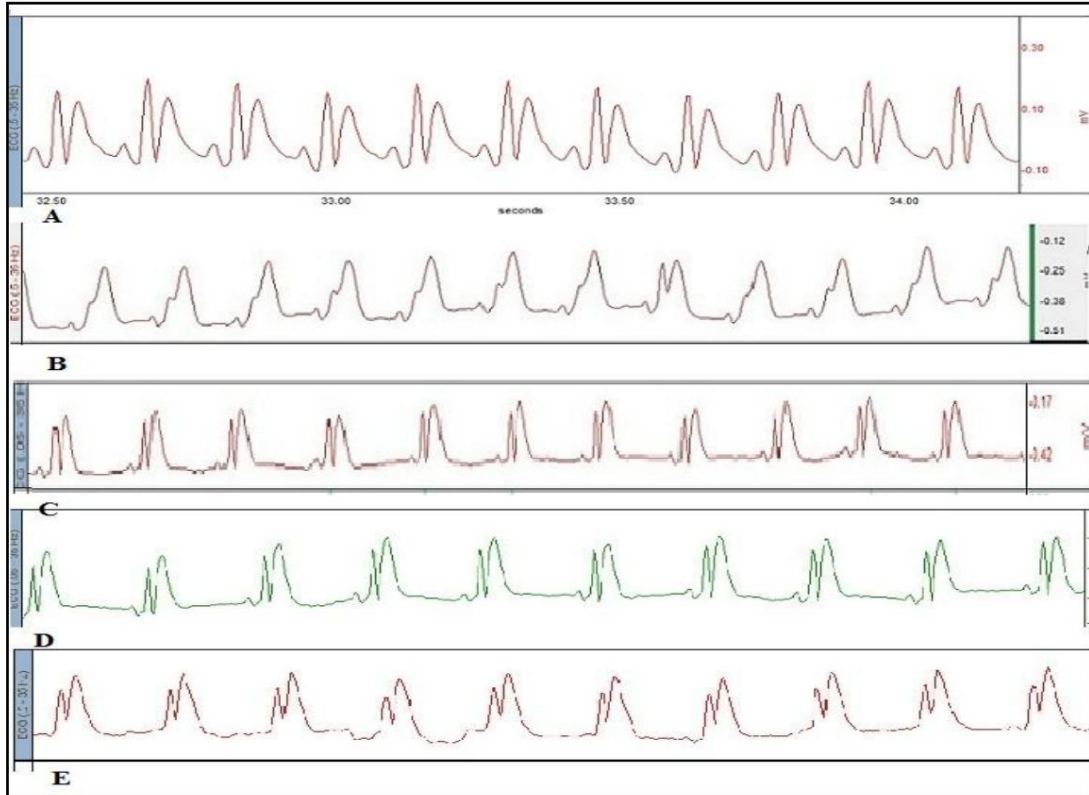
kontrol ve tedavi grupları (C) diyabetik hayvanlarda HW/BW oranı .

Tablo No. 6.4.1.1 Hümik asit tedavisinin Diyabetle ilişkili değişiklikler üzerindeki etkisi
vücut ağırlığı, kalp ağırlığı ve ölüm yüzdesi ve genel görünüm.

Gruplar	Nihai Vücut ağırlığı	vücut ağırlığındaki % değişim	Kalp ağırlığı	HW/BW oranı	Mortalite %
Normal	350,3±4,876	10,73±0,4306	0,9041±0,05037	2,607±0,1425	0
Kontrol	264±2,91	-18,53±0,1716	1,056±0,01132	4,003±0,05746	33
Hümik asit 100mg/kg 280±4,824	Hümik	-13,69±0,9665	1,101±0,01801	3,853±0,03667ns	17
Asit 200mg/Kg 281,7±1,585	Hümik Asit 300mg/	-12,89±0,1152	1,087±0,0104	3,81±0,02352ns	0
Kg 279,3±1,961		-12,99±0,2611	1,085±0,01088	3,94±0,02352ns	0

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardıncı Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşılaştırıldı 6.4.1.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Diyabetik kontrol grubu hayvanları, sistolik BP'de anlamlı olmayan bir artış gösterdi ve diyastolik kan basıncı normal grupla karşılaştırıldı. Tablo no.6.4.1.2, ancak Kalpte azalma gösterilmiştir oranı normale göre. Hümik asit uygulaması, anlamlı olmayan artış sağladı kalp hızında. ST yükselmesi durumunda, genel olarak anlamlı (P <0.001) artış gözlemledik. ST elevasyonu, QRScomplex, QTinterval. Bu değişiklikler önemli ölçüde geri alınmaz. Hümik asit tedavisi.

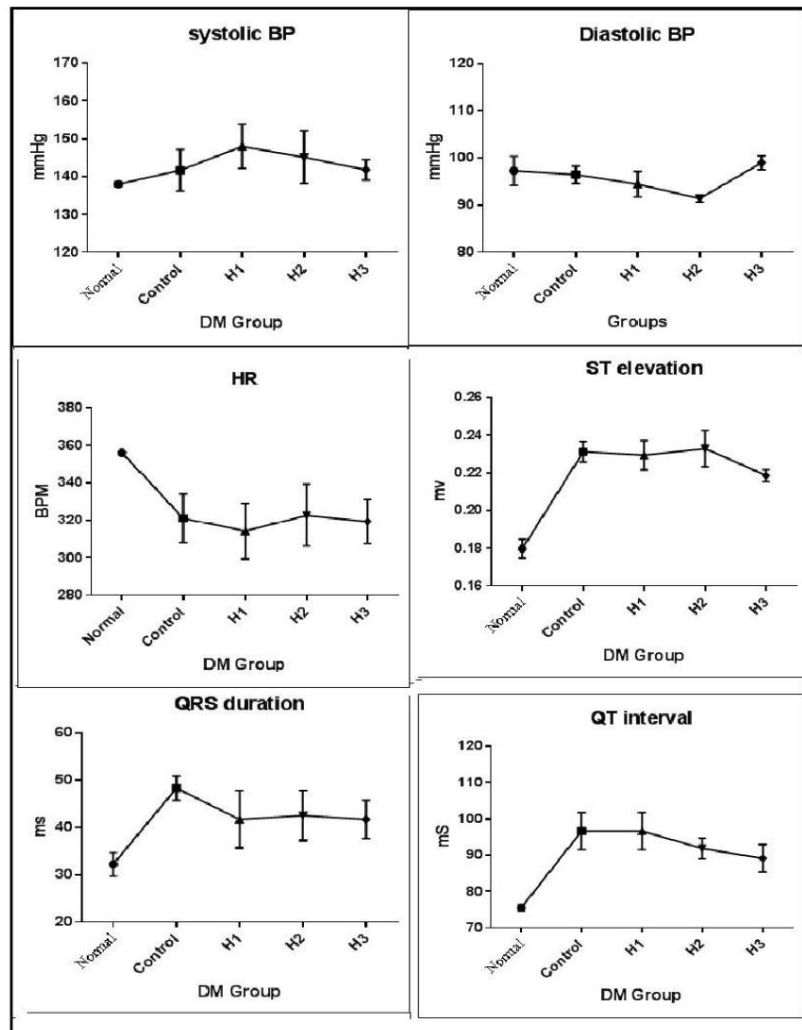


Şekil no. 6.4.1.2 : (A) Normal , (B) Diyabetik kontrol (C) HA'daki EKG değişiklikleri 100mg/kg D) HA 200mg/kg (E) HA 300mg/kg

Tablo numarası 6.4.1.2 Hümik asidin Diyabetle ilişkili Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkisi

Gruplar	ST yüksekliği (mv)	QRS kompleksi(ms)	QT aralığı (ms)	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik KB (mmHg)	Nabız (bpm)
Normal	0,1797±0,00205	32,17±1,014	81,67 ± 2,108	138±0,2531	97,27±3,091	356,2±0,4007
Kontrol	0,2312±0,002232	48,33±1,054	115±5,627	141,7±2,247	96,43±1,846	321,1±5,3
Hümik asit (100mg/kg)	0,2294±0,00313	41,67 ± 2,472	107,8± 2,947	148±2,379	94,43±2,702	314,1 ± 6,054
Hümik asit (200mg/kg)	0,2328±0,00393	42,5± 2,141	91,83±2,167	145,1±2,826	91,38±0,7814	322,7±6,706
Hümik asit 0,2 (300mg/kg)	85±0,00130	41,67± 1,667	80,5±3,062*	141,8±1,099	98,97±1,476	319,3 ± 4,787

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No 6.1.1.3: Hümik Asidin Diyabetle İlişkili Elektrokardiyografik Değişiklikler ve Hemodinamik Değişiklikler Üzerine Etkisi

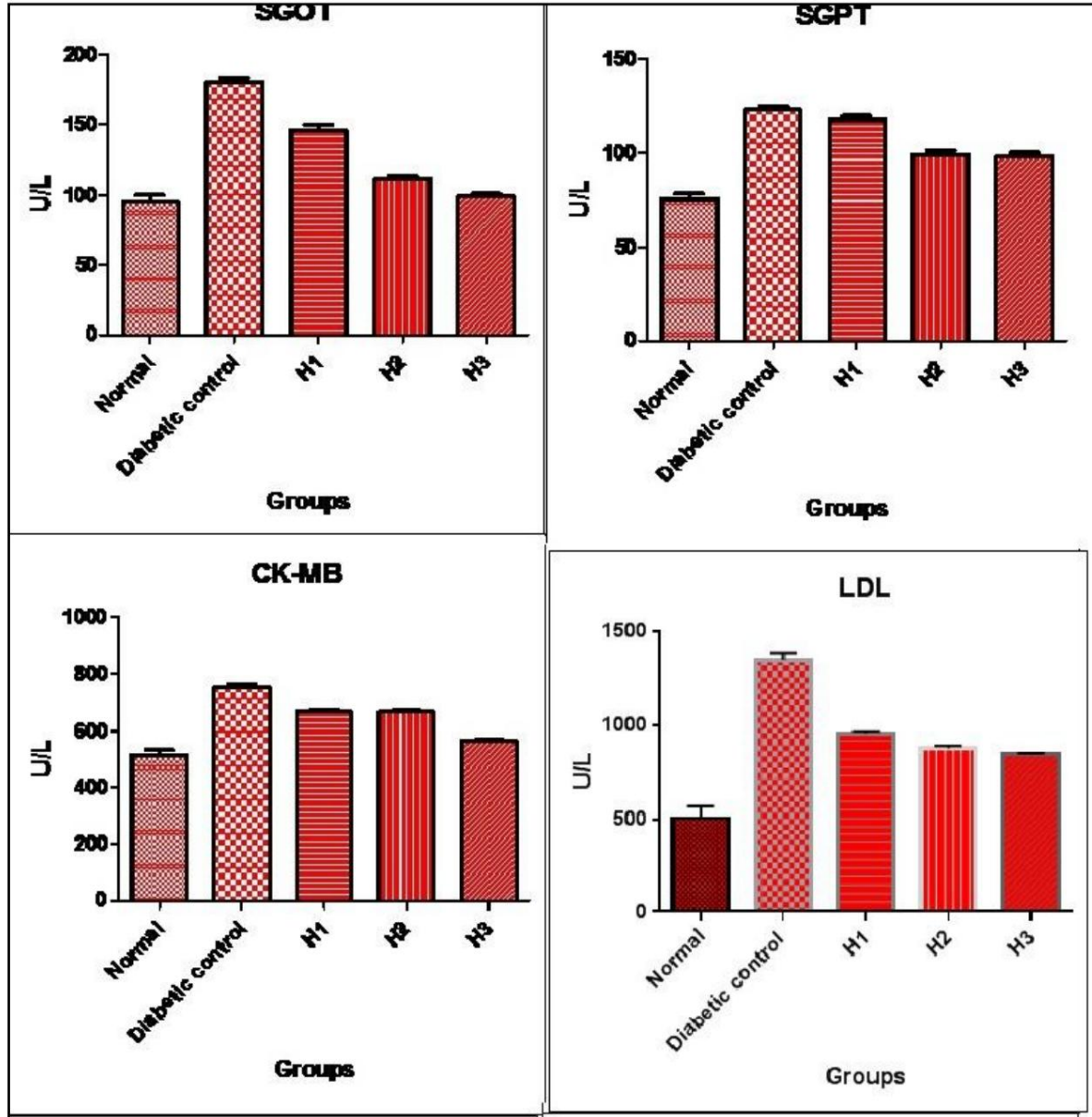
6.4.1.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 6.4.1.4 (A) , hümik asidin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini göstermektedir. Şeker hastası kontrol grubu hayvanı , serumSGOT aktivitesinde önemli değişiklik ($p<0.0001$) gösterdi, SGPT,LDH &CK-MB normal gruba göre. Hümik ile oral tedavi yapı lı rken asit 200mg/kg ve 300 mg/kg bu işaretleyici enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azaltı r. Hümik asit 100 mg/Kg kardiyak belirteçlerin seviyesini nispeten daha az yoğun olarak azaltı rken hümik asit 200mg/kg ve 300mg/kg tedavi edilen gruplardan daha fazla. Her ne kadar istatistiksel analiz normal değerlere çok yakı n olmayan seviyelerde azalma göstermişlerdir.

Tablo numarası 6.4.1.3 Hümik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOTU/L SGPTU/L	LDHU/L CK-MBU/L Troponin			
Normal	95,31±4,588	75,53±2,715	505,6±25,98	513±17,99	0/6
Kontrol	179,7±3,28####	122,7±1,745####	1343±15,23####	753,2±10,91####	6/6
Hümik asit 100 mg/kg	148,5±5,518ns	118±1,694ns	950,3±5,476***	668,4±5,911**	4/6
Hümik asit 200mg/Kg	124,1±7,247****	99,1±1,957**	877,8±5,69****	667,5±4,732****	4/6
Hümik asit 300mg/Kg	119,2±15,89****	98,33±1,73**	844,6±2,752****	612,7±24,42****	3/6

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşı laştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştırı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001 ,####p<0,0001Normal grupla karşı laştırı rı lı dı ğı nda



Şekil No. 6.4.1.4. Hümik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

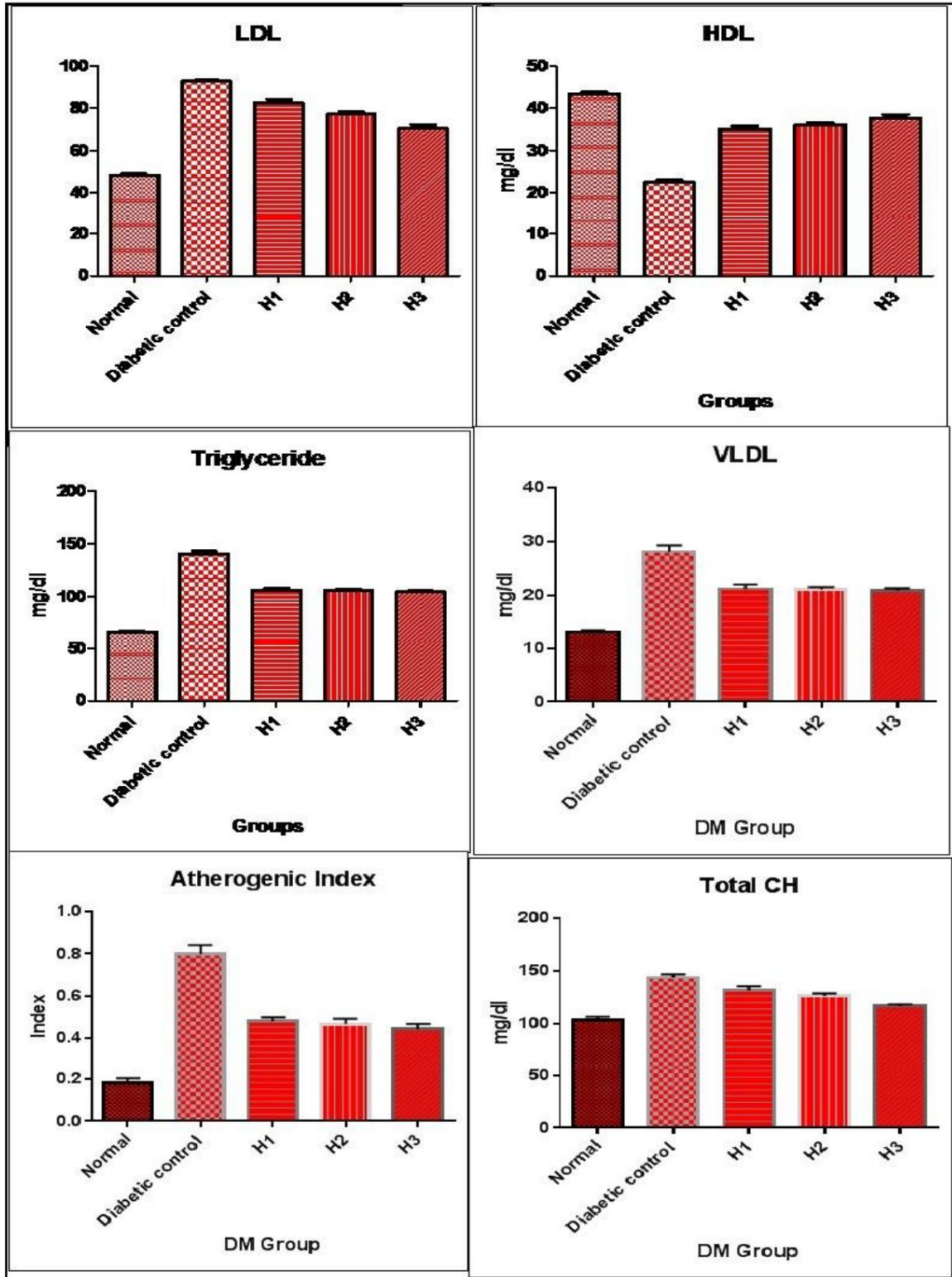
Lipid profili de kontrol edildi ve ayrıca aterosjenik indeks belirlendi. İçinde Diyabetik hayvanlarda LDL, TC, TG, VLDL'nin serum seviyesinde de önemli artış ($p < 0.0001$) olarak aterosjenik indeks bulundu. Hümik asitle tedavi bunları azalttı.

Tablo numarası 6.4.1.4 Hümik asitin diyabetle ilişkili lipid belirteçleri ve kan şekeri.

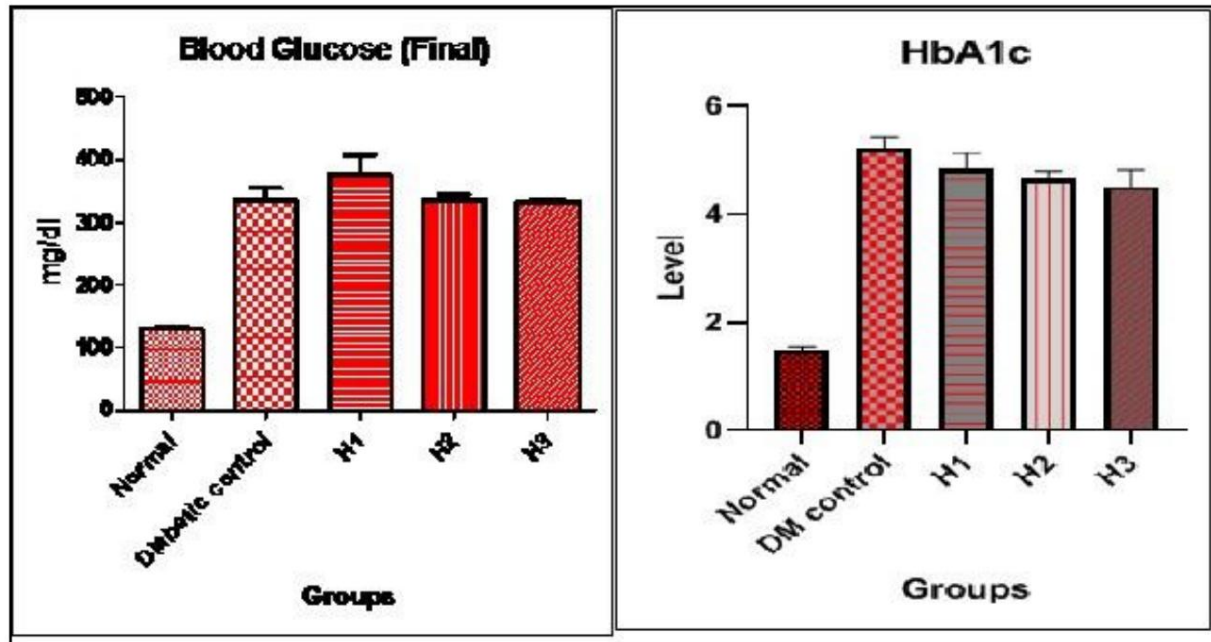
Gruplar	Kan glikoz	HbA 1c	LDL CH	HDL-KH Toplamı	kolesterol	trigliseri ile ilgili	VLDL-AI	
Normal	130,8±2. 442	1,478± 0,02903	48,28±0,6 89	43,43±0,519 5	103,2 ±1,396 66,38±0,5855 13,28±0.		1171	0,1843±0. 008133
Kontrol	333,4±22 .21####	5,228± 0,0844 4####	92,76±0,4 931####	22,35±0,589 1####	143,7±1,271### #	140,6±2,423# ###	28.11±0. 4846####	0,799±0,0 1735####
Hümik asit 100 mg/kg	376,9±31 .56ns	4,842± 0,1164 *	82,55±1,6 6***	35,11±0,710 5***	131,5±1,602** *	106±1,749** **	21,2±0,3 499****	0,4801±0. 007757** **
Hümik asit 200mg/Kg	335,5±9. 238ns	4,663± 0,0518 1*	77,25±1,2 37****	36,06±0,588 5****	126,3±0,9917* ***	105,7±0,8736 ****	21.13±0. 1747**** *	0,4672±0. 01018*** *
Hümik asit 300mg/Kg	332,9±3. 141ns	4,515± 0,124* **	70,5±1,73 4****	37,74±0,719 4****	116,8±0,6665* ***	104,3±0,8643 ****	20.96±0. 1594**** *	0,4417±0. 01043*** *

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001 ,####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda

Diyabetik kontrol hayvanı Kan şekeri, HbA-1c, LDL-CH seviyelerinde artış gösterir. Toplam kolesterol, Trigliserit ve VLDL anlamlı olarak (p<0.0001). Kontrol grubu gösterdi HDL-CH seviyesinde önemli azalma. Bu Aterojenik indeksin bir sonucu olarak ayrı ca önemli ölçüde artar (p<0.001) Hümik asit uygulanan gruplar önemli ölçüde bu lipid indekslerinin seviyesini düşürür, ayrı ca serum HDL-CH seviyesini yükseltir, bu da aterojenik indeksin azalması na da katkı da bulunmuştur. HA kan şekerini düşürmedi ve HbA-1c % önemli ölçüde.



Şekil No 6.4.1.5 Hümk asidin lipid belirteçlerinde diyabetle ilişkili değişiklikler üzerindeki etkisi ve kan şekeri.



Şekil No 6.4.1.6 Hümik asidin diyabetle ilişkili kan şekerindeki değişiklikler üzerindeki etkisi ve glikosile edilmiş hemoglobin

6.4.1.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Kronik hiperglisemiye bağlı olarak kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış olmuştur. Malondialdehit seviyelerinde Anlamlı ($p < 0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda (MDA). Hümik asit 300mg/kg, 200mg/kg, 100mg/kg ile tedavi edilen gruplar önemli ölçüde bu yüksek MDA düzeyini azalttı ($p < 0.0001$).

Glutatyon Redüktaz.

Diyabetiklerde glutatyon düzeylerinde anlamlı bir azalma ($P < 0.0001$) vardı. normal grubun aksine kontrol grubu. Ancak hümik asitle tedavi 300 mg/kg, 200 mg/kg ve 100 mg/kg bu antioksidan parametreyi önemli ölçüde artırmaz

Süperoksit Dismutaz.

Diyabetiklerde süperoksit dismutaz aktivitesinde önemli azalma ($p < 0.0001$) kontrol grubu. ile tedavi edilen gruplarda SOD seviyelerinde anlamlı olmayan artış bulundu. 100mg/kg ve 200mg/kg. 300 mg/kg hümik asit.

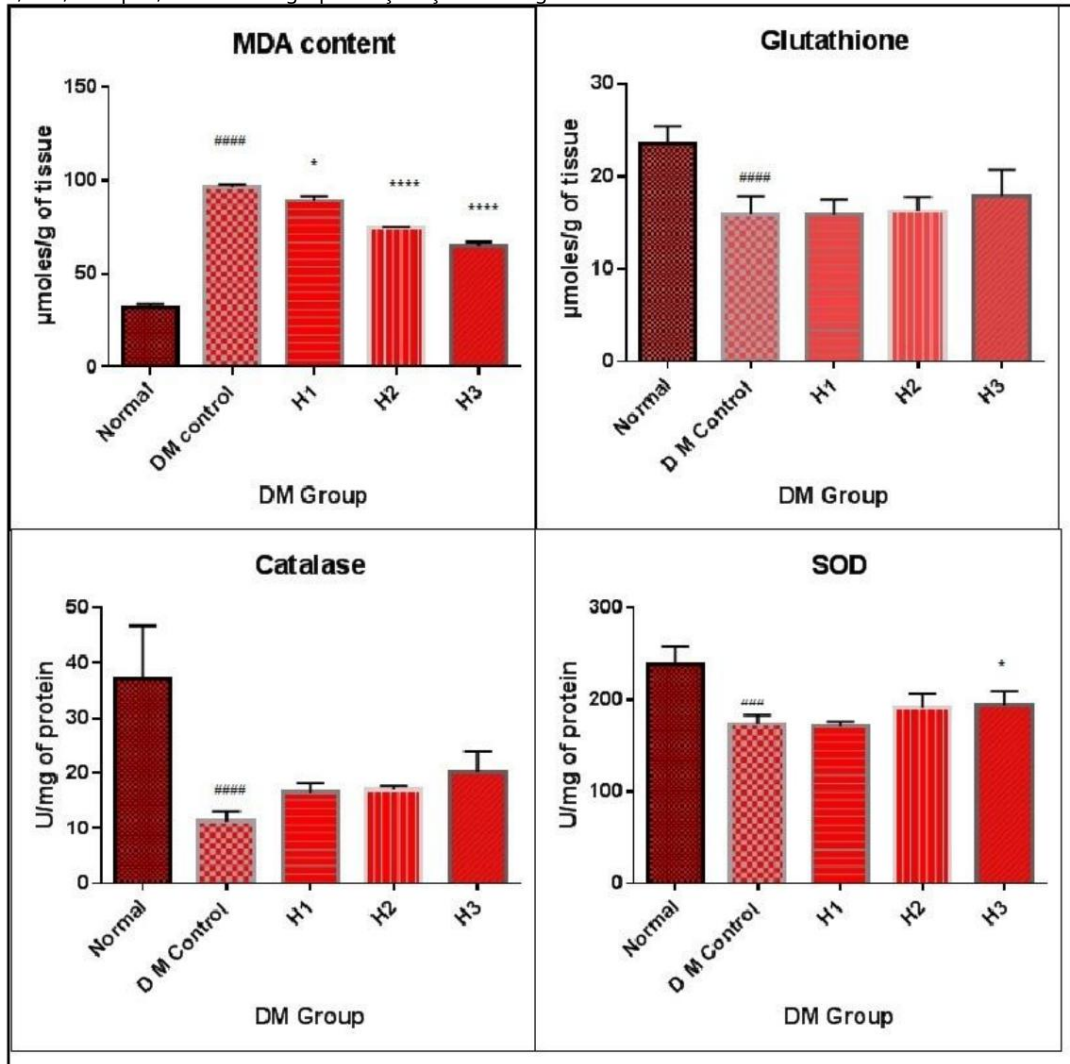
katalaz

Kontrol grubu katalaz düzeyinde anlamlı düşüş ($p < 0.001$) gösterdi. Bununla birlikte, hümik asit 300mg/kg ile tedavi, seviyeyi önemli ölçüde düzeltir ($p < 0.05$). enzim, 200mg/kg ve 100 mg/kg ile tedavi edilen grupta anlamlı olmayan artış gösterdi. katalaz seviyesi.

Tablo numarası 6.4.1.5 – Hümik asidin Diyabetik ilişkili doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehid e (uMol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	Süperoksit dismutaz(birim /mg protein)	Katalaz (birim /mg protein)
Normal	31,64±1,876	23,53±0,7799	238,7±7,882	37,19±3,899
Kontrol	96,26±1,61####	15,92±0,7894####	173,4±4,021####	11,23±0,7456####
Hümik asit 100mg/kg	88,91±2,656*	15,85±0,6567ns	170,7±2,241ns	16,5±0,6918ns
Hümik asit 200mg/Kg	74,32±0,4709****	16,23±0,6301ns	191±6.321ns	16,94±0,2649ns
Hümik asit 300mg/Kg	65,23±1,82****	17,92±1,144ns	193,9±6,321ns	20,17±1,564*

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştır ma testi ile analiz edilir, * P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştır ır ı ldı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştır ır ı ldı ğı nda



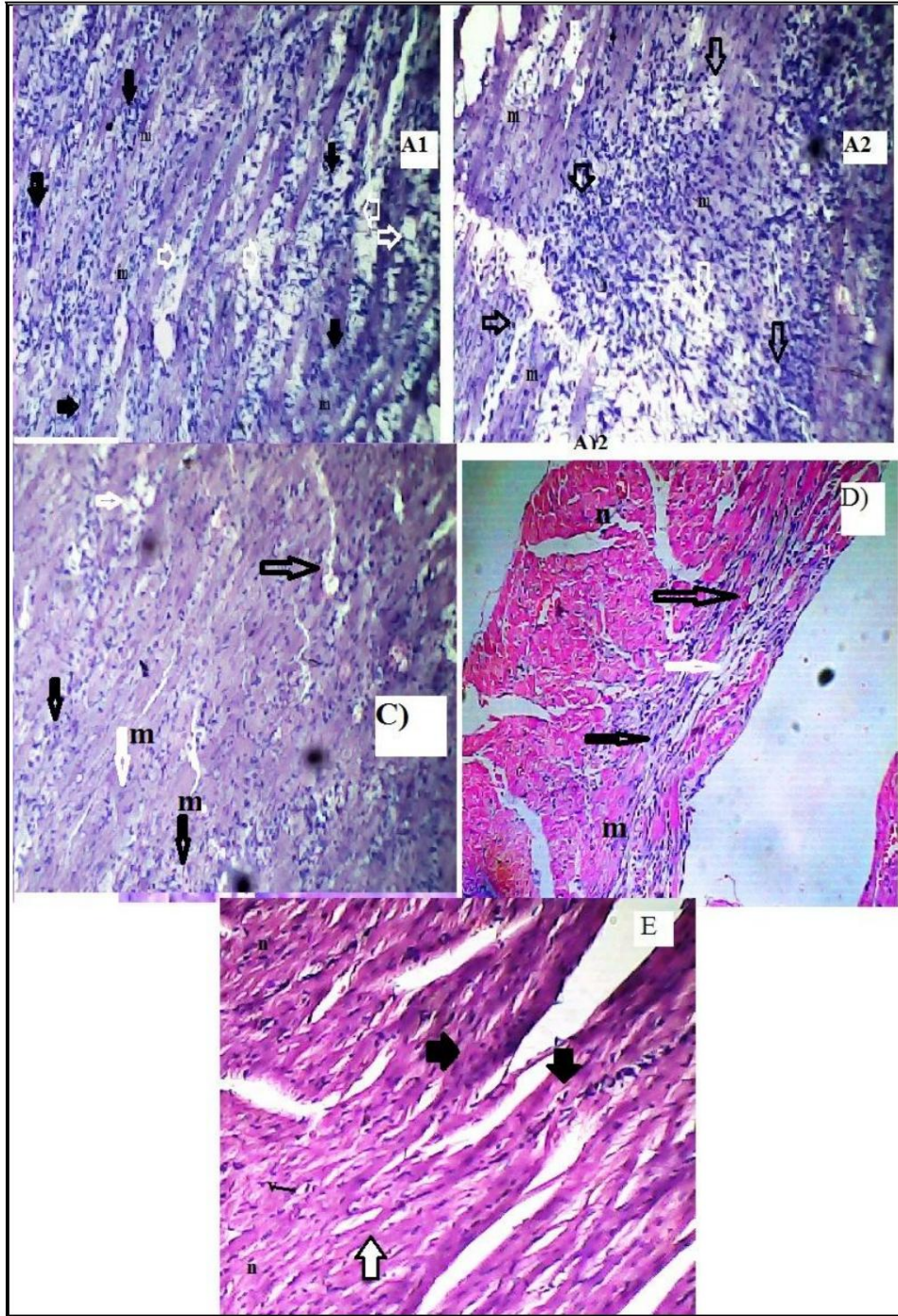
Şekil No 6.4.1.7 – Hümik asidin Diyabetik ilişkili doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

6.4.1. 5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.4.1.7 Histolojik bulguları normal, kontrol ve tedavi edilmiş olarak gösterin gruplar.

Normal hayvanın kalbinin histolojisi, enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunun olmadığı nı gösterdi, ve miyositoliz, Kontrol hayvanları, enflamatuar hücrenin hücrel infiltrasyonunu göstermiştir. (siyah oklar) ve çoğu bölgede nekroza bağlı ciddi miyositoliz(m). aynı zamanda ödematöz kas içi boşluklar gösterdi (beyaz oklar).

Hümik asit 300mg/kg ile tedavi edilen grup ayrı ca 100mg/kg ve 200mg/kg'a sahiptir. Görsel olarak gözlemlendiğinde inflamatuvar değişiklikler ve nekroz oluşumu göstermiştir. Kesin olarak seviyesinde tüm gruplarda miyositoliz ve ödematöz değişiklikler gözlemledik.



Şekil No 6.4.1.8 – Hümik asidin Diyabetle ilişkili Histolojik değişikliklere etkisi

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme.

Şekil no. (A) (n) Normal kalp kası yapısını gösterir. Şekil no (A1, A2) Diyabet kontrolünü göstermektedir.

kalp kası yapısını, (m) miyositoliz, h)hiyalin değişimi, nekroz, Şekil no. (C) Kalp kasını gösterir

Hümik asit 100mg/kg ile tedavi edilen gruptaki yapı, (D) ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir.

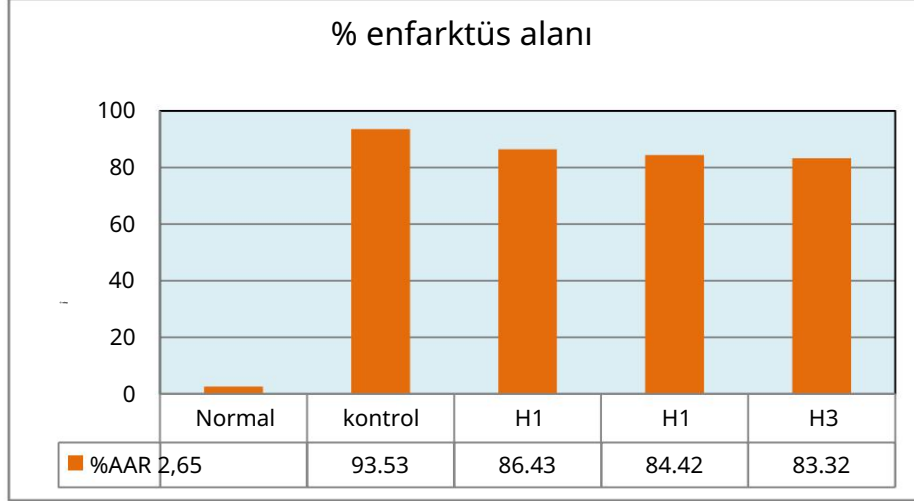
200 mg/kg, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir. Kara oklar

inflamatuar hücre infiltrasyonu, v -vakuoller M -miyositoliz n -normal, beyaz oklar -
ödemli kas içi boşluk

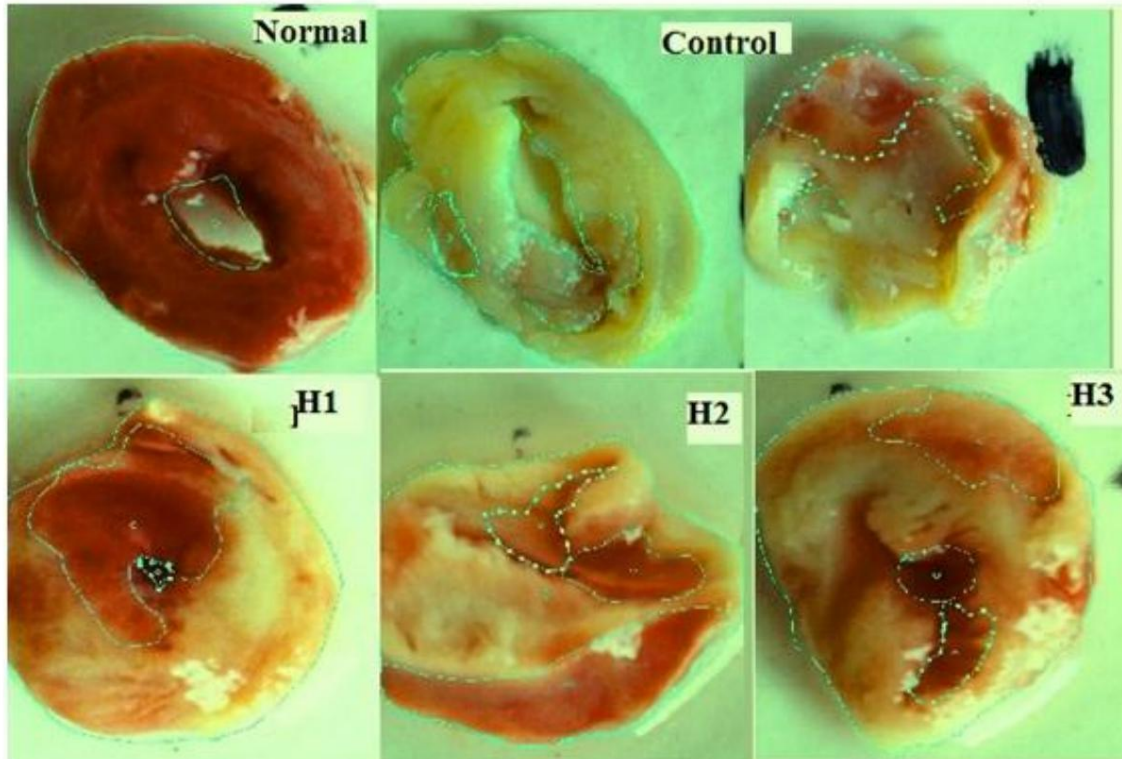
6.4.1.6 Enfarktüs boyutu ölçümü -

Kalp diliminin TTC boyaması

% belirlemek için TTC trifenil tetrazolyum klorür (TTC) çözeltisi boyaması kullanılır. enfarktüs alanı). Beyaza boyanmış kalp, hasarlı miyokardiyumu gösterir, Maksimum hasar kontrol hayvanı nda meydana gelir.(93.53%). Fulvik asit 300mg/kg ile bulunan maksimum etki ve Zeolit 300mg/kg.



Tablo numarası 6.4.1.9 Normal, DM kontrol ve HA ile tedavi edilen gruplarda enfarktüs alanı %'si



Şekil No 6.4.1.8 % 6.4.1.8 normal, DM kontrolü ve HA ile muamele edilmiş TCC ile boyanmış enfarktüs alanı gruplar

6.4.2 Fülvik asidin Diyabetle ilişkili kardiyak stres üzerindeki etkisi.

6.4.2.1 Fülvik asit tedavisinin kalp ağırlığı, vücut ağırlığı,

Diyabetik hayvanlarda HW/BW oranı, genel görünüm, ölüm yüzdesi.

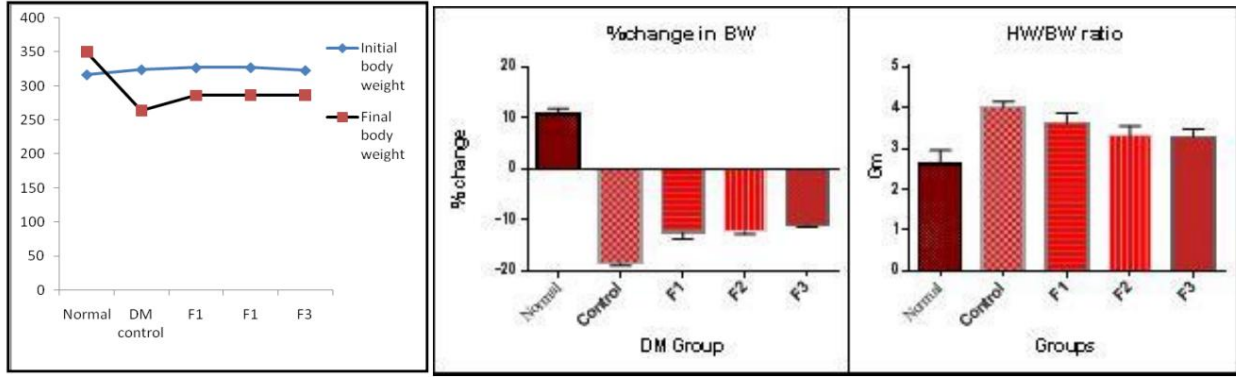
Fülvik asit ile tedavi edilen tüm hayvanlar, deney süresi boyunca hayatta kalır. Sırasıyla kontrol grubu %33 mortalite gösterdi. Sırasıyla vücut ağırlıkları önemli ölçüde azalır. Tüm gruplarda deneysel dönem. Kontrol hayvanı vücutta maksimum % azalma gösterdi ağırlık (Tablo No. 6.4.2.1). kontrolün kalp-vücut ağırlığı oranı önemli ölçüde farklılık gösterir (P<0.01) normale göre. Fülvik asit 300mg/kg ve 200mg/kg ile ön tedavi uygulanan sıçanlar kalp ağırlığı /vücut ağırlığı oranı nda anlamlı düşüş (P<0.01) üretti. Oysa grup FA 100mg/kg ile tedavi edilen kalp ağırlığı nda/vücut ağırlığı nda anlamlı olmayan azalma sağlar oran.

Tablo No. 6.4.2.1 Fülvik asidin kalp ağırlığı, vücut ağırlığı,

HW/BW oranı diyabetik hayvanlarda % mortalite.

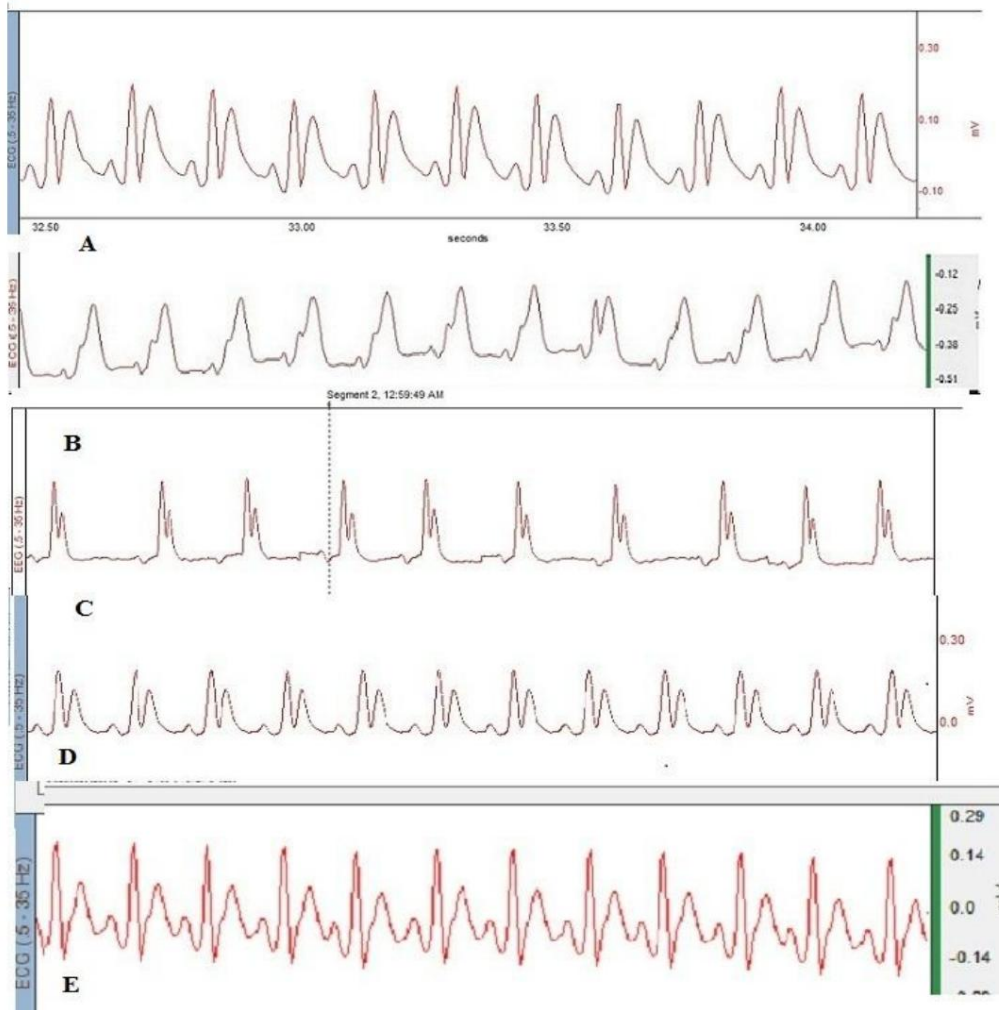
Gruplar Sor	Canlı ağırlık	% vücut ağırlığı nı değiştir	Kalp ağırlığı	HW/BW oranı	Mortalite %
Normal	350,3±4,876	10,73±0,4306	0,9041±0,05037	2,607±0,1425	0
Kontrol	264±2,91###	-18,53±0,1716	1,056±0,01132	4,003±0,05746	%33
fulvik asit (100mg/kg)	286,2±2,33***	-12,45±0,1716	1,101±0,01801	3,62±0,09747ns	0
fulvik asit (200mg/kg)	287±2,633***	-12,24±0,1716	1,087±0,0104	3,31±0,09943**	0
fulvik asit (300mg/kg)	287±1,789***	-11,05±0,1465	1,085±0,01088	3,283±0,07978**	0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. İdiğında P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşılaştırıldı. İdiğında



6.4.2.1 (A) İlk ve son canlı ağırlık farkı, (B) % canlı ağırlık değişimi kontrol ve tedavi grupları (C) diyabetik hayvanlarda HW/BW oranı.

6.4.2.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler



Şekil no. 6.4.2.2 : (A) Normal , (B) Diyabetik kontrolde (C) EKG değişiklikleri FA 100mg/kg

D) FA 200mg/kg (E) FA 300mg/kg

Şekil No.6.4.2.2 (Grafikler) ve 2 (EKG) fulvik asidin

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. Diyabetik kontrol grubu gösterdi aksine ST voltajı nda belirgin artış, QT aralığı nı ve QRS süresini uzatır. normal. Fulvik asit 300 mg/kg tedavisi, ST voltajı nda önemli bir değişiklik üretti, QT aralığı ve QRS segmenti. 6.4.2.2(E) numaralı şekil de bu değişikliği fulvik asit 300 mg/kg ile tedaviye bağlı sapmalar, bu da kardiyoloğunu düşündürür koruyucu etkinlik Şekil no olması na rağmen. 6.4.2.2 (C) (Fulvik asit 200mg/kg) ve 2(D) (Fulvik asit 100mg/kg) ST yükselmesinde hafif değişiklikleri gösterir .

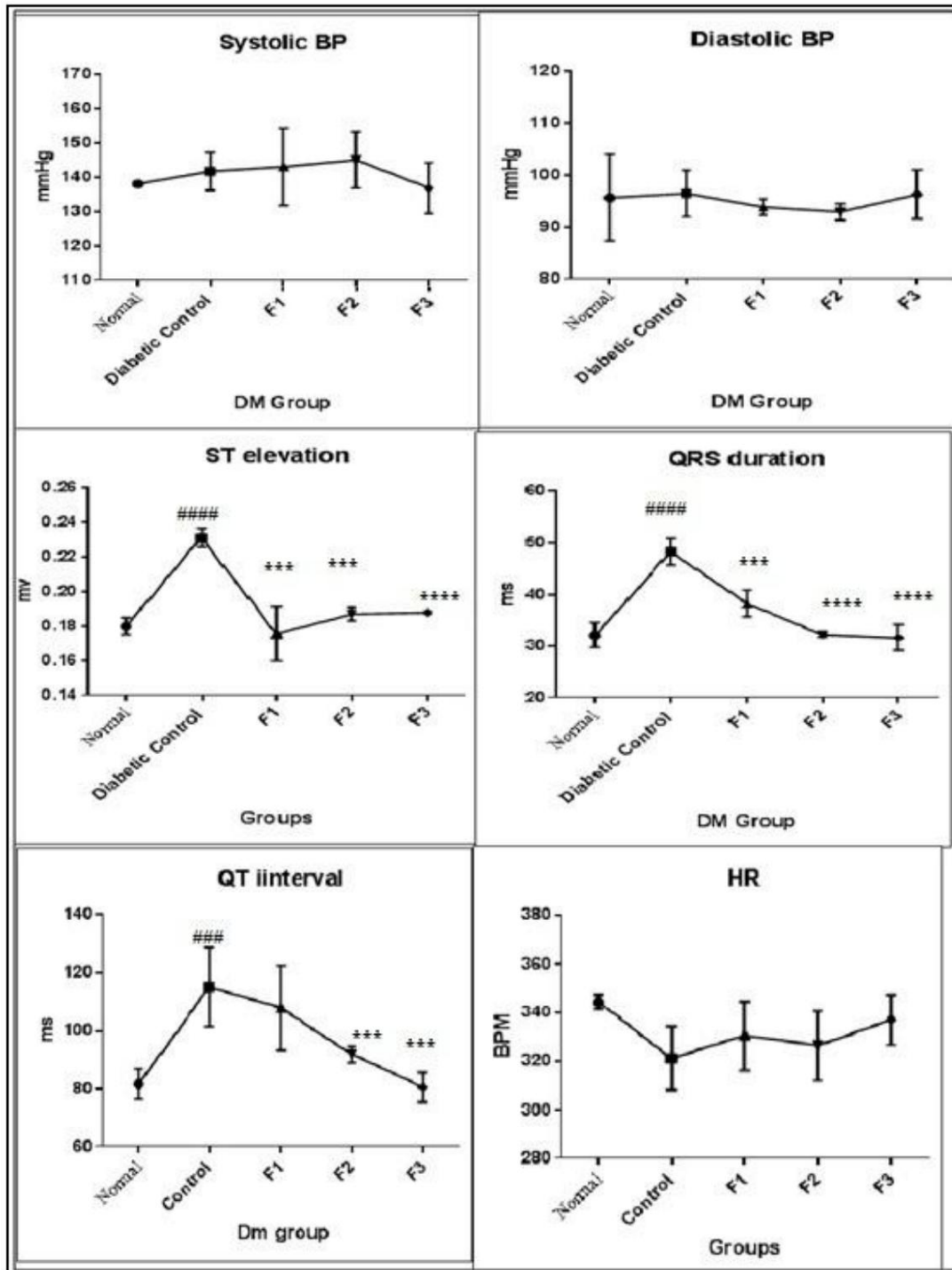
Tablo numarası 6.4.2.2 Fulvik asidin Diyabetikle ilişkili Elektrokardiyografik Etkisi değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yüksekliği (env)	QRS karmaşıklık(ms)	QT aralığı	Sistolik BP	Diyastolik BP	Kalp Hızı
Normal	0,1797±0,00205 32,17±1,014		81,67±2,108 138±0,2531 95,6±3,442			344,4±1,191
Kontrol	0,2312±0,00222 ####	48,33±1,054 ####	115±5,627 ####	141,7±2,247 96,43±1,846		321,1±5,3ns
Fulvik asit (100 mg/kg)	0,1754±0,006411* ***	38,33±1,054 ****	107,8±5,947 ns	143,1±4,61 ns 93,8±0,6306ns 330,4±5,854ns		
Fulvik asit (200mg/kg)	0,1868±0,001563* ***	32,33±0,2108 ****	91,83±1,167 ***	145,1±3,367ns 92,86±0,6467ns 326,3±5,845ns		
Fulvik asit (300mg/kg)	0,1877±0,0002836 ****	31,67±1,054 ****	80,5±2,062 ***	136,8±3,026ns 96,26±1,94ns 336,8±4,191ns		

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştırıldı ğı nda P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştırıldı ğı nda

Diyabetik kontrol grubu hayvanları , sistolik BP'de anlamlı olmayan bir artış gösterdi. ve diyastolik kan bası ncı normal grupla karşı laştırıldı ğı nda. Tablo no.6.4.2.2. Fulvik asit ile tedavi 300 mg/kg, sistolik ve diyastolik kan bası ncı nı anlamlı olarak (p<0.01) yükseltti. kontrol. 200 mg/kg ve 100 mg/kg ile tedavi edilen diğer grup da artışlara neden olurken değer ancak anlamlı olmayan sistolik ve diyastolik BP yükselmesi gösterdi.

Kontrol grubunda nabız normalden farklı olarak azalmı ştı r (Tablo no.6.4.2.2) . grubunda, grup 100 mg/kg, 200 mg/kg & 300mg/kg anlamlı olmayan düşüşler üretti kalp atışı hızı



Şekil No 6.4.2.3: Fulvik asit diyabeti ile ilişkili Elektrokardiyografik değişikliklerin etkisi ve Hemodinamik değişiklikler

6.4.2.3: Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 6.4.2.3 , fulvik asidin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini göstermektedir, DİYABETİK serum, SGOT, SGPT, LDH ve CK-MB seviyesinde anlamlı değişiklik ($p < 0.0001$) normal grupla karşılaştırıldı. Oral fulvik Asit 100mg/Kg, 200 mg/kg ve 300 mg/kg tedavi, bu belirteç enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azalttı. günlük olarak 300 mg/kg alan grup, seviyeleri önemli ölçüde azalttı, yani ($p < 0.0001$) istatistiksel olarak CK-MB için, LDH ve $P < 0.01$ SGOT ve SGPT için.

Tablo numarası 6.4.2.3 Fulvik asidin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOTU/L	SGPTU/L	LDHU/L	CK-MBU/L	Tropinin
Normal	95,31±4,588	75,47±2,733	505,6±25,98	513±17,99	0/6
Kontrol	179,7±3,28####	122,7±1,745####	1343±15,23####	753,2±10,91####	6/6
Fulvik asit 100 mg/kg	125,1±0,6173***	111,5±0,9889***	729,6±10,74****	655,7±5,484****	2/6
Fulvik Asit 200mg/Kg	113,5±0,9623****	97,01±1,686****	632,3±8,144****	620,2±5,522****	2/6
Fulvik Asit 300mg/Kg	107,5±0,4979****	87±0,612****	532,2±12,37****	547,7±9,421****	1/6

Veriler, ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak'ın çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** Pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. $p < 0,0001$ # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$ Normal grupla karşılaştırıldı.

Lipid profili de kontrol edildi ve ayrıca aterosjenik indeks belirlendi. İçinde

Diyabetik hayvanlar serum glikoz, LDL, TC seviyelerinde önemli artış ($p < 0.0001$) gösterdi.

TG, VLDL'nin yanı sıra aterosjenik indekste de artış bulundu. Kontrol grubu gösterdi

HDL-CH seviyesinde önemli azalma. Bu Aterosjenik indeksin bir sonucu olarak ayrıca

önemli ölçüde artar ($p < 0.001$) Fulvik asit ile tedavi bu değişiklikleri azalttı

önemli ölçüde ($p < 0.0001$)

. Fulvik asit ile tedavi edilen gruplar, bu lipitlerin seviyesini önemli ölçüde azalttı.

indekslerinin yanı sıra artmış serum HDL-CH düzeyi de katkıda bulunmuştur.

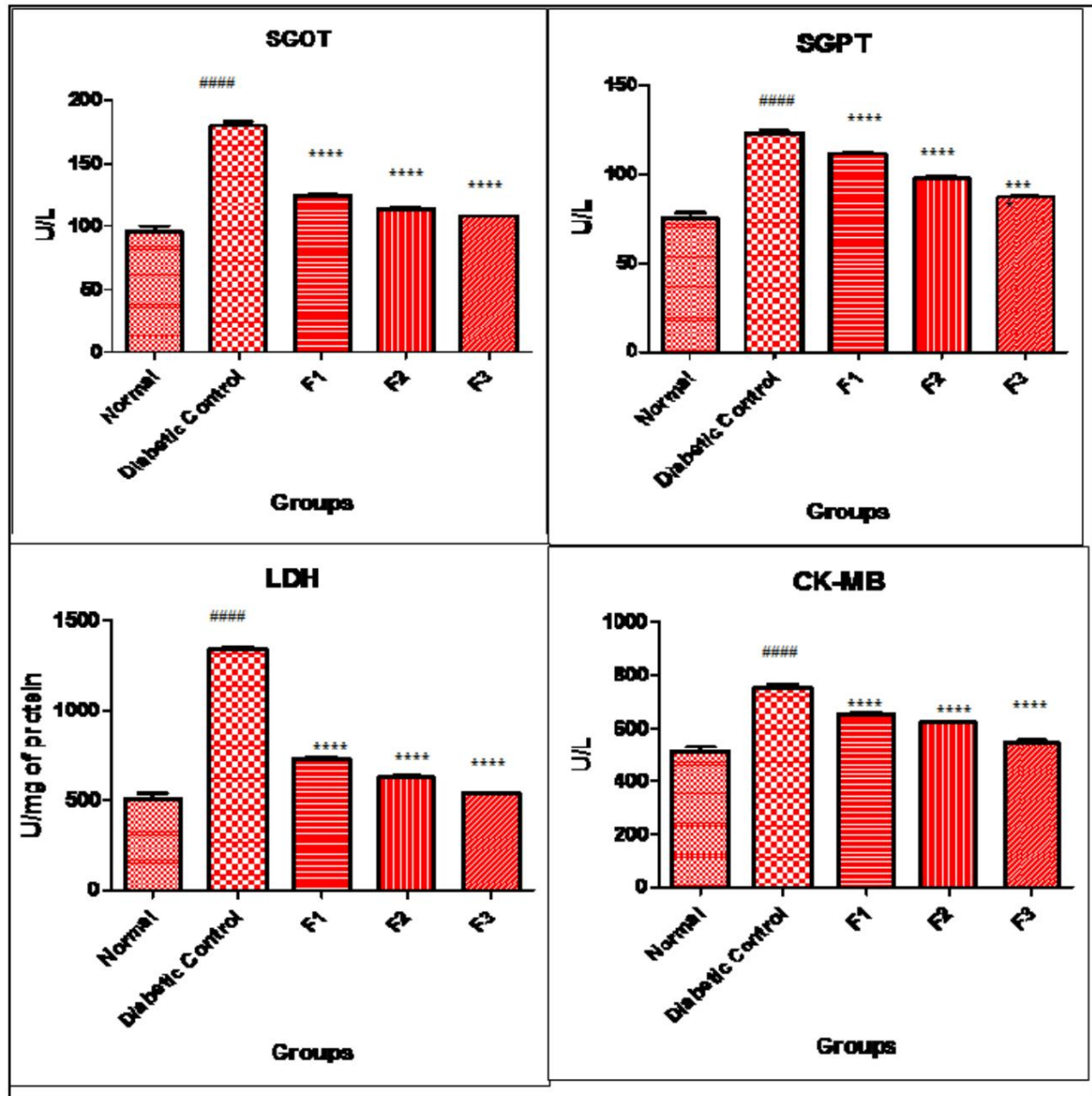
Aterosjenik indeksin azaltılması. Fulvik asit 300 mg/kg dozunda kanı önemli ölçüde azalttı

şeker seviyesi ve HbA1c

Tablo numarası 6.4.2.4 Fulvik asidin lipid belirteçlerinde diyabetle ilişkili değişiklikler üzerindeki etkisi ve kan şekeri.

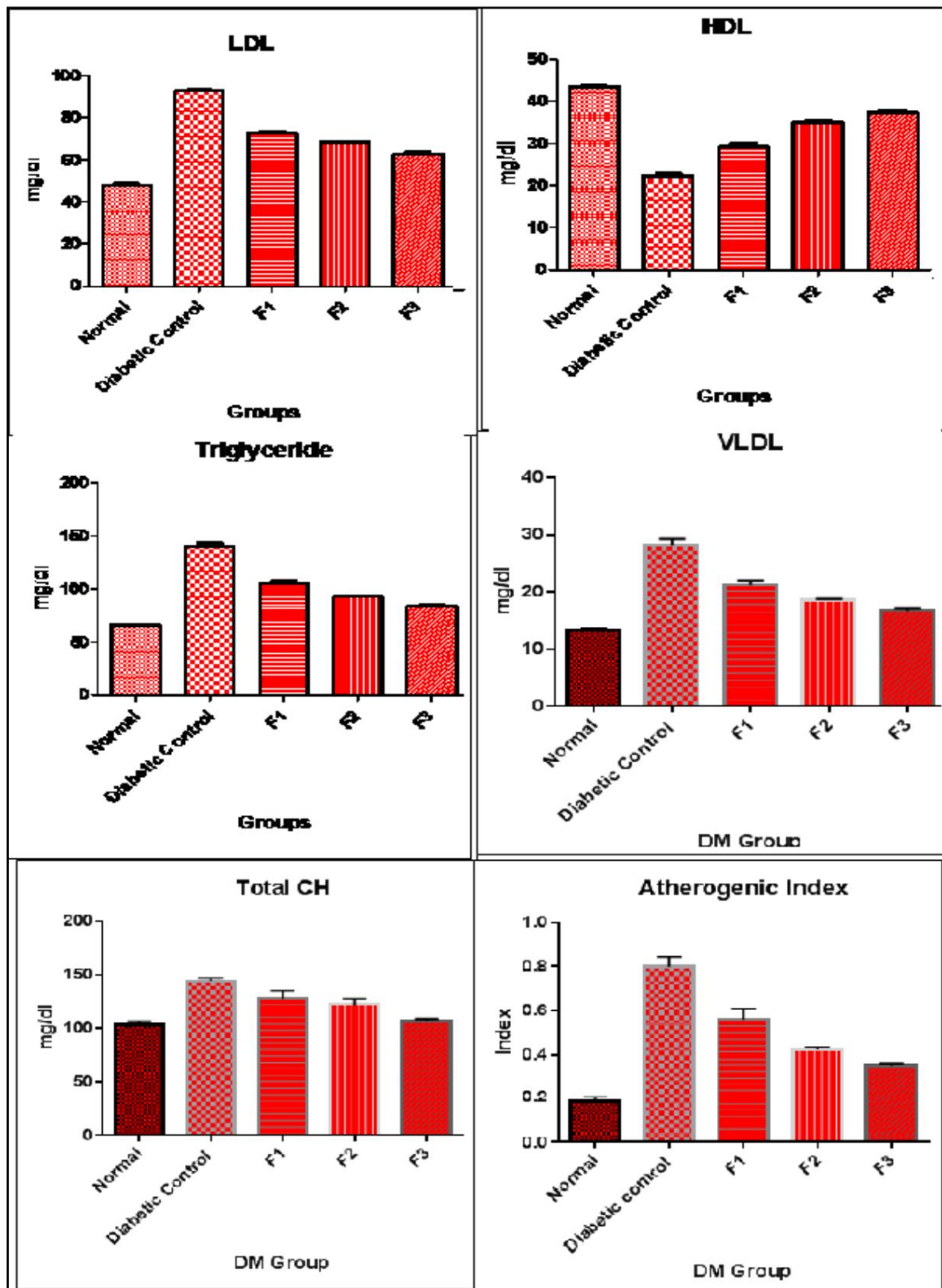
Gruplar	Kan glikoz.	HbA 1c LDL	CH	HDL CH	Toplam kolesterol	triglis sürüşü	VLDL-AI	
Normal	130,8±2,4 42	1,478±0. 02903	48,28±0,6 89	43,43±0. 5195	103,2 ±1,396 66,38±0,5	855	13,28±0,11 71	0,1843±0,00 8133
Kontrol	333,4±22. 21####	5,228±0. 08444####	92,76±0,4 931####	22,35±0. #### 5891	143,7±1,271## ##	140,6±2,4 23####	28,11±0,48 46####	0,799±0,01 735####
Fulvik asit 100 mg/kg	329,4±6,1 49ns	2,649±0. 03439***	72,71±0,8 024***	29,18±0. 8411*** *	131,5±1,602* ***	106±1,749 ****	21,2±0,349 9****	0,5609±0,0 1877****
Fulvik asit 200mg/Kg	286,8±11. 69ns	2,529±0. 09348***	68,69±0,4 206***	34,89±0. 4703*** *	126,3±0,9917 ****	92,84±0,4 254 ****	18,57±0,08 508****	0,4252±0,0 0528****
Fulvik asit 300mg/Kg	236,3±12. 46***	2,398±0. 0581****	62,95±0,5 666***	37,44±0. 2747*** *	116,8±0,6665 ****	83,93±0,7 229 ****	16,79±0,14 46****	0,3506±0,0 03139****

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.

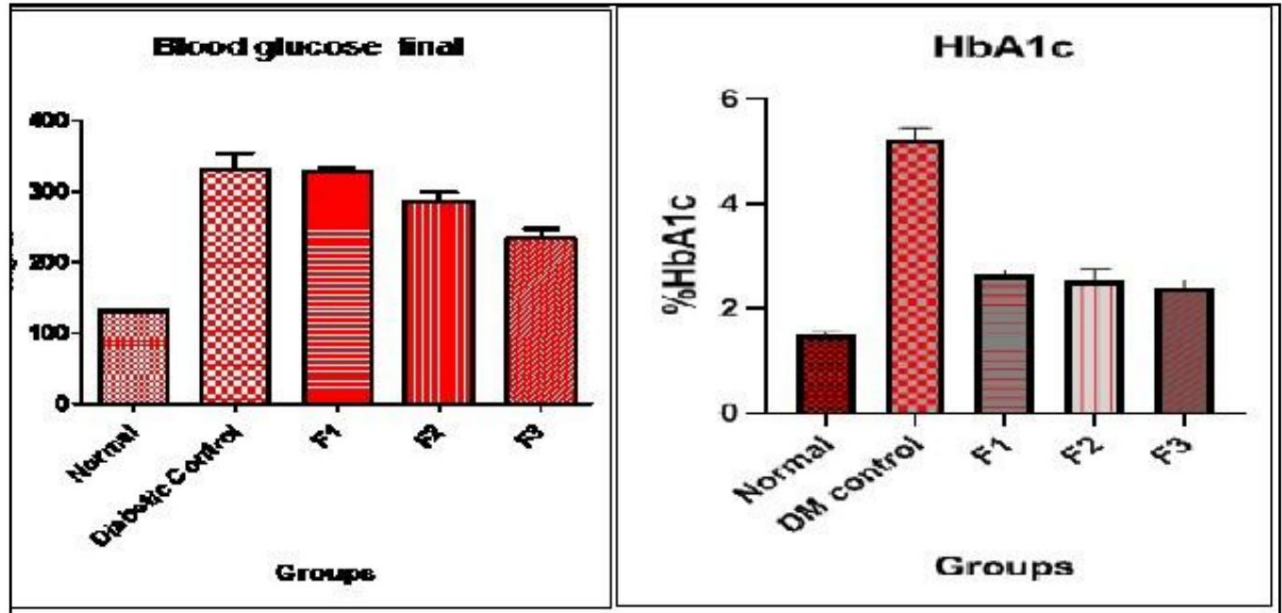


Şekil No 6.4.2.4 Fulvik asidin Diyabetik ilişkili serum kardiyak üzerine etkisi

biyobelirteçler



Şekil No 6.4.2.5 Fülvik asidin Diyabetikle ilişkili serum lipid profili ve aterojenik indeks



Şekil No 6.4.2.6 Fulvik asidin diyabetle ilişkili kan şekerindeki değişiklikler üzerindeki etkisi ve glikosile edilmiş hemoglobin

6.4.2.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Hiperglisemiye bağlı olarak kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış olmuştur. önemli ($p<0.0001$) artışla sonuçlanan kontrol grubunda uygulama Malondialdehit seviyeleri (MDA). Fulvik asit 300mg/kg, 200 mg/kg, 100 ile tedavi edilen gruplar mg/kg bu yüksek MDA düzeyini önemli ölçüde azalttı ($p<0.0001$).

Fulvik asit 300mg/kg, 200mg/kg, 100mg/kg ile Glutasyon Redüktaz Tedavisi, bu seviyeleri önemli ölçüde artırdı.

Süperoksit Dismutaz. Tedavi edilen gruplarda SOD seviyelerinde anlamlı artış bulundu. 100mg/kg ile. 200 mg/kg ve fulvik asit 300 mg/kg önemli artışlar göstermiştir.

kontrol ile karşılaştırıldı. İdrarda SOD aktivitesi.

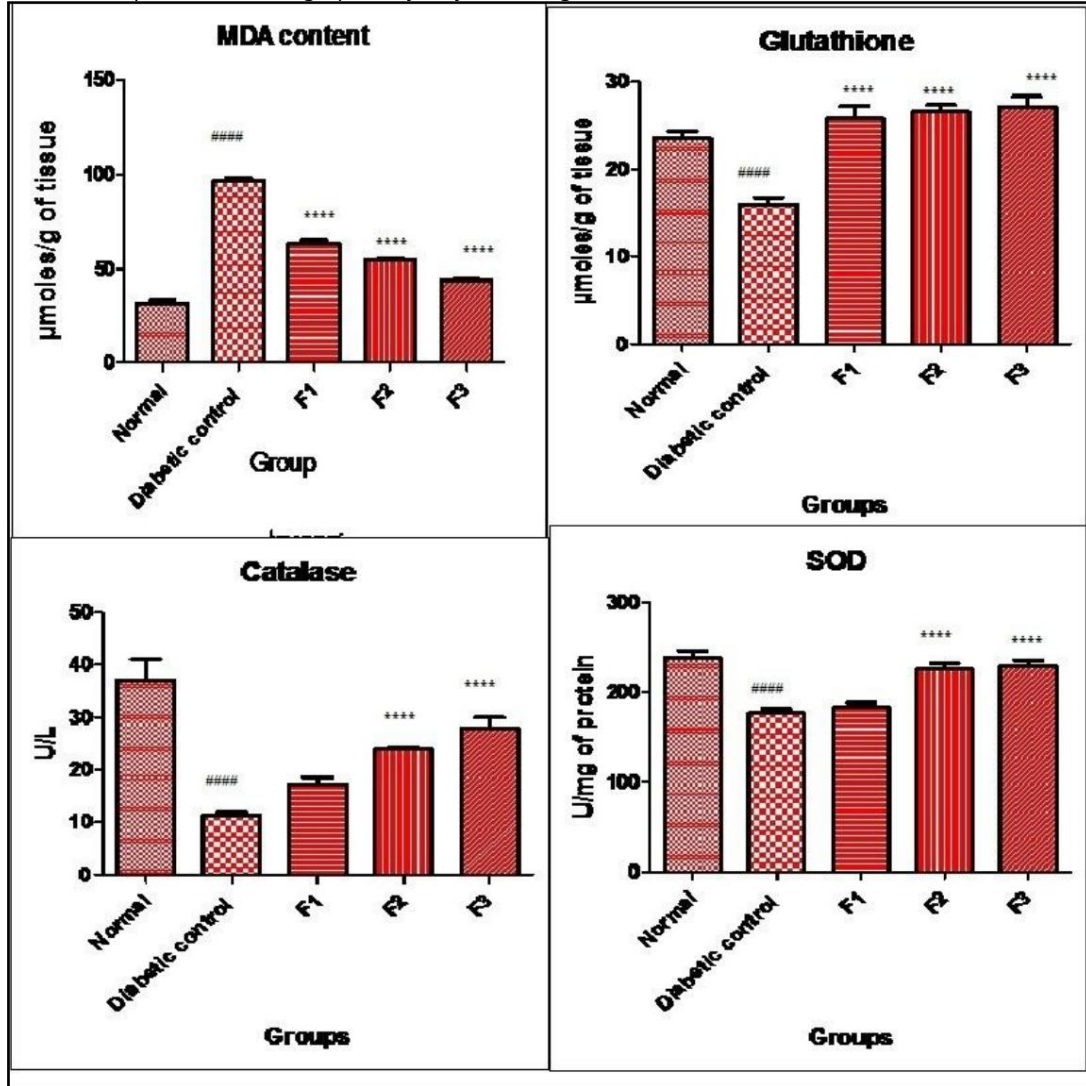
katalaz

Ancak fulvik asit 300mg/kg ile tedavi önemli ölçüde ($p<0.01$) 200mg/kg ve 100mg/kg ile tedavi edilen gruplar önemsiz gösterirken enzim seviyesi katalaz düzeyinde artış.

Tablo numarası 6.4.2.5 – Fülvik asidin Diyabetik ilişkili doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	Malondialdehit (uMol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	SuperoxideTdis mutase(birim /mg protein)	CatalaseT (birim /mg protein)
Normal	31,64±1,876	23,53±0,7799	238,7±7,882	37,19±3,899
Kontrol	96,26±1,61####	15,92±0,7894####	176,8±4,809####	11,23±0,7456####
Fulvik asit 100mg/kg	63,41±1,397****	25,81±1,434****	182,8±5,614ns	17,4±1,297ns
Fulvik Asit 200mg/Kg Fulvik	54,99±0,8865****	26,61±0,7891****	225,5±6,301****	23,96±0,4087****
Asit 300mg/Kg	43,69±0,6747****	27,2±1,11****	229,3±6,301****	27,93±2,083****
Veriler, ortalama				

± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştırı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştırı rı lıdır. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001 ,####p<0,0001Normal grupla karşı laştırı rı lıdır. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001 ,####p<0,0001

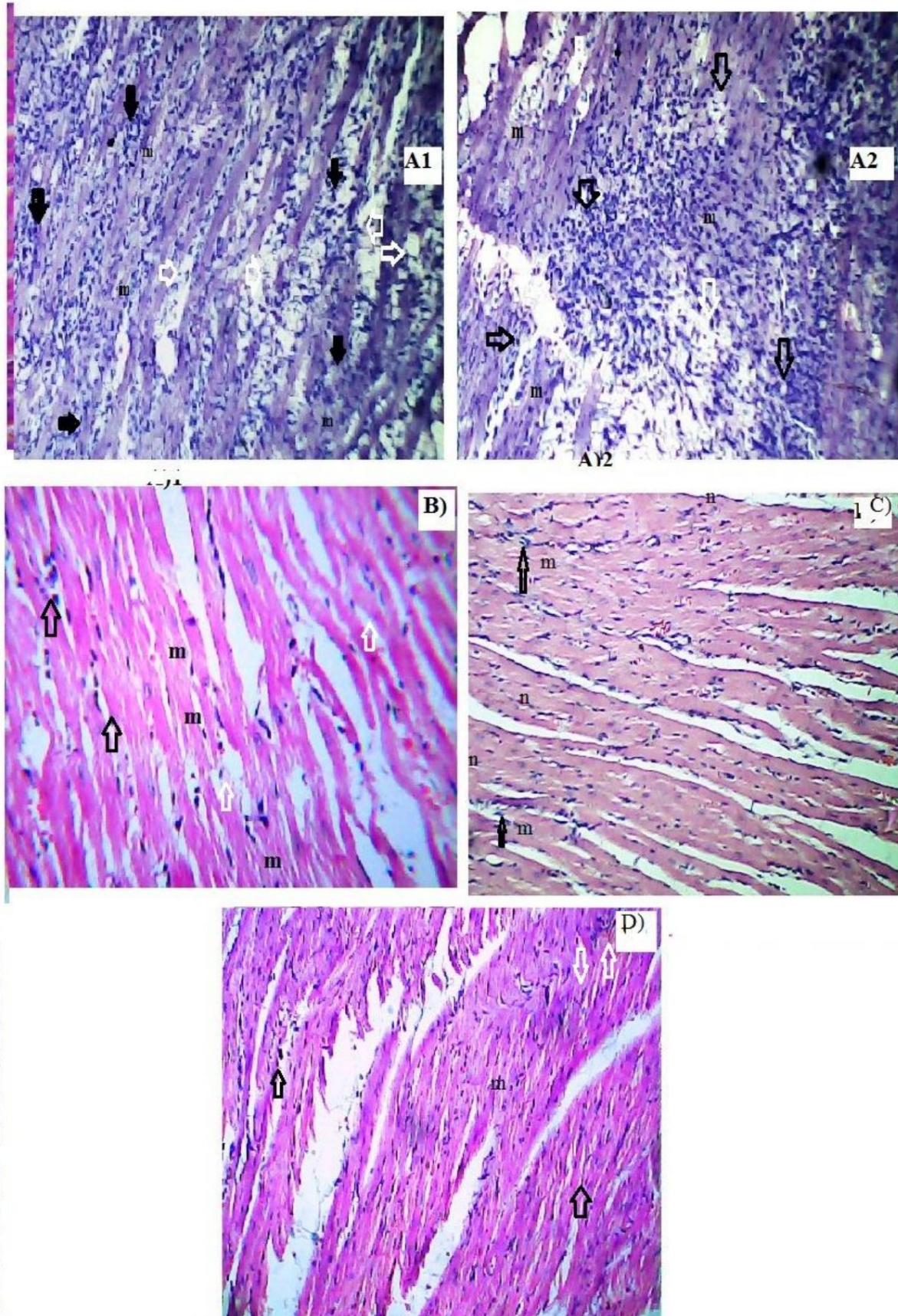


Şekil No 6.4.2.7 – Fülvik asidin Diyabetik ilişkili doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

6.4.2.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.4.2.8 Histolojik bulguları normal, kontrol ve tedavi. Normal hayvanın kalbinin histolojisi, enflamatuar hücreler ve miyositoliz, Hiperglisemi nedeniyle kontrol hayvanları gösterdi enflamatuar değişikliğin hücresel infiltrasyonunun yaygın oluşumu, ödematöz boşluklar da çoğu bölgede nekroza bağlı miyositoliz olarak ve belli düzeyde biz de fark ettik. kontrol lamında hiyalin değişikliği, hiperemi.

100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup daha az olay gösterdi Görsel olarak gözlemlendiğinde inflamatuvar değişiklikler ve nekroz. Fulvik asit 300mg/kg çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve enflamatuar hücre infiltrasyonunu azalttı yapı korunur.



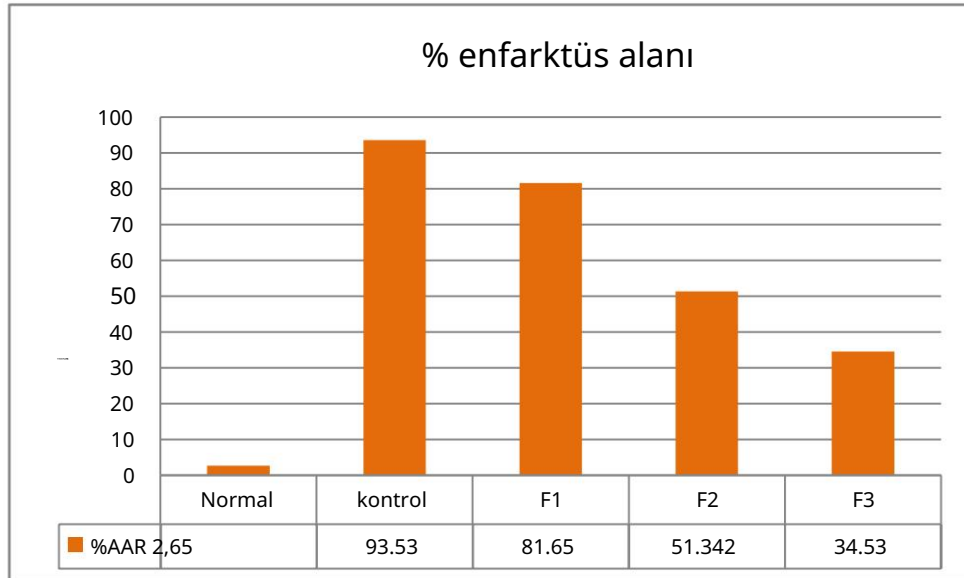
Şekil No 6.4.2.8 – Fulvik asidin Diyabetik ilişkili doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme. Şekil no. (A1 ve A2) DİYABETİK kontrol kalp kası yapısını gösterir, (m) miyositoliz, hiyalin değişimi, nekroz, Şekil no. (C) Fulvik asit 100mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (D) Gösterir 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını, (E) Tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir 300 mg/kg Siyah oklar ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu, v -vakuoller M -miyositoliz n -normal, beyaz oklar - ödemli kas içi boşluk

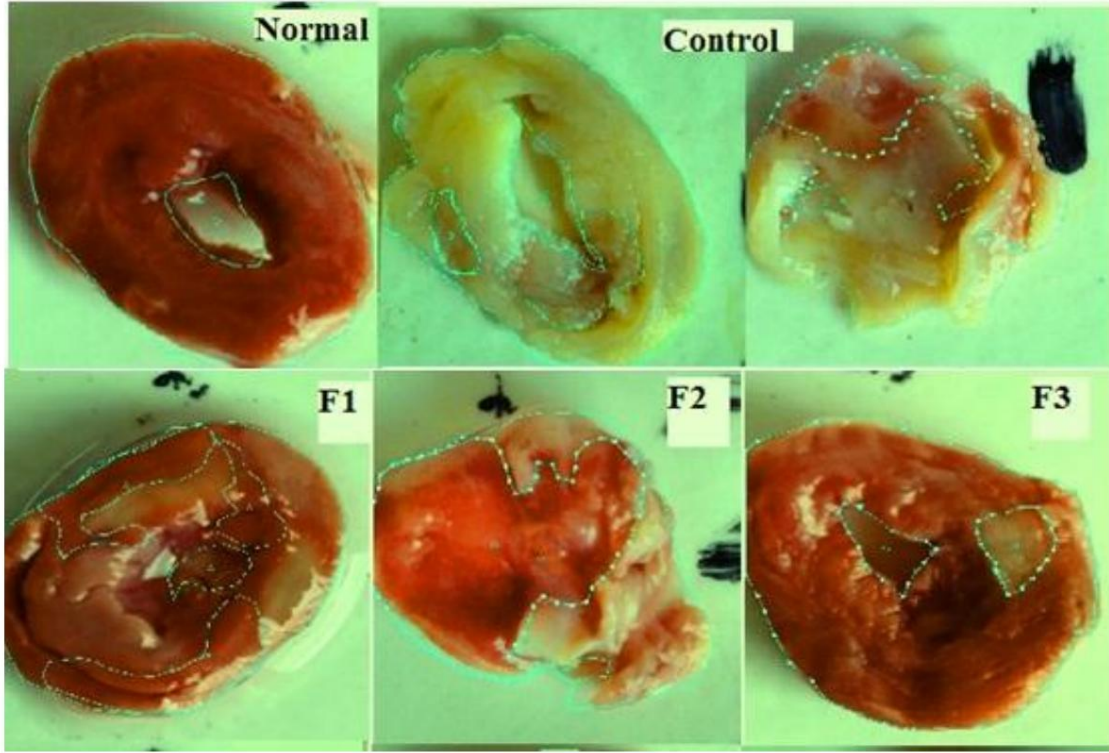
6.4.2.6 Enfarktüs boyutu ölçümü -

Kalp diliminin TTC boyaması

% belirlemek için TTC trifenil tetrazolyum klorür (TTC) çözeltisi boyaması kullanılır. enfarktüs alanı). Beyaza boyanmış kalp, hasarlı miyokardiyumu gösterir, Maksimum hasar kontrol hayvanı nda meydana gelir.(93.53%). Fulvik asit 300mg/kg ile bulunan maksimum etki



Tablo numarası 6.4.2.6 Normal, DM kontrol ve FA ile tedavi edilen gruplarda enfarktüs alanı %'si



Şekil No 6.4.1 .9 % enfarktüs alanı normal, DM kontrolü ve FA ile muamele edilmiş TCC ile boyanmış gruplar

6.4.3 Zeolitin Diyabetle ilişkili kardiyak stres üzerindeki etkisi.

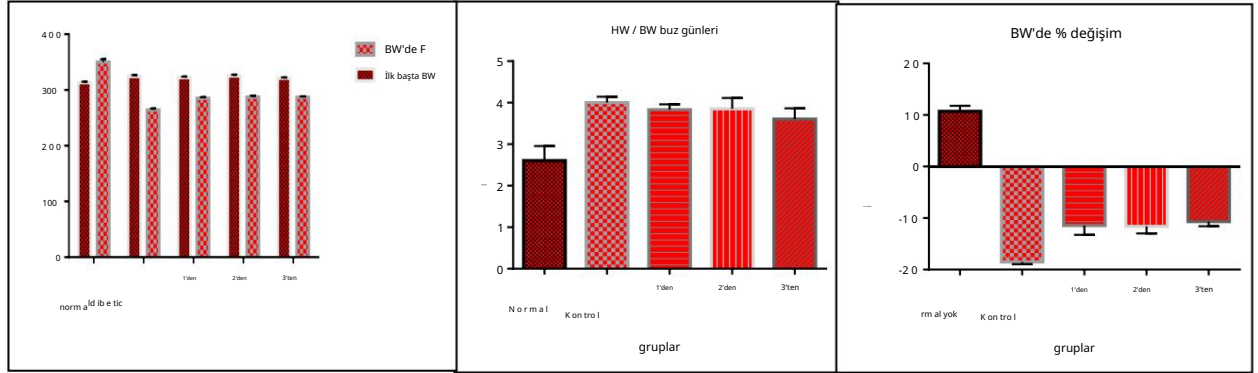
6.4.3.1 Zeolit uygulaması nı n kalp ağrılı ğı , vücut ağrılı ğı ,
Diyabetik hayvanlarda HW/BW oranı , genel görünüm , ölüm yüzdesi.

Diyabet indüksiyonundan sonra hayvanlar toplam çalışma süresi boyunca gözlemlendi. diyabet nedeniyle tüm hayvanlar uyuşuk görünüyor, vücut ağrılı kları nda genel azalma ve artan idrar çıkışı normale göre tüm gruplarda görülür. Kontrolün HW/BW oranı farklı olsa da normale kıyasla önemli ölçüde ($P < 0.01$). Zeolit 300mg/kg ile ön işleme tabi tutulan sıçanlar kalp ağrılı ğı nı n vücut ağrılı ğı na oranı nda önemli bir azalma $P < 0.05$ üretmiştir. Oysa grup Zeolit 100mg/kg, 200mg/kg ile tedavi edilen kalp ağrılı ğı nda anlamlı olmayan bir azalma sağlar. vücut ağrılı ğı oranı . Vücut ağrılı kları , deney süresi boyunca tümünde önemli ölçüde azaldı gruplar. Kontrol hayvanı , vücut ağrılı ğı nda maksimum % azalma gösterdi

Tablo No. 6.4.3.1 Zeolitin kalp ağırlığı, vücut ağırlığı, HW/BW değişlikleri üzerindeki etkisi oran, diyabetik hayvanlarda ölüm oranı.

Gruplar	Nihai Vücut ağırlığı	vücut ağırlığındaki % değişim	Kalp ağırlığı	HW/BW oranı	Mortalite %
Normal	350,3±4,876	10,73±0,4306	0,9041±0,05037	2,607±0,1425	0
Kontrol	264±2,91###	-18,53±0,1716	1,056±0,01132 ## 1,094±0,01ns	4,003±0,05746*	%33
Zeolit (100mg/kg)	285,5±2,5***	-11,47±0,7311		3,832±0,05301	0
Zeolit (200mg/kg)	287,3±2,472***	-11,63±0,5506	1,117±0,03537	3,851±0,108	0
Zeolit (300mg/kg)	286,7±1,856**	-10,7±0,3557	1,058±0,0326	3,606 ±0,1056*	0

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir, * P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.



Şekil No. 6.4.3.1 (A) İlk ve son canlı ağırlık farkı, (B) HW/BW oranı

şeker hastası hayvanlar (C) Kontrol ve tedavi grupları nda vücut ağırlığındaki % değişim

6.4.3.2 Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler

Şekil No.6.4.4.2 (Grafikler) ve 2 (EKG) zeolitin etkisini göstermektedir.

farklı gruplarda elektrokardiyografik değişiklikler. DİYABETİK kontrol grubu gösterdi aksine ST voltajı nda, QT aralığı nda anlamlı artışı ve QRS süresini kısalttı.

normal. Zeolit 300 mg/Kg ve 200mg/kg tedavi önemli üretti

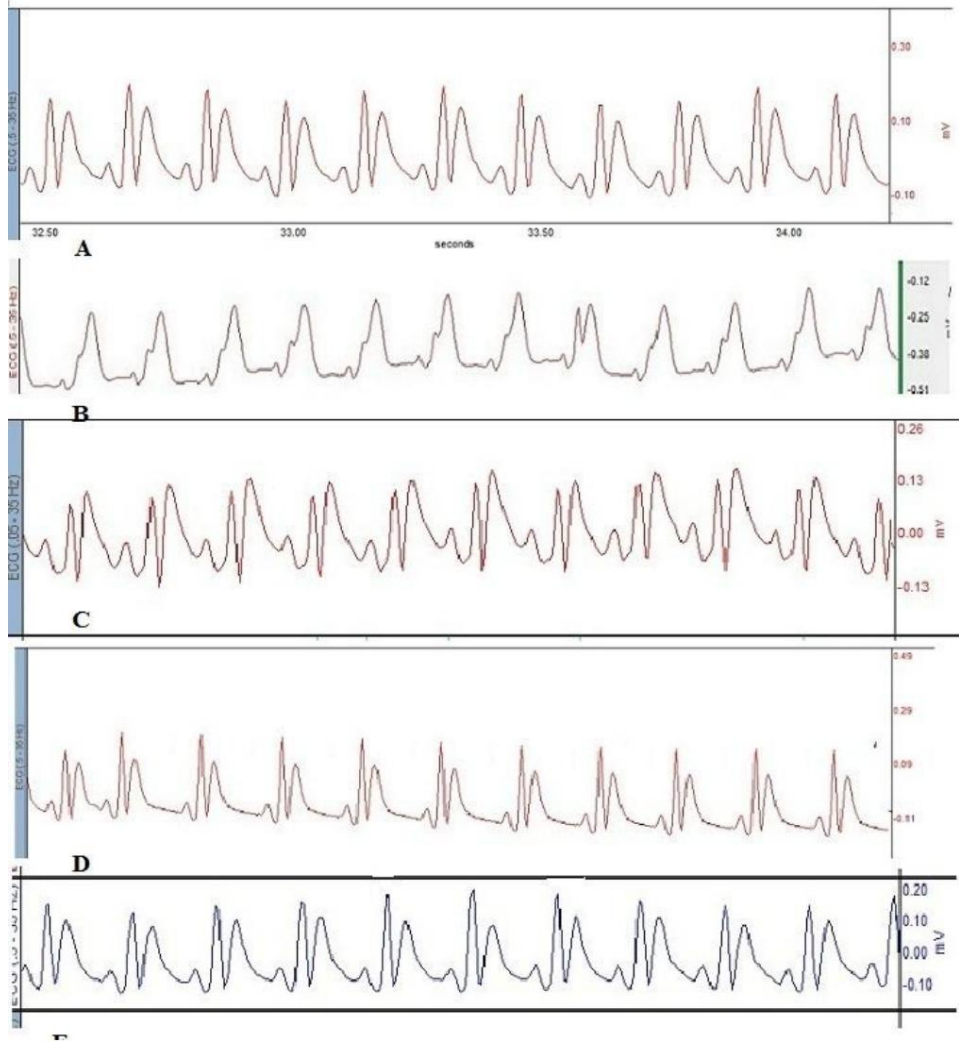
(p<0.001)ST voltajı, QT intervali ve QRS segmentinde değişiklik. Şekil No. 6.4.4.2

(E), (C) (Ayrıca Zeolit 300 mg/kg ile işleme bağlı olarak sapmalardaki bu değişikliği de göstermiştir,

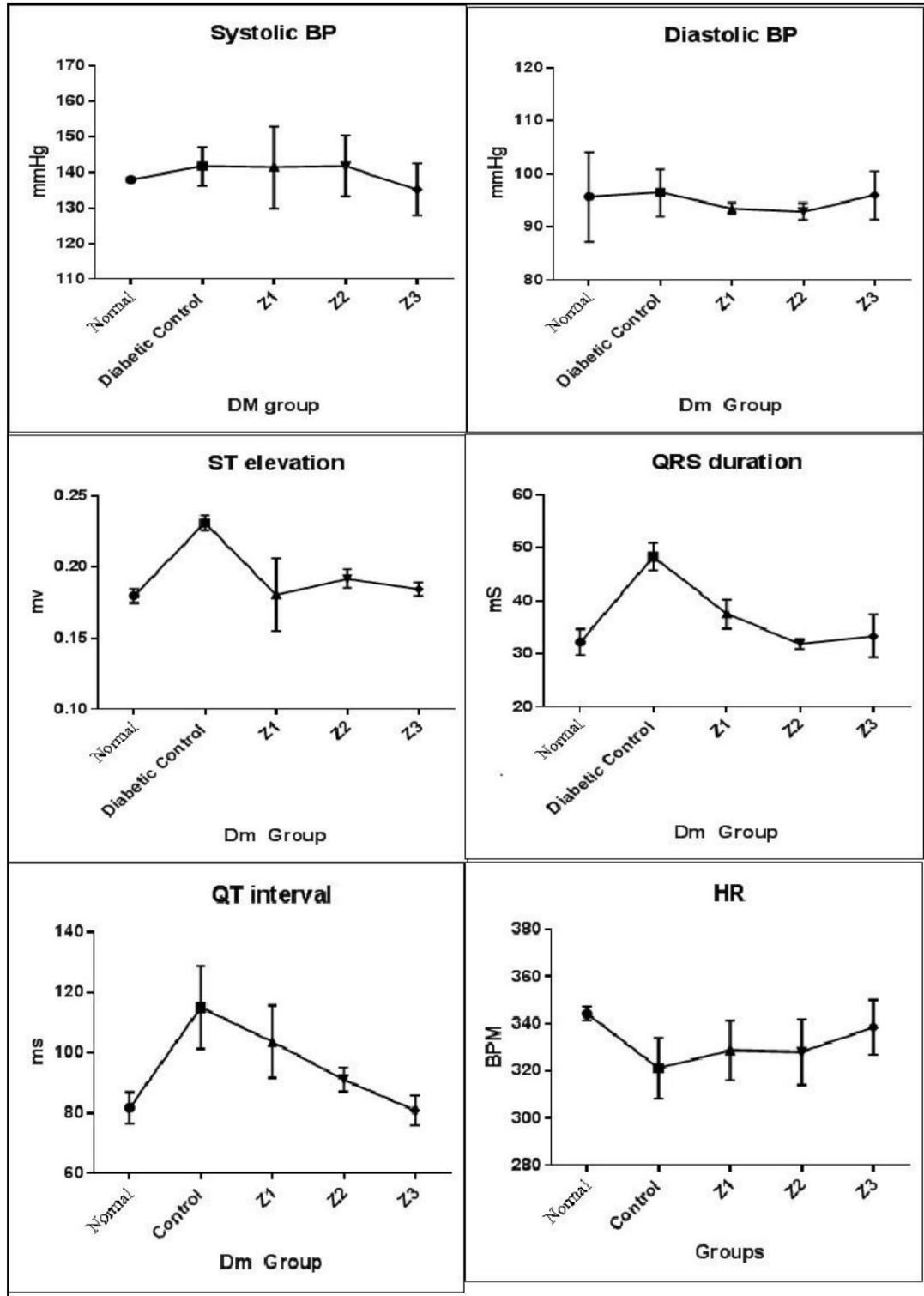
ve Zeolit 200mg/kg). Şekil no olması na rağmen. ve 2(D) (Zeolite 100mg/kg) hafif olduğunu gösterir

tedaviye bağlı ST elevasyonundaki değişiklikler ancak ölçümler istatistiksel olarak daha azdır

anlamlı (p<0.05).



Şekil no. 6.4.3.2 : (A) Normal , (B) kontrol (DİYABETİK) (C) Zeolitte EKG değişiklikleri
100mg/kg D) Zeolit 200mg/kg (E) Zeolit 300mg/kg



Şekil No 6.4.3.3: Zeolitin diyabetle ilişkili Elektrokardiyografik değişiklikler ve Hemodinamik değişiklikler üzerindeki etkisi

Tablo numarası 6.4.3.2 Zeolitin Diyabetle İlişkili Elektrokardiyografik Değişiklikler Üzerindeki Etkisi ve Hemodinamik değişiklikler

Gruplar	ST yükseklik (env)	QRS karmaşıklık(ms)	QT aralığı	Sistolik kan basıncı	diyastolik kan basıncı	Kalp Oran
Normal	0,1797±0,002 05	32,17±1,014	81,67±2,108	138±0,253 1	95,6±3,442	344,4±1,19 1
Kontrol	0,2312±0,002 232####	48,33±1,054### 115±5,627		141,7±2,24 7ns	96,43±1,846 ns	321.1±5.3# #
Zeolit (100 mg/kg)	0,1804±0,010 53****	37,5±1,118*** 103,7±4,91ns		141,4±4,71 2ns	93,46±0,434 ns	328,8±5,16 4ns
Zeolit (200mg/kg)	0,1918±0,002 59****	31,83±0,4014** **	91±1,633***	141,7±3,50 1ns	92,86±0,646 7ns	328±5,721n s
Zeolit (300mg/kg)	0,1844±0,002 026****	33,33±1,667*** *	80,83±2,007***	135,2±2,97 1ns	95,93±1,885 ns	80,83±2,00 7ns

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldı. # P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldı.

Diyabetik kontrol grubu hayvanları, sistolik BP'de anlamlı olmayan bir artış gösterdi. ve diyastolik kan basıncı normal grupla karşılaştırıldı. Diğer grup 300mg/kg ile tedavi edilirken,,200 mg/kg ve 100 mg/kg da değer artışları na neden olur, ancak anlamlı olmayan sistolik gösterdi ve diyastolik BP yükselmesi.

Kontrol grubunda nabız normalden farklı olarak azalmıştı (Tablo no. 6.4.4.2). grubu, Fülvik asit 100 mg/kg, 200mg/kg ve 300mg/kg ile tedavi edilen grup üretti kalp atış hızında anlamlı olmayan azalma.

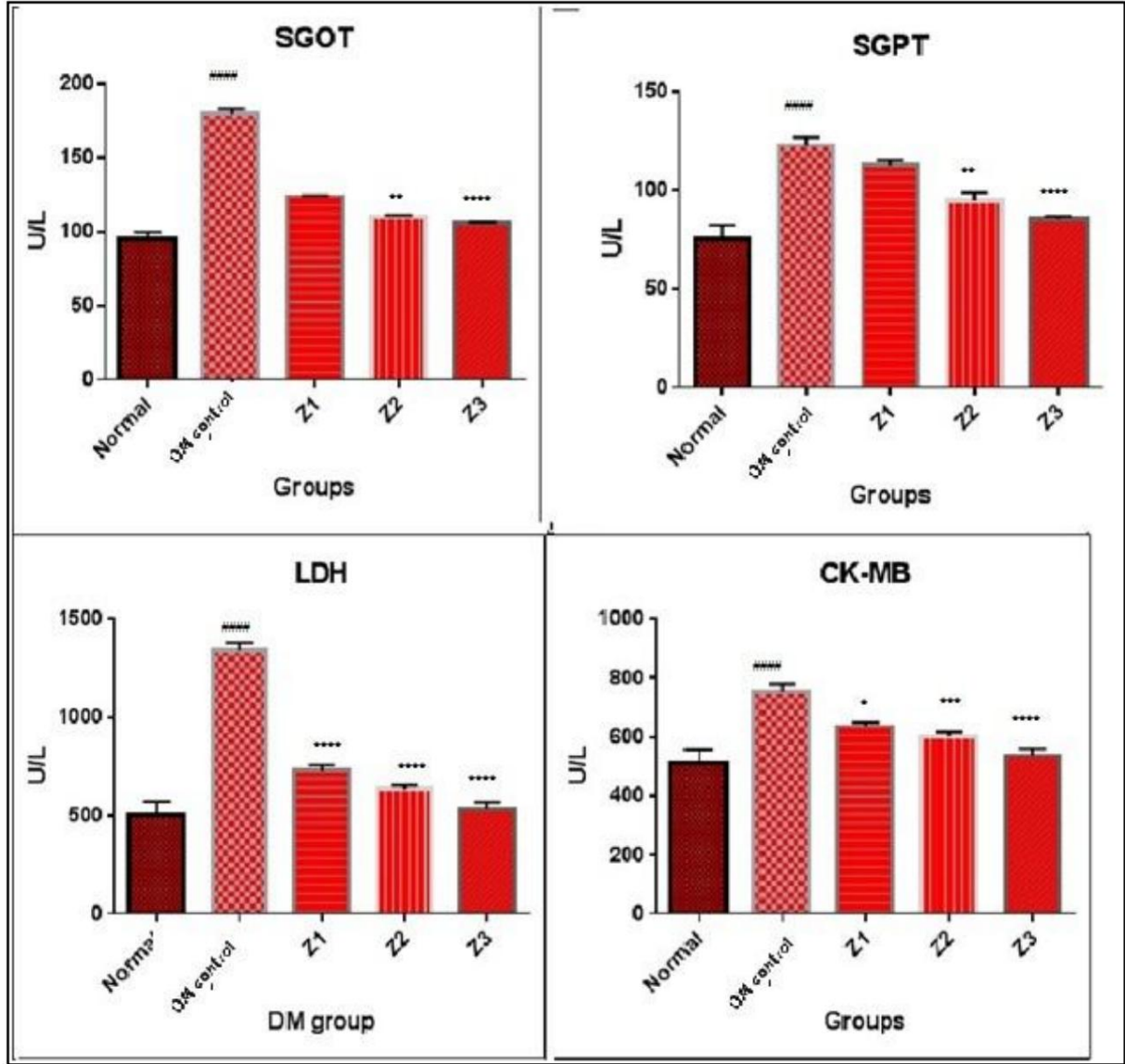
6.4.3.3 Serum biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Şekil No. 6.4.3.3 , Zeolitin kardiyak belirteçler üzerindeki etkisini gösterir, DİYABETİK Kontrol grubu, serum, SGOT,SGPT,LDH düzeylerinde anlamlı değişiklik ($p<0.0001$) gösterdi ve Normal gruba karşı laştı rı ldı ğı nda CK-MB. Zeolit200 mg/kg ve 300 ile ağı zdan tedavi mg/kg, bu belirteç enzimlerin yüksek seviyesini önemli ölçüde azaltı r. Zeolit100 iken mg/Kg da önemli ölçüde ($p<0.001$) kardiyak belirteçlerin seviyesini azaltı r, ancak karşı laştı rmalı olarak Zeolit 200mg/kg ve 300mg/kg ile tedavi edilen gruplardan daha az yoğun. Grup 300 aldı mg/kg günlük bazda seviyeleri önemli ölçüde azalttı , yani ($p<0.001$) için istatistiksel olarak CK-MB,LDH,,SGOT,SGPT. Kontrol grubundaki tüm hayvanlarda troponin varlı ğı bulundu. zeolit ile muamele ise Zeolitin salı nması nı engellemiştir.

Tablo numarası 6.4.3.3 Zeolitin serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Gruplar	SGOTU/L SGPTU/L LDHU/L CK-MBU/L Troponin				
Normal	91,5±5,79	68,1±5,28	438±21,7	273±12,1	0/6
Kontrol	178±14####	140±15,2####	757±31,3####	428±8,17###	6/6
Zeolit 100 mg/kg	145±8,96 sn	112±3,77 sn	585±18,8****	374±15,3*	2/6
Zeolit 200mg/Kg	132±6,21**	96,7±1,69**	514±19****	353±10,1***	1/6
Zeolit 300mg/Kg	123±6,78***	74,9±1,57****	483±12,3****	302±13,1****	0/6

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı ldı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal gruba karşı laştı rı ldı ğı nda



Şekil No 6.4.3.4 Zeolitin Diyabetikle ilişkili serum kardiyak biyobelirteçleri üzerindeki etkisi

Lipit profili de kontrol edildi ve aterojenik indeks de belirlendi.

Fulvik asit tedavisi bu değişiklikleri önemli ölçüde azalttı r ($p < 0.0001$)

Zeolit ile tedavi edilen gruplar , bu lipitlerin seviyesini önemli ölçüde azaltmıştı r ($p < 0.0001$) .

İndeksler, Kan şekeri seviyesi de zeolit işleminden dolayı önemli ölçüde azaldı . BT

azalması na daha fazla katkı da bulunan serum HDL-CH seviyesini de arttı rdı .

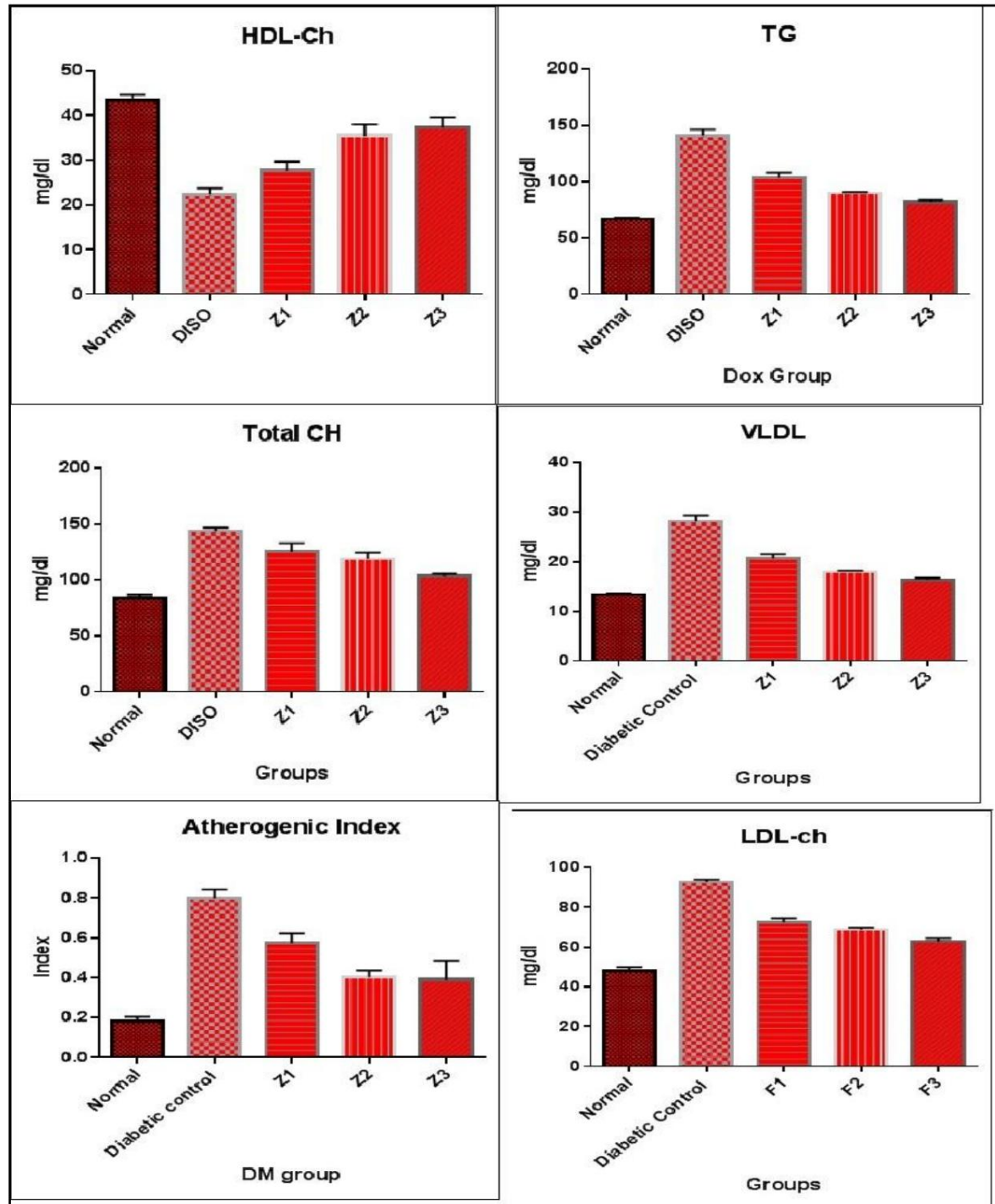
Aterojenik indeks önemli ölçüde. Zeolit 200mg/kg ve 300mg/kg dozları nda önemli ölçüde

kan şekeri seviyesini ve Hb1Ac yüzdesini azalttı r

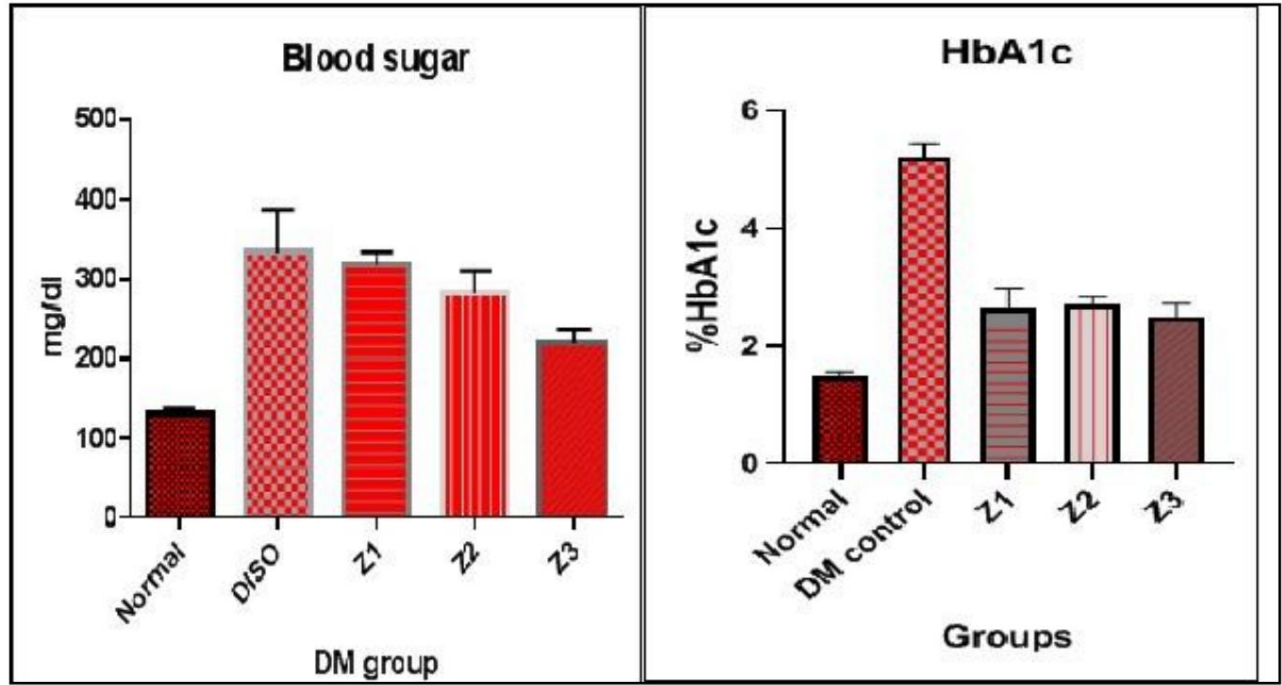
Tablo numarası 6.4.3.4 Zeolitin diyabetle ilişkili lipid belirteçleri ve kandaki değişiklikler üzerindeki etkisi glikoz.

Gruplar Kan	HbA 1c LDL-KH	HDL-KH Toplam			triglis	VLDL	AI
glikoz					kolesterol	sürmek	
Normal 130,8± 2.442	1,478±0,02 903	48,28±0,6 89	43,43±0,5 195	103,2±1,39 6	66,38±0. 5855	13,28±0. 1171	0,1843±0,0 08133
Kontrol 333,4± 22.21## ##	5,228±0,08 444####	92,76±0,4 931####	22,35±0,5 #### 891	143,7±1,27 #### 1	140,6±2. 423####	28.11±0. 4846####	0,799±0,01 735####
Zeolit 100 mg/ kilogram	2,663±0,13 05***	72,71±0,8 024***	27,69±0,8 159**	125,1±3,13 2****	103.6±1. 749***	20,71±0. 3499***	0,5735±0,0 1949***
Zeolit 200 mg/ Kilogram	2,71±0,056 45***	68,69±0,4 206***	35,47±1,0 68****	118,7±2,27 5****	89.41±0. 4254*** *	17,88±0. 08508** **	0,4025±0,0 1356****
Zeolit 300 mg/ Kilogram	2,487±0,09 549****	62,95±0,5 666***	37,34±0,9 344****	103,6±0,72 76****	81,87±0. 7229*** *	16.37±0. 1446*** *	0,3915±0,0 3889****

Veriler ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı lı dı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı lı dı ğı nda



Şekil No 6.4.3.5 Zeolitin lipit belirteçlerinde diyabetle ilişkili değişiklikler üzerindeki etkisi ve kan şekeri.



Şekil No 6.4.3.6 Zeolitin diyabetle ilişkili kan Şekeri ve Glikosile hemoglobin

6.4.3.4 Antioksidan parametrelerin değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA)

Kontrolde Diabetik nedeniyle kalp dokusu lipid peroksidasyonunda artış oldu. Malondialdehit (MDA) düzeylerinde Anlamlı ($p < 0.0001$) artışa neden olan grup. Zeolit 300mg/kg, 200 mg/kg ile tedavi edilen gruplar, bunu önemli ölçüde azalttı ($p < 0.0001$) MDA'nı yüksek seviyesi. Zeolit 100 ile önemli olmayan azalma gözlenirken mg/kg

Glutasyon Redüktaz. Zeolit ile Tedavi 300 mg/kg, 200mg/kg, 100mg/kg

önemli ölçüde ($p < 0.001$) glutasyon aktivitesini önemli ölçüde arttı rı r.

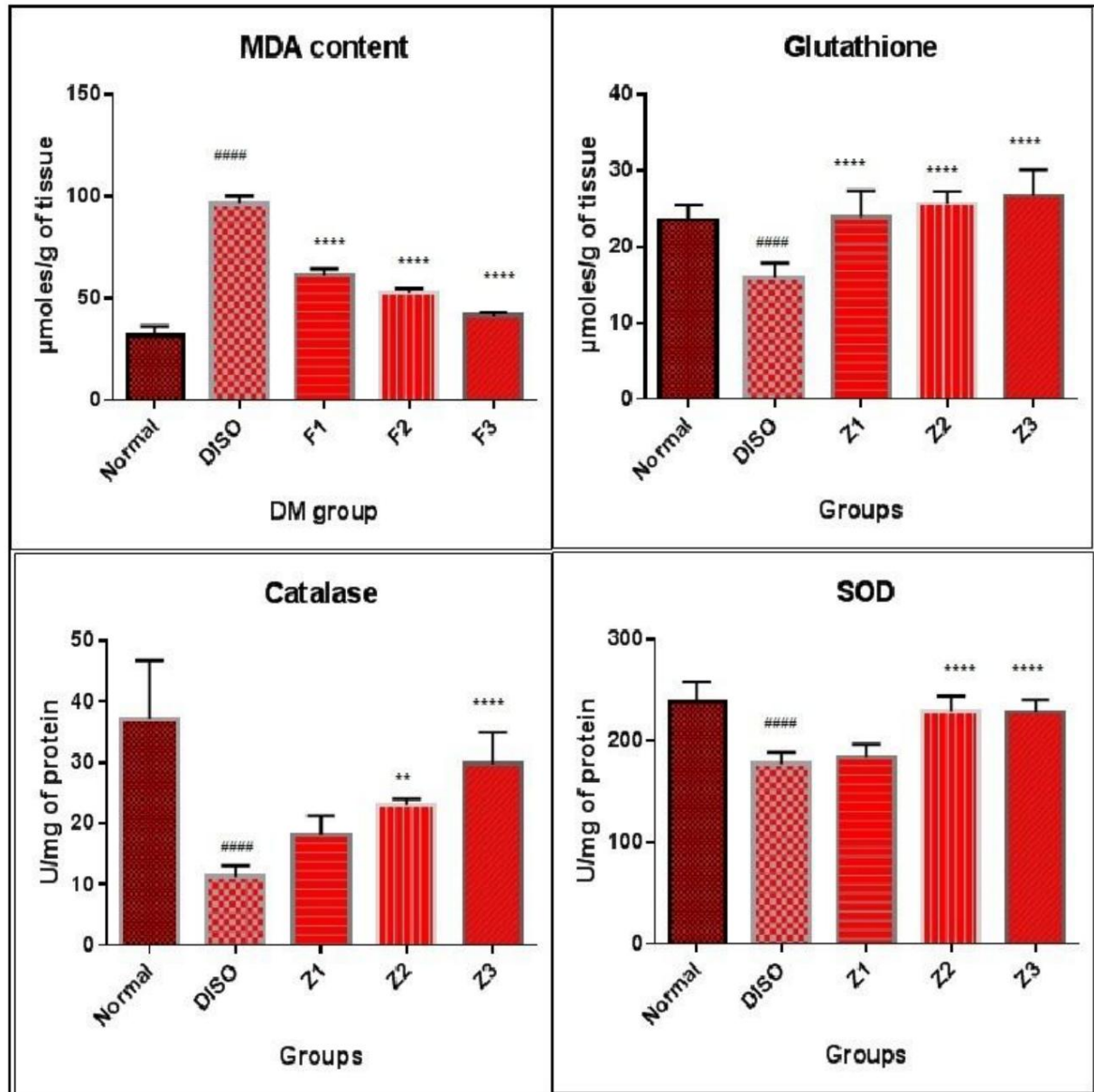
Süperoksit Dismutaz. SOD seviyelerinde anlamlı olmayan artış 100mg/kg'da bulundu. tedavi edilen grup, 200mg/kg ve Zeolit 300mg/kg tedavisi önemli gösterilirken kontrole göre SOD düzeyinde artış ($p < 0.0001$).

Zeolit 300mg/kg ve 200mg/kg ile Katalaz Tedavisi önemli ölçüde eski haline getirir ($p < 0.001, p < 0.01$) ve 100 mg/kg ile tedavi edilen gruplarda enzim seviyesi anlamlı değildi katalaz düzeyinde artış.

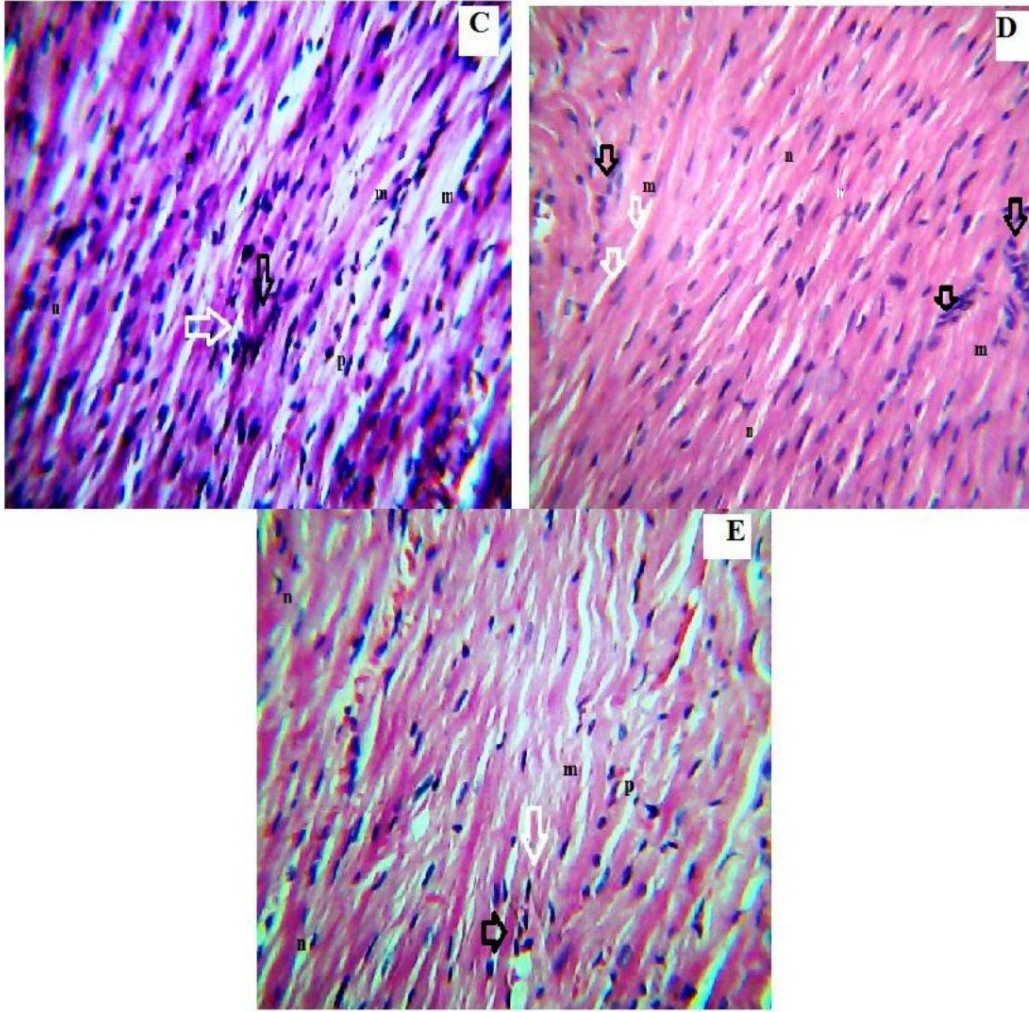
Tablo numarası 6.4.3.5 – Zeolitin Diyabetik ilişkili doku lipid peroksidasyonu ve antioksidan belirteçler.

Gruplar	malondialdehit (μ Mol MDA/g of doku)	glutasyon (nMol/g doku)	süperoksit dismutaz(birimler /mg protein)	KatalazT(birimler /mg protein)
Normal	31,64 \pm 1,876	23,53 \pm 0,7799	238,7 \pm 7,882	37,19 \pm 3,899
Kontrol	96,26 \pm 1,61#### 15,92 \pm 0,7894##	#	176,8 \pm 4,809###	11,23 \pm 0,7456###
Zeolit 100 mg/kg	60,98 \pm 1,397**** 23,87 \pm 1,434***	*	183,9 \pm 5,158ns	18.07 \pm 1.297ns
Zeolit 200mg/Kg	52,56 \pm 0,8865**** 25,61 \pm 0,6797**	*	228,6 \pm 6,301***	23,01 \pm 0,4087**
Zeolit 300mg/Kg	41,26 \pm 0,6747**** 26,64 \pm 1,419***	*	228,1 \pm 5,099***	29,79 \pm 2,083****

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardı ndan Sidak çoklu karşı laştı rma testi ile analiz edilir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001 pozitif kontrol grubuyla karşı laştı rı ldı ğı nda# P <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001Normal grupla karşı laştı rı ldı ğı nda



Şekil No. 6.4.3.7 - Zeolitin Diyabetikle ilişkili doku lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi ve antioksidan belirteçler.



Şekil No 6.4.3.8 – Zeolitin Diyabetle İlişkili Histolojik Değişiklikler Üzerindeki Etkisi

. (C) Zeolit 100mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısı normaldir, (D) Kalp kası yapısı 200 mg/kg ile tedavi edilen gruptaki yapıyı gösterir, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen gruptaki kalp kası yapısını gösterir. Siyah oklar - inflammatuar hücrenin infiltrasyonu, v -vakuoller M -miyositoliz n -normal yapı, beyaz oklar - ödemli kas içi boşluk

6.4.3.5 Histolojik Bulgular

Şekil no. 6.4.3.8 Histolojik bulguları normal, kontrol ve tedavi. 100mg/kg ve 200mg/kg ile tedavi edilen grup daha az olay gösterdi. Görsel olarak gözlemlendiğinde inflammatuar değişiklikler ve nekroz. Zeolit 300mg/kg'ı n sahip olduğu çoğu tarafta normal hücresel olmak üzere miyositolizi ve enflamatuar hücre infiltrasyonunu azalttı izoprenaline maruz kalsa bile yapı korunur.

H&E ile boyanmış kalp kası dokusunun hafif mikroskopik fotoğrafları, 100X orijinal büyütme.

Şekil no. (A1 ve A2) DİYABETİK kontrol kalp kası yapısını gösterir, (m) miyositoliz, hiyalin değişimi,

nekroz, Şekil no. (C) Fulvik asit 100mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (D) Gösterir

200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını, (E) Tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir

300 mg/kg Siyah oklar ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu, v -vakuoller M -miyositoliz n -

normal, beyaz oklar - ödemli kas içi boşluk

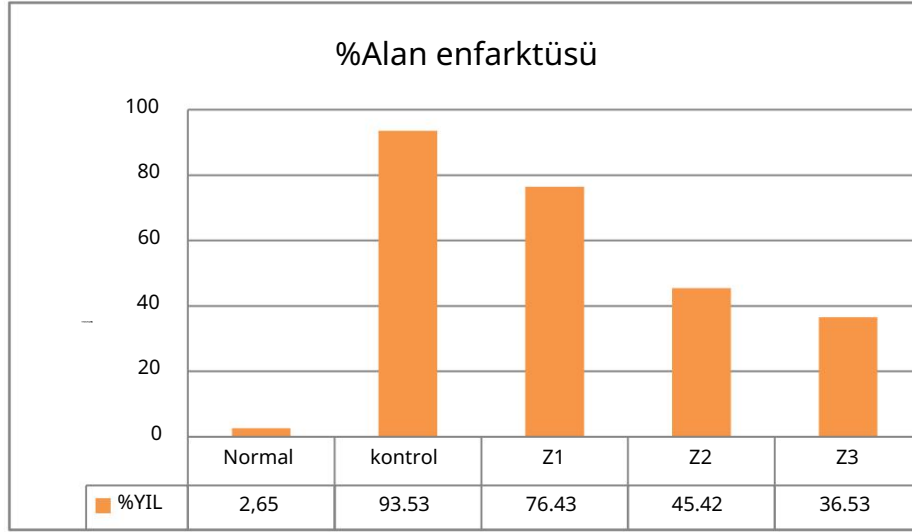
6.4.2.6 Enfarktüs boyutu ölçümü -

Kalp diliminin TTC boyaması

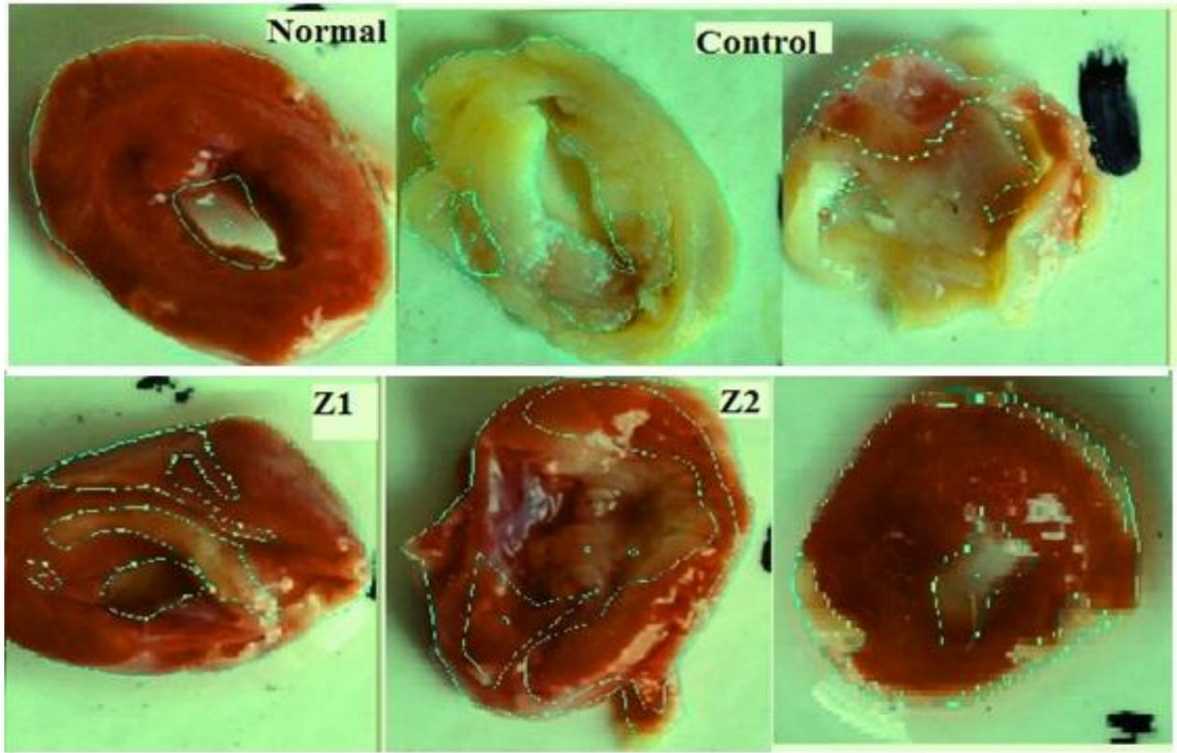
% belirlemek için TTC trifenil tetrazolyum klorür (TTC) çözeltisi boyaması kullanılır.

enfarktüs alanı). Beyaza boyanmış kalp, hasarlı miyokardiyumu gösterir, Maksimum hasar

kontrol hayvanı nda meydana gelir.(93.53%) . Fulvik asit 300mg/kg ile bulunan maksimum etki



Tablo numarası 6.4.2.6 Normal, DM kontrol ve Zeolit uygulanmış gruplarda enfarktüs alanı %'si



Şekil No 6.4.3.9 % 6.4.3.9 normal, DM kontrolü ve FA uygulanmış TCC ile boyanmış enfarktüs alanı grupları

6.5 Fulvik asit ve zeolitin MTT ile Doksorubisin antikanser potansiyeli üzerindeki etkisi tahlil yöntemi.

Fulvik asit ve zeolit, doksorubisin ile indüklenen kardiyak etkide etkili kardiyo koruması gösterdi. stres. Ek olarak, sitotoksikite için MTT testi, etkisini kontrol etmek için yapıldı.

doksorubisin antikanser aktivitesi üzerine bu iki ilaç çalışması, In vitro tarafı tarafından gerçekleştirildi. MCF-7 meme kanseri hücre hatlarını kullanan yöntem.

Tablo No. 6.5.1 MCF-7 hücre hattı nda % inhibisyon (İnsan meme kanseri)

Sr. No.	Örnek kod	% inhibisyon
1	Kontrol	---
2	DOX - 40 μ l	56.11
3	DOX 40 μ l + F (20 μ g/ml)	56.79
4	DOX 40 μ l + F (40 μ g/ml)	57.47
5	DOX 40 μ l + F (60 μ g/ml)	59.95
6	DOX 40 μ l + F (80 μ g/ml)	52.27
7	DOX 40 μ l + Z (20 μ g/ml)	56.27
8	DOX 40 μ l + Z (40 μ g/ml)	57.26
9	DOX 40 μ l + Z (60 μ g/ml)	58.96
10	DOX 40 μ l + Z (80 μ g/ml)	59.95

MTT tahlilinden sonra elde edilen sonuçlar, Fulvik asit ve zeolitin aslı nda arttı ğı nı gösterdi. Doksorubisin antikanser aktivitesi ve Doksorubisin antikanser etkinliğini etkilemez aktivite