

**RATLARDA T YOSEM KARBAZON TÜREVLERİNİN BAZI KAN
PARAMETRELERİNE ETKİLERİ**
**The Effect of Thiosemicarbazone Derivatives on Some Blood
Parameters in Rats**

**Fikret KARATA¹, Caner BAL², Haki KARA³, brahim YILMAZ⁴,
Alaaddin ÇUKUROVALI¹**

Özet: Çalı mada, deney grubu ratlara 45 günlük deney süresince üçer gün ara ile deri altı yolla 25 mg/kg tiyosemikarbazon ve 25 mg/kg tiyosemikarbazon-çinko kompleksi uygulandı. Uygulamaların serum aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), gamma-glutamil transferaz (GGT) aktivitelerine ve üre, kreatinin, total ve direkt bilirubin düzeylerine, karaci er a ırlı na ve canlı a ırlı na etkileri belirlemek için 60 adet rat kullanıldı. Ratlar kontrol grubu, tiyosemikarbazon uygulanan grup ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksi uygulanan deney grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Uygulamanın 7., 15., 30. ve 45. günlerinde her gruptan 5'er rat ayrılıp tartılarak dekapite edildi; kanları alınıp karaci er a ırlıkları kaydedildi. Gerekli analizler otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

Tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksi uygulanan ratların serum AST, ALT, LDH ve GGT aktiviteleri ile üre, kreatinin, total ve direkt bilirubin düzeyleri, karaci er a ırlıkları ve canlı vücut a ırlıklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermedi i ($p>0.05$) bulundu. Ratlara deri altı yolla verilen 25 mg/kg tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksinin çalı ılan serum parametrelerini, karaci er a ırlı nı ve canlı a ırlı ı etkilemedi i gözlemedi.

Buna ba lı olarak ta tiyosemikarbazon veya tiyosemikarbazon-çinko kompleksinin tedavi amaçlı kullanıldı nda uygun doz ayarlaması ile yan etkilerinden korunulabilece i dü ünüldü.

Anahtar kelimeler : Kan biyokimyasal parametreleri, rat, tiyosemikarbazon ve türevleri

Summary: In this study, 25 mg/kg thiosemicarbazone and 25 mg/kg thiosemicarbazone-zinc complex were given to the experiment group rats subcutaneously at an interval of three days. 60 rats were used to determine the effect of thiosemicarbazone and thiosemicarbazone-zinc complex on the rats, the activities of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyl transferase (GGT) and levels of urea, creatinine, direct bilirubin in serum and liver weight and live weight of rats.

Rats were divided into three groups namely the control group and the two experimental groups exposed to thiosemicarbazone and thiosemicarbazone-zinc complex.

Five rats from the each group at 7th, 15th, 30th, 45th days of application were separated and weighed and then decapitated. Their bloods were taken and their liver weights were recorded. Necessary analyses were conducted through the autoanalyser and no statistically significant differences were found in activities of AST, ALT, LDH, GGT, and levels of urea, creatinine, total and direct bilirubin in serum of rats exposed to thiosemicarbazone and thiosemicarbazone-zinc complex, and their liver weight and alive weights relative to control group ($p>0.05$).

It has been observed that 25 mg/kg thiosemicarbazone and 25 mg/kg thiosemicarbazone-zinc complex given subcutaneously to the rats did not affect some of their blood parameters, and liver and live weights of rats.

As a result, it was thought that when thiosemicarbazone and thiosemicarbazone-zinc complex were used for the purpose of treatment, from their side effects might be avoided by adjusting suitable doses of those substances.

Key words: Blood biochemical parameters, rat, thiosemicarbazone derivatives

¹ Prof.Dr.Fırat Ün, Fen-Edeb.Fak, Kimya Bölümü, Elazı

² Y.Lisans Ö r.Fırat Ün, Tıp Fak, Biyokimya Lab, Elazı

³ Doç.Dr.Fırat Ün, Sa lık Yüksekokulu, Elazı

⁴ Doç.Dr.Karamano lu Mehmetbey Ün,Fen-Ed.Fak, Kimya Bl, Karaman

Geli Tarihi : 19.12.2008 Kabul Tarihi : 22.07.2009

Tiyosemikarbazon ve schiff bazı türevleri; antiviral, antimalarial, antifungal ve antibakteriyal özelliklerinden dolayı birçok hastalıkta tedavi edici olarak kullanılmaktadır (1-4). Tiyosemikarbazon türevlerinin DNA ve RNA sentezini inhibe edici etkileri nedeniyle antineoplastik amaçla da kullanıldıkları (5) ayrıca antitiroid aktivite gösterdikleri de belirtilmektedir (6, 7).

Williams ve arkadaşları (8) 4-metil-5-amino-1-formilkinolin tiyosemikarbazon (MAIQ)'nun bazı karaciğer enzimlerini *in vitro* olarak inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Tiyosemikarbazon-metal komplekslerinin aktif oksijen türleri gibi toksik etkiler oluşturdukları da ileri sürülmüştür (9). Tümör gelişiminin inhibisyonunda tiyosemikarbazon-çinko bileşiklerinin ileri kısmını araştıran bazı çalışmalar, bazı inorganik çinko ve kompleks bileşiklerinin antitümör etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (10).

Ratlarda tiyosemikarbazon türevi Schiff bazı olan 4-(1-fenil-1-metilsiklobüt-3-il)-2-(2-hidroksibenziliden hidrazino) tiyazol ile çinko ve bakır komplekslerinin oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmış ve ligandın oksidatif stres oluşturmadığı, bakır-ligand kompleksinin oksidatif stres oluşturduğu, çinko-ligand kompleksinin ise bir antioksidan gibi davrandığı rapor edilmiştir (11).

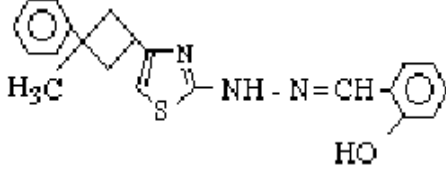
Vücuda alınan kimyasal maddelerin, rutin biyokimyasal kan parametrelerinde de değişiklikler oluşturdukları bilinmektedir. Aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), gamma-glutamil transferaz (GGT), bilirubin, üre ve kreatinin organların fonksiyonlarının biyokimyasal göstergeleri arasındadır.

Bu çalışmada birçok hastalığın tedavisinde kullanılan belirtilen schiff bazı tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko(II) kompleksinin ratlarda bazı biyokimyasal parametreler (AST, ALT, LDH, GGT, bilirubin, üre ve kreatinin) ile karaciğer ağırlığına ve canlı ağırlığına etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

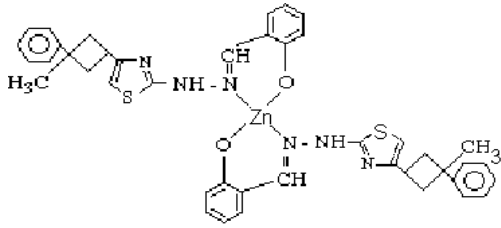
Hayvan Materyali : Araştırmada ortalama 250 g ağırlığında 12-14 haftalık 60 adet erişkin Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar oda ısısında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta bulunduruldu. Ratlara yem ve su istenildiği kadar verildi. Çalışma etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksi dimetilsülfoksit (DMSO) de çözündüğü için DMSO miktarı %10'un altında olacak şekilde mısır özü yağı ile seyreltildi (12). Hayvanlar her bir grupta 20 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak değerlendirildi ve sadece mısır özü yağı ile seyreltilmiş DMSO enjekte edildi. İkinci gruba 0,5 ml DMSO içerisinde 25 mg/kg olacak şekilde tiyosemikarbazon, 3. gruba da 0,5 ml DMSO içerisinde 25 mg/kg tiyosemikarbazon-çinko kompleksi deri altı yolla deney süresince üçer gün ara ile enjekte edildi (13). Her gruptan uygulamanın 7., 15., 30. ve 45. günlerinde 5'er hayvan alınıp tartılarak (14) dekapitasyonla öldürülüp kanları alındı ve karaciğer ağırlıkları kaydedildi.

Kimyasal maddeler. Uygulamalarda kullanılan tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksi tiyazol halkalı Schiff bazı ve siklobütan halkası ihtiva etmekte olup, Çukurovalı ve Yılmaz (15) tarafından sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksinin yapısı aşağıdadır (ekil 1, 2).



4-(1-fenil-1-metil siklobütül-3-il)-2-(2-hidroksibenziliden hidrazino) tiyazol

ekil 1. Uygulamada kullanılan tiyosemikarbazon



ekil 2. Uygulamada kullanılan tiyosemikarbazon-çinko kompleksi

Biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi: Alınan kan örneklerinin 3500 devirde 10 dk santrifüj edilmesiyle serumları çıkartıldı. Serum üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin düzeyleri ile AST,

ALT, LDH ve GGT enzim aktivitelerinin ölçümü Randox kiti kullanılarak (Randox Laboratories, San Francisco, USA) OLYMPUS AU600 marka otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

statistiksel analiz. Gruplarda farklı günlerde elde edilen de erlerin kar ıla tırılmasında ve her grubun kendi içindeki dönemler arasındaki farklılıkların de erlendirilmesinde SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar istatistik programında Kruskal Wallis Test uygulandı ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tiyosemikarbazon, tiyosemikarbazon-çinko kompleksi uygulanan ratlar ve kontrol grubu ratların incelenen kan parametreleri (üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, LDH ve GGT) ile karaci er a ırlı ı ve canlı vücut a ırlı ı de erleri Tablo I'de sunulmu tur. ncelenen parametreler için gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı ($p > 0.05$), aynı grubun farklı ölçüm günlerindeki de erler için ise; tiyosemikarbazon grubunda total bilirubin miktarı, AST ve LDH aktivitelerinde, tiyosemikarbazon-çinko grubunda ise AST, GGT ve LDH aktivitelerinde anlamlı bir fark ($p < 0.05$) olduğu belirlendi.

Tablo 1. Kontrol grubu, tiyosemikarbazon uygulanan grup ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksi uygulanan gruptaki ratların canlı vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı ve bazı serum biyokimyasal değerleri

	Kontrol Grubu Günlük				Tiyosemikarbazon Grubu Günlük				Tiyosemikarbazon-Çinko Grubu Günlük				P*
	7. (n=5)	15. (n=5)	30. (n=5)	45. (n=5)	7. (n=5)	15. (n=5)	30. (n=5)	45. (n=5)	7. (n=5)	15. (n=5)	30. (n=5)	45. (n=5)	
Canlı Ağırlık (g)	257.4±5.20	260.1±5.50	259.6±5.54	262.2±5.7	257.1±6.0	257.1±6.0	258.2±5.7	255.6±6.10	258.0±5.5	259.2±5.20	260.3±5.0	258.4±5.5	>0.05
Karaciğer ağırlığı (g)	5.96±0.47	5.90±0.42	5.81±0.49	5.87±0.43	5.70±0.41	5.70±0.41	5.70±0.43	5.83±0.46	5.89±0.50	5.81±0.48	5.80±0.47	5.92±0.51	>0.05
Ure (mg/dL)	47.8±2.15	47.1±2.0	46.7±2.20	46.2±2.55	48.4±2.51	48.4±2.51	44.6±2.19	45.4±1.34	46.4±0.54	47.8±0.54	45.8±2.04	46.15±2.24	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	0.45±0.13	0.45±0.14	0.40±0.14	0.44±0.13	0.47±0.12	0.47±0.12	0.56±0.14	0.60±0.15	0.56±0.15	0.46±0.13	0.53±0.14	0.66±0.18	>0.05
Total Bilirubin (mg/dL)	0.26±0.03	0.22±0.02	0.24±0.02	0.25±0.03	0.35±0.07	0.35±0.07	0.31±0.06	0.24±0.03	0.32±0.09	0.27±0.03	0.28±0.04	0.26±0.06	>0.05
Direct Bilirubin (mg/dL)	0.08±0.01	0.074±0.01	0.083±0.01	0.078±0.01	0.08±0.02	0.08±0.02	0.077±0.01	0.086±0.02	0.10±0.02	0.12±0.03	0.08±0.03	0.11±0.04	>0.05
AST (U/L)	151.2±8.54	150.4±8.60	154.8±9.1	153.1±8.9	176±13.74	176±13.74	145±10.5	150±11.23	168.2±12.7	172±12.08	146±11.58	153.3±12.6	<0.05
ALT (U/L)	84.0±9.16	86.3±9.66	82.9±9.02	83.4±8.86	86.6±12.1	86.6±12.1	75.2±8.64	71.6±16.7	73.8±11.25	82±18.08	59.6±14.33	67.4±12.29	>0.05
GGT (U/L)	1.36±0.15	1.30±0.14	1.39±0.15	1.33±0.14	1.36±0.17	1.36±0.17	1.58±0.27	1.21±0.20	1.65±0.14	1.33±0.17	1.6±0.25	1.66±0.27	<0.05
LDH (U/L)	598±22.54	600±22.47	604±22.94	592±22.00	541±16.8	541±16.8	552±18.8	706.2±23.4	825.6±33.9	787±27.20	652.3±16.2	706±26.3	<0.05

P*: Aynı grup için çalışmamız farklı gruplerdeki değerler karşılaştırıldığında,

P: Değerlerin grupler arası karşılaştırılması yapıldığında.

TARTI MA

laçların ve çe itli kimyasal maddelerin bazı biyokimyasal parametrelerde birtakım de iklikler meydana getirdi i bilinmektedir (16). Farelerle yapılan çalı malarda, asetaminofenin uygulanan doza ba lı olarak farelerde serum ALT aktivitesinde artı a neden oldu u rapor edilmektedir (17).

Mihich ve arkadaşları (16) tiyosemikarbazon verilen köpek ve maymunlarda SGOT aktivitesinde ve total bilirubin miktarında de iklikler oldu unu rapor etmişlerdir. Kara ve Servi (18), yaptıkları bir çalı mada, 1.8 mg/kg/gün kadmiyum klorürle birlikte prednizolon verilen farelerde serum AST, ALT aktivitelerinin yükseldi ini BUN düzeyinin azaldı nı bildirmişlerdir. Antimalarial ilaçlardaki azomethin-H grubunun, ratların serum MDA ve amilaz düzeyleri ile ALT ve SOD aktivitelerini artırdı ı rapor edilmiştir (19). Szymanska ve arkadaşları (20), farelerde periton içi tek doz uygulanan çinkonun serum AST ve ALT aktivitelerini artırdı nı, Tandon ve arkadaşları (21) ile Bag ve arkadaşları (22) da, ratlara çinko verilmesine ba lı olarak serumdaki AST ve ALT aktivitelerinin arttı nı rapor etmişlerdir.

Canlılarda de ik kimyasal maddeler, virüsler, toksinler ve hücre beslenmesi bozuklu u serum transaminaz düzeylerinde artı lara neden olur. Serum ALT aktivitesinde artı akut karaci er hasarının, AST aktivitesindeki artı ise kronik olayların ve miyokarttaki hasar ile virüslere ba lı karaci er hasarının göstergesi olarak kabul edilmektedir (23).

Tiyosemikarbazonun ve tiyosemikarbazon-çinko kompleksinin 25 mg/kg dozda deney süresince üçer gün ara ara ile deri altına enjekte edilerek çalı manın 7., 15., 30. ve 45. günlerinde incelenen biyokimyasal de erler için kontrol grubu ile deney grupları kıyaslandı nda arada istatistiksel anlamda bir farklılık olmadığı (p>0.05) gözlemlendi (Tablo I).

Ratlara deri altına enjekte edilen schiff baz ihtiva eden tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko

kompleksinin karaci er enzimleri (AST, ALT, LDH ve GGT) ve di er bazı biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, total bilirubin ve direkt bilirubin) üzerine istatistiksel açıdan etki göstermedi i saptanmıştır. Literatür taramaları sonucu tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazonun yapısında bulunan schiff bazı ile siklobütan halkası ve kan biyokimya parametreleri arasında direkt bir çalı maya rastlanılmamıştır. Sadece tiyosemikarbazon enjekte edilen köpeklerde uygulamadan sonra süreye ba lı olarak SGOT (AST) aktivitesi ve total bilirubin miktarının, maymunlarda da SGOT (AST) aktivitesinin arttı ı rapor edilmektedir. Yine aynı çalı mada; periton içi yolla tiyosemikarbazon verildi inde, ratların canlı a ırlıklarının uygulamadan sonraki günlerde azaldı ı 50. günden sonra ise artmaya ba ladı ı bildirilmiştir (16). Sunulan çalı mada ise, gerek canlı vücut a ırlı ı gerekse karaci er a ırlıkları için hem gruplar arasında hem de grupların farklı ölçüm günlerindeki de erleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir de iklik gözlemlenmedi (Tablo I).

Aynı grupta çalı manın farklı günlerindeki parametreler karıla tırıldı nda; tiyosemikarbazon grubunda total bilirubin miktarı, AST ve LDH aktivitelerinde, tiyosemikarbazon-çinko grubunda ise AST, GGT ve LDH aktivitelerinde anlamlı bir fark (p<0.05) olduğu belirlendi. Grupların karıla tırılmasında ise bütün parametrelerde anlamlı bir fark (p>0.05) gözlemlenmedi (Tablo I).

Sonuç olarak ratlarda 25mg/kg tiyosemikarbazon ve tiyosemikarbazon-çinko komplekslerinin bazı karaci er enzimleri (AST, ALT, LDH ve GGT) ve biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, total bilirubin ve direkt bilirubin) ile canlı vücut a ırlı ı ve karaci er a ırlıkları üzerine önemli bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Buna ba lı olarak ta tiyosemikarbazon veya tiyosemikarbazon-çinko kompleksinin tedavi amaçlı kullanıldı nda uygun doz ayarlaması ile yan etkilerinden korunulabilece i dü ünüldü.

KAYNAKLAR

1. Liberta AE, West DX. Antifungal and antitumor activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes. *Biometals* 1992; 5: 121-126.
2. Cory JG, Cory AH, Rappa G, et al. Structure-function relationships for a new series of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones on ribonucleotide reductase activity and tumor cell growth in culture and in vivo. *Adv Enzyme Regul* 1995; 35: 55-68.
3. Teitz Y, Barko N, Abramoff M, et al. Relationship between structure and antiretroviral activity of thiosemicarbazone derivatives. *Chemotherapy* 1994; 40: 195-200.
4. Greenbaum DC, Mackey Z, Hansell E, et al. Synthesis and structure-activity relationships of parasiticidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against plasmodium falciparum, trypanosoma brucei, and trypanosoma cruzi. *J Med Chem* 2004; 47: 3212-3219.
5. Dilovi I, Rubi M, Vrdoljak V, et al. Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. *Bioorg Med Chem* 2008; 16(9): 5189-5198.
6. Rosu T, Gulea A, Nicolae A, et al. Complexes of 3d(n) metal ions with thiosemicarbazones: synthesis and antimicrobial activity. *Molecules* 2007; 12(4):782-796.
7. Kumamoto T, Toyooka K, Nishida M, et al. Effect of 2,4-dihydro-3h-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: the relationship between their structure and anti-thyroid activity. *Chem Pharm Bull* 1990; 38(9): 2596-2606.
8. Williams MT, Simonet L, Cory AH, et al. Liver microsomal inactivation of 4-methyl-5-amino-1-formylisoquinoline thiosemicarbazone as an inhibitor of ribonucleotide reductase. *Cancer Res* 1988; 48: 6375-6378.
9. Byrnes RW, Mohan M, Antholine WE, et al. Oxidative stress induced by a copper-thiosemicarbazone complex. *Biochemistry* 1990; 29(30): 7046-7053.
10. Perez JM, Matesanz AI, Martin-Ambite A, et al. Synthesis and characterization of complexes of p-isopropylbenzaldehyde and methyl-2-pyridyl ketone thiosemicarbazones with Zn (II) and Cd(II) metallic centers, cytotoxic activity and induction of apoptosis in pam-roscels. *J Inorg Biochem* 1999; 75: 255-261.
11. Karatepe M, Karatas F. Antioxidant, prooxidant effect of the thiosemicarbazone derivative Schiff base (4-(1-phenylmethylcyclobutane-3-yl)-2-(2-hydroxybenzylidene-hydrazino) thiazole) and its metal complexes on rats. *Cell Biochem Funct* 2006; 24(6): 547-554.
12. Papageorgiou Z, Iakovidou DM, Mioglou E, et al. Antineoplastic and cytogenetic effects of complexes of Pd(II) with 4N-substituted derivatives of 2-acetyl-pyridine-thiosemicarbazone. *Anticancer Res* 1997; 17: 247-252.
13. Liu MC, Lin TS, Sartorelli AC. Synthesis and antitumor activity of amino derivatives of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone. *J Med Chem* 1992; 35(20): 3672-3677.
14. Chapman JM, Jr Delucy P, Wong OT, et al. Structure activity relationships of imido N-alkyl semicarbazones, thiosemicarbazones and acetylhydrazones as hypolipidemic agents in rodents. *Lipids* 1990; 25(7): 391-397.
15. Çukurovalı A, Yılmaz I. Synthesis and characterization of a new cyclobutane substituted schiff base ligand and its Cd (II), Co (II), Ni (II), and Zn (II) complexes. *Pol J Chem* 2000; 74: 147-151.

16. Mihich E, Simpson CL, Mulhern AI. Kethoxal bis (thiosemicarbazone) II. toxic and pathologic effects. *Cancer Res.* 1965, 25: 1417-1431.
17. James RC, Harbison RD, Roberts SM. Phenylpropanolamine potentiation of acetaminophen-induced hepatotoxicity: evidence for a glutathione-dependent mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 118: 159-168.
18. Kara H, Servi K. Farelerde kadmiyumun akut ve kronik toksitesi üzerine bazı steroid yapıllı maddelerin etkisinin ara tırılması. *F Ü Sa Bil Derg* 1999; 13(3): 249-258.
19. Novelli EL, Silva AM, Monteiro JP, et al. Free radical production by azomethine H: effects on pancreatic and hepatic tissues. *Free Radic Res* 1997; 26:319-324.
20. Szymanska JA, Swietlica, EA, Piotrowski JK. Protective effect of zinc in the hepatotoxicity of bromobenzene and acetaminophen. *Toxicol* 1991; 66(1): 81-91.
21. Tandon SK, Surendra S, Prasad S, et al. Influence of L-lysine and zinc administration during exposure to lead or lead and ethanol in rats. *Biol Trace Elem Res* 1997; 57(1): 51-58.
22. Bag S, Vora T, Ghatak R, et al. A study of toxic effects of heavy metal contaminants from sludge-supplemented diets on male wistar rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 1999; 42 (2): 163-170.
23. Hayes PC, Bouchier IAD. Effect of acute and chronic propranolol administration on anti-pyrine and paracetamol clearance in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroent* 1989; 84(7): 723-726.

Ratlarda tiyosemikarbazon türevlerinin bazı kan parametrelerine etkileri