

## KARBON TETRAKLORİT (CCl<sub>4</sub>)'İN TOKSİSİTESİ

Hülyam KURT

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,  
Eskişehir/TÜRKİYE.

### ÖZET

Değişik farmakolojik ve kimyasal maddelerin karaciğer hasarı yaptığı bilinmektedir. Bu kimyasallardan biri de karbon tetrakloritdir (CCl<sub>4</sub>). CCl<sub>4</sub> üretimi yapılan, doğal olarak görülmeyen çok toksik bir maddedir. CCl<sub>4</sub> serbest radikal mekanizması aracılığı ile oluşturduğu hücresel hasar nedeniyle araştırmalarda model bir ajandır. CCl<sub>4</sub> kararlı bir kimyasal yapıya sahip olduğu için, uzun bir atmosferik yarı ömre sahiptir. Çok küçük miktarlardaki CCl<sub>4</sub> çevreye su aracılığı ile salınır ve kolayca su yüzeyinden uçucu gaza dönüşebilir. CCl<sub>4</sub>'e maruz kalma çoğunlukla solunan havadan, içilen sudan yada kontamine olmuş toprakla temasdan gerçekleşir. Buda yine muhtemelen tehlikeli atık bölgeleri civarında yada kimya fabrikaları gibi çalışma alanlarında görülür. CCl<sub>4</sub> hayvanlar için bir karsinogen olarak bilinmesinin yanında insanlar için de potansiyel bir karsinojendir. Yüksek miktarlarda CCl<sub>4</sub>'e maruz kalan insanlarda karaciğer, böbrekler ve sinir sistemi hasarı görülür.

**Anahtar Kelimeler:** Karbon tetraklorit (CCl<sub>4</sub>), toksisite,

### TOXICITY OF CARBON TETRACHLORIDE (CCl<sub>4</sub>)

### SUMMARY

Various pharmacological and chemical substances are known to lead to liver damage. One of these chemicals is carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>). CCl<sub>4</sub> is a manufactured compound that does not occur naturally and it is regarded as highly toxic substance. CCl<sub>4</sub> has become a model for the study of agents that cause localized cellular injury via a free radical mechanism. Because CCl<sub>4</sub> is chemically stable, it has a long atmospheric half-life. Very little CCl<sub>4</sub> is released to the environment via water; what is released to surface waters rapidly volatilizes. Exposure to carbon tetrachloride results mostly from breathing air, drinking water, or coming in contact with soil that is contaminated with it. This is most likely to occur around hazardous waste sites or in the workplace as chemical plants. It is a known animal

carcinogen and a potential human carcinogen. In people, exposure to very high amounts of CCl<sub>4</sub> can damage the liver, kidneys, and nervous system.

**Keywords:** Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>), toxicity.

## TANIMI

Karbon tetraklorit (CCl<sub>4</sub>) renksiz, yanıcı olmayan, çabuk buharlaşan, hoş kokulu yoğun bir sıvıdır. CCl<sub>4</sub> doğal olarak bulunmamasına rağmen kimyasal olarak üretilmektedir. CCl<sub>4</sub> kararlı kimyasal yapısı nedeni ile çok yavaş bozunur, tahmini atmosferik yarı ömrü 30-100 yıldır (Şekil 1) [1].



**Şekil 1:** Karbon tetraklorit (CCl<sub>4</sub>)'in kimyasal yapısı [Second Annual Report on Carcinogens (1981)].

## Kullanım Yerleri

CCl<sub>4</sub> yağlar, petrol ürünleri, böcek zehiri, reçine, mum ve kauçuk gibi ürünlerde organik bir çözücü olarak, soğutucu ekipmanlarda ısı transfer ajanı ve aerosollerde itici madde olarak klorofluorokarbonların (CFSs) sentezinde kullanılmaktadır. CCl<sub>4</sub> çözücü özelliği nedeni ile ayrıca giysi, mobilya ve halılardan leke çıkarıcı olarak, aynı zamanda çiçek ve tohum ekstresi çıkarılmasında, ve de anestezi madde olarak kullanılmıştır. Hala bu gibi amaçlarla Avrupa ve üçüncü dünya ülkelerinde kullanılmaktadır [1].

## Kimler Risk Altında?

CCl<sub>4</sub> yüksek oranda toksik bir madde olarak insan ve hayvanlarda potansiyel kanserojenik bir etkiye sahiptir. CCl<sub>4</sub>'i imal eden yada kullanan çalışanlar en büyük risk grubundadır.

CCl<sub>4</sub>'e maruz kalabilecek çalışanlar şöyle sıralanabilir;

1. Hava taşımacılığı çalışanları
2. Otomobil tamircileri
3. Kuru temizleyiciler
4. Hububat çalışanları

5. Tehlikeli atık çalışanları
6. Müze çalışanları
7. Böcek ilacı uygulayıcılar
8. Farmasötikal üreticiler
9. Telefon ve telgraf ekipmanı üreticileri
10. Teneke atığı değerlendirme işlerinde çalışanlar
11. Kimya fabrikalarına yakın bölgelerde yaşayan insanlar [1].

Bunların dışında, genel popülasyon çevredeki havadan küçük miktarlarda da olsa CCl<sub>4</sub>'e maruz kalabilir. CCl<sub>4</sub> kolay buharlaştığı için kullanımı ve üretimi sırasında bileşiğın çoğu çevreye yayılır. Özellikle CCl<sub>4</sub>'in kimyasal atık olarak havaya, suya ve toprağa geçişi kontrol edilememektedir [1].

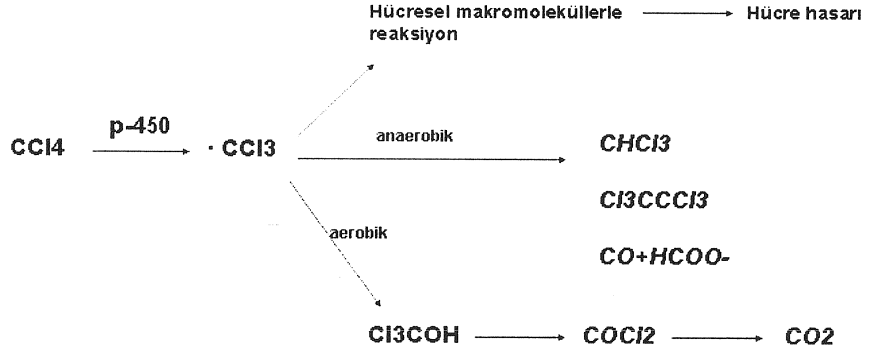
### **Vücuda Alınımı ve Uzaklaştırılması**

CCl<sub>4</sub> vücuda soluma, yutma ve deri yoluyla alınır. Gastrointestinal yolda emilimi hızlıdır ve diyetten büyük oranda etkilenir. Örneğin yağ ve alkol barsaklardan CCl<sub>4</sub> emilimini artırır. Akciğerler yoluyla alınan CCl<sub>4</sub> miktarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda CCl<sub>4</sub> yaklaşık %50-80 oranında akciğerlerce absorbe edilir. Metabolize olmuş CCl<sub>4</sub>'in yaklaşık %4'ü direkt olarak CO<sub>2</sub>'e dönüşür ve nefesle dışarı verilir. Kalıntı formları ise protein ve diğer hücrel moleküllere katılarak bozunur (yarı ömrü yaklaşık 24 saattir) ve onların ürünleri de idrar ya da feçes yoluyla dışarı atılır [1].

### **Metabolizması**

Serbest radikallerin bir çok patolojik ve fizyolojik olayda oluşturduğu son etkiler, serbest radikal oluşumu ve sonlanması arasındaki net bir dengeye bağlıdır. Ksenobiyotik adını alan ve vücuda yabancı olan, birçok kimyasal madde ve ilacın toksik etkisi, onların serbest radikale dönüşümleri veya oksijen kaynaklı metabolitleri oluşturmaları sonucu ortaya çıkar. Ksenobiyotiklerin çoğu, örneğin CCl<sub>4</sub> biyolojik olarak aktif değildir aktivasyonları için reaktif toksik metabolitlere çevrilmeleri gerekir. Ancak bundan sonra hedef hücrelerde rol oynarlar [2-4].

CCl<sub>4</sub> serbest radikal üretimi ile hücrel hasar oluşturabilen, insan ve hayvanlarda hepatoksisiteye neden olabilen bir ksenobiyotiktir [5-8]. Deney hayvanları ile yapılan çalışmaların işaret ettiğine göre, CCl<sub>4</sub>'in toksik etkisi onun serbest radikal olan triklorometil'e (CCl<sub>3</sub>) dönüşümü sonrasında görülür (Şekil 2) [1,9-15].



Şekil 2. Karbon tetraklorit'in metabolizma ürünleri [1].

Sitokrom P-450; granülsüz endoplazmik retikulumda yer alan, monooksijenaz gibi her biri belirli bir substrat için özel olan kolesterol, yağ asitleri, steroid biyosentezi ve detoksifikasyon için gereken hidroksilasyon mekanizmasını gerçekleştiren bir çok enzimin yer aldığı bir elektron taşıma sistemidir. Sitokrom P-450 sistemi akciğer, böbrek ve barsaklar gibi diğer organlara göre en fazla karaciğerde bulunur. Sitokrom P-450 tarafından gerçekleştirilen hidroksilasyon mekanizması yabancı maddeleri ara metabolitler haline dönüştürerek vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan bir reaksiyondur [16,17].

Ksenobiyotikler de, sitokrom P-450 sistemi tarafından katalizlenerek ara metabolitlere dönüştürülür, fakat oluşan bu ara metabolitler reaktif toksik maddelerdir. Yine, sitokrom P-450 sistemi, polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAHs) ve diğer karsinojenlerin de reaktif ara ürünlere dönüşümüne neden olur [17].

Sitokrom P-450 enzim sistemi CCl<sub>4</sub>'i etkileyerek zararlı bir ara metabolit olan triklorometil radikalinin ( $\cdot\text{CCl}_3$ ) oluşmasına, bunun da daha sonra oksijenin varlığında triklorometilperoksi radikaline ( $\cdot\text{OCCl}_3$ ) dönüşmesine neden olur (Şekil 2). CCl<sub>4</sub>'in bu reaktif serbest radikal metabolitleri poliansatüre yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonu başlatır, ya da kovalent olarak yağlara ve proteinlere bağlanarak hücre zarının bozulmasına, bu durum da özellikle karaciğer hasarına neden olur [1,6,7,15,17-22].

## Biyolojik Etkileri

CCl<sub>4</sub>'e herhangi bir şekilde maruz kalan hastalarda baskın bir şekilde merkezi sinir sistemi baskılanması görülür. Doza bağlı olarak görülen yaygın semptomlar ise; baş ağrısı, baş dönmesi, güçsüzlük, vücut hareketlerinde düzensizlik, uyusukluk, sersemlik ve komadır. Şiddeti daha az olan vakalarda etkiler, CCl<sub>4</sub>'e maruz kalmanın kesilmesinden bir veya iki gün sonrasında ortadan kalkar. Gastrointestinal olarak görülen semptomlardan mide bulantısı, karın ağrısı, kusma ve ishal akut maruz kalmadan sonra otonomik sinir sistemi üzerine olan başlangıç etkileri olarak görülür. Kronik CCl<sub>4</sub>'e maruz kalma ile akut maruz kalma durumlarında görülen semptomlar birbirine benzerdir [1]. Ancak CCl<sub>4</sub>'e akut maruz kalma hepatotoksositeye neden olurken kronik olarak maruz kalma siroza neden olabilir [18]. CCl<sub>4</sub>'e akut maruz kalmanın 1 ila 6 gün sonrasında şiddetli hepatik nekroz ve renal hasar gelişebilir bu da kardiyovasküler ve akciğer sistemini etkileyebilir. Toksik hepatitis (karaciğer yangısı), nekrozis ve siroz'un, kronik olarak yüksek oranda CCl<sub>4</sub>'e maruz kalınmasından sonra geliştiği bildirilmiştir. Akut maruz kalmanın ani etkisi merkezi sinir sisteminin baskılanmasıdır. Eğer hasta bu etkiler sonucu hala hayatta kalırsa, ölüm, genellikle hepatik ya da renal hasara bağlı olarak gerçekleşir [1].

Oral ve soluma yoluyla CCl<sub>4</sub>'e maruz kalan yeni doğan hayvanlarda azalan hayatta kalma şansı ile sıçanlarda azalan fertilité, sperm üretiminin erkek sıçanlarda azalması ve testislerde dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. İnsanlarda CCl<sub>4</sub>'in üreme ve gelişme üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir bilgi mevcut değildir [9].

Yapılan bir çalışmada E vitamini gibi antioksidan maddelerin sitokrom P-450 sistemini baskılayarak reaktif ara metabolitlerin oluşumunu engellediği, böylece CCl<sub>4</sub>'in zararlı etkisinin azaltıldığını ileri sürmüştür [17].

Yapılan bazı çalışmalar CCl<sub>4</sub>'in hepatotoksositeye neden olduğu ve serbest radikal üretimini özellikle lipid peroksidasyon seviyelerini artırdığı bildirilmiştir [7,15,20,23]. Serbest radikal aracılıklı lipid peroksidasyonun hücre hasarı ve hücre zar yapısı bozulmasının birincil mekanizması olduğu düşünülmektedir [24,25]. Bu nedenle CCl<sub>4</sub>'in neden olduğu hepatik hasarın bir belirleyicisi olan lipid peroksidasyonun araştırılmasında in vivo deneysel bir model olarak kabul edilmiştir [11].

CCl<sub>4</sub>'in hepatotoksik bir ajan olduğu karaciğeri CCl<sub>4</sub> ile intoksikasyona uğratılan sıçanlarda, yapılan otopsi sonuçlarına göre hepatik steatosis (yağ dokusunun dejenerasyonu) ve sentrilobüler nekrozis tespitiyle ortaya konmuştur. Sentrilobular nekrozis'in muhtemelen, serbest radikaller arayıcılığı ile olan reaksiyonlardan sonuçlandığı bildirilmiştir [11,26].

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada CCl<sub>4</sub> uygulaması ile başlayan sirozda hepatik glutatyon antioksidan sistemindeki azalma serbest radikal üretimi ile ilişkili bulunmuştur [27]. Sıçanlarda CCl<sub>4</sub>'in neden olduğu hepatotoksisiteye karşı asetilbergeninin koruyucu etkisine bakılan bir çalışmada 7 gün boyunca oral olarak uygulanan asetilbergenin'den 12 ve 36 saat sonra 0.5 ml/kg CCl<sub>4</sub> zeytin yağında (1:1 V/V) oranında hazırlanan karışımın i.p olarak verilmesi sonucu hepatik hasar olduğu tespit edilmiştir [28]. Yine CCl<sub>4</sub> uygulaması ile yapılan başka bir çalışmada 1 ml/kg CCl<sub>4</sub> (i.p) tek doz olarak uygulanmış ve serbest radikal hasarına neden olduğu bildirilmiştir [5]. Bir hücre içi tripeptid olan glutatyon (GSH) ve GSH ile ilgili enzimlerin ilaç ve CCl<sub>4</sub> toksisitesine karşı koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir [29]. CCl<sub>4</sub> tarafından GSH'ın tüketimi, lipid peroksidasyonu oluşumu ile sonuçlanır. Bunun da hepatosellüler hasardan sorumlu olduğuna inanılır. Yapılan bir çalışmada CCl<sub>4</sub>'e maruz kalan hepatositlerde lipid peroksidasyon malondialdehid (MDA) düzeyinin ölçülmesi ile belirlenmiş ve MDA düzeyinin synandione ve CCl<sub>4</sub>'in birlikte verildiği grupta, CCl<sub>4</sub>'in tek başına verildiği gruptan önemli düzeyde düşük bulunduğu tespit edilmiştir [30].

Flavonoidleri de içinde bulunduran *Scrophularia buergeriana* köklerinden elde edilen fenilpropanoidlerin sıçanlarda CCl<sub>4</sub>'in neden olduğu toksisiteye karşı koruyucu etkilerine bakılan bir çalışmada, CCl<sub>4</sub> ile GPx gibi GSH redoks sistemi enzimlerinin aktivitelerinin azaldığı, lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA düzeyinin ise arttığı görülmüştür. Ancak hepatosit koruyucu fenilpropanoidlerin, GSH enzim aktivitesini artırdığı, MDA düzeyini ise azalttığı bildirilmiştir [31].

Farelerde CCl<sub>4</sub>'in neden olduğu toksisiteye karşı tiymokinon ve desferrioksamin'in koruyucu etkilerine bakıldığı bir çalışmada, CCl<sub>4</sub>'in, karaciğer doku homojenatında MDA düzeyini önemli düzeyde artırırken katalaz aktivitesini önemli düzeyde azalttığı görülmüştür. Çalışma sonunda tiymokinon ve desferrioksaminin CCl<sub>4</sub> toksisitesine karşı etkili ajanlar olduğuna işaret edilmiştir [6].

Daha önce yapılan çalışmaların gösterdiğine göre, CCl<sub>4</sub>'in deney hayvanlarına akut olarak verilmesinden sonra sentrilobüler karaciğer

nekrozu ve yağlı karaciğer oluşmaktadır. Bu toksik etkiler, CCl<sub>4</sub>'in sitokrom P-450 enzim aktivasyonu ile oluşan ve O<sub>2</sub> ile kolayca reaksiyona girerek, triklorometilperoksi radikalini (CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) oluşturan triklorometil serbest radikali CCl<sub>3</sub>· ile şekillenir. Bu toksik reaktif radikallerin hepatosit zar proteinlerine kovalent bağlanma ve lipid peroksidasyon şeklinde iki mekanizma ile hücre hasarını başlattığına işaret edilmektedir [24].

CCl<sub>4</sub>'in neden olduğu hasarın, insanlarda değişik hepatotoksinlerin neden olduğu karaciğer hasarınının bir benzeri olduğu düşünülmektedir [32]. CCl<sub>4</sub> karaciğer hasarına neden olabilen deneysel bir ajandır. Yapılan bir çalışmada CCl<sub>4</sub> uygulamasından sonraki 24 saat içinde sentrilobüler bölgelerde hepatosit nekrozu, yağlı karaciğer ve sitoplazmik vakuolizasyona neden olduğu bildirilmiştir [11].

Yapılan bir çalışmada, CCl<sub>4</sub> uygulamasının karaciğerde sitoplazmik şişme ve nükleer pignozis ile karakterize yoğun nekrotik zon, ödem, akut inflammatuar infiltrasyon ve hepatosit dejenerasyonuna neden olduğu bildirilmiştir [14].

Siçanlarda yapılmış bir çalışmada, tek doz CCl<sub>4</sub> uygulaması kontrole göre katalaz, SOD ve peroksidaz aktivitesini azaltırken, lipid peroksidasyon seviyesini ise yükseltmiştir [33]. Benzer bir diğer çalışmada da CCl<sub>4</sub> uygulaması SOD aktivitesini azaltırken yine lipid peroksidasyon seviyesini yükselttiği belirtilmiştir [34].

Sonuçta, kimyasal ajanların biyolojik olarak canlı sağlığına olan etkileri daha detaylı işlenmeli ve halk bu konuda bilgilendirilmelidir. Toksik özellikli olabilecek bu ajanların gerek günlük hayatta gerekse teknolojik ürünlerin yapım aşamasında kullanılabilirdiği ve bu ajanların verebileceği zararlar ve korunma yöntemleri hakkında halkın bilinçlendirilmesi şarttır. Çünkü 21. yüzyılda hala bu tür kimyasal ajanları sorumsuzca kullanan ülkelerdeki üreticilerin, bu konuda uyarılarak toplum sağlığının korunması yönünde çaba sarfedilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Pope A.M., Rall D.P., Enviromental Medicine: Integrating a Missing Element in to Medical Education, Case Study 8: Carbon Tetrachloride, U.S. National Academy Press, pp. 249-266, (1995).
2. Akkuş İ., Serbest Radikaller ve Fiziopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, (1995).

3. Kayaalp O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.Baskı, Hacettepe Taş, (2002).
4. Murray R.K., Mayes P.A., Granner D.K., Rodwell V.W., (Çevirenler: Prof.Dr.Gülriş Menteş, Prof.Dr. Biltan Ersöz), Harper'ın Biyokimyası. Barış Kitabevi, (1993).
5. Leon O.S., Menendez S., Merino N., Castillo R., Sam S., Perez L., Cruz E., Bocci V., Ozone Oxidative Preconditioning a Protection Against Cellular Damage by Free Radicals. Mediators of Inflammation, Vol:7, No: 4, p.289, 6p. 2 charts. 1graph. Aug (1998).
6. Mansour M.A., Protective Effects of Thymoquinone and Desferrioxamine Against Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride in Mice. Life Sciences, Vol. 66, No.26, 2583-2591, (2000).
7. Kuş I., Çolakoğlu N., Pekmez H., Seçkin D., Ögeturk M., Sarsılmaz M., Protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats, Acta Histochemica 106: 289-297, (2004).
8. Taniguchi M., Takeuchi T., Nakatsuka R., Watanabe T., Sato K., Molecular process in acute liver injury and regeneration induced by carbon tetrachloride, Life Sciences 75:1539-1549, (2004).
9. Murali B., Korrapati M.C., Warbritton A., Latendresse J.R., H.M., Mehendale Tolerance of aged Fischer 344 rats against chlordecone-amplified carbon tetrachloride toxicity, Mechanisms of Ageing and Development 125 : 421-435, (2004).
10. Ahmed S., Rahman A., Alam A., Saleem M., Athar M., Sultana S., Evaluation of the Efficacy of *Lawsonia alba* in the Alleviation of Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Stress. Journal of Ethnopharmacology, 69: 157-164, (2000).
11. Arosio B., Gagliano N., Fusaro L.M.P., Parmeggiani L., Tagliabue J., Galetti P., Castri D.D., Moscheni C., Annoni G., Aloe-Emodin Quinone Pretreatment Reduces Acute Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride. Pharmacology & Toxicology, 87: 229-233, (2000).
12. Macdonalds-Wicks L.K., Garg M.L., Vitamin E Supplementation in the mitigation of Carbon Tetrachloride Induced Oxidative Stress in Rats. Journal of Nutritional Biochemistry, 14: 211-218, (2003).
13. Marathe G.K., Harrison K.A., Roberts I L.J., Morrow J.D., Murphy R.C., Tjoelker L.W., Prescott S.M., Zimmerman G.A., McIntyre T.M., Identification of Platelet-Activating Factor as the Inflammatory Lipid Mediator in CCl<sub>4</sub>-Metabolizing Rat Liver. Journal of Lipid Research, Vol. 42: 587-596, (2001).
14. Sotelo-Felix J.I., Martinez-Fong D., Muriel P., Santillan R.L., Castillo D., Yahuaca P., Evaluation of the Effectiveness of *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) in the Alleviation of Carbon Tetrachloride- Induced Acute Hepatotoxicity in the Rat. Journal of Ethnopharmacology. 81: 145-154, (2002).
15. Yamamoto H., Yamamoto K., Kume M., Kimoto S., Toyokuni S., Uchida K., Fukumoto M., Heat Shock Preconditioning Reduces Oxidative Protein Denaturation and Ameliorates Liver Injury by Carbon Tetrachloride in Rats. Research Experimental Medicine, 199: 309-318, (2000).



16. Güneş, H.V., Moleküler Hücre Biyolojisi, Kaan Kitabevi, 1. Baskı, 40-41, (2003).
17. Sheweita S.A., Abd El-Gabar M., Bastaway M., Carbon Tetrachloride Changes the Activity of Cytochrome p450 System in the Liver of Male Rats: Role of Antioxidants. *Toxicology*, 169: 83-92, (2001).
18. Basu, S., Carbon Tetrachloride-Induced Lipid Peroxidation: Eicosanoid Formation and Their Regulation by Antioxidant Nutrients. *Toxicology*, 00: 1-15, (2003).
19. Kim H.S., Lim H.K., Chung M.W., Kim Y.C., Antihepatotoxic activity of Bergenin, the Major Constituent of *Mollotus japonicus*, on Carbon Tetrachloride-Intoxicated Hepatocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, 69: 79-83, (2000).
20. Muriel P., Alba N., Perez-Alvarez V.M., Shibayama M., Tsutsumi V.K., Kupffer cells Inhibition Prevents Hepatic Lipid Peroxidation and Damage Induced by Carbon Tetrachloride. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 130: 219-226, (2001).
21. Nomura T., Yamaoka K., Low-Dose  $\gamma$ -Ray Irradiation reduces Oxidative Damage Induced by CCl<sub>4</sub> in Mouse Liver. *Free Radical Biology & Medicine*, 27: Nos. 11/12, 1324-1333, (1999).
22. Ramkumar K.M., Rajesh R., And Anuradha C.V., Food Restriction Attenuates Blood Lipid Peroxidation in Carbon Tetrachloride-Intoxicated Rats. *Nutrition*, 19: 358-362, (2003).
23. Jeon Tae Il., Hwang S.G., Park N.G., Jung Y.R., Shin S.I., Choi S.D., Park D.K., Antioxidative Effect of Chitosan on Chronic Carbon Tetrachloride Induced Hepatic Injury in Rats. *Toxicology*, 00, 1-7, (2003).
24. Şahin A., Yener Z., Dağoğlu G., Dede S., Oto G., Alkan M., Karbontetraklorid (CCl<sub>4</sub>) İle Deneysel Olarak Karaciğer Nekrozu Oluşturulan Ratlarda Vitamin E + Selenyum ve *Nigella sativa* (Çörekotu)'nın Karaciğer Yıkımını Engelleyici Etkileri. *Türk J Vet. Anim. Sci*, 27: 141-152, (2003).
25. Yalçın, A.S., Koçak-Toker N., Uysal M., Aykaç G., Sivas A., Öz H., Stimulation of Lipid Peroxidation and impairment of Glutathione. *Journal of Applied Toxicology* Vol.6(4): 303-306, (1986).
26. Lu K-L., Tsai C-C., Ho L-K., Lin C-C., Chang Y-S., Preventive Effect of the Taiwan Folk Medicine *Ixeris laevigata* var. *oldhami* on  $\alpha$ -Naphthylisothiocyanate and Carbon Tetrachloride- Induced Acute Liver Injury in Rats. *Phytother. Res.* 16: 45-50, (2002).
27. Cabre M., Camps J., Paternain J.L., Ferre N., Joven J., Time-Course of Changes in Hepatic Lipid Peroxidation and Glutathione Metabolism in Rats with Carbon Tetrachloride-Induced Cirrhosis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 27: 694-699, (2000).
28. Lim H.K., Kim H.S., Kim S.H., Chang M.J., Rhee G.S., Chol J., Protective Effects of Acetilbergenin Against Carbon Tetrachloride-Induced hepatotoxicity in Rats. *Arch Pharm. Research*, 24, 114-118, (2001).
29. Yalçın S., Koçak-Toker N., Uysal M., Sivas A., Aykaç G., Öz H., Changes in Glutathione Content and Glutathione S-Transferase Activities in Mouse Liver After Carbon Tetrachloride Intoxication. *Physiology*, 10: 640 (1982).

30. Lee M.K., Yeo H., Kim J., Kim Y.C., Protection of Rat Hepatocytes Exposed to CCl<sub>4</sub> In-Vitro by Cynandione A, a Biacetophenone from *Cynanchum wilfordii*. J.Pharm. Pharmacol, 52: 341-345, (2000).
31. Lee E.J., Kim S.R., Kim J., Kim Y.C., Hepatoprotective Phenylpropanoids from *Scrophularia buergeriana* Roots Against CCl<sub>4</sub>- Induced Toxicity: Action Mechanism and Structure-Activity Relationship. Planta Med, 68: 407-411, (2002).
32. Muriel P., Nitric Oxide Protection of Rat Liver from Lipid Peroxidation, Collagen Accumulation, and Liver Damage Induced by Carbon Tetrachloride. Biochemical Pharmacology, 56: 773-779, (1998).
33. Murthy K.N.C., Singh R.P., Jayaprakasha G.K., Antioxidant Activities of Grape (*Vitis vinifera*) Pomace Extracts. J.Agric. Food Chemistry, 50: 5909-5914, (2002).
34. Candelario-Jahil E., Mohammed-Al-Dalam S., Leon Fernandez O.S., Menendez S., Perez-Davison G., Merino N., Sam S., Ajamieh H.H., Oxidative preconditioning Affords Protection Against Carbon Tetrachloride-Induced Glycogen Depletion and Oxidative Stress in Rats. Journal of Applied Toxicology, 21: 297-301, (2001).