



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL TIKANMA SARILIĞI MODELİNDE  
KARACİĞER HASARI ÜZERİNE ANDIZ (*Juniperus  
drupacea*) PEKMEZİ VE GOJİ BERRY (*Lycium  
barbarum*)'NİN ETKİLERİ**

**BETÜL KABAKCI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2013**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL TIKANMA SARILIĞI MODELİNDE  
KARACİĞER HASARI ÜZERİNE ANDIZ (*Juniperus  
drupacea*) PEKMEZİ VE GOJİ BERRY (*Lycium  
barbarum*)'NİN ETKİLERİ**

**BETÜL KABAKCI**

**Bu tez,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS  
derecesi için hazırlanmıştır.**

**KAHRAMANMARAŞ 2013**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL TIKANMA SARILIĞI MODELİNDE  
KARACİĞER HASARI ÜZERİNE ANDIZ (*Juniperus  
drupacea*) PEKMEZİ VE GOJİ BERRY (*Lycium  
barbarum*)'NİN ETKİLERİ**

**BETÜL KABAKCI**

**Bu tez,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS  
derecesi için hazırlanmıştır.**

**KAHRAMANMARAŞ 2013**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Betül KABAKCI tarafından hazırlanan “Deneysel Tıkanma Sarılığı Modelinde Karaciğer Hasarı Üzerine Andız (Juniperus Drupacea) Pekmezi ve Goji Berry (Lycium Barbarum)’nin Etkileri” adlı bu tez, jürimiz tarafından .... / .... / ..... tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans / Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Ünvan, Ad ve Soyad (DANIŞMAN)  
Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Doç. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ  
Tıbbi Biyokimya, KSÜ

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)  
Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇELİK  
Tıbbi Biyokimya, KSÜ

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)  
Anabilim Dalı, Üniversite Adı

Doç. Dr. Sevgi BAKARIŞ  
Patoloji, KSÜ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. M. Akif KILIÇ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Betül KABAKCI

Bu çalışma K.S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.  
Proje No: 2013/2-8 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

# DENEYSEL TIKANMA SARILIĞI MODELİNDE KARACİĞER HASARI ÜZERİNE ANDIZ (*Juniperus drupacea*) PEKMEZİ VE GOJİ BERRY (*Lycium barbarum*)'NİN ETKİLERİ

## ÖZET

Tıkanma sarılığı, safra kanalı ya da akışının tıkanması sonucunda ve birçok klinik durumlarda görülen sepsis, immün depresyon, koagülopati, gastrointestinal kanama ve karaciğer ve böbrek yetmezlikleri gibi ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilen sık görülen bir durumdur. Reaktif oksijen türlerinin intrahepatik birikimi sarılık ile gelen kolestatik doku hasarının patogenezinde olası mekanizmaları için önemli bir neden olduğu düşünülmektedir. Andız pekmezi ve Goji berry antioksidan etkinliğe sahip olup, oksidatif stres ile ilgili birçok hastalıkta rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı; sıçanlarda deneysel safra tıkanıklığı ile oluşan karaciğer hasarı ve oksidatif stres üzerine, Andız pekmezi ve Goji berry'nin etkilerini belirlemektir.

Çalışmada, 32 adet Wistar-Albino tipi sıçan kullanıldı. Sham, kontrol, Andız pekmezi ve Goji berry ve olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Sham grubuna sadece laparotomi uygulandı. Kontrol ve deney gruplarına laparotomi yapıldı, koledok dönüldü ve bağlandı. Deney gruplarına işlem öncesi 5 kez gavaj yoluyla, işlem sonrası içme sularına katılarak Andız pekmezi ve Goji berry verildi. Çalışmanın 10. gününde biyokimyasal inceleme için kan örneği alındı ve sıçanlar sakrifiye edildi. Biyokimyasal ve histopatolojik inceleme için karaciğer dokusu alındı. Alınan kan örneklerinde Total bilirubin, AST, ALT ve ALP düzeyleri ölçüldü. Alınan doku örneklerinde ise biyokimyasal olarak lipid peroksit ürünü olan Malondialdehit (MDA) düzeyleri ve enzimatik savunma sistemlerinden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon-s-transferaz (GST) enzim aktiviteleri ve redüktge glutatyon (GSH) düzeyi ölçüldü. Dokularda histopatolojik inceleme yapıldı. Sonuçlar birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Andız pekmezi ve Goji berry serumda karaciğer fonksiyon parametrelerini normale yaklaştırmış, dokuda ise MDA düzeylerini düşürerek, antioksidan enzim aktivitelerini ve GSH düzeylerini önemli ölçüde arttırmıştır ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak, Andız pekmezi ve Goji berry'nin tıkanma sarılığı olan sıçanlarda oksidatif strese yanıt oluşturarak karaciğer doku hasarını azalttığı gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tıkanma sarılığı, Karaciğer hasarı, Andız pekmezi, Goji berry

# **THE EFFECT OF JUNIPER (*Juniperus drupacea*) MOLASSES AND GOJI BERRY (*Lycium barbarum*) ON OBSTRUCTIVE JAUNDICE, INDUCED LIVER INJURY IN EXPERIMENTAL RAT MODEL**

## **SUMMARY**

Obstructive jaundice, a frequently observed condition caused by obstruction of the common bile duct or its flow and seen in many clinical situations, may end up with serious complications like sepsis, immune depression, coagulopathy, gastrointestinal hemorrhage, and hepatic and renal failures. Intrahepatic accumulation of reactive oxygen species is thought to be an important cause for the possible mechanisms of the pathogenesis of cholestatic tissue injury from jaundice. Juniper molasses and Goji Berry have been suggested to have antioxidant activity, so may play a role in certain diseases related to the oxidative stress. The aim of the present study was to determine the effects of Juniper molasses and Goji Berry on oxidative stress and liver damage induced by experimental biliary obstruction in Wistar albino rats.

In our study, 32 Wistar-Albino rats were used in this study. Sham, control, juniper molasses and goji berry for a total of four groups. The sham group, only laparotomy was performed. Laparotomy was performed in the control and experimental groups, have been restored and connected to the common bile duct. Experimental groups by gavage 5 times before the procedure, after the procedure, goji berry and juniper molasses is participating in the drinking water. Rats were sacrificed at the end of the tenth day. 10 of the study vena cava blood samples were taken for biochemical examination day. 10th Rats were sacrificed at the end of day. Biochemical and liver tissue were taken for histopathological examination. Blood samples taken from AST, ALT, ALP, direct bilirubin levels were measured in total bilirubin. Biochemical tissue samples taken from the lipid peroxide product, malondialdehyde (MDA) levels and enzymatic defense systems, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione-s-transferase (GST) reductge enzyme activities and glutathione (GSH) levels were measured. Histopathological examination was performed in the tissues. The results were statistically compared with each other.

According to this study, goji berry and juniper molasses significantly recovered the parameters of liver functions in serum, reduced malondialdehyde levels, enhanced reduced glutathione levels, as well as enhancing all antioxidant enzyme activity in liver tissue.

In conclusion, Goji berry and Juniper molasses significantly reduced the oxidative stress, and markedly recovered the liver tissue injuries seen in rats with obstructive jaundice.

**Key Words:** Obstructive jaundice, Liver injury, Juniperus drupacea molasses, Lycium barbarum



## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresi boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini aldığım ve fikirlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ'a,

Yüksek lisansım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Metin KILINÇ ve Öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'e,

Eğitimim süresince her zaman yanımda olarak ilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım başta Meltem GÜNGÖR olmak üzere, Araő. Gör. Velid UNSAL, Gülcan HASKAYA ve Safiye Őeyma TANER'e,

Tez çalışmamda değerli katkıları olan, Doç. Dr. M. Fatih YÜZBAŐIOĐLU, Doç. Dr. Harun ÇIRALIK ve Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR hocalarıma ve Tıp Fakóltesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı personelimiz Abdullah YILMAZ'a,

Beni bu günlere getiren ve hayatımın her alanında maddi ve manevi yardımlarını benden esirgemeyen aileme,

En içten teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	I
SUMMARY .....	II
TEŞEKKÜR .....	IIV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	X
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ .....	2
2.2. KARACİĞER FONKSİYONLARI .....	6
2.2.1. Metabolik Fonksiyonlar .....	6
2.2.1.1. Karbonhidrat Metabolizması .....	6
2.2.1.2. Protein Metabolizması .....	6
2.2.1.3. Lipid Metabolizması .....	6
2.2.2. Sekretuar Fonksiyonu .....	6
2.2.3. Detoksifikasyon Fonksiyonu .....	7
2.2.4. Karaciğerin Diğer Önemli Fonksiyonları .....	7
2.3. SAFRA METABOLİZMASI .....	7
2.3.1. Bilirubin Mekanizması .....	8
2.4. TIKANMA SARILIĞI .....	10
2.4.1. Tıkanma Sarılığı Nedenleri .....	11
2.4.2. Tıkanma Sarılığında Meydana Gelen Biyokimyasal Değişiklikler .....	12
2.4.3. Tıkanma Sarılığında Meydana Gelen Fizyopatolojik Değişiklikler .....	12
2.5. SERBEST RADİKALLER .....	13
2.5.1. Reaktif Oksijen Türleri .....	14
2.5.1.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) .....	14
2.5.1.2. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ) .....	15
2.5.1.3. Hidroksil Radikali ( $\cdot OH$ ) .....	16
2.5.1.4. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ ) .....	17
2.5.2. Serbest Radikallerin Etkileri .....	17
2.5.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri .....	17
2.5.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri .....	19

2.5.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asit ve DNA'ya Etkileri .....	19
2.5.2.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	19
2.6. TIKANMA SARILIĞI VE OKSİDATİF STRES.....	19
2.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	20
2.7.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	20
2.7.1.1. Süperoksid Dismutaz (SOD) .....	20
2.7.1.2. Katalaz (CAT).....	21
2.7.1.3. Glutasyon-S-Transferaz (GST) .....	22
2.7.2. Nonenzimatik Antioksidanlar .....	22
2.7.2.1. Glutasyon (GSH) .....	22
2.8. ANDIZ PEKMEZİ .....	23
2.9. GOJİ BERRY.....	24
3. MATERYAL VE METOD .....	25
3.1. Materyal .....	25
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	25
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar .....	26
3.1.3. Deney Hayvanları.....	27
3.2. Metod.....	27
3.2.1. Deney Grupları.....	27
3.2.2. Koledok Ligasyon Yöntemi.....	28
3.3. Biyokimyasal Analizler .....	29
3.3.1. Serumda Total Bilirubin, AST, ALT ve ALP Düzeylerinin İncelenmesi .....	29
3.3.2. Karaciğer Dokusunda Antioksidan Sistemler ve MDA Düzeylerinin İncelenmesi .....	29
3.3.2.1. Homojenat Hazırlama.....	29
3.3.2.2. Protein Düzeyinin Tayini.....	29
3.3.2.3. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Tayini.....	32
3.3.2.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini.....	34
3.3.2.5. Katalaz (CAT) Aktivite Tayini .....	38
3.3.2.6. Glutasyon-S-Transferaz (GST) Aktivite Tayini.....	40
3.3.2.7. Redükte Glutasyon Düzeyinin Tayini.....	41
3.4. Histopatolojik Analiz.....	43
3.5. İstatistiksel Analiz .....	44
4. BULGULAR.....	45

4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları, Karaciğer Ağırlıkları ve Hepatosomatik İndeks İle İlgili Bulgular .....	45
4.1.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları.....	45
4.1.2. Sıçanların Karaciğer Ağırlıkları.....	46
4.1.3. Hepatosomatik İndeks .....	46
4.2. Biyokimyasal Bulgular .....	48
4.2.1. Serum Total Bilirubin Düzeyleri.....	48
4.2.2. Serum AST Düzeyleri .....	49
4.2.3. Serum ALT Düzeyleri .....	50
4.2.4. Serum ALP Düzeyleri .....	51
4.2.5. Karaciğer MDA Düzeyleri.....	52
4.2.6. Karaciğer SOD Aktivitesi.....	53
4.2.7. Karaciğer CAT Aktivitesi.....	54
4.2.8. Karaciğer GST Aktivitesi .....	55
4.2.9. Karaciğer GSH Düzeyleri.....	56
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	57
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	72

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ARDS</b>	: Erişkin Sıkıntılı Solunum Sendromu
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CDNB</b>	: 1-Kloro-2,4-dinitrobenzen
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DTNB</b>	: 5,5'-ditiyo-bis [2-nitrobenzoik asit]
<b>Fe</b>	: Demir
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Tansferaz
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>GSH-R</b>	: Glutasyon Redüktaz
<b>GSSG</b>	: Okside Glutasyon
<b>GST</b>	: Glutasyon -S-Transferaz
<b>HEM</b>	: Hemoglobin
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-Eozin
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojenperoksit
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik Asit
<b>HSI</b>	: Hepatosomatik İndeks
<b>IgA</b>	: İmmünglobulin A
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IVC</b>	: İnterferior Vena Cana
<b>L •</b>	: Lipid radikali

<b>LO•</b>	: lipid alkoksil
<b>LOO•</b>	: Lipid peroksil radikali
<b>LOOH</b>	: Lipid hidroperoksit
<b>MDA</b>	: Malondialdehid
<b>Mn</b>	: Mangan
<b>NADPH</b>	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Azot dioksit
<b>OD</b>	: Optik Dansite
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>O<sub>2</sub>•</b>	: Singlet Oksijen
<b>O<sub>2</sub>•-</b>	: Süperoksit Anyon Radikali
<b>OH•</b>	: Hidroksil Radikali
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroksinitrit
<b>PAF</b>	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
<b>PUFA</b>	: Çoklu doymamış yağ asitleri
<b>RES</b>	: Retikülo endotelial sistem
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>RSO<sub>2</sub></b>	: Tiyoil Peroksil
<b>RSO•</b>	: Sülfenil
<b>SOD</b>	: Süreoksit Dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikalleri
<b>TAOC</b>	: Total Antioksidan Kapasite
<b>TBA</b>	: Tiyoarbütirik asit
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz faktör Alfa
<b>TS</b>	: Tıkanma Sarılığı
<b>Zn</b>	: Çinko

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Karaciğer segmentleri .....	3
Şekil 1.2. Sıçan karaciğerinin anatomisi.....	5
Şekil 1.3.Bilirubin metabolizmasının oluşum ve atılım yolu.....	10
Şekil 3.1. Gavaj Yöntemi.....	28
Şekil 3.2. Anestezi uygulaması .....	28
Şekil 3.3. Koledok eksplorasyonu .....	29
Şekil 3.4. Koledok ligasyonu .....	29
Şekil 3.5. Protein standart eğrisi grafiği: .....	31
Şekil 3.6. MDA standart eğrisi grafiği.....	33
Şekil 3.7. SOD standart eğrisi grafiği.....	37
Şekil 4.1. Grupların deney öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarının karşılaştırılması .....	45
Şekil 4.2. Grupların karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.3. Gruplar arası HSI değerlerinin karşılaştırılması .....	47
Şekil 4.4. Gruplar arası Total Bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması.....	48
Şekil 4.5. Gruplar arası AST düzeylerinin karşılaştırılması .....	49
Şekil 4.6. Gruplar arası ALT düzeylerinin karşılaştırılması .....	50
Şekil 4.7. Gruplar arası ALP düzeylerinin karşılaştırılması .....	51
Şekil 4.8. Gruplar arası MDA düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 4.9. Gruplar arası SOD aktivitesinin karşılaştırılması .....	53
Şekil 4.10. Gruplar arası CAT aktivitesinin karşılaştırılması .....	54
Şekil 4.11. Gruplar arası GST aktivitesinin karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.12. Gruplar arası GSH düzeyleri karşılaştırılması .....	56
Şekil 4.13. Grup 1; Normal KC histolojik yapısı .....	58
Şekil 4.14. Grup 2; Safra duktus poliferasyon alanı .....	58
Şekil 4.15. Grup 2; Spotty Nekroz alanı .....	59
Şekil 4.16. Grup 2; Gronülom oluşumu alanı .....	59
Şekil 4.17. Grup 3; Safra duktus poliferasyon alanı.....	59
Şekil 4.18. Grup 4; Safra duktus poliferasyon alanı.....	59

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Protein standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı .....	30
Çizelge 3.2. Doku örneğinde protein tayini için tüplerin hazırlanışı.....	31
Çizelge 3.3. MDA standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı .....	33
Çizelge 3.4. Dokuda MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı.....	34
Çizelge 3.5. SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı.....	36
Çizelge 3.6. SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı.....	36
Çizelge 3.7. Dokuda SOD aktivite tayini için kuvars tüplerin hazırlanışı.....	37
Çizelge 3.8. Dokuda CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı .....	39
Çizelge 3.9. Dokuda GST aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.....	41
Çizelge 3.10. Dokuda GSH düzeyininin tayini için tüplerin hazırlanışı .....	42
Çizelge 3.11. Karaciğer hasar skoru değerlendirme kriterleri .....	44
Çizelge 4.1. Grupların deney öncesi ve sonrası total vücut ağırlıkları bulguları .....	45
Çizelge 4.2. Grupların karaciğer ağırlıkları bulguları .....	46
Çizelge 4.3. Grupların HSI indeks bulguları.....	47
Çizelge 4.4. Gruplar arası Total Bilirubin bulguları.....	48
Çizelge 4.8. Gruplar arası MDA bulguları .....	52
Çizelge 4.9. Gruplar arası SOD bulguları.....	53
Çizelge 4.10. Gruplar arası CAT bulguları .....	54
Çizelge 4.11. Gruplar arası GST bulguları .....	55
Çizelge 4.12. Gruplar arası GSH bulguları.....	56
Çizelge 4.13. Gruplar arası karaciğer hasarlanma skorları .....	57



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, deride, skleralarda ve dokularda ortaya çıkan ve dolaşımdaki bilirubin miktarının fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkan renk değişimidir. Tıkanma sarılığı (TS) ise; safra ağacının herhangi bir seviyesinde çeşitli patolojilere bağlı gelişen tıkanıklık sonucu safra akımının durması veya yavaşlamasına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur.

TS, geniş spektrumlu antibiyotiklere, cerrahi olan ve olmayan tekniklerdeki gelişmeye karşın, morbidite ve mortalite oranlarının yüksekliği nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. TS'da hücre içinde düzeyleri artan safra tuzları ile bilirubin toksik etkileri, sistemik komplikasyonlarda mediatör rol oynayarak, hepatosit hasarına, portal ve sistemik endotoksemiye, sıvı elektrolit kaybına ve beslenme bozukluğuna yol açar. Ortaya çıkan endotoksemi; inflamatuvar yanıtı tetiklemekte, böylece kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıt ve artan serbest oksijen radikalleri (SOR), karaciğer fibrozisine, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ilerleyen dönemde ölüme neden olabilmektedir.

Geleneksel Çin tıbbında bitkisel ilaç olarak kullanılan Goji berry, besin değeri ve antioksidan içeriği ile son birkaç yıldır çok popüler hale gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, antioksidan etkisi dışında yorgunluk giderici, anti-aging, pro-apoptotik, anti-tümör, immünomodülasyon, kan şekeri ve serum lipidlerini düşürücü etkileye de sahip olduğunu göstermektedir.

Andız pekmezi, Andız ağacının kozalaklarından hiçbir katkı maddesi kullanılmadan üretilen şifalı bir pekmezdır. Andız pekmezi bronşit, öksürük, sarılık, kaşıntı, egzama, mide bulantısı, akciğer ve karaciğere faydalıdır ve bütün pekmez cinslerinde olduğu gibi kan yapıcıdır ve enerji verir.

Ratlarda koledok ligasyonu ile indüklenen karaciğer hasarı son yıllarda çok kullanılan deneysel model haline gelmiştir. Literatür taramalarımızda, TS'da Goji berry ve Andız pekmezi'nin biyokimyasal ve histopatolojik olarak karaciğer dokusu üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda; Andız pekmezi ve Goji berry'nin ratlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığı modellerinde, oluşan karaciğer hasarı üzerine biyokimyasal ve histopatolojik olarak etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

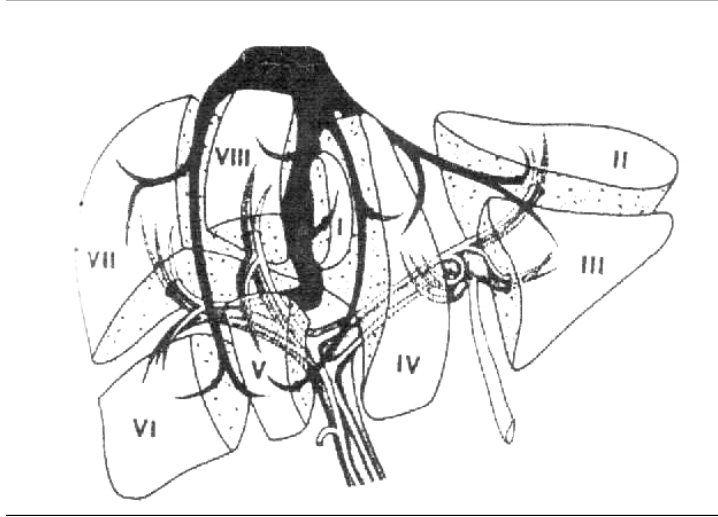
Karaciğer, 1200-1600 gr arasında değişen ağırlığı ile vücudun en büyük organıdır ve vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturur. Sağ hipokondrium ve epigastriumdan sol hipokondriuma doğru uzanım gösterir [1]. Normal uzunluğu 20-25 cm, yüksekliği 14-17 cm, önden arkaya doğru genişliği 10-14 cm'dir [2].

Karaciğer peritonla kaplı bir organ olmakla beraber safra kesesi yatağı, porta hepatis ve arka yüzeyde Inferior Vena Cava (IVC)'nin sağ komşuluğundaki diyafram ile temas halinde olan bölge (çıplak alan) peritonsuzdur. Bu periton güçlü bir bağ dokusu halindedir ve bu şekilde Glisson Kapsülü olarak adlandırılan kapsülü oluşturur [3,4].

Karaciğerin visseral ve diafragmatik olmak üzere iki yüzü vardır. Diafragmatik yüz üstte diyafram ile komşudur. Visseral yüz; hepatic fleksura, transvers kolon, safra kesesi, duodenum, mide, özefagus ile komşudur [5,6]. Peritonun karaciğer üzerinden yansıdıktan sonra oluşturduğu katlantılara ligaman denir. Periton diafragmatik ve visseral yüzeyden ilerler ve posteriorda diyafram ile komşu olan çıplak alana geldiğinde kendi üzerinde dönerek sırasıyla anterior ve posterior koroner ligamanları oluşturur. Bu iki yaprak şeklindeki ligaman sağda ve solda birleşerek sağ ve sol triangular ligamanları oluşturur. Anterior koroner ligaman karaciğer yüzeyi ile anterior karın duvarı arasında uzanan bir katlantı yapar ve falsiform ligamanı oluşturur. Falsiform ligaman karın ön duvarına, umblikusa ve diyaframa doğru uzanmaktadır. Bu ligamanın yaprakları arasında embriyojenik dönemde aktif olan umblikal venin kalıntısı olan yuvarlak ligamanı (ligamentum teres) oluşturur [3,7]. Ayrıca karaciğerin posteriorunda sol portal ven ile sol hepatic ven arasında uzanan ve sinüs venosus'un kalıntısı olan ligamentum venosum bulunur [3]. Karaciğer üzerinden devam eden periton portal hilusuda içine alacak şekilde duodenuma ve mide küçük kurvaturuna doğru uzanır. Bu iki yapıya sırasıyla hepatoduodenal ve hepatogastik ligaman denir. Bu iki ligamana birlikte küçük omentum (omentum minus) denir [7].

Klasik olarak karaciğerin 4 lobu vardır. Bunlar sağ, sol, kaudat ve quadrat loblardır. Geleneksel bu tanımlama karaciğerin segmental anatomisini açıklamakta yetersiz kalır. Karaciğer portal triadın dalları tarafından kanlanan segmentlere ayrılır ve hepatic venler ile drene olur. 1957 yılında Couinaud tarafından tanımlanan bu anatomik ayırmada sol ve sağ loblar arasındaki anatomik bölünme safra kesesi yatağının medial kenarından arkada IVC'a

olan hattı takip eder. Bu sınıflamaya göre üç segmentli sol lob; sol medial segment (segment IV) ve sol lateral segmentleri (segment II ve III) içerir. Sağ lob portal ven ve hepatik arterin dallarına göre dört segmente ayrılır. Anterior-inferior (segment V), posterior-inferior (segment VI), posterior-superior (segment VII) ve anterior-superior (segment VIII). Kaudat lob (segment I) arkada sağ ve sol hepatik loblar arasında ayrı vasküler yapılar ile yerleşmiştir. Segmentler arasında üç ana hepatik ven karaciğerin üst kısmında vena kavaya açılır[1].



**Şekil 1.** Karaciğerin segmentleri

Karaciğere akan kan, kalp debisinin yaklaşık %25'i kadardır. Ayrıca karaciğer vücudun toplam kanının %15'ini içerir<sup>8</sup>. Karaciğer kan akımı portal ven, hepatik arter ve hepatik ven tarafından düzenlenir. Karaciğer, portal ven ve hepatik arterin ikisinden birden çift kan alır.

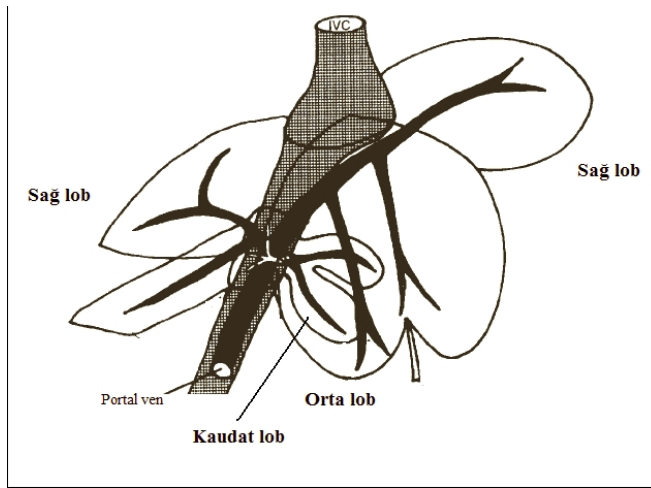
Portal ven, intestinal ve dalaktan gelen az oksijenlenmiş (%80) venöz kanı taşımaya rağmen, hepatositlerin oksijen ihtiyacının yarısını karşılar [9]. Portal ven, superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin pankreas başının arkasında birleşmesinden meydana gelir. Duodenumun arkasından yukarı doğru ilerleyerek ligamentum hepatoduodenalenin içine girer. Superior mezenterik ven, sağ kolon, ince bağırsaklar ve çekumdan, inferior mezenterik ven, sol kolon ve rektumdan gelen kanı taşır [10]. Hepatik arter sistemik arteriyel kan taşır ve karaciğer kanlanmasının %25'ini, oksijenizasyonunun ise %30 – 50'sini karşılamaktadır [3]. Hepatik arter çölyak trunkusunun bir dalıdır ve portal hilusta sağ ve sol terminal dallarına ayrılır [11]. Hepatik arter tekrarlayan dallanmalar ile interlobüler arterleri oluşturur. İnterlobüler arterlerin bir kısmı

portal yapıları beslerken; bir kısmı da direkt olarak sinüzoidlere dökülen arteriollerini oluşturur [11,12].

Karaciğer parankimi içinde sinüzoidler yoluyla perfüze olan kan akımı, terminal hepatik venüller içine girmekte ve daha sonra hepatik venleri oluşturmaktadır [13]. Sol, sağ ve orta olmak üzere üç ana hepatik ven vardır. Orta hepatik ven, ana lobar fissür üzerindedir ve sol lobun medial segmenti ile sağ lobun anterior segmentinin alt kısımlarını drene eder. Sol hepatik ven, sol lobun lateral segmentini, sağ hepatik ven ise sağ lobun posterior segmentini ve anterior segmentinin büyük bir kısmını drene eder. Orta hepatik ven, sol ve sağ hepatik ven ile birleşir ve IVC'a dökülür. Yüzeysel lenfatikler lobüllerin yüzeysel kısımlarından başlayıp kapsülün altından geçerek diafragma ve karaciğerin asıci ligamentleri yoluyla posterior mediastene girer. Lobüllerin derin kısımlarından kaynaklanan lenfatikler hepatik venleri takip ederek IVC ilerler veya portal venlerle birlikte porta hepatis'e ulaşarak sisterna siliye oradan da duktus torasikus'a drene olur. Karaciğer medulla spinalis'in T9-L1 segmentlerinden gelen sempatik; sağ ve sol vagustan gelen parasempatik liflerle innerve olur [1,14].

Karaciğerin temel yapısını hepatositler oluşturur. Bu epitelyum kökenli hücreler karaciğerin en küçük yapısal birimi olan lobülleri oluştururlar [15]. Karaciğer lobülünün ortasında; hepatik arterin ve portal venin dallarından gelen ve sinüzoidlerde birbirine karışan kanı toplayan merkezi bir ven venül yer alır. Hepatik arterin ve portal venin dalları, safra kanalı ile birlikte altıgen karaciğer lobülünü çevreleyen portal alanda yer alan klasik portal triadı oluşturur [16]. Lobül içerisinde hücre kordonları arasında, kapillerlerin oluşturduğu sinüzoidler bulunur [12]. Hepatositler ile kapiller endotel hücreleri arasında Disse aralığı bulunur. Hepatositlerin mikrovillusları bu aralığa uzanırken, kapiller endotel yüzündeki porlar da bu aralığa açılır. Bu özel porlu yapı sayesinde hepatositler ile kapiller damarlar arasında makromolekül transferi gerçekleşebilmektedir. Sinüzoidler, kapiller endotelin luminal yüzeyinde mononükleer fagositler serisinden Kupffer hücrelerini içerir. Bu hücrelerin başlıca fonksiyonları; yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek, bakterileri, virüsleri, tümör hücrelerini ve parazitleri etkisizleştirmektir [17,15,18]. Sinüzoidlerin duvarında stellat hücreler de denilen ve A vitamini metabolizmasında rol alan yağ depolayıcı İto hücreleri bulunur. Karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %30'una karşılık gelen retikuloendotelial hücrelerin 1/3'ünü Kupffer hücreleri oluşturur. Retikuloendotelial hücreler hepatositleri destekleyen hücreler olduğu gibi, fagositoz ve sitokinlerin salınımı gibi daha özel işlevlere de sahiptir [15,18].

Sıçan karın boşluğunda en kranial yerleşimli organ karaciğerdir. Sıçanda karaciğerin en önemli görevlerinden biri kan glukoz değerinin dengesinin sağlanmasıdır. Yiyeceklerle aşırı glukoz alımı olduğunda, karaciğer glukoz değeri azaldığında kana salınım yapmak üzere bu glukozu depolar [19]. Sıçan karaciğeri, insan karaciğerine benzer olarak sol, orta, sağ ve kaudat olmak üzere dört ana loba ayrılır [20]. Sol lob mide fundusunun üzerini örter. Orta lob ile diyafram ve ksifoid proses arasında falsiform ligament vardır. Orta lob üzerinde yer alan umblikal fissür ile ikiye ayrılır. Sağ lob IVC'nın hemen sağında yer alır. Kaudat lob da parakaval ve Spiegel lobu olmak üzere alt loblara ayrılır [21].



**Şekil 2.** Sıçan karaciğerinin anatomisi

Normal sıçan karaciğerinin histolojisine bakıldığında hekzagonal ve poligonal lobüller görülür. Bu lobüllerin ortasında santral ven ve periferinde hepatik triadlar vardır. Hepatositler santral venden ışınal olarak trabeküller oluşturacak şekilde sıralanırlar. Bu hepatosit sıraları arasında Kuppfer hücreleri içeren sinüsoidler vardır [22]. Sıçanlarda da karaciğere kan hepatik arter ve portal ven olmak üzere iki kaynaktan gelir. Dönen kan ise karaciğerin içinden geçen IVC yolu ile boşalır. IVC'nın karaciğerin aşağısında kalan ve alt taraf kanını toplayan kısım infrahepatik, karaciğerin yukarısında kalıp diyaframı delerek toraksa giren kısmı ise suprahepatik olarak tanımlanır [20].

Karaciğerin diğer önemli fonksiyonu da safra üretimi ve sekresyonudur. Safra yağ ve yağda çözünen vitaminlerin sindiriminde görev alır. Ayrıca safra ile atık maddelerde vücut dışına atılır [19,22].

Sıçanlarda farelerin aksine safra kesesi yoktur. Hepatik kanal karaciğer hilusundan çıktıktan sonra portal veni çaprazlayıp pankreas kanalları ile birleşip duodenuma bağlanır.

Sıçanlarda hepatik kanalın bağlanması takiben 3-6 gün arası serum ve idrar bilirubinlerinde geçici bir yükselme olmasına karşın, bilirubinler 10-15 gün sonra normal değerlere yaklaşırlar [20].

## **2.2. KARACİĞER FONKSİYONLARI**

### **2.2.1. Metabolik Fonksiyonlar**

Karaciğer hücresi vücudun çok yönlü bir hücresidir. Bu hücreler hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonludur; bazı maddelerin sentezini yapar ve biriktirirken bazılarını detoksifiye eder, bazılarını da taşır [23].

#### **2.2.1.1. Karbonhidrat Metabolizması**

Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında anahtar rol oynar. Kanda normal glukoz konsantrasyonunun devamlılığının sağlanmasında önemli rol oynar. Glikojenin depo edilmesi ve glikojenoliz, glukoneogenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi, glukozun diğer monosakkaritlere ve yağa dönüştürülmesi gibi görevleri vardır [24].

#### **2.2.1.2. Protein Metabolizması**

Karaciğerin, protein metabolizmasıyla ilgili olarak aminoasitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, endojen aminoasitlerin ve albumin, protrombin, fibrinojen, lipoproteinler gibi plazma proteinlerinin sentezi, vücuttaki metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri gibi fonksiyonları vardır [24,25].

#### **2.2.1.3. Lipid Metabolizması**

Diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlayacak yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, lipoprotein, fosfolipid, keton cisimleri ve kolesterol sentezi, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, safra asitleri ve tuzlarının oluşturulması karaciğerde gerçekleşir [24].

### **2.2.2. Sekretuar Fonksiyonu**

Karaciğerin en önemli fonksiyonlarından biri de safranın üretilmesidir. Safranın iki önemli işlevi; yağların sindiriminde, emiliminde ve kandan özellikle hemoglobin parçalama ürünü olan bilirubin ve karaciğer hücrelerinde sentezlenen kolesterol gibi önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynamaktadır [26].

### **2.2.3. Detoksifikasyon Fonksiyonu**

İlaçların, dışarıdan alınan veya endokrin sistemde üretilen östrojen, kolesterol, aldosteron, tiroksin gibi hormonların fazlasının veya kalsiyum gibi minerallerin fazlasının detoksifikasyonunu veya safra ile atılımını sağlar. Karaciğer harabiyetinde, çok defa bu hormonlardan birinin ya da birçoğunun vücutta birikmesi, hormonal sistemin aşırı faaliyetine yol açar. Çoğu ilaçlar karaciğerde p-450 enzim sistemi tarafından metabolize ve inaktive edilirler. Karaciğer, vücutta çeşitli metabolitlerin zararsız hale getirilmesinden de sorumludur. Protein yıkımından ortaya çıkan ve hücreler için toksik bir madde olan amonyağı, üreye dönüştürerek idrarla atılmasını sağlar. Hemoglobinin yıkım ürünü olan bilirubin de karaciğerde glukronik asitle konjuge edilerek suda erir hale getirildikten sonra safra yolu ile vücut dışına atılır [24,25].

### **2.2.4. Karaciğerin Diğer Önemli Fonksiyonları**

Bağırsak kapillerlerinden akan kan bağırsaklardan birçok bakteriyi de beraberinde götürür. Bağırsaklardan portal kana girerek karaciğere gelen mikroorganizmalar hepatik venöz sinüslerde bulunan büyük fagositik makrofajlar (Kupffer hücreleri) aracılığı ile temizlenmiş olur. Kanda koagülasyon işleminde kullanılan fibrinojen, protrombin, globulin, faktör V-VII-IX-X gibi maddeler karaciğerde yapılır. Karaciğerde A vitamini, D vitamini, B12 vitamini depo edilir. Hepatik venlerdeki ve hepatik sinuslardaki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volümü 450 ml yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadardır. Sağ atriumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 0,5-11 ekstra kan hepatik venler ve sinuslarda depo edilir [24].

## **2.3. SAFRA METABOLİZMASI**

Safra, hepatositler ve safra kanal hücreleri tarafından yapılır. Safra pH'sı 7,8', plazmayla izo-ozmotik (osmolaritesi yaklaşık 300 mosmol/kg'dır), sarımsı yeşil renkte bir sıvıdır. Oluşan safra 200-1500 ml/gün olup yemek harici zamanlarda safra kesesinde depolanır ve salgı yaklaşık %20 daha yoğun hale getirilir. Karaciğerde safranın su içeriği %97, safra kesesinde %89 dur [28-30].

Safra; safra tuzları ile safra pigmentleri, kolesterol, lesitin, elektrolitler, yağ asidi, protein, su ve karaciğer kaynaklı metabolitlerinin sudaki eriyiğinden ibarettir. Safra

hacmini, ayarlayan esas etmen, safra kanaliküllerine salgılanan, safra tuzlarıdır. Lesitin ve kolesterol, safra tuzlarındaki değişime, göre ortaya çıkar [29,31].

Karaciğer hücreleri her gün yaklaşık 0,6 gr safra tuzu sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi daha sonra kolik ve kenodeoksikolik asite dönüşen kolesteroldür. Bu asitler de daha sonra glisin ve taurin ile birleşerek gliko ve tauro konjuge safra asitlerini oluştururlar. Safra tuzları intestinal kanalda; deterjan etkisiyle yağ partiküllerinin yüzey gerilimini azaltarak, küçük yağ damlacıklarına parçalanmalarına neden olur; yağ asitleri, monogliserol, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimine yardım eder. Barsağa geçmiş olan safra tuzlarının yaklaşık %94 kadarı, distal ileumdan aktif transportla geri emilir. Portal kana geçen safra tuzları böylece tekrar karaciğere geçer. Safra tuzlarının bu dolaşımına enterohepatik dolaşım denir [32].

Karaciğer tarafından sürekli olarak salgılan safra, normalde safra kesesinde depo edilerek gerektikçe duodenuma akar. Safra kesesinin boşalması için iki temel koşul gereklidir:

1-Safranın koledok kanalından duodenuma akması için Oddi sfinkterinin gevşemesi,

2-Safra kesesinin kasılarak safranın Koledok kanalına itilmesi.

Yemeklerden, özellikle de yağ içeriği yüksek bir yemekten sonra incebarsağın ilk bölümlerinden kolesistokinin denilen hormon salgınır. Kolesistokinin safra kesesinde kontraksiyonlara neden olur, vagal uyarı safra kesesinde zayıf kontraksiyonlar yapar, safra kesesinin kasılması sonucu Oddi sfinkteri inhibe olur, duodenumda besin bulunması peristaltik dalgaların şiddetini artırır. Bu Oddi sfinkterinde de bir anlık gevşemeye neden olur ve safranın barsağa akması sağlanır.

Safranın normal salınma basıncı 120-250 mmH<sub>2</sub>O arasındadır. Bu basınç safra akımının hareketini sağlar. Safra yollarında akımın olması için ekstrahepatik safra yolları basıncının intrahepatik safra yolları basıncından düşük olması gereklidir ve bu basınç normalde 100-150 mm H<sub>2</sub>O'dur [33,34].

### **2.3.1. Bilirubin Mekanizması**

Bilirubin; hemoglobin molekülünün, demir içeren hem kısmının parçalanma ürünüdür. Bilirubinün yaklaşık % 75'i eritrositlerin yıkılması sonucu ortaya çıkar. Geride kalan bilirubin ise karaciğerdeki hemoglobin dışı hem proteinlerinden ve daha az olarak da

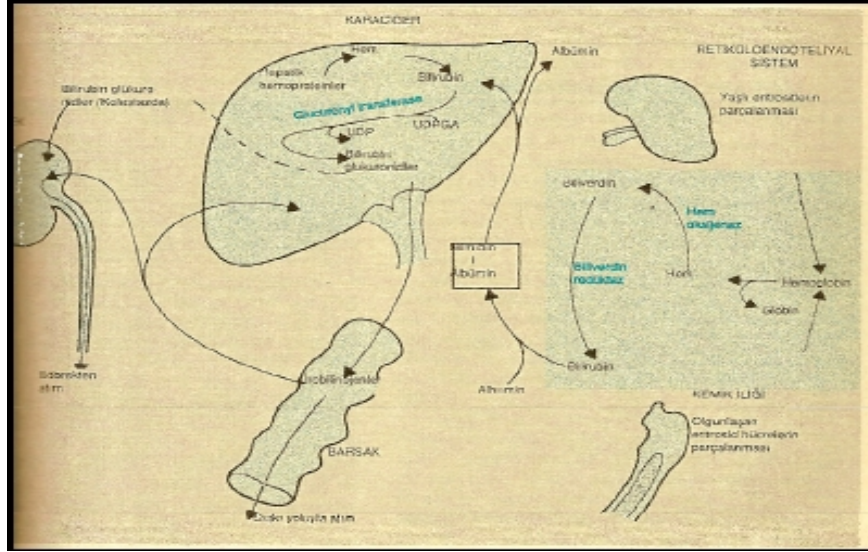


kemik iliğinde matür olmayan eritrositlerin yıkılmasından elde edilir. Kaynağı ne olursa olsun karaciğer dışında oluşan bilirubin büyük oranda albumine bağlanır ve karaciğere gelir. Normal bilirubin metabolizması on safhada incelenir. Bunun önemi, bu safhaların herhangi bir aşamasında defekt oluşması, sarılıkla birlikte olan hastalıklara yol açmasıdır [35].

#### **Bilirubin Metabolizmasının Safhaları:**

1. Retiküloendotelial hücreler ve karaciğerde Hem'in katabolizması ile konjuge olmamış bilirubin oluşumu,
2. Plazmada albumine bağlı bilirubinin serbest hale gelmesi,
3. Disse aralığında sinüzoidal membranlarda albuminden ayrılmasından sonra bilirubinin hepatik alımı,
4. Sitozolda depolanma, 'ligandin' ve 'Z proteinlerine' bağlanma,
5. Bilirubinin konjugasyonu (monoglukoronid ve diglukoronid oluşumu),
6. Kanaliküller içerisine konjuge bilirubinin sekresyonu,
7. Konjuge bilirubinin safra kanallarından geçişi,
8. Bağırsaklarda bilirubin geçişi ve yıkılması,
9. Konjuge olmamış bilirubin ve ürobilinojenin enterohepatik sirkülasyonu,
10. Ürobilinojen ve konjuge bilirubinin böbreklerden atılımı.

Bilirubin normalde karaciğer tarafından alınır ve suda eriyen konjuge bilirubin haline dönüştürülür. Safra yolu ile bağırsağa gelen konjuge bilirubin bağırsakda bulunan bakteriler tarafından dekonjuge edilir ve redüksiyona tabi tutularak ürobilinojene çevrilir. Ürobilinojen ve bir miktar değişmemiş bilirubin, gayta ile birlikte atılır. Az bir kısmı ise absorbe olup dolaşıma geçer ve karaciğere ulaşarak safra pigmentlerinin enterohepatik sirkülasyonunu oluşturur [35].



Şekil 3. Bilirubin metabolizmasının oluşum ve atılım yolu

## 2.4. TIKANMA SARILIĞI

**Sarılık:** Dokularda ve dolaşımdaki bilirubin miktarının fazlalığına sekonder deri ve skleralardaki renk değişimidir. Tıkanma sarılığı ise safra yollarının herhangi bir seviyesinde patolojik olarak gelişen tıkanıklığa bağlı safra sürkülasyonunun azalması veya durmasıyla ortaya çıkan tablodur [29,36]. Bir başka deyişle safra kanalikülünden, oddi sfinkterine kadar olan her hangi bir yerde safra akımının engellenmesi sonucu oluşan klinik tabloya tıkanma sarılığı denir [37].

Sarılığı olan hastalarda, deri ve skleralardaki sararmanın görülür hale gelmesi için bilirubin değerlerinin 2-3 mg/dl'nin üzerine çıkması gerekir. Hiperbilirubinemiye bağlı gelişen sarılık tablosunun şiddeti, bilirubinin düzeyi, intersellüler sıvıya geçiş hızı ve geçtiği dokularda bağlanması gibi durumlara bağlıdır [29,36,38].

Primer karaciğer hastalığına bağlı sarılıklarda, bilirubin seviyerleri artar ve idrarda bilirubin görülür.

Tıkanma nedenli hiperbilirubinemi yapan sarılıklar cerrahi sarılık, posthepatik sarılık, mekanik sarılık, obstrüktif sarılık olarak da bilinir.

Tıkanma sarılığı olanlarda, normal değerlerine göre alkalin fosfataz (ALP) seviyeleri bilirubindeki artış değerlerine oranla daha çok yükselir. Burada bilirubin 10mg/dl'yi geçmez. Safra taşına sekonder ana safra kanalını tıkayan tabloda bilirubin nadiren 15 mg/dl'yi geçer. Bunun üzerindeki değerler malign sebepleri düşündürür [29,36,38].

### **2.4.1. Tıkanma Sarılığı Nedenleri**

Tıkanma sarılığı; bazı konjenital ve akkiz patolojilere bağılı olarak ortaya çıkabilir[39].

#### **Konjenital Nedenler:**

1. Safra kanalı agenezisi, hipoplazisi veya stenozu
2. Koledok ve pankreas duktusları-duodenum bileşim anomalileri
3. Koledok kisti ve koledokosel

#### **Akkiz Nedenler:**

1. Safra taşları:
  - Koledok veya hepatik safra kanallarında
  - Safra kesesinde (Mirizzi sendromu)
2. Neoplazmlar:
  - Safra kanalları, pankreas, duodenum, ampulla, safra kesesi veya karaciğerin primer tümörleri
  - Safra kanallarına bası yapan veya direkt olarak invaze eden sekonder tümörler
3. Strüktürler:
  - Postoperatif (iyatrojenik)
  - Kronik pankreatit ile ilişkili
  - Posttravmatik
  - Ampuller stenoz ile ilişkili
  - Sklerozan kolanjite bağılı (primer veya sekonder)
  - Bilio-enterik anastomoz disfonksiyonu
  - İdiyopatik

#### **Diğer Nedenler:**

1. Parazitler
2. Arteriyel anevrizmalar
3. Duodenum divertikülleri

#### **2.4.2. Tıkanma Sarılığında Meydana Gelen Biyokimyasal Değişiklikler**

TS'da iki mekanik problem meydana gelir; safra bağırsağa aktarılamaz, enterohepatik dolaşım bozulur ve biliyer ağacın tıkanması sonucunda safra kanallarında basınç artışı ve safra reflüsü meydana gelir [40].

TS'da total ve direkt bilirubin, ALP, serum gama glutamil tansferaz (GGT) ve serum safra asit miktarları artar. Üriner ve fekal ürobilinojen ise azalır veya yok olur [41]. Safra yollarındaki küçük bir basınç artışı bile safranin dolaşıma regürjite olmasına neden olur [42]. Tıkanma sarılığında kolanjiyovenöz ve kolanjiyolenfatik reflüyle birlikte portal ven basıncında önemli artış meydana gelmektedir [43]. Ancak total hepatik kan perfüzyonu azalmaktadır [44]. Yüksek intrabilier basınç safra sentezinde azalmaya ve buna paralel olarak safra akımının safra tuzu bağımlı komponentinde düşmeye neden olur. Safra tuzları safraya sekrete edilemez ve buna karşılık konjuge sülfatların pasif difüzyonu olur ve aktif transport vasıtasıyla idrarla atılır [45].

Albumin, fibrinojen, protrombin, haptoglobulin, transferrin, seruloplazmin ve pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X dahil olmak üzere protein sentezi, safra kanalı bağlanmasından sonra bozulur. Albuminin ise serumdaki yarı ömrü uzun olduğundan dolayı sadece biliyer obstruksiyon uzun sürdüğünde ya da sekonder karaciğer değişiklikleri meydana geldiğinde miktarı azalır [46]. Hepatoselüler hastalık ya da sirozda görülen belirgin anormal serum aminoasit profillerine zıt olarak mekanik biliyer obstruksiyondaki aminoasit seviyelerinden farklı değildir. İskelet kası aminoasit alımı değişmez. Malign biliyer obstruksiyonda yapılan cerrahi sonrası mortalite ile glukoz intoleransı derecesi arası ilişkisi gösterilmiştir. Portal kan akımının artmasına rağmen, total kan akımı düşer [45]. Karaciğer kan akımındaki anormallik, biliyer obstruksiyonda görülen retikuloendotelyal fonksiyon değişikliklerinden kısmen sorumlu olabilir. Sıçanlarda, Kupffer hücrelerinin belirgin olarak sismesi sinuzoidal kan akımını engelleyebilir ve bu hayvan modellerinde görülen yama tarzı karaciğer nekrozlarına neden olabilir.

#### **2.4.3. Tıkanma Sarılığında Meydana Gelen Fizyopatolojik Değişiklikler**

**1. Karaciğer:** Protein, koagulasyon faktörlerinin, mikrozomal P-450, sentezinde azalma, Kupfer hücre fonksiyonlarında bozulma; IL-6, TNF, PAF, endotoksin miktarında artış. Portal venöz basınçta artma, kolanjiyovenöz, kolanjiyolenfatik reflü artışı, kolanjit insidansında artma, toplam hepatik kan akımında azalma.

**2. Gastrointestinal Sistem (GIS):** Lümende bulunan safra tuzlarında, salgısal IgA, vitamin A, D, K, E emiliminde azalma. Flora değişiklikleri, bakteriyel aşırı üreme, translokasyonda artma, portal venöz kanda bakteri ve endotoksin artışı.

**3. Kalp-Damar Sistemi:** Sistemik vazodilatasyona neden olur. Kan hacminde, myokardial kontraktilitede, Anjiotensin II, norepinefrin cevabında azalma.

**4. Böbrek:** Safra tuzlarının ve immün komplekslerin bazal memrana çökmesi sonucu oluşan akut tubüler nekroz, iskemiyeye olan duyarlılık artışı.

**5. Sistemik Dolaşım:** Azalmış koagülasyon faktörleri, salgısal IgA' da azalma, endotoksemi, hiperfibrinolizis, safra tuzu artışı.

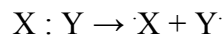
**6. Cilt:** Yara iyileşmesinde gecikme.

**7. İmmün Sistem:** Azalmış total T lenfosit, T süpresör sayısında azalma, RES fonksiyonlarında azalma.

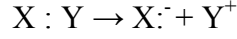
## 2.5. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Elektronlar atomlar içerisinde orbital olarak bilinen bölgelerde en fazla iki tane olacak şekilde ve birbirlerine zıt konumda bulunmaktadır. Demir (Fe), bakır (Cu), mangan(Mn), gibi geçiş metalleri yörüngelerinde birer elektron taşımalarına rağmen radikal karakter göstermezken bazı atom kombinasyonları (NO,NO<sub>2</sub>) bir orbitalinde tek elektron bulunduran dağılımları nedeni ile radikal özellik gösterirler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller elektron dizilişlerinin yanında termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilmelidir. Serbest radikaller üç yolla meydana gelir [48].

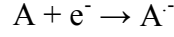
1. Hemolitik bağ ayrılması ve bir elektronun bir molekülden diğerine transfer edilmesi sonucu oluşan serbest radikallerdir. En yaygın görülen serbest radikal oluşumu hemolitik bağ ayrılmasıdır.



2. Bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atom veya atom gruplarının birinde kalır.



3. Bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi sonucu oluşan serbest radikaller.



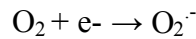
Biyolojik sistemlerdeki en büyük radikal kaynağı oksijendir. Çünkü oksijen atomu orbitallerinde iki eşleşmemiş elektrona sahiptir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlarken, radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girmesini sağlamaktadır. Oksijen atomu orbitallerindeki elektronların farklı dizilimi ile de süperoksit, peroksit ve singlet oksijen gibi radikallerin oluşumuna da neden olur. Ayrıca serbest oksijen radikali (SOR) oluşumunun anahtar maddeleri arasında oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metal iyonları ve hidroksil radikalleride yer almaktadır. Oksijenli (aerobik) solunum yapan canlılar dışarıdan aldıkları besin maddelerini oksijeni kullanarak enerjiye çevirirler. Dolayısıyla aerobik solunum yapan canlılar serbest radikallerin en fazla olduğu canlı grubudur. Bu yüzden aerobik solunum yapan canlılar serbest radikallerin etkilerine daha fazla maruz kalırlar [48].

### 2.5.1. Reaktif Oksijen Türleri

Normal şartlarda oksijen kararlı, kokusuz, tatsız, renksiz, sudaki çözünürlüğü sınırlı bir gazdır. İnsan hayatı için hem gerekli hem de toksik olan bir moleküldür. Oksijenin iki eşleşmemiş elektronlarının ayrı orbitallerde aynı yönde dönmesi sonucu oksijen bir radikaldir [49]. Moleküler oksijen elektron transferiyle suya kadar indirgenir. Bu yol 4 elektron gerektirir ve bu yolda reaktif ara moleküller oluşur ki bunlar süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi radikalleridir. Bunlar önemli oksidatif stres ajanları olup reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılır [50-51].

#### 2.5.1.1. Süperoksit Radikali ( $O_2\cdot$ )

Oksijen molekülünün içerdiği iki serbest elektrondan bir tanesini dışarıdan bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali ( $O_2\cdot$ ) oluşur.



Süperoksit radikali ( $O_2\cdot$ ) hemen hemen bütün aerobik hücrelerde bulunmaktadır. Süperoksit radikalının eozinofil, monosit, makrofaj ve nötrofil gibi fagositik hücreler tarafından üretilerek radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir [48].

Süperoksit radikali nadir olarak oksidatif hasara neden olurlar. Çünkü süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hızlı bir şekilde hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) çevrilir. Buna ilaveten asidik durumlarda  $H_2O_2$  ve peroksil ( $HO_2^{\cdot}$ ) radikallerini üreten spontan reaksiyona uğrar. Süperoksit radikallerinin asıl zararları hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmalarıdır [52].

İki süperoksit radikalinin bir araya gelmesi sonucu hidrojen peroksit oluşur.



Süperoksit radikali ve peroksil radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olurken diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu da hidrojen peroksit ve oksijen oluşur.

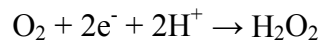
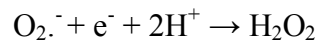


Süperoksit radikalinin nitrik oksit radikali ile birer eşleşmemiş elektronlarını kovalent bağ ile bağlamaları sonucu peroksinitrit meydana gelir [52].

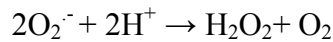


### 2.5.1.2.Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )

Asidik ortamda moleküler oksijenin ortamdan iki elektron alması veya süperoksit' in bir elektron alması sonucu hidrojen peroksit meydana gelir.

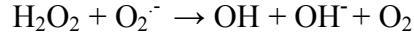


Biyolojik sistemlerdeki hidrojen peroksitin asıl kaynağı herhangi bir sistem tarafından üretilen süperoksit radikalinin dismutasyon reaksiyonudur. Ayrıca urat oksidaz, glukoz oksidaz, ve D-aminoasit oksidaz gibi enzimler iki elektronunu oksijene vererek  $H_2O_2$  oluştururlar.

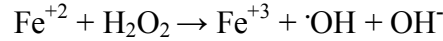
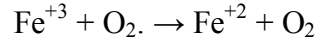


$H_2O_2$  kendi başına çok zayıf oksidan özelliği gösterir. Çünkü ortaklanmamış bir elektron içermemektedir.  $H_2O_2$  gerektiğinde hücreler tarafından selenyum içeren glutatyon

peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve belirli peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılabılır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> serbest bir radikal olmadığı halde, ROT içine girer ve serbest radikaller içerisinde önemli bir rol oynar. Çünkü Fe ve Cu gibi geçiş metalleri varlığında süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve en zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir [54].

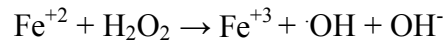


Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Haber- Weiss reaksiyonu katalizörlü veya katalizörsüz olarak meydana gelebilir. Ancak katalizör olmadığı zaman çok yavaş ilerler. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe<sup>+3</sup>) süperoksit tarafından ferro demir'e (Fe<sup>+2</sup>) indirgenir. Daha sonra bu ferro demir kullanılarak Fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksitten ·OH ve OH<sup>-</sup> üretilir [54,55]. Reaksiyonun mekanizması aşağıdaki şekildedir:

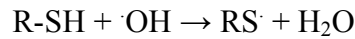


### 2.5.1.3. Hidroksil Radikali (·OH)

Hidroksil radikalleri, hidrojen peroksidin geçiş metalleri varlığında yani fenton reaksiyonu sonucu ve suyun yüksek enerji ile iyonlarına ayrılması ile oluşan son derece reaktif oksidan radikaldir. Hidroksil radikali özellikle biyolojik moleküller üzerine saldırır ve olduğu yerde büyük hasarlara neden olan oldukça hareketli bir oksidandır [57].



Hidroksil radikali birçok biyolojik molekülden hidrojen atomu koparır. Bunlardan birisi de tiollerdir.



Meydana gelen sülfür radikali oksijenle birleşerek tiyol peroksil (RSO<sub>2</sub>) ve sülfenil (RSO) gibi oksisülfür radikallerini meydana getirir. Bu radikaller de biyolojik moleküllerde hasar yapıcı etkiye sahiptir.



#### 2.5.1.4. Singlet Oksijen(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)

Singlet oksijen eşleşmemiş elektron içermediği için serbest radikal değildir. Bununla birlikte dönme yönlerinin farklılığından dolayı oksijenin yüksek reaktif formudur.

Moleküler oksijende paylaşılmamış iki dış elektron aynı yönde, aynı yörüngelerdedir. Singlet oksijende ise elektron dönme yönleri birbirine zıttır ve oluşturdukları delta veya sigma formuna göre aynı veya ayrı yörüngelerde bulunurlar.

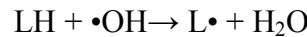
Aynı yörüngede ise delta singlet oksijen, ayrı yörüngelerde iseler sigma singlet oksijen formu oluşur. Sigma formu delta formuna göre daha enerjetik olup kolayca delta formuna dönüşebilir [58,59].

#### 2.5.2. Serbest Radikallerin Etkileri

##### 2.5.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

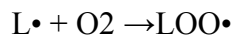
Lipidler serbest radikal etkilerine en duyarlı hücre bileşenleridir. Biyolojik sistemlerde poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) serbest radikallerle oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak isimlendirilir. Lipid peroksidasyonu organizmada oluşan kuvvetli bir oksidan radikalın zar yapısındaki PUFA zincirinin α-metilen gruplarından bir hidrojen atomunu uzaklaştırması ile başlar. Biyolojik sistemlerde birçok radikalın lipid peroksidasyonuna neden olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte lipid peroksidasyonunu başlatan asıl ajan •OH radikalidir [54,60].

Hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile karbon üzerinde eşleşmemiş bir elektron bulunduran bir lipid radikali meydana gelmiş olur.

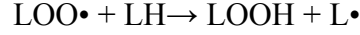


Yağ asidinde bir çift bağın varlığı çift bağın bitişiğindeki karbon atomundaki C-H bağını zayıflatır, böylece hidrojenin uzaklaşmasını kolaylaştırır. Bundan dolayı membran lipidlerinin PUFA yan zincirleri peroksidasyona daha duyarlıdır.

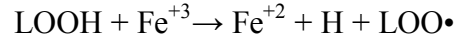
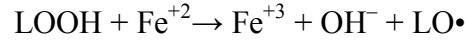
Eşleşmemiş elektron bulunduran karbon merkezli lipid radikali yapısındaki çift bağların yer değiştirmesi ve moleküler yeniden düzenlenme ile konjuge dienleri oluşturur. Daha sonra bu yapının oksijenle birleşmesiyle peroksil radikali oluşur.



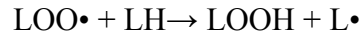
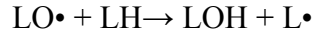
Bu radikal diğer yağ asitlerinden hidrojen atomlarını kopartabilir ve böylece bir zincir reaksiyonu başlatabilir. Peroksidasyon, eğer ortamda zincir reaksiyonunu sona erdirecek bir antioksidan (E vitamini gibi) bulunmazsa substratlar bitinceye kadar devam eder. Diğer yağ asitlerinden hidrojen alan peroksiller lipid hidroperoksitlerine dönüşür [54,60,61].



Lipid hidroperoksitleri fizyolojik sıcaklıklarda oldukça stabil moleküllerdir. Ancak geçiş metalleri ve metal kompleksleri varlığında lipid alkoksil ( $\text{LO}\cdot$ ) ve peroksil ( $\text{LOO}\cdot$ ) radikallerine dönüşürler [62].



Alkoksil ve peroksil radikalleri başka bir lipid substratından hidrojen çıkararak yeni zincir reaksiyonlarını uyarırlar [54,60].



Lipid hidroperoksitleri yıkıldığı zaman aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler metabolize edilmezlerse diffüze olarak hücrenin diğer bölümlerinde de hasara neden olurlar. Aldehidler; sitotoksik, hepatotoksik, mutajenik ve genotoksik özelliklere sahiptir [60,61,63].

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbütirik asilde (TBA) ölçülebilen malondialdehid (MDA) meydana gelir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece iyon transportu, enzim aktivitesi gibi membran özelliklerini bozar. MDA ölçümü lipid peroksit seviyelerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılır [49].

Biyolojik membranlardaki lipid peroksidasyonu iki şekilde meydana gelir. Araşidonik asit metabolizmasını sürdüren sikloksijenaz ve lipoksijenaz enzimlerinin etkisiyle oluşan tipine enzimatik lipid peroksidasyonu, diğer radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna ise non-enzimatik lipid peroksidasyonu adı verilir [49].

Lipid peroksidasyonu son derece zararlı bir zincir reaksiyonudur. Membran akışkanlığında kayıp, membran potansiyelinde azalma, hidrojen ve diğer iyonların permeabilitesinde artma ve sonuç olarak membranın rüptürü ile hücre ve organel içeriklerinin ortama boşalmasına neden olur. Bazı peroksid parçalanmalarının sitotoksik özellikleri de vardır [54].

### **2.3.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Serbest radikallerin proteinler üzerindeki hasarı lipitlerde oluşan hasardan daha azdır. Sülfür ve doymamış bağ içeren tirozin, triptofan, histidin, fenilalanin, sistein, metionin gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinlerde oluşan hasar sonucunda protein fragmentasyonu ve agregasyonu oluşabilir. Özellikle enzimlerin yapısında bulunan proteinlerin hasar görmesi sonucu hücresel fonksiyonlarda bozukluklar ve enzim aktivitelerinde sorunlar meydana gelebilir [63].

### **2.5.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asit ve DNA'ya Etkileri**

Serbest radikaller hücre çekirdeği ve DNA ile etkileşerek genotoksik ve mutajenik değişikliklere yol açarlar. Oksidatif hasar, DNA değişimi yapan mutajen faktörlerin muhtemelen en önemlisidir. Oksidan ajanlar, DNA' da deoksiriboz ve bazların oksitlenmesinden zincir kırılmasına kadar geniş bir yelpazede etki gösterebilir. •OH radikali oluşumu pürin ve pirimidinlerin modifikasyonuna veya DNA ipliklerinin kırılmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, membranlardan kolayca geçebildiğinden dolayı DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta ölümüne neden olabilir [64]. Serbest radikaller ayrıca DNA polimerazı da inhibe ederler [60,63].

### **2.5.2.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Enflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır [65].

## **2.6. TIKANMA SARILIĞI VE OKSİDATİF STRES**

Kolestaz sonrası hepatositlerde hücresel şişme, intraduktal basınç artısına bağlı karaciğerde iskemik hasar ve sonuç olarak SOR ortaya çıkar<sup>66</sup>. Bilirubinün bağırsağa

akmaması sonucu yağda eriyen vitaminlerin (Vitamin A, E, D, K) absorpsiyonu bozulur [67]. Antioksidan özelliği olan vitamin E ve A seviyesindeki azalma, SOR'ne bağlı olarak gelişen doku hasarını artırır [68,69].

TS'da antioksidan savunma sisteminin bozulması sonucunda glutatyon (GSH) aktivitesinde düşme olmaktadır. Üstelik sarılığın düzeyi ile ilişkili olarak lipid peroksidasyonu artarken antioksidanların düzeyinin azaldığı saptanmıştır [70].

## 2.7. ANTIOKSIDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin etkilerini ortadan kaldırmak için çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bu mekanizmalara 'antioksidan savunma mekanizmaları ya da antioksidanlar' adı verilir. Antioksidanlar; lipid peroksidasyonunu engeller ve okside olan substratlara göre daha az konsantrasyonlarda bile substratın oksidasyonunu geciktirirler ve inaktif duruma getirirler [71].

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler:

- 1. Scavenging (Temizleme) Etkisi:** Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.
- 2. Quencher (Baskılama) Etkisi:** Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.
- 3. Onarma Etkisi (Repair Etki):** Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba örnek olarak verilebilir [72].
- 4. Zincir Koparma Etkisi:** Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır [73].

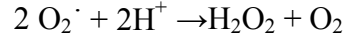
### 2.7.1. Enzimatik Antioksidanlar

#### 2.7.1.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)

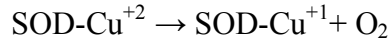
ROT'lerine karşı primer antioksidan enzim SOD'dır. Formları arasında aminoasit dizilimi, aktif metal bölgesi ve hücresel dağılım farkı vardır. Prokaryotlarda Fe ve Mn-SOD bulunurken, ökaryotlarda Mn, Cu, Zn ve ekstrasellüler SOD (EC-SOD) bulunur [74]. Mn-SOD homotetramer yapıdadır, her subünitesinde bir Mn iyonu bulunur, ve 88 kDa ağırlığındadır. Hücresel Mn-SOD içeriği kalp, beyin, karaciğer, böbrek gibi yüksek

metabolik aktivitesi olan dokularda daha fazladır. CuZn-SOD 32 kDa ağırlığında olup memelilerde en çok karaciğer, böbrek, eritrosit ve santral sinir sisteminde bulunur. İki protein subünitesi içerir her subünitede Cu ve Zn atomları bulunur. EC-SOD ise en çok vaskülatür, akciğer, uterus ve tiroid bezlerinde bulunur [75-76].

SOD, süperoksit molekülünün hidrojen peroksit ve moleküler oksijene tepkimesini katalizler [49,51,77].



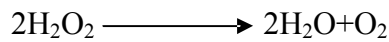
Tepkimede süperoksit anyonu  $Cu^{+2}$  ve bir arjinin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır. Bu şekilde süperoksitten bir elektron  $Cu^{+2}$ 'a transfer olurken  $Cu^{+1}$  ve moleküler oksijen oluşur. İkinci süperoksit anyonu  $Cu^{+1}$ 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki elektron alarak hidrojen peroksiti oluşturur [22,41].



### 2.7.1.2. Katalaz (CAT)

Molekül ağırlığı yaklaşık 248,000 Dalton olan CAT, çoğu hücre tipinde farklı konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir. Her alt birim ayrıca bir molekül NADPH içerir. Bu molekül enzimin kararlılığında rol oynamaktadır. Enzim sitokrom sistemi içeren tüm oksijenli solunum yapan hücrelerde mevcuttur. CAT esas olarak peroksizomlarda olmak üzere endoplazmik retikulum ve sitozolde yoğunudur. Aktivitesi; karaciğer, böbrek, miyokard, çizgili kaslar ve eritrositlerde yüksektir. Bu enzimin en önemli görevi hidrojen peroksiti, moleküler oksijen ve suya katalizlemektir. Peroksidaz aktivitesine sahip oluşuna ek olarak; bu enzim bir molekül  $H_2O_2$ 'i elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir [49].

Katalaz



CAT'ın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ve metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine etki etmez [78].

### **2.7.1.3. Glutatyon-S-Transferaz (GST)**

Glutatyon S-transferaz (GST)'ler, elektrofilik ve hidrofilik bileşiklerin GSH ile etkileşimlerini sağlayarak, hücrel makromolekülleri reaktif elektrofillere karşı koruyan Faz-II detoksifikasyon enzim ailesi üyesidir. Molekül ağırlıkları 20.000-25.000 daltondur ve her bir alt birim 200-240 aminoasitten oluşur. İlk kez sıçan karaciğerinde Boyland ve ark tarafından tanımlanmıştır [79].

GST'ler kataliz reaksiyonlarında, elektrofilik substratlar üzerine GSH tripeptidin nükleofilik atağını kataliz ederler. Bunun yanında oksidasyonla oluşan ürünlerin ya da dışarıdan alınan yabancı toksik maddelerin, vücutta bulunan diğer makromoleküller ile birleşmesini önleyip, hücre komponentlerine zarar vermeden atılmasını sağlarlar. Bu yüzden GST'ler, çok önemli koruyuculuk görevi gören enzim gruplarından biridir [80].

GST indirgeme özelliği, membran bileşenlerini lipit peroksidasyonundan korur. Ayrıca lipit peroksidasyonunun aldehit yapıda ürünleri olan 4-hidroksi alkenaller, GSH ile konjuge olurlar. Mikrozomal fraksiyonda bulunan GST'ler de peroksidaz aktivitesiyle lipit peroksitlere karşı koruma sağlar. Doğal koruyucu sistemlerden biri olarak da kabul edilen GST'ler herbisid, pestisid, antikanser ilaçlar, kimyasal kanserojenler ve çevresel kirlilikler gibi elektrofilik ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda da önemli bir role sahiptirler. GST, E.coli'den memelilere kadar birçok organizmada bulunmakta olup insan, sıçan, fare, sığır, gibi hayvanların karaciğer, eritrosit, akciğer, plasenta ve barsak mukozasından izole edilerek çalışılmıştır [80].

GST'lerin katalizlediği temel reaksiyonlar oksiran halkasının nükleofilik açılımı, nükleofilik yer değiştirme, polarize çift bağlara Michael katımı reaksiyonları yer almaktadır [82].

## **2.7.2. Nonenzimatik Antioksidanlar**

### **2.7.2.1. Glutatyon (GSH)**

GSH; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan düşük molekül ağırlıklı fakat fonksiyonu büyük bir tripeptiddir. Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalarda hücre sitozolünde bulunan GSH, aynı zamanda en bol bulunan intrasellüler tiyoldür.

Hücredeki GSH üç büyük uygulamada kullanılır:

1. Bir antioksidan olarak direk serbest radikal temizleyicisi olarak,

2. Detoksifikasyon sırasında GST'ler için kofaktör olarak,

3. Glutamini GSH'dan diğer aminoasitlere transfer eden gamaglutamil transpeptidazlar (GGT) için substrat olarak kullanılır.

GSH, hücrenin okside-redüksiyon dengesinde önemli bir rol oynar. Hücreden toksik metabolitleri uzaklaştırır ve indirgenmiş formu sayesinde hücrelerdeki sülfhidril grubunun devamlılığını sağlar [83].

Plazma, kan hücreleri, beyin, akciğer, böbrekler gibi birçok doku ve organda bulunur fakat temel kaynağı karaciğerdir. Karaciğer sitozolündeki GSH hızlı bir döngüye sahiptir ve yarı ömrü 2-4 saattir, mitokondride ise daha uzun kalır yaklaşık 30 saatlik bir yarı ömre sahiptir.

Karaciğer ksenobiyotiklerin detoksifiye edildiği en önemli organdır ve GSH'ın sağlıklı karaciğer hücrelerinde en yüksek hücre içi konsantrasyonu yaklaşık olarak 20 milimolardır. Karaciğerin GSH içeriği böbrek ve testislerden yaklaşık iki kat, akciğerden üç kat daha fazladır [84].

## **2.8. ANDIZ PEKMEZİ**

Andız (*Juniperus Communis*), Cupressaceae familyasının *Juniperus Drupacea* Lind türüne ait çok yıllık bir bitkidir. Bitkinin, olgunlaşmasından önce yeşil, olgunlaştıktan sonra pusu görünümlü, kahverengi veya mavimsi siyah 2-2.5 cm boyunda, 1.5-2.5 cm çapında kozalakları vardır [85]. Andız ağacının iki yılda bir olgunlaşan kozalaklarından pekmez yapılmaktadır [86].

Pekmez “Gıda Maddeleri Tüzüğü”nün, 406. maddesinde ‘üzüm ve buna benzer şekerli meyvelerin ve usarelerinin mahalli usul ve adaletlere göre kaynatılarak koyulaştırılması ile elde edilen koyu renkli ve koyu kıvamdaki madde’ olarak tanımlanmaktadır [87].

Pekmez fruktoz ve glukoz gibi sekerlerin yanında, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum olmak üzere çeşitli mineral madde ve organik asit içeriğine sahip olması nedeniyle beslenme açısından son derece faydalı bir üründür. İçerdiği şekerlerin büyük bir bölümü monosakkaritlerden oluştuğu için kolaylıkla sindirilebilmektedir. Pekmezin çok iyi kaynak olduğu besin öğelerinden biri de krom'dur [87].

Andız pekmezi bronşit, öksürük, sarılık, kaşıntı, egzama, mide bulantısı, akciğere, karaciğere faydalı bir pekmezdir ve bütün pekmez cinslerinde olduğu gibi kan yapıcıdır ve enerji verir [88]. Ayrıca yüksek miktarda fenolik madde içeren ve serbest radikal temizleme aktivitesi yüksek bir besindir. Andız pekmezinin fenolik madde içeriğinin belirlenmeye çalışıldığı bir araştırmada toplam fenolik madde içeriği 1113 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında katesol, kateşin, epikateşin, quersetin, rutin, o-kumarik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, ferulik asit, klorogenik asit ve gallik asit olmak üzere 11 farklı fenolik bileşik belirlenmiştir. Belirlenen bu fenolik bileşikler yanında tanımlanamayan diğer bileşikler de göz önüne alındığında andız pekmezinin çok zengin bir fenolik madde kaynağı olduğu görülmektedir [89].

## 2.9. GOJİ BERRY

Goji berry (Wolfberry, Lycium barbarum) boyu 1-3 metre arasında değişebilen, yaprak döken çok yıllık odunsu bir bitkidir. 1-2 cm uzunluğunda, parlak turuncu-kırmızı elips meyveleri vardır [90, 91, 92].

Goji berry, günlük harcamanın yüksek bir kısmını karşılayacak oranda makrobesinler içerir. İçeriğinde %68 Karbonhidrat, %12 protein, yüzde %10 lipid ve %10 lif bulunmaktadır. Ayrıca vitaminler ve minerallerce zengin bir protein deposudur. 19 ayrı aminoasit, 11 temel mineral ve 21 iz mineral (Bunlardan en önemlisi çinko, demir, bakır, kalsiyum, germanyum, selenyum, fosfor), betakaroten, vitamin B kompleksi, E vitamini, C vitamini, Zeaksatin, karotenoidler, Beta-sitosterol, Cyperone, Solavetivone, Physalin, Betaine ve çok sayıda fenolik asitler ve flavonoidler içerir [93-96].

Geleneksel Çin tıbbında karaciğer, böbrek ve göz tedavisinde kullanılan Goji berry, besin değeri ve içeriği ile son birkaç yıldır çok popüler hale gelmiştir. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda goji berry kullanan hastaların nörolojik / psikolojik özellikleri, eklem / kas fonksiyonları, uyku kalitesi, yetenek faaliyetleri, gastrointestinal sistem sorunları, yorgunluk, baş ağrısı, depresyon, diyabet, glukom, konsantrasyon bozukluğu, hafıza kaybı ve nefes darlığı şikayetlerinde azalma gözlenmiştir [97-100].

Son yıllarda yapılan bu çalışmalar, Goji berry'nin antioksidan etkisi dışında yorgunluk giderici, anti-aging, anti-miyelosupresyon, pro-apoptotik, anti-tümör, nöroprotektif etki, immünomodülasyon, kan şekeri ve serum lipidlerini düşürücü etkileye de sahip olduğunu göstermektedir [91,92, 101,102,].



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 1,1,3,3 tetrametoksipropan		Sigma
- Bakır sülfat	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Sigma
- 2-[2-Tiyobarbitürik asit]	TBA	Merck
- Etilendiamin tetraasetik asit	$\text{Na}_2\text{EDTA}$	Sigma
- Disodyum hidrojen fosfat	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	Merck
- Sodyum dihidrojen monofosfat	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	
- Dipotasyum hidrojen fosfat	$\text{K}_2\text{HPO}_4$	Merck
- Potasyum dihidrojen fosfat	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	Merck
- Folin-Ciocalteu	Fenol ayıracı	Sigma
- Glutasyon	GSH	Sigma
- Hidrojen peroksit	$\text{H}_2\text{O}_2$	Merck
- Lauril sülfat	SDS	Sigma
- n-Butanol	Merck	
- Piridin		Merck
- Sodyum hidroksit	$\text{NaOH}$	Merck
- Sodyum karbonat	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	Merck
- Sodyum klorür	$\text{NaCl}$	Merck
- Sodyum potasyum tartarat	Na-K tartarat	Sigma
- Tris baz		Sigma
- Tris hidroklorit	Tris-HCl	Sigma
- $\beta$ -Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat	$\beta$ -NADPH	Sigma
- Hidroklorik asit	$\text{HCl}$	
- Formaldehit	$\text{HCHO}$	
- Etanol	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	
- Asetik Asit	$\text{CH}_3\text{COOH}$	
- Ksantin		
- CAPS		
- Ksantin oksidaz		
- Iodonitrotetrazolium klorür	INT	Sigma

- $\beta$ -merkapttoetanol	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH	
- Glasiyel metafosforik asit		
- Sodyum sitrat	Na <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	
- 5-5'-Ditiyo-bis (2-Nitrobenzoik Asit)	DTNB	Sigma
- CNDB		

### 3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- Derin Dondurucu
- pH metre
- Hassas Terazî
- UV Spektrofotometre
- ChemWell Biokimya / EIA Otoanalizörü
- Buz Makinesi
- Distile su cihazı
- Manyetik Karıştırıcı
- Cam Kalemi
- Enjektör
- Fotoğraf makinesi
- Hayvan Kafesi
- Homojenizatör düzeneği
- Kronometre
- Lam
- Lamel
- Mezür (25ml,50 ml,100 ml,250 ml,500 ml)
- Mikroskop
- Operasyon Takımı
- Otomatik pipet, pastör pipeti
- Soğutmalı santrifüj
- Su Banyosu
- Vorteks

### 3.1.3. Deney Hayvanları

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından, KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmalar standart deneysel hayvan çalışmalarına uygun olarak yapıldı. Bu çalışmanın finansman desteği KSÜ bireysel araştırma fonundan sağlandı. Çalışmamızda, KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edilen Wistar-Albino cinsi, sağlıklı, 225±20 gram ağırlığında, 32 adet, 4-4.5 aylık sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 21±1° C oda sıcaklığında 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyodunda tutularak standart rat yemi ve su verilerek beslendi. Bir hafta adaptasyon süresi beklendikten sonra başlangıç ağırlıkları kaydedilmiştir ve deneye başlanmıştır. Hayvanlar çalışma başında ve sonunda ağırlıkları, fiziksel özellikleri ve hareketleri not edildi.

## 3.2. Metod

### 3.2.1. Deney Grupları

Toplam 32 adet sıçan, her grupta 8 hayvan olacak şekilde rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı.

**Grup 1 (Sham Grubu):** Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup batın kapatıldı ve takiben hayvanlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

**Grup 2 (Kontrol Grubu):** Laparotomi sonrası ana safra kanalı ortaya konup 4/0 ipek ile bağlanan hayvanlara 10 gün süre ile standart yem ve su verildi.

**Grup 3 (Andız Pekmezi):** Laparotomi öncesi hayvanlara gavaj yöntemiyle 5 kez 1 ml/kg/gün dozunda andız pekmezi verildi. Laparotomi sonrasında ana safra kanalı ortaya konup 4/0 ipek ile bağlanan hayvanlara 10 gün süre ile içme sularına Andız pekmezi eklendi.

**Grup 4 (Goji Berry):** Laparotomi öncesi hayvanlara gavaj yöntemiyle 5 kez 200 mg/kg/gün dozunda Goji berry ekstratı (NU-DA, İstanbul, Türkiye) verildi. Laparotomi sonrasında ana safra kanalı ortaya konup 4/0 ipek ile bağlanan hayvanlara 10 gün süre ile içme sularına goji berry eklendi.

### 3.2.2. Koledok Ligasyon Yöntemi

Tüm hayvanlara ketamin (Ketalar®, Pfizer, ABD) 50 mg/kg/i.p ile genel anestezi sağlandıktan sonra povidon iyot (İsosal®, %10 povidon-iyot, 1 litre, Merkez Laboratuvarı, Türkiye) ile saha temizliği yapıldı. Median laparotomi ile batına girildi. Sham grubunda ana safra kanalı bulundu ve bırakıldı. Kontrol ve deney grubu hayvanlarda ana safra kanalı bulundu, dissektör ile ana safra kanalı dönüldü ve 4/0 ipek ile bağlandı. Takiben katlar anatomisine uygun olarak 5/0 ipek ile kapatıldı. Sütür hattı povidon iyot ile temizlendi.

Hayvanlar anesteziden çıkmak üzere sıcak ortama alındı. Operasyon sonrası 6'ncı saatte oral beslenmeye başlandı. Cerrahi işlem sonrası deney grubundaki hayvanların içme sularına 10 gün boyunca Andız pekmezi (grup 3) Goji berry (grup 4) eklendi.

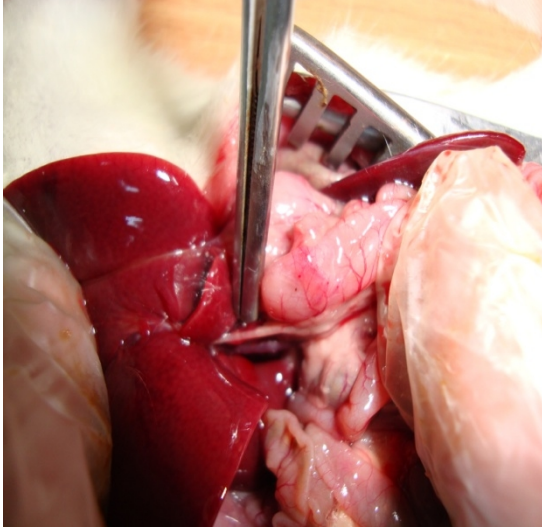
Çalışma sonunda hayvanlara ketamin 50mg/kg/i.p ile anestezi sağlanarak karın orta hattın tekrar açıldı ve intrakardiyak olarak alınan kan jelli tüpe konularak sıçanlar sakrifiye edildi. Sıçanların karaciğerleri tümüyle çıkarılarak tartıldı. Çıkarılan karaciğer dokusu 2 parçaya ayrılarak histopatolojik incelemeler ve biyokimyasal incelemeler için uygun koşullarda saklandı. Histopatolojik değerlendirme KSÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, biyokimyasal değerlendirmeler ise KSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı.



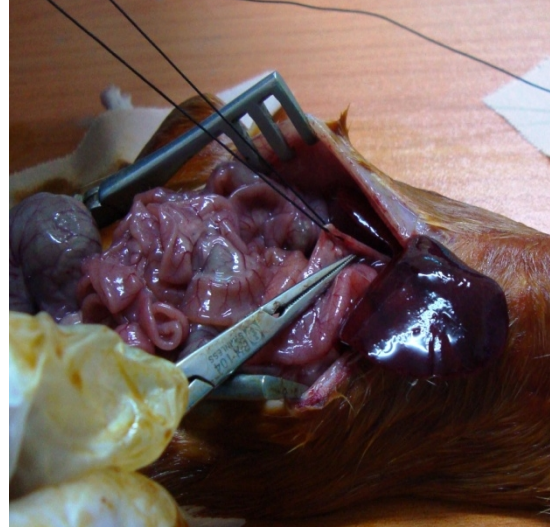
Şekil 3.1. Gavaj Yöntemi



Şekil 3.2. Anestezi uygulaması



**Şekil 3.3.** Koledok eksplorasyonu



**Şekil 3.4.** Koledok ligasyonu

### **3.3. Biyokimyasal Analizler**

#### **3.3.1. Serumda Total Bilirubin, AST, ALT ve ALP Düzeylerinin İncelenmesi**

Alınan kan örnekleri 6500 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumda; Total bilirubin, AST, ALT, ALP Düzeyleri Chemwell Biyokimya ve EIA Otoanalizör cihazı ile fotometrik, enzimatik ve kinetik yöntemlerle tayin edildi.

#### **3.3.2. Karaciğer Dokusunda Antioksidan Sistemler ve MDA Düzeylerinin İncelenmesi**

##### **3.3.2.1. Homojenat Hazırlama**

Karaciğer dokuları çıkarılır çıkarılmaz buza konuldu. Kurutma kağıdı ile kurutuldu, tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Dokuların homojenize işlemine geçmeden önce dokulara 1 gr 9 hacim (hacim/ağırlık) %1,15 M KCl çözünme sağlamak amacıyla eklendi. Dokular 16.000 devir/dakika hızda 3 dk boyunca homojenize edildi. Enzim aktive kaybını önlemek amacıyla örnekler buz dolu küvete yerleştirildi. Daha sonra homojenatlar +4 °C'de 14000xrpm'de 30 dakika santrifüj edildi ve üstteki süpernatant'da enzim aktiviteleri, GSH, MDA ve protein düzeyleri saptandı.

##### **3.3.2.2. Protein Düzeyinin Tayini**

Bu metot proteinlerin içerdiği trozin ve triptofan rezidülerinin fosfotungustik – fosfomolibdik asit ile verdiği renk reaksiyonunun spektrofotometrik yöntemle 750 nm'deki absorban ölçümüne dayanır [103].

## Ayrıçlar

### 1. A çöztisi:

%2 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>                      2 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
0,1 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlanır.

### 2. B Çöztisi: B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub> çöztülerinden oluşur.

#### a) B1 Çöztisi:

% 1 CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O            1g 1 CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O  
Saf ile 100 ml'ye tamamlanır.

#### b) B2 Çöztisi:

%2 Na-K tartarat            2g Na-K  
Saf ile 100 ml'ye tamamlanır.

### 3. C Çöztisi(Günlük hazırlanır)

50 ml A + 1 ml B (0,5 ml B<sub>1</sub> + 0,5 ml B<sub>2</sub>) karıştırılır.

### 4. D Çöztisi (Günlük hazırlanır)

Folin Cioacalteu 1: 1,5 (v/v) oranında saf su ile sulandırılır.

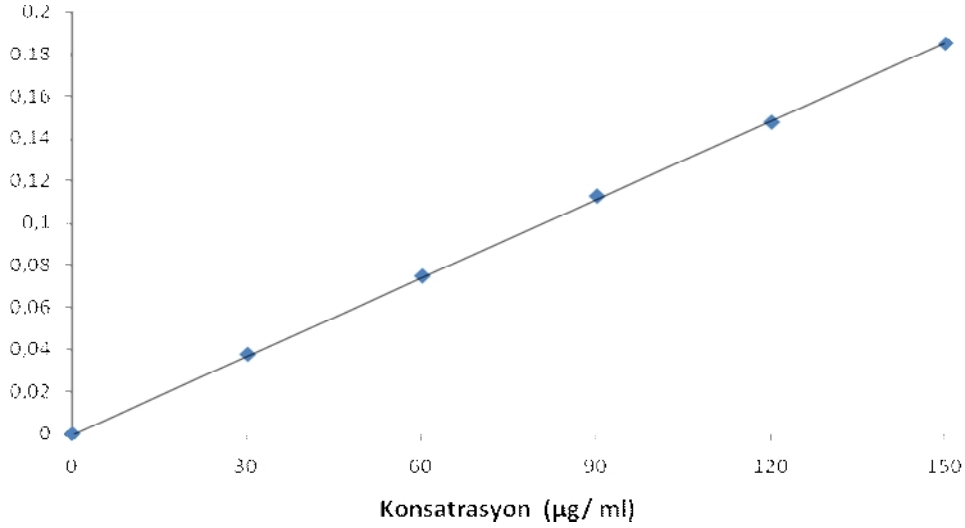
## Standart Eğrinin çizimi

Stok standart için 0,3 g/dl bovin albumin hazırlanır. Hazırlanan stok standarttan 5 ml alınıp 100 ml 'ye serum fizyolojik ile tamamlandığında 150 µg/ml konsantrasyon elde edilir. Bundan seri sulandırma ile 150, 120, 90, 60, 30 µg/ml' lik konsantrasyonlar elde edilerek 750 nm'de verdikleri absorbanlar kaydedilir. Bu verilere göre konsantrasyon-absorban eğrisi çizilir ve her numune ölçümünde standart eğri tekrarlanır (Çizelge 3.1.).

### Çizelge 3.1. Protein standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Tüp no	Kör	1	2	3	4	5
Konsantrasyon (µg/ml)	0	30	60	90	120	150
Standart bovin albumin (ml)	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Serum fizyolojik (ml)	0.3	-	-	-	-	-
C Çöztisi (ml)	3	3	3	3	3	3
15 dakika oda ısısında bekletilir						
D Çöztisi (ml)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Oda ısısında 30 dakika bekletilir ve 750 nm’de köre karşı okunur.



Şekil 3.5. Protein standart eğrisi grafiği

### Yöntem

Karaciğer dokularından hazırlanan süpernatantta protein tayinini yapmak için, süpernatant 1:50 oranında serum fizyolojik ile sulandırılır ve protein tayini yapılır (Çizelge 3.2.).

Çizelge 3.2. Doku örneğinde protein tayini için tüplerin hazırlanışı

	Kör (ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Serum fizyolojik	0.3	-	-
Standart	-	0.3	-
Süpernatant	-	-	0.3
C Çözeltisi	3	3	3
15 dakika oda ısısında bekletilir			
D Çözeltisi	0.3	0.3	0.3

Oda ısısında 30 dakika bekletilir ve 750 nm’de köre karşı okunur.

### Hesaplama

Doku örneğinin absorbansı standartın absorbansı ile karşılaştırılarak veya doğrudan standart eğrisinden değerlendirilir ve dilüsyon katsayısı ile çarpılarak sonuç verilir.

### 3.3.2.3. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Tayini

Aerobik şartlarda pH 3.40'de tiyobarbitürük asit (TBA) ile örneğin 90-95 C°de inkübasyonu sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın TBA ile pembe renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan bu renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 532 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilir. [104].

#### Ayırıklar

##### 1. %8.1'lik SDS

Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)                      8.1 g  
Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

##### 2. %20'lik Asetik Asit (HAc)

Asetik asit    20 ml  
Saf ile 100 ml'ye tamamlanır. (NaOH ile pH: 3.5 ayarlanır)

##### 3. %0.6'lık TBA

Tiyobarbitürük asit (TBA)                              0.6 g  
Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

##### 4. n-Butanol/Piridin (nBu/Pri) Çözeltisi (14/1)

n-Butanol    14 ml  
Piridin    1ml

##### 5. Stok Standart

1.1.3.3 tetramethoksiopropan (yoğunluk= 0.99 g/ml)

#### Standart Eğri Çizimi

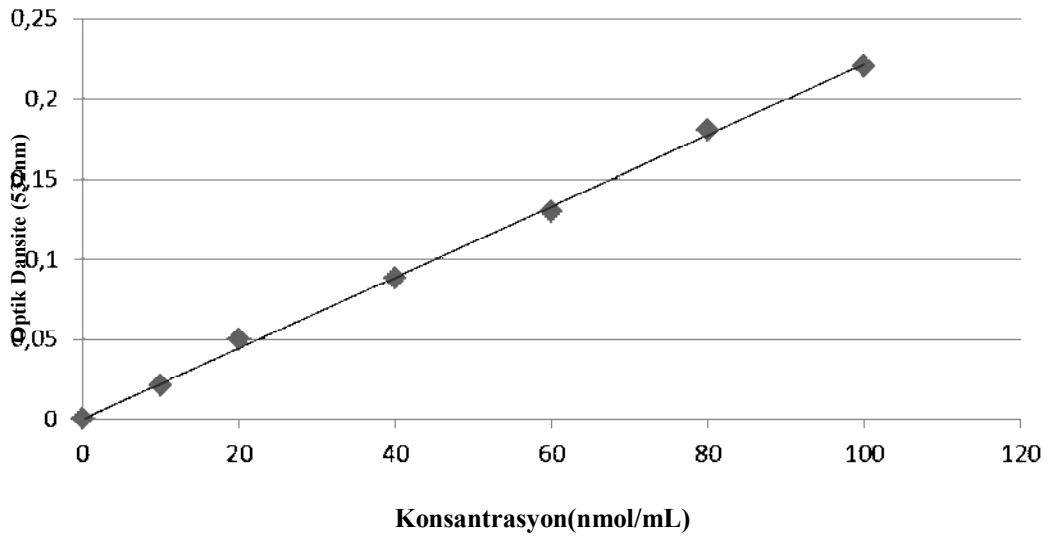
Standart eğri çizimi yapılırken stok standarttan 6,6 µl alınıp 100 ml'ye saf su ile tamamlanarak günlük standart hazırlanır. Daha sonra 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 nmol/ml konsantrasyonunda çalışma standartları hazırlanır. Ayırıklar tüplere aşağıda belirtildiği şekilde ilave edilirler.



**Çizelge 3.3.** MDA standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Tüp No.	0	1	2	3	4	5	6
Konsantrasyon(nmol/ml)	0	100	80	60	40	20	10
Standart (ml)	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
%8.1 SDS (ml)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
%20 HAc (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
%0.8 TBA (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Saf su (ml)	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Vortekslenir, 95 °C'de 30 dakika inkübe edilir, soğutulur							
Saf su (ml)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
n-Bu/Pri (ml)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

Tüpler nBu/Pri ilavesinden sonra vortekslenir. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir, üstteki organik kısım (üst faz) alınarak 532 nm'de absorbands fotometrik olarak okunur ve standart eğri grafiği çizilir.



**Şekil 3.6.** MDA standart eğrisi grafiği

## Yöntem

Örnek çalışması için yukarıdaki tabloda verildiği gibi tüpler belirli hacimde hazırlanır, süpenatant alınır ve MDA tayini yapılır (Çizelge 3.4.).

**Çizelge 3.4.** Dokuda MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı

	<b>Kör (ml)</b>	<b>Std (ml)</b>	<b>Örnek (ml)</b>
Standart (60 nmol/ml)	-	0.1 ml	-
Süpernatant	-	-	0.1 ml
SDS	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml
Asetik Asit	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
TBA	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
Saf su	0.8 ml	0.7 ml	0.7 ml
Vortekslenir, 95 °C'de 30 dk inkübe edilir, soğutulur			
Saf su	1 ml	1 ml	1 ml
n-Bu/Pi	5 ml	5 ml	5 ml

Çözeltiler vortekslenir. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir, üstteki organik kısım alınarak 532 nm'de absorban okunur. Sonuç standart eğrisinden veya günlük standarttan değerlendirilir.

#### **Hesaplama:**

nmol/ml olarak ölçülen MDA düzeyi hem nmol/mg protein hem de nmol/g doku birimlerinden verilmiştir.

$$\text{MDA Düzeyi (nmol/mg protein)} = \frac{\text{MDA değeri (nmol/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

$$\text{MDA Düzeyi (nmol/gr doku)} = \frac{\text{MDA değeri (nmol/ml)} \times \text{süpernatant (hacim/ağırlık)}}{\text{doku ağırlığı (gr)}}$$

#### **3.3.2.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini**

SOD, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, 2-[4-iyodofenil]-3-[4-nitrofenol]-5-feniltetrazolium klorid (piyodonitrotetra zolium viyolet: INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin

(OD) okunması esasına dayanmaktadır. Örnekte bulunan SOD, süperoksit radikallerini ortamdaki uzaklaştırarak 2 numaralı formazan reaksiyonunu inhibe eder. Sonuçta oluşan kırmızı rengin OD'si SOD yokluğunda oluşan renge göre azalır, buaradaki farkın belirlenmesiyle de SOD aktivitesi ölçülür. [105].

### **Ayrıraçlar**

#### **1. CAPS Tamponu(3-sikloheksilamino)-1-propan sülfonik asit) (pH:10.2)**

50.00 mM CAPS	1.1065 gr
0.94 mM EDTA	0,035 gr
Doymuş NaOH	11.1 µl
Saf su ile 100 ml 'ye tamamlanır.	

#### **2. Substrat Karışımı**

0.05 mM Ksantin	0,00076 gr
INT	0,001264 gr
CAPS tamponuyla 100 ml'ye tamamlanır.	

#### **3. 80 Ü/L Ksantin oksidaz**

50 Ü Ksantin oksidaz	3.04 µl
Saf su ile 1 ml'ye tamamlanır.	

#### **4. 0.01 M Fosfat tamponu pH 7.0**

Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,0553 g
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,073 g
Saf su ile 100 ml 'ye tamamlanır.	

#### **5. Standart (S6): 5.6 Ü/ml SOD içeren Ransod kitinin standardıdır.**

### **Standart Eğri Çizimi**

Liyofilize (hızlı dondurulmuş, mikroorganizma içermeyen, steril) olarak hazırlanmış SOD standardı 10 ml bidistile su ile sulandırılır. Standart eğri çiziminde kullanılacak olan diğer SOD derişimleri fosfat tamponuyla Çizelge 3.5'deki gibi hazırlanır. 2-8 °C 'de saklandığında 2 hafta süreyle dayanıklıdır.

**Çizelge 3.5.** SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Kullanılacak Standartlar	Standart Solüsyonun Hacmi	M Fosfat Tamponunun Hacmi	SOD derişimi (Ü/ml)
S5	6 ml S6	5 ml	2.8
S4	5 ml S5	5 ml	1.4
S3	5 ml S4	5 ml	0.7
S2	3 ml S3	5 ml	0.23

S1: Kör (fosfat tamponu)

**Yöntem**

SOD aktivite tayini için, karaciğer meme dokularından hazırlanan süpernatant %30 ile %60 arasında % inhibisyon aralığı olacak şekilde 0.01 M fosfat tamponu 1:65 oranında sulandırılır ve aktivite tayini yapılır (Çizelge 3.6.).

**Çizelge 3.6.** SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı

	Kör (µl)	Standart(µl)
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karıştırılır.		
Ksantin oksidaz	125	125

Tekrar karıştırıldıktan 30 saniye sonra çalışma körünün ve standartın 37 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbanları (A1) okunur. Aynı anda kronometre çalıştırılarak 3 dakika sonra son absorbanları (A2) tekrar okunur.

**Hesaplama**

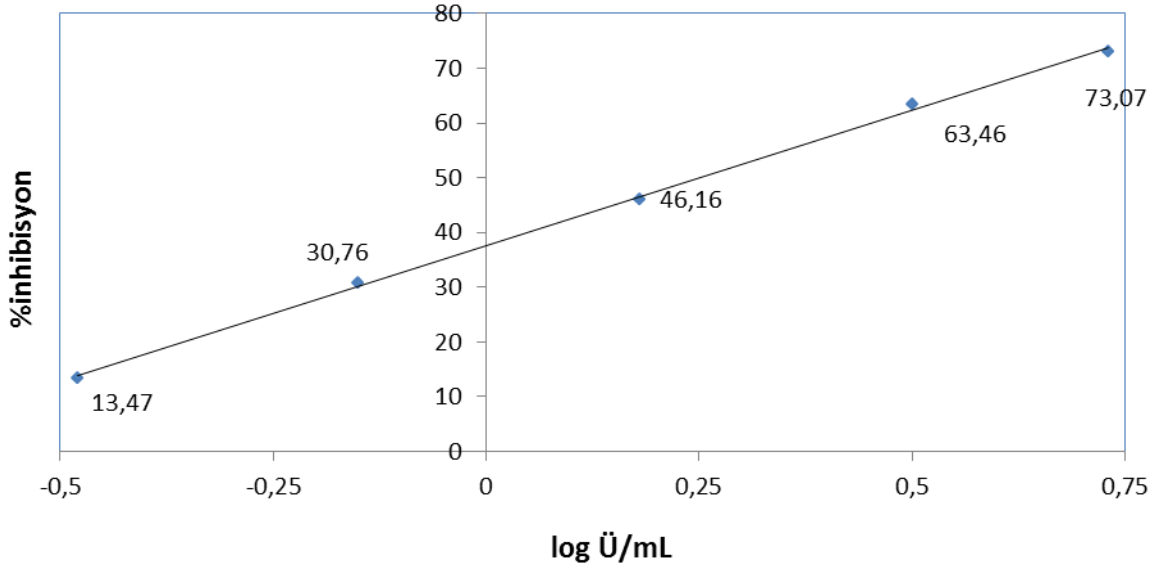
Çalışma körü SOD içermediği için inhibisyona uğramamış reaksiyon olarak kabul edilir ve değeri %100 olarak alınır. Tüm standartlar için % inhibisyon değeri bunlara ait çalışma körüyle oranlanarak hesaplama yapılır.

$$\Delta A/\text{dak. standart} = A_2 - A_1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon standart} = 100 - \frac{\Delta A/\text{dak. standart} \times 100}{\Delta A \text{ çalışma körü}}$$

$$\Delta A \text{ çalışma körü}$$

Hesaplama yapıldıktan sonra x yatay eksenine SOD derişimlerinin (Ü/ml) logaritmik dönüşüm değerleri, Y (dikey) eksenine standartlara ait % inhibisyon değeri yazılarak standart eğri elde edilir.



Şekil 3.7. SOD standart eğrisi grafiği

### Örnek Çalışması

Çizelge 3.7. Dokuda SOD aktivite tayini için kuvars tüplerin hazırlanışı

	Kör (µl)	Standart(µl)
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karıştırılır.		
Ksantin oksidaz	125	125

Tüpler tekrar karıştırıldıktan 30 saniye sonra 37°C'de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbans(A1) okunur. 3 dakika sonra absorbans (A2) tekrar okunur.

### Hesaplama:

$$\Delta A/\text{dak. standart} = A_2 - A_1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon standart} = 100 - \frac{\Delta A/\text{dak standart} \times 100}{\Delta A/\text{dak standart}}$$

## A çalışma körü

Örneğe ait hesaplanan yüzde inhibisyon değerine karşılık gelen SOD değeri standart eğri kullanarak bulunur. U/ml biriminden ölçülen SOD spesifik aktivitesi U/mg protein, ayrıca U/g doku birimlerinden verilmiştir.

$$\text{SOD Spesifik Aktivitesi (U/mg protein)} = \frac{\text{SOD değeri (U/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

$$\text{SOD Spesifik Aktivitesi (U/g doku)} = \frac{\text{SOD değeri (U/ml)} \times \text{homojenat hacmi (hacim/ağırlık)}}{\text{doku ağırlığı (g)}}$$

### 3.3.2.5. Katalaz (CAT) Aktivite Tayini

Katalaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin yıkımını katalize eder. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin CAT tarafından yıkım hızı, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin 230 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülebilir [106].

#### Ayırıcılar

##### 1. 1M Tris-HCl, 5mM Na<sub>2</sub> EDTA tamponu, pH 8.0

Tris-Baz	5.358 gr
Tris-HCl	8,787 gr
Na <sub>2</sub> EDTA	0.1461 gr
Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.	

##### 2. 1 M Fosfat tamponu, pH 7.0

K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	6.723 gr
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	8.344 gr
Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.	

##### 3. 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

%30' luk peroksitten 10 µl alınır ve 9.990 µl saf suyla tamamlanır.

##### 4. Stabilize edici çözelti

β-merkaptoetanol	0.05 ml
%10'luk Na <sub>2</sub> EDTA ile 10 ml'ye tamamlanır.	

##### 5. Etanol (%95'lik)

## Yöntem

Karaciğer dokularından hazırlanan süpernatant 1:50 oranında sulandırılır, her 1 ml'sine 20 µl gelecek şekilde %95'lik etanol koyulur ve enzim aktivite tayini yapılır. Deneye başlamadan önce, günlük olarak hazırlanan 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonunun doğru ayarlanıp ayarlanmadığı fosfat tamponu ile kontrol edilir. Bunun için fosfat tamponu 1:10 oranında saf su ile sulandırılır, 1 ml'lik küvete 900 µl konur ve havaya karşı 230 nm dalga boyunda okunarak absorbansı kaydedilir (OD<sub>1</sub>). Ölçülen fosfat tamponun içine hazırlanan 10 mM'lık peroksitten 100 µl konur ve havaya karşı aynı dalga boyunda okunarak absorbansı kaydedilir (OD<sub>2</sub>). OD<sub>2</sub>-OD<sub>1</sub>=0.071 olduğunda, hazırlanan peroksitin konsantrasyonu tam 10 mM'dır denilir ve deneyle aşağıda gösterilen prosedürde başlanır.

**Çizelge 3.8.** Dokuda CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	Kör (µl)	Numune (µl)
1M Tris-HCl, 5mM Na <sub>2</sub> EDTA tamponu, pH 8.0	50	50
10 mM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	900
Saf su	930	30
37 °C'de 10 dakika inkübe edilir.		
Süpernatant	20	20

Oluşan tepkime 1 cm ışık yolu kuvars küvetlerde, 37°C'de 230 nm'de 0., 2.5., 5. dakikalardaki absorbans değerleri ölçülerek izlenir. Doğrusal artış gösteren zaman aralığındaki optik dansite (OD) değerleri kullanılarak CAT enzim aktivitesi ölçülür.

## Hesaplama

$$\text{CAT Aktivitesi (U/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} \times V_T (1 \text{ ml})}{0.071 \times V_H (0.02 \text{ ml})}$$

$\Delta\text{OD}$  : Optik dansite değişimi

$V_H$ : Süpernatant hacmi

$V_T$ : Toplam hacim

0.071 : 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yıkım hızının verdiği OD değeridir.

U/ml biriminden ölçülen CAT spesifik aktivitesi U/mg protein, ayrıca U/g doku birimlerinden verilmiştir.

$$\text{CAT Spesifik Aktivitesi (U/mg protein)} = \frac{\text{CAT değeri (U/ml)}}{\text{Protein miktarı (mg)}}$$

protein (mg/ml)

$$\text{CAT Spesifik Aktivitesi (U/g doku)} = \frac{\text{CAT değeri (U/ml)} \times \text{homojenat hacmi (hacim/ağırlık)}}{\text{doku ağırlığı (g)}}$$

### 3.3.2.6. Glutasyon-S-Transferaz (GST) Aktivite Tayini

GST'nin S-2,4-dinitrofenil glutasyon oluşturması sırasında GSH ile konjuğe olan 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB)'nin 340nm'de artan absorbansının ölçümüne dayanır [107].

#### Ayıraçlar

##### 1. 20 mM GSH

GSH 0.00614 g  
Saf suyla 1 ml'ye tamamlanır.

##### 2. 20 mM CDNB

CDNB 0.0040 g  
Saf alkolde 1 ml'ye tamamlanır.

##### 3. 0.2 M Na-P Tamponu, pH 6.5

Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2.31 g  
NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 13.0 g  
Na<sub>2</sub>EDTA 0.18 g

Bir miktar saf suda eritilir, pH'ı ayarlanır ve saf su ile 500 ml'ye tamamlanır.

#### Yöntem

Örnek çalışması için tabloda verildiği gibi tüpler belirli hacimde hazırlanır, süpenatant alınır ve GST tayini yapılır (Çizelge 3.9).



**Çizelge 3.9.** Dokuda GST aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	<b>Kör (µl)</b>	<b>Numune (µl)</b>
Na-P Tamponu, pH 6.5	500	500
20 mM GSH	50	50
Hemolizat	-	20
Saf su	400	380
30°C'de 10dk inkübe edilir		
20 mM CDNB	50	50

Oluşan tepkime 1 cm ışık yolu kuvars küvetlerde, 37°C'de 340 nm'de 0., 2. dakikalardaki absorbans değerleri ölçülerek izlenir. Doğrusal artış gösteren zaman aralığındaki optik dansite (OD) değerleri kullanılarak GST enzim aktivitesi ölçülür.

**Hesaplama:**

$$\text{GST (U/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} \times V_T (1.0\text{ml})}{10 \times V_H (0.02 \text{ ml})}$$

$\Delta\text{OD}$  : Dakikadaki optik dansite değişimi

$V_H$ : Süpernatant hacmi

$V_T$ : Toplam hacim

10 : 1µmol CDNB'nin 1 cm'lik ışık yolunda verdiği O.D değeridir.

U/ml biriminden ölçülen GST spesifik aktivitesi U/mg protein, ayrıca U/g doku birimlerinden verilmiştir.

$$\text{GST Spesifik Aktivitesi (U/mg protein)} = \frac{\text{GST değeri (U/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

$$\text{GST Spesifik Aktivitesi (U/g doku)} = \frac{\text{GST değeri (U/ml)} \times \text{homojenat hacmi (hacim/ağırlık)}}{\text{doku ağırlığı (g)}}$$

**3.3.2.7. Redükte Glutasyon Düzeyinin Tayini**

Hemen hemen eritrositlerin bütün nonprotein sülfidril grupları, indirgenmiş GSH şeklinde bulunur. 5,5'-ditiyo-bis [2-nitrobenzoik asit] (DTNB), sülfidril bileşikleri tarafından redükte edilmiş bir disülfid bileşiğidir. Oldukça sarı renkli anyon oluşturur.

Örnek ile DTNB'nin oluşturduğu sarı renkli kompleksin renk şiddeti ortamdaki GSH konsantrasyonu ile doğru orantılıdır; 412 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilir [108].

## Ayırıcılar

### 1. Çöktürücü Çözelti

Glasiyel metafosforik asit	1.67 g
Na <sub>2</sub> EDTA	0.20 g
NaCl	30.0 g
Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.	

### 2. 0.3 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	4.259 g
Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.	

### 3. %0.02 DTNB Çözeltisi

DTNB	20 mg
%1'lik Sodyum sitrat ile 100 ml'ye tamamlanır.	

## Yöntem:

Örnek çalışması için tabloda verildiği gibi tüpler belirli hacimde hazırlanır, süpenatant alınır ve GST tayini yapılır (Çizelge 3.10.).

### Çizelge 3.10. Dokuda GSH düzeyininin tayini için tüplerin hazırlanışı

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Hemolizat	-	2
Saf su	2	-
Çöktürücü	3	3
5 dk bekletilir, örnek filtre kağıdından süzülür		
Süzüntü	2	2
0.3 M Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	8	8
412 nm'de köre karşı okunur (OD <sub>1</sub> ). Tüplere:		
% 0.02 DTNB	1	1

ilave edilir ve 412 nm'de köre karşı okunur (OD<sub>2</sub>).

### Hesaplama:

Dokuda GSH miktarı  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  protein, ayrıca  $\mu\text{mol}/\text{g}$  doku birimlerinden verilmiştir.

$$\frac{C}{1000} = \frac{(OD_2 - OD_1)}{13600} \times \frac{5}{2}$$

$$C (\mu\text{mol}/\text{mg protein}) = \frac{(OD_2 - OD_1)/13600 \times 5/2 \times 100}{\text{protein (mg/ml)}}$$

$$C (\mu\text{mol}/\text{g doku}) = \frac{(OD_2 - OD_1)/13600 \times 5/2 \times \text{homojenat hacmi (hacim/ağırlık)} \times 1000}{\text{doku ağırlığı (g)}}$$

13600: GSH ile DTNB etkileşimi sırasında oluşan sarı rengin molar ekstinksiyonu katsayısı

1000:  $\mu\text{mol}$ 'e dönüşüm katsayısı

C:  $\mu\text{mol}$  glutatyon

OD<sub>1</sub>: DTNB ilave edilmeden önce 412 nm dalga boyunda ölçülen optik dansite

OD<sub>2</sub>: DTNB ilave edildikten sonra 412 nm dalga boyunda ölçülen optik dansite

5/2 : Dilüsyon katsayısı

### 3. 4. Histopatolojik Analiz

Histopatolojik inceleme için, dokular % 10' luk tamponlu nötral formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Örneklerin tümü doku takip cihazında rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom ile her doku örneği için 5  $\mu\text{m}$ 'lik seri kesitler hazırlanarak Hematoksilen-Eozin (H&E) boyası ile boyandı. Çalışma, aynı patolog tarafından hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğunu bilmeden ve doku örnekleri içinden rastgele seçim yapılarak gerçekleştirildi. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu ile histopatolojik incelemeye tabi tutuldu.

Karaciğer kesitlerinde; safra duktus proliferasyonu, odaksal ("spotty") nekroz, inflamasyon ve granülom oluşumu değerlendirildi.

Değerlendirme Çizelge 3.11.' de gösterilen karaciğer hasar değerlendirme skorlamasına göre yapıldı. Safra duktus proliferasyonu, spotty nekroz, ve inflamasyon

yönünden bulgu yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak derecelendirildi. Granülom oluşumu ise var (+) ve yok (-) olarak derecelendirildi. Histopatolojik bulguların gruplara göre ortalama skorları bulgu yok (-) 1 puan, hafif (+) 2 puan, orta (++) 3 puan ve şiddetli (+++) 4 puan olarak derecelendirilerek hesaplandı.

**Çizelge 3.11.** Karaciğer hasar skoru değerlendirme kriterleri

Skor	Safra Duktus Proliferasyonu	Spotty Nekroz	İnflamasyon	Granülom Oluşumu
1	Yok	Yok	Yok	Yok
2	Hafif derecede	Hafif derecede	Az	Var
3	Orta derecede	Orta derecede	Orta	-
4	Şiddetli derecede	Şiddetli derecede	Şiddetli	-

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatiksel analizin yapılmasında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 kullanıldı. Sonuçlarımız ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verildi. Biyokimyasal verilerimizin değerlendirilmesinde ise gruplar arasındaki farkların incelenmesi için Non Parametrik Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın değerlendirilmesinde de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Her iki test içinde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları, Karaciğer Ağırlıkları ve Hepatosomatik İndeks İle İlgili Bulgular

#### 4.1.1. Sıçanların Vücut Ağırlıkları

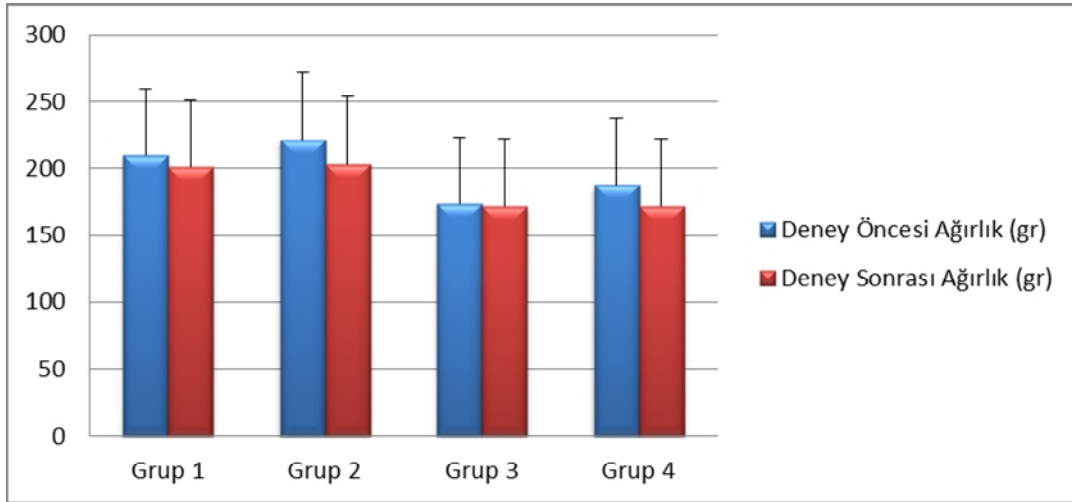
Çizelge 4.1. Grupların deney öncesi ve sonrası total vücut ağırlıkları bulguları

	n	Deney Öncesi Ağırlık (gr)		n	Deney Sonrası Ağırlık (gr)	
		Ort ± SD	Min-Max		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	209,75±16,59	180-230	8	201,25±13,67	176-222
Grup 2	8	221,63±19,10	185-238	7	203,43±15,65	177-223
Grup 3	8	173,50±27,35	110-194	8	171,75±11,99	148-188
Grup 4	8	187,75±20,89	164-230	7	171,86±21,55	143-208

Deney öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları kıyaslandığında;

1. Grup 1 ( $p=0,107$ ) ve Grup 3 ( $p=0,674$ ) vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

2. Grup 2 ( $p=0,018$ ) ve Grup 4 ( $p=0,043$ ) vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış gözlemlendi ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.1. Grupların deney öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarının karşılaştırılması

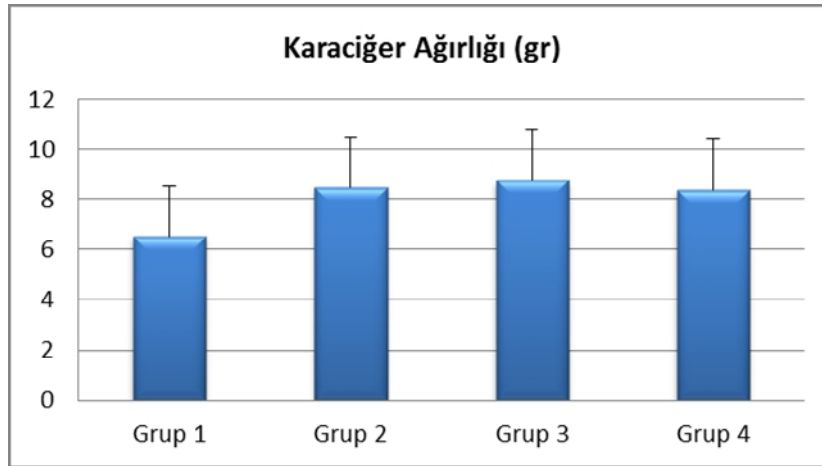
#### 4.1.2. Sıçanların Karaciğer Ağırlıkları

Çizelge 4.2. Grupların karaciğer ağırlıkları bulguları

	n	Karaciğer Ağırlığı (gr)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	6,529 ± 0,986	5,10 - 8,30
Grup 2	7	8,486 ± 0,715	7,60 - 9,60
Grup 3	8	8,763 ± 1,359	6,20 - 10,10
Grup 4	7	8,386 ± 1,799	5,40 - 10,60

Gruplar arası karaciğer ağırlıkları kıyaslandığında;

1. Grup 2 ( $p=0,04$ ), Grup 3 ( $p=0,01$ ) ve Grup 4 ( $p=0,04$ ) karaciğer ağırlığı değerleri, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).
2. Grup 2 karaciğer ağırlığı değerleri ile Grup 3 ( $p=0,05$ ) ve Grup 4 ( $p=0,75$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
3. Grup 3 ve Grup 4 karaciğer ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,82$ ) ( $p>0,05$ )



Şekil 4.2. Grupların karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması

#### 4.1.3. Hepatosomatik İndeks

Sıçan karaciğer ağırlıklarının vücut ağırlığına bölünmesi ile hepatosomatik indeks (HSI) elde edilmektedir.

**Çizelge 4.3.** Grupların HSI indeks bulguları

	n	HSI	
		Ort ± SD	Min-Max
<b>Grup 1</b>	8	0,065 ± 0,99	0,00 – 0,038
<b>Grup 2</b>	7	0,042 ± 0,006	0,035 – 0,054
<b>Grup 3</b>	8	0,051 ± 0,008	0,042 – 0,062
<b>Grup 4</b>	7	0,049 ± 0,008	0,038 – 0,060

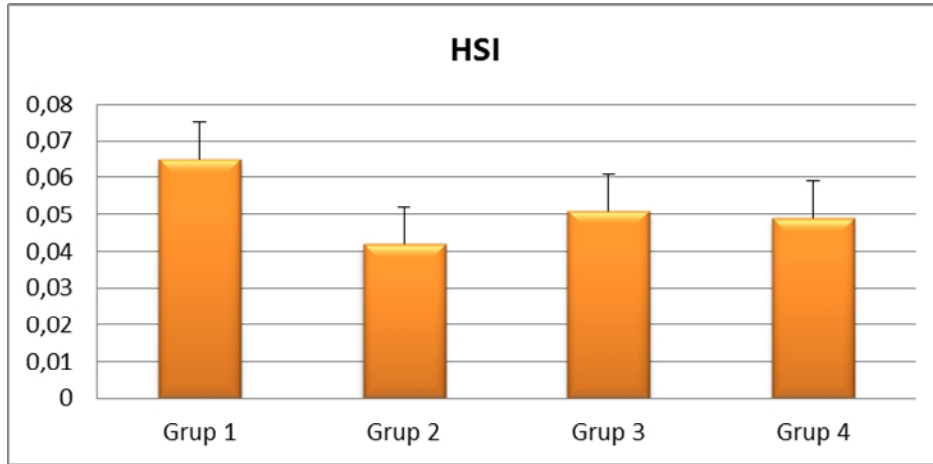
Gruplar arası HSI kıyaslandığında;

1. Grup 2 ( $p=0,02$ ), Grup 3 ( $p=0,01$ ) ve Grup 4 ( $p=0,01$ ) HSI değerleri, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

2. Grup 2 HSI değerleri, Grup 3'e istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0,028$ ) ( $p<0,05$ ).

3. Grup 2 ve Grup 4 HSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,142$ ) ( $p>0,05$ ).

4. Grup 3 ve Grup 4 HSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,563$ ) ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.3.** Gruplar arası HSI değerlerinin karşılaştırılması

## 4.2. Biyokimyasal Bulgular

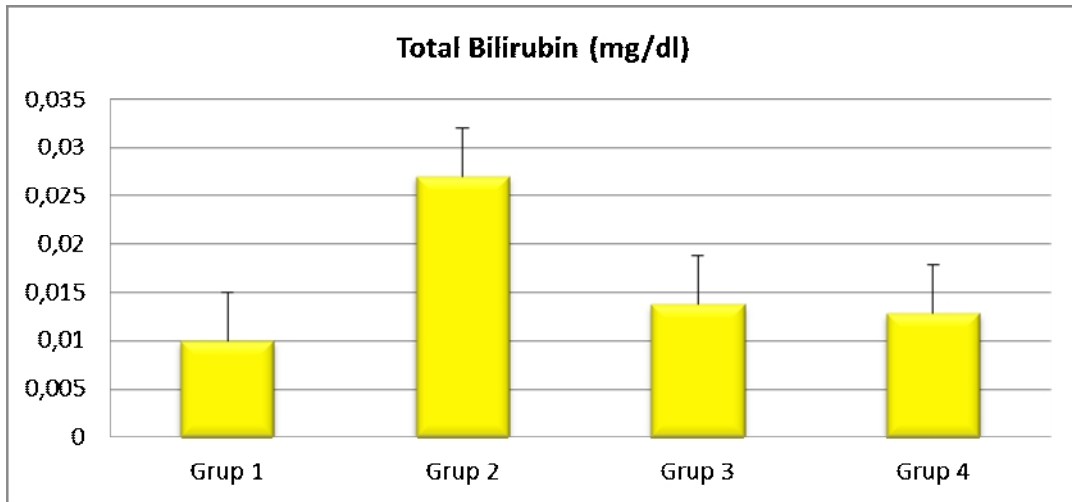
### 4.2.1. Serum Total Bilirubin Düzeyleri

Çizelge 4.4. Gruplar arası Total Bilirubin bulguları

	n	Total Bilirubin (mg/dl)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	0,01 ± 0,008	0,00 – 0,02
Grup 2	7	0,027 ± 0,013	0,02 – 0,05
Grup 3	8	0,014 ± 0,009	0,00 – 0,03
Grup 4	7	0,013 ± 0,010	0,00 – 0,03

Gruplar arası Total bilirubin değerleri kıyaslandığında;

1. Grup 2 Total bilirubin değerleri, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,09$ ) ( $p<0,05$ ).
2. Grup 1 Total bilirubin değerleri ile Grup 3 ( $p=0,427$ ) ve Grup 4 ( $p=0,613$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
3. Grup 3 ( $p=0,036$ ) ve Grup 4 ( $p=0,034$ ) Total bilirubin değerleri, Grup 2'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,09$ ) ( $p<0,05$ ).
4. Grup 3 ve Grup 4 Total bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,0801$ ) ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.4. Gruplar arası Total Bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması



#### 4.2.2. Serum AST Düzeyleri

Çizelge 4.5. Gruplar arası AST bulguları

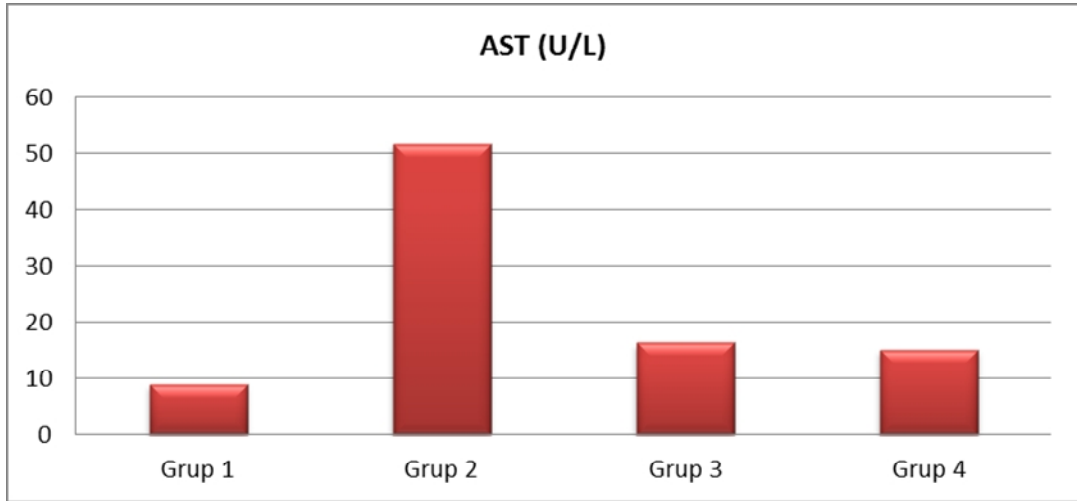
	n	AST (U/L)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	8,98 ± 5,91	2,80 – 18,40
Grup 2	7	51,66 ± 26,68	24,5 – 80,40
Grup 3	8	16,40 ± 7,61	9,0 – 25,10
Grup 4	7	15,17 ± 5,27	5,20 – 25,50

Gruplar arası AST değerleri kıyaslandığında;

1. Grup 2 ( $p=0,014$ ), Grup 3 ( $p=0,0117$ ) ve Grup 4 ( $p=0,028$ ) AST değerleri, Grup 1' göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 ( $p=0,027$ ) ve Grup 4 ( $p=0,014$ ) AST değerleri, Grup 2'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

3. Grup 3 ve Grup 4 AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,0602$ ) ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.5. Gruplar arası AST düzeylerinin karşılaştırılması

### 4.2.3. Serum ALT Düzeyleri

Çizelge 4.6. Gruplar arası ALT bulguları

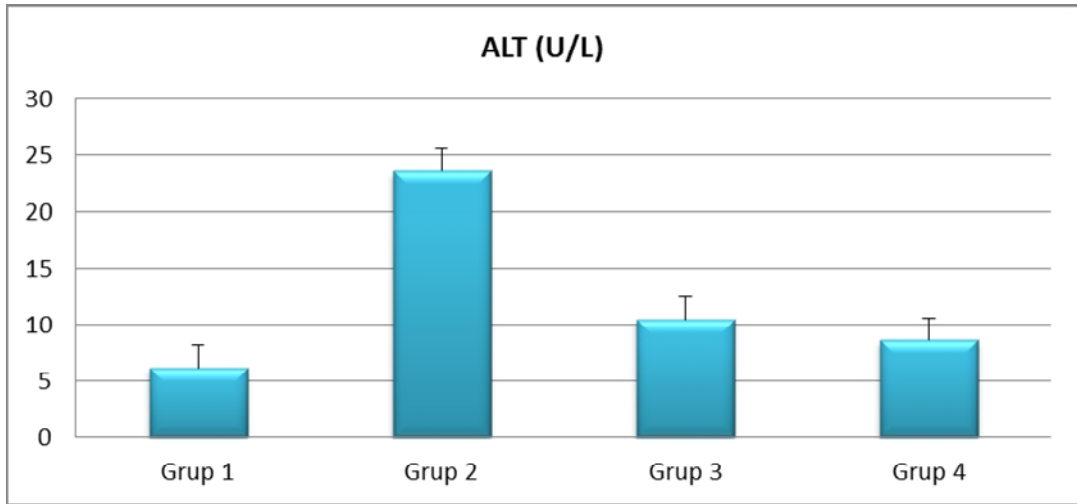
	n	ALT (U/L)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	6,22 ± 2,05	3,90 – 8,40
Grup 2	7	23,60 ± 7,00	8,80 – 27,40
Grup 3	8	10,48 ± 1,22	9,00 – 11,80
Grup 4	7	8,62 ± 1,09	7,40 – 10,40

Gruplar arası ALT değerleri kıyaslandığında;

1. Grup 2 ( $p=0,006$ ), Grup 3 ( $p=0,009$ ) ve Grup 4 ( $p=0,4$ ) ALT değerleri, Grup 1' göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 ( $p=0,04$ ) ve Grup 4 ( $p=0,030$ ) ALT değerleri, Grup 2'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

3. Grup 3 ALT değerleri Grup 4' e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,045$ ) ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.6. Gruplar arası ALT düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4.2.4. Serum ALP Düzeyleri

Çizelge 4.7. Gruplar arası ALP bulguları

	n	ALP (U/L)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	2,38 ± 0,52	2,0 – 3,0
Grup 2	7	3,86 ± 1,95	2,0 – 8,0
Grup 3	8	2,75 ± 1,16	2,0 – 5,0
Grup 4	7	2,71 ± 1,38	0,0 – 0,02

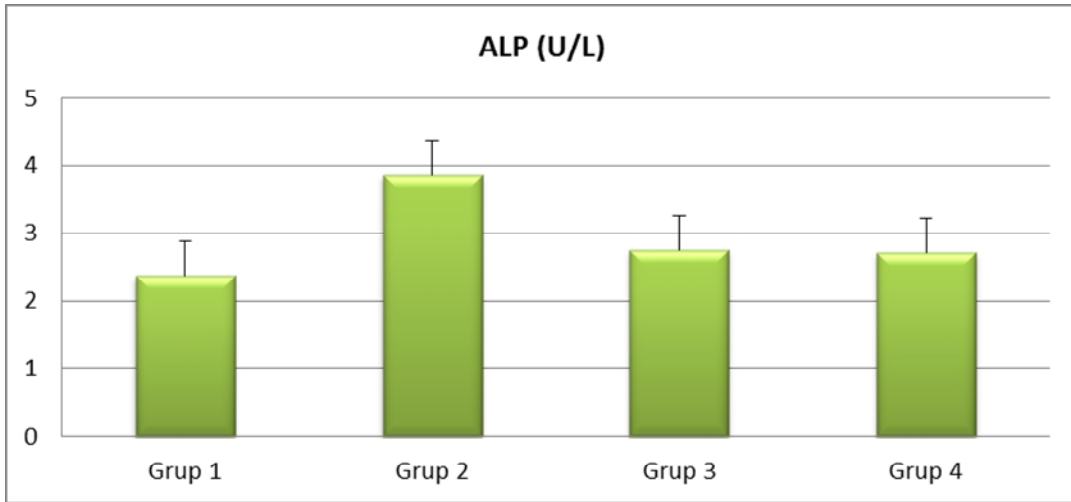
Gruplar arası ALP değerleri kıyaslandığında;

1. Grup 2 ALP değerleri, Grup 1' göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,026$ ) ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 ( $p=0,715$ ) ve Grup 4 ( $p=0,80$ ) ALP değerleri, Grup 1' e göre yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

3. Grup 2 ALP değerleri ile Grup 3 ( $p=0,146$ ) ve Grup 4 ( $p=0,80$ ) değerlerine göre yüksek ama fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

4. Grup 3 ile Grup 2 ( $p=0,212$ ) ve Grup 4 ( $p=0,900$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.7. Gruplar arası ALP düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4.2.5. Karaciğer MDA Düzeyleri

Çizelge 4.8. Gruplar arası MDA bulguları

	n	MDA (nmol/mg protein)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	2,603 ± 0,554	1,71– 3,10
Grup 2	7	3,571 ± 0,565	2,86 – 4,26
Grup 3	8	2,63 ± 0,714	2,04 – 3,74
Grup 4	7	2,757 ± 0,567	2,02 – 3,60

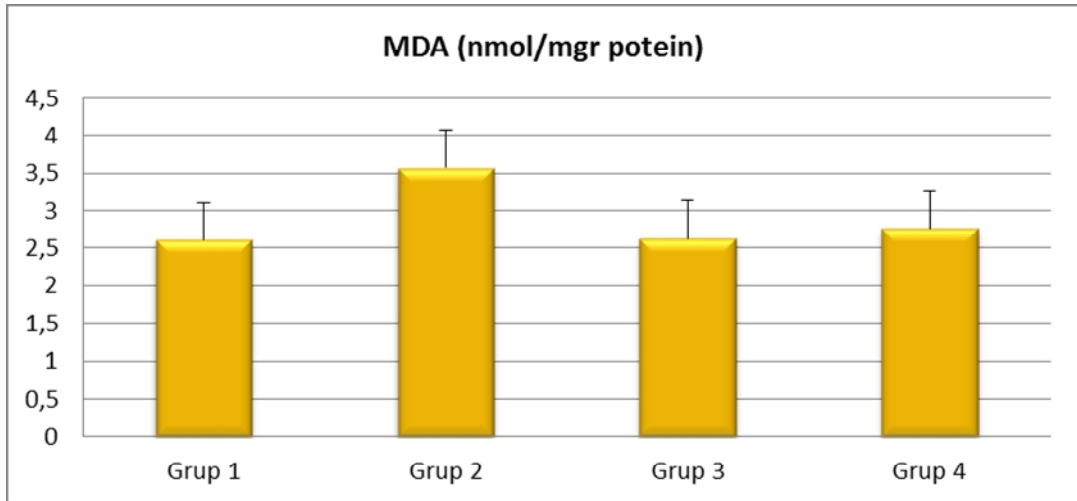
Gruplar arası MDA düzeyleri kıyaslandığında;

1. Grup 2 MDA düzeyi, Grup 1' göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,021$ ) ( $p<0,05$ ).

2. Grup 1 MDA düzeyi ile Grup 3 ( $p=0,916$ ) ve Grup 4 ( $p=0,643$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

3. Grup 3 ( $p=0,028$ ) ve Grup 4 ( $p=0,030$ ) MDA düzeyi, Grup 2 MDA düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

4. Grup 3 ve Grup 4 MDA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,563$ ) ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.8. Gruplar arası MDA düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4.2.6. Karaciğer SOD Aktivitesi

Çizelge 4.9. Gruplar arası SOD bulguları

	n	SOD (U/mg protein)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	1,995 ± 0,316	1,44 – 2,31
Grup 2	7	1,448 ± 0,414	0,89 – 1,99
Grup 3	8	1,802 ± 0,429	1,26 – 2,54
Grup 4	7	1,657 ± 0,418	1,23 – 2,23

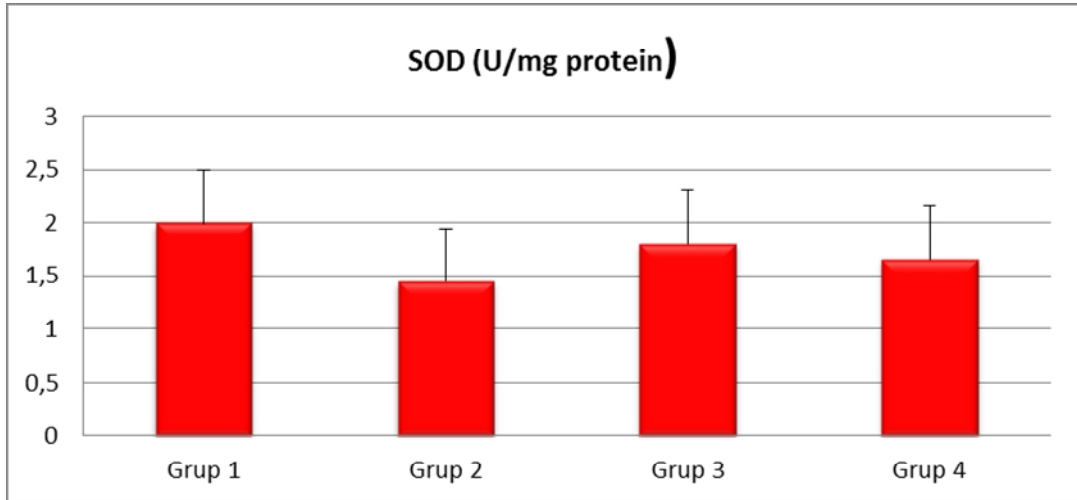
Gruplar arası SOD aktivitesi kıyaslandığında;

1. Grup 2 SOD aktivitesi, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0,021$ ) ( $p<0,05$ ).

2. Grup 1 SOD aktivitesi ile Grup 3 ( $p=0,208$ ) ve Grup 4 ( $p=0,064$ ) SOD aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

3. Grup 3 ve Grup 4 SOD aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,0643$ ) ( $p>0,05$ ).

4. Grup 3 ( $p=0,165$ ) ve Grup 4 ( $p=0,482$ ) SOD aktivitesi, Grup 2 SOD aktivitesine göre yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.9. Gruplar arası SOD aktivitesinin karşılaştırılması

#### 4.2.7. Karaciğer CAT Aktivitesi

Çizelge 4.10. Gruplar arası CAT bulguları

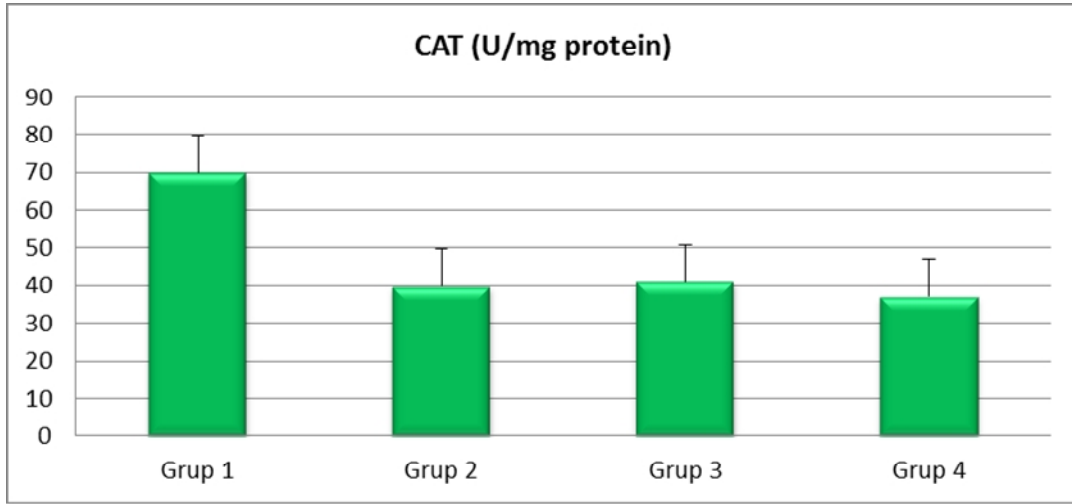
	n	CAT ( U/mg protein)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	69,89 ± 16,52	45,26 – 89,05
Grup 2	7	39,779 ± 16,82	17,28– 63,43
Grup 3	8	40,971 ± 18,54	16,84 – 65,69
Grup 4	7	37,070 ± 26,25	8,42 – 87,82

Gruplar arası CAT aktivitesi kıyaslandığında;

1. Grup 2 (p=0,008), Grup 3 (p=0,012) ve Grup 4 (p=0,021) CAT aktivitesi, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05).

2. Grup 2 CAT aktivitesi ile Grup 3 (p=1,00) ve Grup 4 (p=0,665) CAT aktivitesi, arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

3. Grup 3 ve Grup 4 CAT aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,568) (p>0,05).



Şekil 4.10. Gruplar arası CAT aktivitesinin karşılaştırılması

#### 4.2.8. Karaciğer GST Aktivitesi

Çizelge 4.11. Gruplar arası GST bulguları

	n	GST (U/mg)	
		Ort ± SD	Min-Max
Grup 1	8	0,0218 ± 0,005	0,013 – 0,032
Grup 2	7	0,0141 ± 0,018	0,012 – 0,016
Grup 3	8	0,0181 ± 0,005	0,011 – 0,024
Grup 4	7	0,0175 ± 0,003	0,011 – 0,021

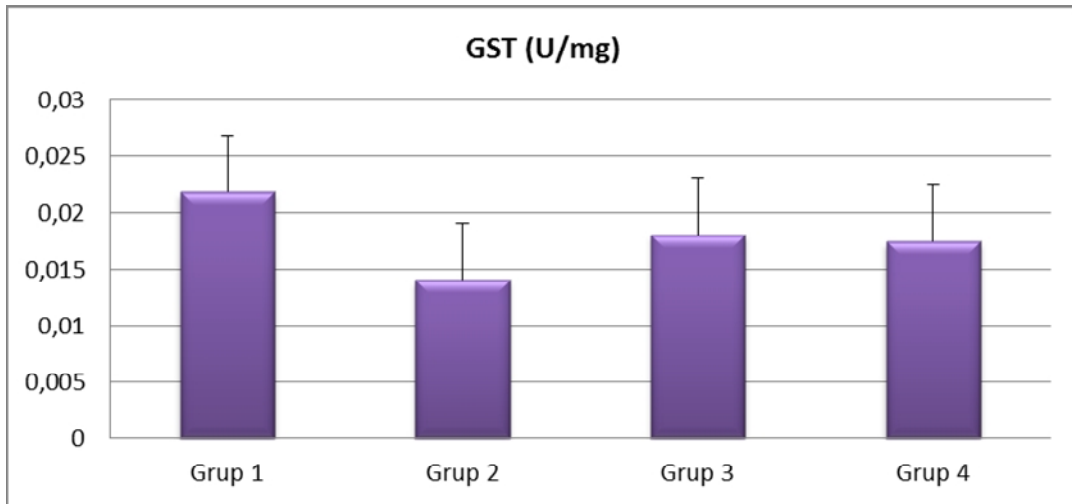
Gruplar arası GST aktivitesi kıyaslandığında;

1. Grup 2 ( $p=0,008$ ) ve Grup 4 ( $p=0,008$ ) GST aktivitesi, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 GST aktivitesi, Grup 1'e göre düşük ama istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,401$ ) ( $p>0,05$ ).

3. Grup 3 ( $p=0,203$ ) ve Grup 4 ( $p=0,05$ ) GST aktivitesi Grup 2'e göre yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,075$ ) ( $p>0,05$ ).

4. Grup 3 ve Grup 4 GST aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,817$ ) ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.11. Gruplar arası GST aktivitesinin karşılaştırılması

#### 4.1.9. Karaciğer GSH Düzeyleri

Çizelge 4.12. Gruplar arası GSH bulguları

	n	GSH ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)	
		Ort $\pm$ SD	Min-Max
Grup 1	8	0,000176 $\pm$ 0,00003	0,00013 – 0,00022
Grup 2	7	0,000115 $\pm$ 0,00004	0,00004 – 0,00016
Grup 3	8	0,000126 $\pm$ 0,00006	0,00003 – 0,00019
Grup 4	7	0,000125 $\pm$ 0,00003	0,00010 – 0,00017

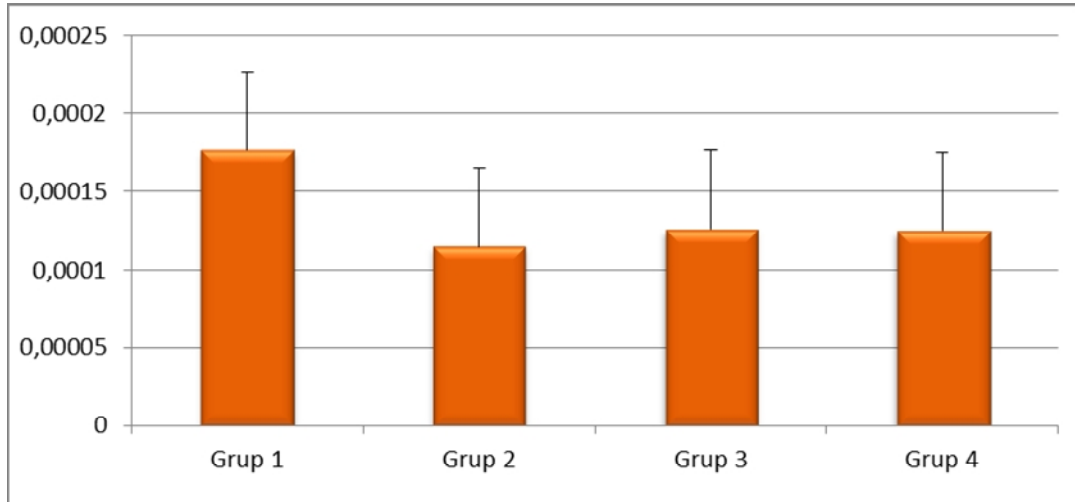
Gruplar arası GSH düzeyi kıyaslandığında

1. Grup 2 ( $p=0,015$ ) ve Grup 4 ( $p=0,008$ ) GSH düzeyi, Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 GSH düzeyi, Grup 1'e göre düşük ama istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,074$ ) ( $p>0,05$ ).

3. Grup 3 ( $p=0,643$ ) ve Grup 4 ( $p=0,655$ ) GSH düzeyi Grup 2'e göre yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,075$ ) ( $p>0,05$ ).

4. Grup 3 ve Grup 4 GST aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,728$ ) ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.12. Gruplar arası GSH düzeyleri karşılaştırılması



### 4.3. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik değerlendirmelere ait olan % değerlerin gruplara göre dağılımı izelge 4.14’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.14.** Gruplar arası karaciğer hasarlanma skorları

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
Safra Duktus Proliferasyonu	Yok	8	% 100						
	Hafif					3	% 37,5	1	% 12,5
	Orta					5	% 62,5	5	% 62,5
	şiddetli			8	% 100			2	% 25
Spotty Nekroz	Yok	8	% 100			2	% 25		
	Hafif			6	% 75	6	% 75	8	% 100
	Orta			2	% 25				
	şiddetli								
İnflamasyon	Yok	8	% 100			2	% 100	1	% 12,5
	Hafif			5	% 62,5	4	% 100	6	% 75
	Orta			3	% 37,5	2	% 100	1	% 12,5
	şiddetli								
Granülom Oluşumu	Yok	8	% 100			8	% 100	8	% 100
	Var			8	% 100				

***Safra Duktus Proliferasyonu*** açısından değerlendirildiğinde;

1. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 safra duktus poliferasyonu düzeyleri, Grup 1’ e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlendi ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 ve Grup 4 safra duktus poliferasyonu düzeyleri, Grup 2’ e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

3. Grup 3 safra duktus poliferasyonu düzeyleri Grup 4’e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

***Spotty Nekroz*** açısından değerlendirildiğinde;

1. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 spotty nekroz düzeyleri, Grup 1’ e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlendi ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 ve Grup 4 spotty nekroz düzeyleri ile Grup 2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

3. Grup 3 ve Grup 4 spotty nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Granülom Oluşumu** açısından değerlendirildiğinde;

1. Grup 2 granülom oluşumu düzeyleri, Grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 ve Grup 4 granülom oluşumu düzeyleri ve Grup 1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

3. Grup 3 ve Grup 4 granülom oluşumu düzeyleri, Grup 2' e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ).

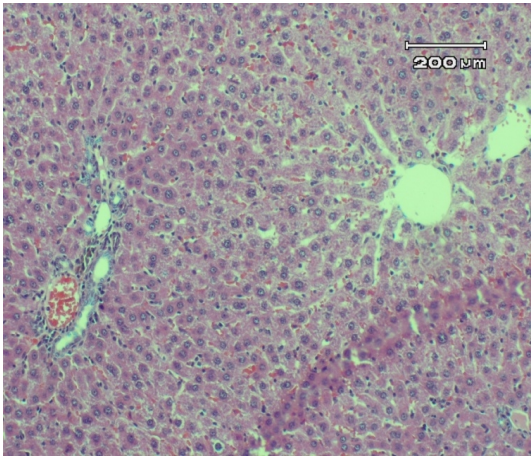
4. Grup 3 ve Grup 4 granülom oluşumu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**İnflamasyon** açısından değerlendirildiğinde;

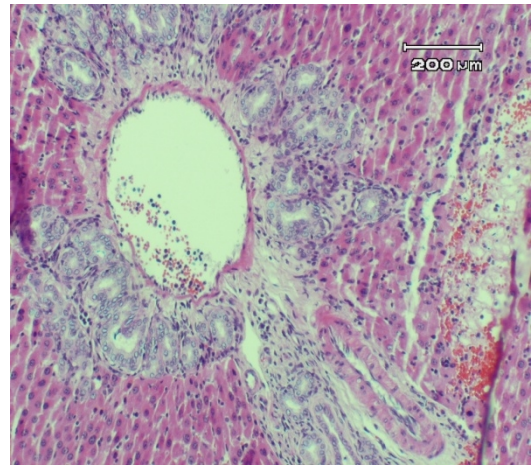
1. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 spotty nekroz düzeyleri, Grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

2. Grup 3 ve Grup 4 spotty nekroz düzeyleri, Grup 2' e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

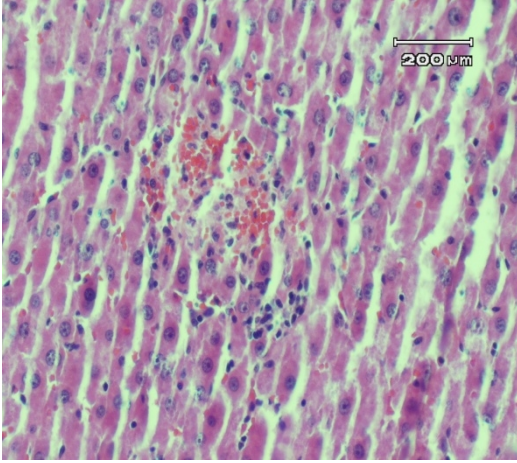
3. Grup 3 ve Grup 4 spotty nekroz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).



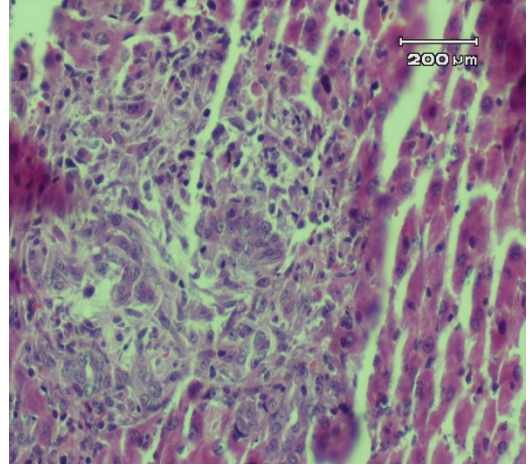
**Şekil 4.13.** Grup 1; Normal KC histolojik yapısı alanı (H&E x100)



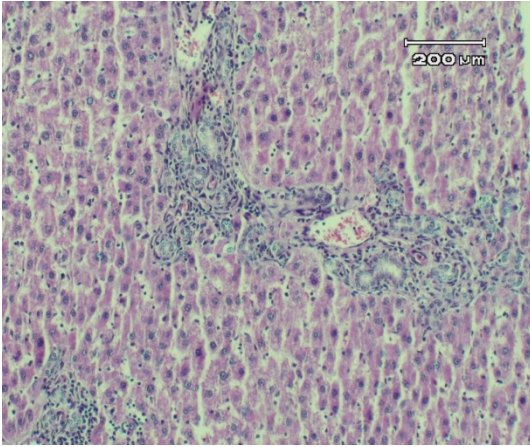
**Şekil 4.14.** Grup 2; Safra duktus poliferasyon (H&E x200)



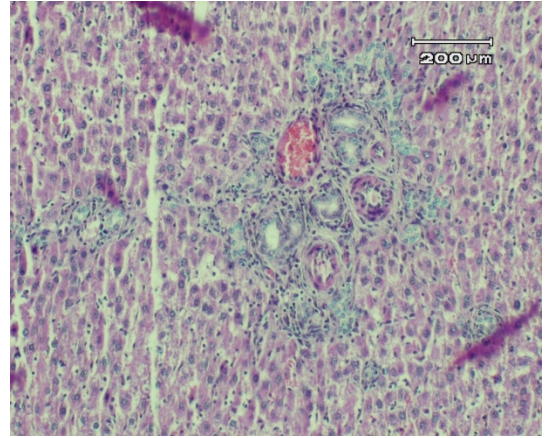
**Şekil 4.15.** Grup 2; Spotty Nekroz alanı  
(H&E x100)



**Şekil 4.16.** Grup 2; Gronülom oluşumu alanı  
(H&E x100)



**Şekil 4.17.** Grup 3; Safra duktus poliferasyon alanı  
alanı(H&E x100)



**Şekil 4.18.** Grup 4; Safra duktus poliferasyon  
(H&E x100)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tıkanma sarılığı (TS), karaciğerde üretilen safranın intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarındaki nedene bağlı tıkanıklık sonucu GIS'e akamaması ile oluşan bir klinik tablodur. Ana safra kanalındaki tıkanma sonucu safra tuzlarının birikmesi, artmış safra yolu basıncına bağlı hepatositlerin salgı yapmaması, hepatositlerde yapısal ve işlevsel bazı bozukluklara yol açmaktadır. Karaciğerdeki hücrelerde, mitokondrilerde aktivite azalması, protein sentezi, glukoneogenez ve ketogenez aktivitesinin düşmesi gibi işlevsel yetersizlikler görülmüştür [109]. TS sonucunda ARDS, renal yetmezlik, hepatorenal sendrom, kardiyovasküler problemler gibi çok ciddi klinik tablo gelişir [40,110].

Safra yolları obstrüksiyonu bulunan hastalarda kan biyokimyasında özellikle bilirubin ve ALP değerlerinde artış olmaktadır. Bununla birlikte kolestaz nedeniyle karaciğerdeki hasarlanma sonucunda AST, ALT, GGT seviyelerinde de artış gözlenmektedir [111,112].

Çalışmamızda andız pekmezi ve goji berry gruplarında Total bilirubin, AST, ALT ve ALP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu. Karaciğer fonksiyonlarındaki bu düşüşler oksidatif strese yanıt oluştuğunu düşündürmektedir.

TS'da oluşan bir başka olay ise karaciğerdeki oksidan-antioksidan sistemlerinin dengesindeki bozulma ve lipid peroksidasyonundaki artmadır. TS'da safra asitleri ve toksik safra tuzlarının etkisi ile hücre mitokondrisinde SOR sentezi artar ve antioksidan aktivite bu artışı karşılayamaz. İnflamasyon bölgesinde  $H_2O_2$  ve  $O_2^-$  ve  $-OH$  gibi serbest radikallerin oluşumu doku hasarıyla sonuçlanmaktadır [113]. Doku hasarı sonrası oluşan SOR'leri hücre membranındaki yağ asit radikalleri ile etkileşerek lipid peroksidasyon reaksiyonunu oluşturur. MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve artmış olması hücre hasarının bir göstergesidir. TS'da MDA düzeyinin arttığı ve antioksidan aktivitenin azaldığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur [114,115,116].

Pastor ve ark. [117] sıçanlarda safra kanalı obstrüksiyonu oluşturmuşlar ve 28 günde sekonder bilier siroz gelişmiştir. Karaciğerde bu modelde GSH-Px, GSH ve SOD aktivitesinde düşme, MDA düzeyinde ise anlamlı yükselme bulunmuştur.

Lopez ve ark. [118] sıçanlarda uyguladıkları karaciğer safra kanalı bağlanarak oluşturulan kolestaz modelinde, karaciğer ve eritrositlerde GSH düzeylerinde azalma gözlemiştir.

Son yıllarda giderek artan çalışmalar ile oksidatif stresin önlenmesinin, TS sonrası oluşan karaciğer ve böbrek hasarını önlemede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Andız pekmezi, Andız ağacının iki yılda bir olgunlaşan kozalaklarından yapılmaktadır [86]. Pekmez fruktoz ve glukoz gibi sekerlerin yanında, çeşitli mineral madde ve organik asit içeriğine sahip olması nedeniyle beslenme açısından son derece faydalı bir üründür [87]. Andız pekmezi, yüksek miktarda fenolik madde içeren ve serbest radikal temizleme aktivitesi yüksek bir besindir. Yapısında katesol, kateşin, epikateşin, quersetin, o-kumarik asit, rutin, kafeik asit, p-kumarik asit, ferulik asit, klorogenik asit ve gallik asit olmak üzere 11 farklı fenolik bileşik belirlenmiştir [89].

Geleneksel Çin tıbbında bitkisel ilaç olarak kullanılan Goji berry, yüksek besin değeri ve antioksidan içeriği ile son birkaç yıldır çok popüler hale gelmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, antioksidan etkisi dışında yorgunluk giderici, anti-aging, pro-apoptotik, anti-tümör, immünomodülasyon, kan şekeri ve serum lipidlerini düşürücü etkileye de sahip olduğunu göstermektedir [91,92, 101,102].

Hua-Tao Wu ve ark. [120] çalışmalarında yüksek yağ diyeti ile beslenen farelerde oluşan oksidatif hasar üzerine Goji berry'nin etkisini araştırmışlardır. Diyetlerine gji berry eklenen farelerde doza bağımlı olarak doku ve kan SOD, GSH-Px, CAT, TAOC ve GSH düzeylerinde artma, MDA ve NO düzeylerinde ise azalma bulunmuştur.

Daye Cheng ve Hong Kong [121] çalışmalarında sıçanlarda oluşturulan alkole bağlı karaciğer hasarı üzerine goji berry'nin etkisini araştırmışlardır. Goji berry uygulamasının karaciğer hasarını önemli ölçüde önlediği bildirilmiştir. Çalışmada goji berry verilen sıçanlarda serum AST, ALT ve serum lipidlerinde azalma gözlenmiştir. Doku örneklerinde ise SOD, CAT, GSH-Px ve GSH düzeylerinde artma ve MDA düzeyinde azalma gözlenmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla MDA düzeyi andız pekmezi ve goji berry gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Kontrol grubunda artmış MDA düzeyinin, inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. İnflamasyon, antioksidan kapasiteyi azaltarak MDA düzeyini artırmaktadır.

SOD, ROT'lerine karşı primer antioksidan enzimdir. Süperoksit molekülünün hidrojen peroksite ve moleküler oksijene tepkimesini katalizler [49,51,77]. Çalışmamızda

Andız pekmezi ve Goji berry SOD aktivitesi, Kontrol grubuna kıyasla ise yüksek bulundu ama fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

CAT, dört tane hem grubu içeren hem enzimdir. CAT; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi moleküler oksijen ve suya indirgeyerek ortamdaki temizler [49]. Çalışmamızda Andız pekmezi CAT aktivitesi Kontrol grubuna kıyasla ise yüksek bulunurken, Goji berry CAT aktivitesi, Kontrol grubuna kıyasla ise düşük bulundu ama fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni verilen antioksidanların miktarı ve süresinin az olması düşünülebilir.

Glutasyon sistemi, hücrenin okside-redüksiyon dengesinde önemli bir rol oynar. Hücreden toksik metabolitleri uzaklaştırır ve indirgenmiş formu sayesinde hücrelerdeki sülfhidril grubunun devamlılığını sağlar [83]. Çalışmamızda Sham, Andız pekmezi ve Goji berry gruplarına kıyasla GST ve GSH düzeyi kontrol grubunda düşük saptandı. Hücre içerisinde aşırı üretilen ROS miktarlarının okside glutasyon düzeylerinin arttırdığını buna bağlı olarak GST ve GSH düzeyinin düştüğü sanılmaktadır.

Safra yolu tıkanmalarında artmış biliyer basınç (30-40 cm H<sub>2</sub>O) ve safra stazı karaciğerde histolojik değişikliklere neden olur. Akut safra yolu tıkanıklığında kanaliküler kolestaz ve safra duktus hücreleri proliferasyonu ile portal traktüs değişiklikleri ve kronik süreçte peri duktal bağ dokusu artışı ve fibroz tabakaların gelişimi ile sonuçlanır [118].

Çalışmamızda Andız pekmezi ve Goji berry verilen grupların kontrol grubuna göre iyileşme sürecinde olduğu, safra duktus poliferasyonunun hafiflediği, gronülom oluşumunun tamamen ortadan kalktığı söylenebilir.

Sonuç olarak, TS'da oluşan karaciğer hasarında SOR'nin büyük rolü vardır. Bu nedenle müdahale edilmesi gereken kritik zamanda antioksidanların kullanılması karaciğerde gelişebilecek biyokimyasal ve patolojik etkileri yavaşlatabilir ve cerrahi girişim için vakit kazandırabilir.

Andız pekmezi ve Goji berry serumda karaciğer fonksiyon parametrelerini normale yaklaştırmış, dokuda ise MDA düzeylerini düşürerek, antioksidan enzim aktivitelerini ve GSH düzeylerini önemli ölçüde arttırmıştır (p<0,05). Bunun yanı sıra Andız pekmezinin antioksidan aktivitesi, Goji berry'e kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Ayrıca Andız pekmezinin ve Goji Berry'nin, oluşan karaciğer doku hasarını da azalttığı gözlemlenmiştir. Ancak bu amaçla kullanılabilmesi ve standart tedavi protokollerinde yer alabilmesi için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- [1] John L. Cameron: Liver,anatomy. Current surgery 2001;309.
- [2] Süzen LB. İnsan Anatomisine Giriş, AkademiYayın 2006, 314-319.
- [3] D'Angelica M, Fong Y. The liver. Ed. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. 17. edition. Philedelphia: Elsevier Saunders, 2004; 1513-69.
- [4] Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. The abdomen. 3rd edition, Baltimore: Wiliams & Wilkins, 1992: 127-242.
- [5] Emre A. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi: Genel Cerrahi / İ.Ü.T.F. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; cilt II, sf 1083-1086.
- [6] Yıldırım M.: Topografik Anatomi 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri.2004; 251-253.
- [7] Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Çeviri: Seven R,Yaltı T, Erbil Y, Değerli Ü. Cerrahi anatomi ve teknik. Karaciğer. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 531-72.
- [8] Guyton AJ, Fizyoloji, Çeviri Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. 5. Baskı, Ankara: Güneş, 2008; 428-9, 585-594).
- [9] Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound Volume 1, Third edition St.Louis: Mosby 2005; 81-82; 1885-1894
- [10] Kuran O. Sistematik Anatomi, Filiz Kitabevi 1983; 209-230; 345-46; 429-430.
- [11] Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: Clinical Anatomy for medical Students. 5 th. edition 1995; 216-221.
- [12] Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Glands Associated with the Digestive Tract In: Basic Histology 8 th. edition 1995; 306-18.
- [13] Killi R, Özbek S. Abdomende Doppler Ultrasonografi, İzmir Güven Kitabevi 2004.
- [14] Ratych ER, SmithWG: Anatomy and physiology of the liver. (Ed) George D. Zuidema GE : Surgery of the Alimentary Tract, Fourth Edition, Philedelphia,W.B Saunders Company 1996;357-374.
- [15] Junqueira LC, Carnerio J, Kelley RO. Basic histology. Glands associated with the digestive tract. 8. edition, London: Appleton & Lange, 1995: 301-24.
- [16] Abraham L. Kierszenbaum. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Prof. Dr. Ramazan Demir (Çeviri Editörü) Palme, Ankara:, 2006; 17: 467.

- [17] Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Basic Histology: 7th Ed, Appleton & Lange, İstanbul 1993; 380-394.
- [18] William KO, Patrick CN. Karaciğer, In: Müftüoğlu S., Kaymaz M., Atilla P. (eds) Netter's Essential Histology, Ankara 2009, Güneş Kitabevi.
- [19] Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory rat. The Williams & Wilkins Company. Baltimore. 1976.
- [20] Bayramiçli M, Deneysel Mikrocerrahi, 1. baskı, İstanbul: ARGOS, 2005; 6: 687.
- [21] Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H ve ark. A comparative study of the anatomy of rat and human livers. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999; 6: 171-5. 83.
- [22] Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Pilat-Marcinkiewicz B, Sawicki B. Liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol. Alcohol Alcohol 2003; 38: 2-10.
- [23] Junquera C, Carneiro J, Kelly RO. Sindirim Kanalına Bağlı Bezler. (1998). Temel Histoloji 8: 302-322).
- [24] Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. The liver as an organ. 9. edition, Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 883-88.
- [25] Karaöz E. Sindirim Sistemi Histolojisi, In: Karaöz E. (ed) Özel Histoloji, SDÜ Basımevi, Isparta, 2002.
- [26] Ganong WF. Karaciğer ve safra sistemi, In: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. (eds) Ganong Tıbbi Fizyoloji, İstanbul 2002, Nobel Tıp Kitabevleri.
- [27] İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Cilt I, Güneş Kitapevi, Ankara 1996; 1077-1167.
- [28] Gitnick G. Hepatitis 1990 (review). Scand J Gastroenterol Suppl 175:113-7, 1990.
- [29] Lambou-Gianoukos S, Heler SJ. Lithogenesis and metabolism. Surg Clin North Am 88(6):1175-94 2008.
- [30] Tygstrup N. Assessment of liver function: principles and practice. J Gastroenterol Hepatol 5(4):468-82, 1990.
- [31] Saldinger PF, Blumgart LH. Surgical techniques for the completion of a bilioenteric bypass. In: Blumgart LH, Chamberlain R, eds. Handbook of Hepatobiliary Surgery. Landes Bioscience; 2002.
- [32] Guyton A. C. , Hall J. E. Tıbbi Fizyoloji Bölüm 64: 9th de. 1996; 827-29.



- [33] Aran Ö: Safra yolları hastalıkları. Sayek İ.(ed)Temel cerrahi 1996;cilt 2:1299.
- [34] Batman F,Arslan S: Karaciğer fizyolojisi. Sayek İ.(ed). Temel cerrahi 1996;cilt 2:1205.
- [35] Öbek A, İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi, Dördüncü Baskı, Bursa.1990:646-647.
- [36] Scott-Conner CE, Grogan JB. Serum and cellular factors in murine obstructive jaundice. Surg 115(1):77-84, 1994
- [37] Nychytailo Mİu, Malyk SV. Biochemical markers in diagnosis and prognosis of obturative jaundice. Klin Khir 8:13-18, 2004.
- [38] Papakostas C, Bezirtzoglou E, Pitiakoudis M, Polychronidis A, Simopolulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. Clin Exp Med 3(2):124-128, 2003.
- [39] Lee RG, Cholestasis and biliary obstruction: In Diagnostic Liver Pathology:1. Edition. Mosby-Year Book Inc, St. Louis-Missouri, 1994.pp: 81–107.
- [40] Scott–Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. J Surg Res 1994; 57:316–336.
- [41] Tsai LY, Lee KT, Lu FJ. Biochemical events associated with ligation of the common bile duct in Wistar rats. J Formos Med Assoc 1997; 96:17-22.
- [42] Huang T, Bass JA, Williams RD. The significance of biliary pressure in cholangitis. Arch Surg 1969; 98:629–632.
- [43] Raper SE, Barker ME, Jones AL, et al. Anatomic corralates of bacterial cholangiovenous reflux. Surgery 1989; 105:352–359.
- [44] Dunn CW, Horton JW, Megison SM, et al. Contribution of portal systemic shunt to Kupffer cell dysfunction in obstructive jaundice. J Surg Res 1991; 50:234–239.
- [45] Strasberg SM, Dorn BC, Small DM, et al. The effect of biliary tract pressure on bile flow, bile salt secretion, and bile salt synthesis in the primate. Surgery 1971; 70:140–146.
- [46] Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, et al. Effects of sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. Hepatology 1999; 29:149-60.
- [47] Ekici, M. E. (2007). Sıçanlarda Oluşurulan Tıkanma Sarılığında Melatonin ve N-Asetil Sisteinin Etkilerinin Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi (Erciyees Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı)
- [48] Halliwell B. and Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem. J. 1984; 219: 1-14.

- [49] Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya:1995;1-15.
- [50] Fridovich I. Oxidative Stres. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001.
- [51] Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. Free Radical Biology and Medicine, 2001; 31(11): 1287-1317.
- [52] Weis SJ, LoBuglio AF. Biology of disease: Phagocyte-generated oxygen etabolites and cellular injury. Lab. Invest. 1982; 47: 5-18.
- [53] Buonocore G, Groenendaal F. Anti-oxidant strategies. Seminars in Fetal & Neonatal Med. 2007; 1-9.
- [54] Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin. Chem. 1995; 41/12: 1819-1828.
- [55] Szabo S. Mechanisms of mucosal injury in the stomach and duodenum: time-sequence analysis of morphologic, functional, biochemical and histochemical studies. Scand J Gastroenterol. 1987; 127: 21-8.
- [56] Afanas'ev IB. Signaling functions of free radicals superoxide & nitric oxide under physiological & pathological conditions . Mol. Biotechnol. 2007; 37:2-4.
- [57] Auroma O. Free radicals, antioxidants and international nutrition review. Asia Pacific J. Clin. Nutr. 1999; 8: 53-63.
- [58] Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. 2th Ed. Oxford: Clarendo Pres, 1989.125
- [59] Ünal B. B Talasemi ve G6PD Enzim Eksikliğinde MDA Düzeyi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,Adana, 1999.
- [60] Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med 91:14S-22S, 1991.
- [61] Halliwell B, Chirico S: Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. Am J Clin Nutr 57:715S-724S; discussion 724S-725S, 1993.
- [62] Kourie JI: Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. Am J Physiol 275:C1-24, 1998.
- [63] Freeman BA, Crapo JD: Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest 47:412-26, 1982.
- [64] Mense M, Stark G, Apell HJ: Effects of free radicals on partial reactions of the Na,K-

- ATPase. *J Membr Biol* 156:63-71, 1997.
- [65] Raha, S., Robinson, B.H., 2000. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci.* 25:502-507
- [66] Krahenbuhl S, Weber FL Jr. Decreased hepatic glycogen content and accelerated response to starvation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14:1189–1195.
- [67] O'Connor MJ. Mechanical biliary obstruction. A review of the multisystemic consequences of obstructive jaundice and their impact on perioperative morbidity and mortality. *Am Surg* 1985; 51:245–251.
- [68] Muriel P, Suarez OR. Role of lipid peroxidation in biliary obstruction in the rat. *J Appl Toxicol* 1994; 14:423–426.
- [69] Li W, Chan ACW, Lau JYW, et al. Superoxide and nitric oxide production by Kupffer cells in rats with obstructive jaundice: Effect of internal and external drainage *J of Gastr. & End.* 2004; 19:160–165.
- [70] Watchorn T, Mulier B, and Mac Nee W. Does increasing intracellular glutathione inhibit cytokine-induced nitric oxide release and NF- $\kappa$ B activation. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998; 157: A889.
- [71] Yanbeyi S. Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. 1999. s. 88.
- [72] Cross, P.K., Hook, E.B., 1987. An analysis of paternal age and 47, +21 in 35.000 new prenatal cytogenetic diagnosis data from the New York State Chromosome Registry: no significant effect. *Human Genet.* 77; 307-316.
- [73] Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 6(3-4):92.
- [74] Oberley L.W. Representative of Polypeptid Structure of Bovine CuZnSOD. *Superoxid Dismutase*, 1982;1:28.
- [75] Kinnula V.L, Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. *FEEBS*, 2004;1-6
- [76] Kinnula V.L, Crapo J.D. Superoxide Dismutases in Malignant Cells and Human Tumors. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004; 36(6):718-744.
- [77] Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol*, 2001;

54:176-186.

- [78] Gutteridge, J.M.C., 1994. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Inter* ;91:133-40.
- [79] Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2005; 45: 51-88.
- [80] Armstrong RN. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chemical Research in Toxicology* 1997; 10(1): 2-18.
- [81] Gyamfi MA, Ohtani II, Shinno E, Aniya Y. Inhibition of glutathione transferases by Thonningianin A, isolated from the African medicinal herb, *Thonningia sanguinea*, in vitro. *Food Chemical Toxicology* 2004; 42: 1401-1408.
- [82] Hermier D, Salichon MR, Guy G, Peresson R. Metabolism and nutrition differential channelling of liver lipids in relation to susceptibility to hepatic steatosis in the goose. *Poultry Science* 1999; 78: 1398-1406.
- [83] Liebman JF, Greenberg A. Mechanistic principles of enzyme activity. New York: VCH Publishers; 1988.
- [84] Reed DJ. Mechanisms of chemically induced cell injury and cellular protection, (E. Hodgson; R.C. Smart, Editörler). *Introduction to biochemical toxicology*. United States of America: Wiley and Sons Inc; 2000. s. 221-253.
- [85] Özdemir, F., Topuz, A., Gölükcü, M., Şahin, H. (2004). Andız (*Junperus Drupacea*) Pekmezi Üretim Tekniğinin Geliştirilmesi Üzerine Bir Araştırma. *Gıda*, 29(1), 33-40.
- [86] Topuz, A., Şahin, H., Özdemir, F., Gölükcü M. (2004). Andız Pekmezi Üretiminde Optimum Ekstraksiyon Koşullarının Belirlenmesi. *Geleneksel Gıdalar Sempozyumu*. Van, 178-183.
- [87] Arıkan, B., Şanlıer, N. (2000). Toplumumuzun Beslenmesinde Pekmez Kullanılması ve Önemi. *TSE Tüketici Bülteni*, 8.
- [88] (cafeexit.com., 2007).
- [89] Özdemir, F., Topuz, A., Sahin, H. ve Gölükcü, M. 2004b. Andız pekmezinin fenolik madde içeriği ve fonksiyonel gıda olarak önemi. *Geleneksel Gıdalar Sempozyumu*, 144-149, Van.
- [90] Bensky, D., & Gamble, A. (1993). *Gou Qi Zi. Chinese Herbal Medicine, Materia Medica* (pp. 333–334). (revised ed). Seattle, Washington: Eastland Press, Inc.

- [91] Bryan, J. K., Costa, D., Giese, N., Nummy, K., Rapp, C., Seamon, E., et al. (2008). Goji (*Lycium spp*) in natural standard monograph. Natural Standard Inc.
- [92] Zhu, Y. P. (1998). Gou Qi Zi. *Chinese Materia Medica Chemistry, Pharmacology and Applications* (pp. 642–646). Amsterdam, Netherlands: Harwood Academic Publishers.
- [93] Tian, M., & Wang, M. (2006). Studies on extraction, isolation and composition of *Lycium barbarum* polysaccharides. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi (China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy)*, 31(19), 1603–1607.
- [94] Peng, Y., Ma, C., Li, Y., Leung, K. S., Jiang, Z. H., & Zhao, Z. (2006). Quantification of zeaxanthin dipalmitate and total carotenoids in *Lycium* fruits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 60(4), 161–164.
- [95] Ji, J., Wang, G., Wang, J., & Wang, P. (2009, Feb). Functional analysis of multiple carotenogenic genes from *Lycium barbarum* and *Gentiana lutea* L. for their effects on beta carotene production in transgenic tobacco. *Biotechnology Letters*, 31(2), 305–312 Epub 2008 Oct 21
- [96] Duan, H., Chen, Y., & Chen, G. (2010, Jul 2). Far infrared-assisted extraction followed by capillary electrophoresis for the determination of bioactive constituents in the leaves of *Lycium barbarum* Linn. *Journal of Chromatography A*, 1217(27), 4511–4516.
- [97] Amagase, H., & Hsu, C. H. P. (2009). Meta-analysis of the general effects of a standardized *Lycium barbarum* fruit juice shown in randomized, double-blind, placebo-controlled human clinical studies. *FASEB Journal*, 23, 716.1.
- [98] Amagase, H., & Nance, D. M. (2009). Effect of standardized *Lycium barbarum* (Goji) juice, GoChi® intake on resting metabolic rate and waist circumference: Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical studies. *FASEB Journal*, 23, LB419.
- [99] Amagase, H., Sun, B., & Borek, C. (2009). *Lycium barbarum* (goji) juice shows significant in vivo antioxidant effects in human serum in a randomized, double blind, placebocontrolled clinical study. *Nutrition Research*, 29, 19–25
- [100] Amagase, H., Sun, B., & Nance, D. M. (2009). Immunomodulatory effects of a standardized *Lycium barbarum* fruit juice in Chinese older healthy human subjects. *Journal of Medicinal Foods*, 12(5), 1159–1165.
- [101] Chang, H. M., & But, P. P. H. (2001). Gouqizi. *Pharmacology and Applications of*

- Chinese Materia Medica, vol. 2. (pp. 852–854) Singapore: World Scientific.
- [102] Potterat, O. (2010). Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta Medica*, 76(1), 7–19 Epub 2009 Oct 20.
- [103] Lowry OH, Rosenbrough NJ, Far AL, Randall RJ, et al. (1951) Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193:265-275.
- [104] Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979; 95: 351-358.
- [105] Fridovich I: Superoxide dismutase. *Adv Enzymol*. 1974; 4: 35-97.
- [106] Beutler E: Red Cell Metabolism. A manual of biochemical methods. 2nd edition, Grune and Stratton Inc New York; 1984.
- [107] Mannervik B, Guthenberg C. Glutathione transferase (human placenta). *Meth. Enzymol*. 1981;77; 231-235.
- [108] Beutler E, Dubon O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory Clinical Medicine* 1963; 61: 882-888.
- [109] Rege Rv. Adverse effect of biliary obstruction: Implication for treatment of patients with obstructive jaundice. *AJR* 1995; 164:287-293.
- [110] Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, et al. Factors affecting mortality and morbidity after surgery for obstructive jaundice (letter). *Gut* 1984; 225: 104.
- [111] Poo JL, Estanes A, Pedraza-Chaverri J, Cruz C, Uribe M. Effects of ursodeoxycholic acid on hemodynamic and renal function abnormalities induced by obstructive jaundice in rats. *Ren Fail* 1995;17(1):13-20.
- [112] Koutelidakis I, Papaziogas B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Makris J, Pavlidis T, Giamarellou H, et al. Systemic endotoxaemia following obstructive jaundice: the role of lactulose. *J Surg Res* 2003;113(2):243-7.20.)
- [113] Buttke JM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15: 7–10.
- [114] Dirlik M et al. Effects of sulfasalazine on lipid peroxidation and histologic liver damage in a rat model of obstructive jaundice and obstructive jaundice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *Current Therap Res* 2009;70:299-315.
- [115] Padillo FJ, Cruz A, Navarrete C, Bujalance I, Briceño J, Gallardo JJ, et al. Melatonin prevents oxidative stress and hepatocyte cell death induced by experimental cholestasis. *Free Radic Res* 2004;38:697-704.

- [116] Ara C, Kirimlioglu H, Karabulut AB, Coban S, Ay S, Harputluoglu M, et al. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in cholestasis. *J Surg Res* 2005;127:112-7.
- [117] Pastor A et al. Antioxidant enzyme status in biliary obstructed rats: effects of N acetylcysteine. *J Hepatol* 1997;27:363-70.)
- [118] Lopez PM et al. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats: comparison with the effect of Sadenosyl- L methionine. *J Pineal Res* 2000;28:143-9.
- [119] Diagnostik liver pathology: Cholestasis an biliary obstruction. In: Randall G. Lee, MD (Eds). :Chapter 4 81-107 Mosby Company, 1994.
- [120] Hua-Tao Wu et al. Chemical characterization of lycium barbarum polysaccharides and its inhibition against liver oxidative injury of high-fat mice. *International Journal of Biological Macromolecules* 46 (2010) 540–543.
- [121] Daye Cheng and Hong Kong. The Effect of Lycium Barbarum Polysaccharide on Alcohol-Induced Oxidative Stress in Rats. *Molecules* 2011, 16, 2542-2550; doi:10.3390/molecules16032542.

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, soyadı : Betül KABAKCI  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : 24.08.1988 Kahramanmaraş  
Yabancı dil : İngilizce  
e-posta : [betulkabakci@hotmail.com](mailto:betulkabakci@hotmail.com)

### EĞİTİM BİLGİLERİ

2011- 2013 KSÜ, Tıbbi Biyokimya ABD. Yüksek Lisans  
2012-2013 KSÜ Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği Pedagojik Formasyon  
2005-2009 KSÜ, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü  
2003-2005 Özel Ali Kenger Anadolu Lisesi(Kahramanmaraş)

### YAYINLAR

Perihan Ozturk, Ozer Arican, Ergul Belge Kurutas, Tugba Karakas, Betul Kabakci. *Oxidative Stress in Patients with Scalp Seborrheic Dermatitis*. Acta Dermatovenerol Croat. 2013 Feb; 21(2):-

Hasan Kahraman, Ergül Kurutaş, Mahmut Tokur, Selim Bozkurt, Harun Çıralık, Betül Kabakçı, Nurhan Köksal, Vedat Balkan. *Protective Effects of Erythropoietin and N-Acetylcysteine on Methotrexate-Induced Lung Injury in Rats*. Balkan Med J. 2013; 30: 99-104. doi: 10.5152/ balkanmedj.2012.078.

Betül KABAKÇI, Perihan ÖZTÜRK, Ergül BELGE KURUTAŞ, Özer ARICAN. *Sistemik Lupus Eritematosus'da Oksidatif ve Nitrozatif Stres'in Rolü*. KSÜ Tıp Fak. Der. 2010; (7)2:46-51

2012, Ekim - 24. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Poster Sunum (Gaziantep)  
“Tinea Pedis’li Hastalarda Topikal Terbinafin Tedavisinin Oksidatif/Nitrozatif Stres Ve Eser Element Düzeyleri Üzerine Etkileri”.

2011, Aralık - 23. Ulusal Biyokimya Kongresi, Sözlü Sunum (Adana)  
“Metoreksat ile İndüklenmiş Ratlarda Karaciğer ve Böbrek Hasarı Üzerine Eritropoetin’in Etkisi”

2000-2005 Yılları Arasında Hazırlanmış Oksim Bileşikleri (2009), Lisans Bitirme Tezi