



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÇOBAN ÇANTASI (*Capsella Bursa-Pastoris* L.) BİTKİSİNİN ETİL
ALKOL İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER HASARLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Sağlık Memuru Orhan POLAT
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN

VAN- 2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOBAN ÇANTASI (*Capsella Bursa-Pastoris* L.) BİTKİSİNİN ETİL
ALKOL İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER HASARLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Sağlık Memuru Orhan POLAT
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN

VAN- 2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından
TYL-2018-6759 nolu proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalında Sağlık Memuru Orhan POLAT tarafından hazırlanan "Çoban Çantası (Capsella Bursa-Pastoris L.) Bitkisinin Etıl Alkol İle Oluşturulan Karaciğer Hasarları Üzerine Etkisinin Histopatolojik Ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

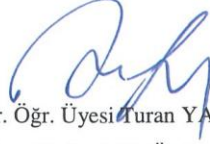
Tez Savunma Tarihi: 19/06/2019



Prof. Dr. Zabit YENER

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı



Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Ahmet UYAR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Jüri Üyesi

TEZ KABUL TARİHİ .../.../2019

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Semih DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Çoban Çantası (*Capsella Bursa-Pastoris L.*) Bitkisinin Etil Alkol ile Oluşturulan Karaciğer Hasarları Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Orhan POLAT

Tarih: 19/06/2019

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen bölüm başkanımız Prof. Dr. Zabit YENER'e, tezimin tüm aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen ve bana öncülük eden çok değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Turan Yaman'a, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLÜ'na, Araş. Gör. Ömer KELEŞ'e, Öğr. Gör. Nesrullah Aysin'e, Öğr. Gör. Mesut YILMAZ'a, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (YUBAP) Koordinatörlüğüne, Deney Hayvanları Araştırma Merkezi Müdürü Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN ve personeline, Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline ve sevgili eşim Mukaddes ŞEN POLAT'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Polat O, Çoban Çantası (*Capsella Bursa-Pastoris* L.) Bitkisinin Etil Alkol ile Oluşturulan Karaciğer Hasarları Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Sunulan bu çalışmanın amacı etil alkol ile oluşturulan karaciğer toksikasyonuna karşı çoban çantası (*Capsella Bursa-Pastoris* L.) bitkisi çayının koruyucu etkinliğini araştırmaktır. Bu amaçla 32 adet erkek wistar albino rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu; Standart pelet yem ile beslendi. Alkol grubu; Günde bir defa 4 ml/kg % 30'luk etil alkol orogastrik gavaj ile verildi. Alkol + Çoban çantası grubu; Günde bir defa 4 ml/kg % 30'luk etil alkol ve 1 ml/kg bitki çayı günlük orogastrik gavaj ile verildi. Çoban çantası grubu; Günde bir defa 1 ml/kg bitki çayı orogastrik gavaj ile verildi. 60 günlük deneme süresi sonunda sıçanların nekropsileri yapılarak doku ve kan örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri Hematoksilen & Eozinle (H&E) ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Serumlardan karaciğer harabiyeti serum enzimlerinden Alanin transaminaz (ALT), Aspartik transaminaz (AST), Alkalen fosfataz (ALP) ve Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ve Kolesterol, Trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve Açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri çalışıldı. Histopatolojik olarak alkol grubu ratların karaciğerlerinde meydana gelen dejeneratif-nekrotik değişikliklerin alkol + Çoban çantası grubunda kısmen azaldığı belirlendi. Biyokimyasal olarak, alkol grubunda kontrole göre artan AST, ALT ve ALP düzeylerinin alkol + Çoban çantası tedavi grubunda azaldığı görüldü. Çoban çantası çayı ile tedavinin trigliserid ve HDL düzeylerine olumlu etki ettiği görülürken, LDL ve kolesterol değerlerini olumsuz etkilediği görüldü. Sonuç olarak, çoban çantası çayı uygulamasının karaciğerde meydana gelen tahribatı azalttığı, ancak LDL ve kolesterol düzeylerinde yükselmeye sebep olduğu belirlendiğinden, çoban çantası çayının etil alkol ile oluşturulan karaciğer toksikasyonuna karşı tam bir koruma sağladığı sonucuna kesin olarak varılamadı.

Anahtar Kelimeler: Çoban çantası, etil alkol, histopatoloji, karaciğer, rat.

ABSTRACT

Polat O, The Histopathological and Biochemical Investigation of the Effect of Shepherd's Purse (*Capsella Bursa-Pastoris* L.) on Ethyl Alcohol-Induced Liver Damage, Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Master Thesis, Van, 2019. The aim of this study is to investigate the protective effect of shepherd's purse (SP) herbal tea against liver toxicity with ethyl alcohol. For this purpose, 32 male wistar albino rats were randomly divided into 4 groups. Control group; rats were fed with standard rat pellet feed. Alcohol group; 4 ml / kg 30% ethyl alcohol with orogastric gavage was given once daily. Alcohol + herbal tea group: 4 ml / kg 30% ethyl alcohol once daily and 1 ml / kg SP tea daily with orogastric gavage were given. Herbal tea group: 1 ml / kg SP tea was given with orogastric gavage once a day. At the end of the 60-day trial period, necropsies of rats were performed and tissue and blood samples were taken. Taken tissue samples were stained with Hematoxylin & Eosin (H & E) and histopathological examination was performed. Taken blood samples were centrifuged and serum was removed. Serum enzymes from the serum of liver damage Alanine transaminase (ALT), Aspartic transaminase (AST), Alkaline phosphatase (ALP) and Lactate dehydrogenase (LDH) enzyme levels and Cholesterol, Triglyceride, HDL cholesterol, VLDL cholesterol and Fasting blood glucose levels were studied. Histopathologically, degenerative-necrotic changes in the liver of alcohol group rats were found to be partially reduced in the SP treatment group. Biochemically, the levels of AST, ALT, and ALP in the alcohol group, which increased compared to the control group decreased in the SP treatment group. While it was observed that SP treatment had a positive effect on triglyceride and HDL levels, SP treatment was found to have a negative effect on LDL and cholesterol levels. Consequently, since it has been found that SP tea reduces the liver damage but causes an increase in LDL and cholesterol levels, it has not been determined with certainty that SP tea application provides full protection against the liver toxication generated by ethyl alcohol.

Keywords: Shepherd's purse, ethyl alcohol, histopathology, liver, Rat.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğerin Anatomisi.....	3
2.2. Karaciğerin Histolojisi.....	4
2.2.1. Hepatositler.....	4
2.2.2. Endotel Hücreleri.....	4
2.2.3. Kupffer Hücreleri.....	5
2.2.4. Stellat (Ito) Hücreleri.....	5
2.2.5. Safra Kanalı Epitel Hücresi.....	5
2.3. Karaciğerin Fonksiyonları.....	6
2.4. Etil Alkolün Farmakolojik Özellikleri.....	7
2.5. Karaciğer Toksikasyonunda Etil Alkolün Metabolizması.....	7
2.6. Karaciğer Enzimleri.....	10
2.6.1. Transaminazlar (Aminotransferazlar).....	10
2.6.1.1. Alanin Aminotransferaz (ALT).....	10
2.6.1.2. Aspartat Aminotransferaz (AST).....	11
2.7. Alkalin Fosfataz (ALP).....	11
2.8. Laktat Dehidrogenaz (LDH).....	12
2.9. Gamma Glutamil Transferaz (GGT).....	12
2.10. Total Kolesterol.....	13
2.11. Trigliseritler.....	14
2.12. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL).....	15

2.13. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL).....	15
2.14. Glukoz.....	15
2.15. Etil Alkol Toksikasyonu ve Karaciğerde Biyolojik Antioksidanlar.....	16
2.16. Çoban Çantası (<i>Capsella bursa- pastoris L.</i>).....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. GEREÇ.....	22
3.1.1. Hayvan Materyali.....	22
3.1.2. Bitki Materyali.....	22
3.2. Yöntem.....	22
3.2.1. Deneme Gruplarının Hazırlanması.....	22
3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler.....	23
3.2.3. Histopatolojik İnceleme ve Oransal Ağırlık.....	23
3.3. İstatiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Ağırlık Sonuçları.....	24
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	24
4.2.1. Kontrol Grubu.....	24
4.2.2. Alkol Grubu.....	25
4.2.3. Bitki + Alkol Grubu.....	26
4.2.4. Bitki Grubu.....	27
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİŞ.....	48
EKLER.....	49
EK 1. YYU Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi.....	49
EK 2. Tez Orjinallik Raporu.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik Hormonu
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozintrifosfat
Ca	: Kalsiyum elementi
CAT	: Katalaz
CCL₄	: Karbontetraklorür
CH₃-CH₂OH	: Etanol
Co	: Kobalt elementi
Co₂	: Karbondioksit
Cu	: Bakır elementi
EtOH	: Etanol
Fe	: Demir elementi
G	: Gram
GGT	: Gamma-Glutamil Transferaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
K	: Potasyum elementi
kg	: Kilogram
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehid
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
Mn	: Magnezyum elementi
Na	: Sodyum elementi
NADH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide
°C	: Santigraf derece

Pb	: Kurşun elementi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SGOT	: Serum Glutamat Oksalaasetat Transaminaz
SGPT	: Serum Glutamik-Piruvik Transaminaz
SOD	: Süperoksid Distumaz
TFN- α	: Tümör Nekroz Faktörü- Alfa
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VP	: Vena Portalis
VS	: Vena Sentralis
Zn	: Çinko elementi
μm	: Mikrometre

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	İnsan karaciğer anatomisi.....	3
Şekil 2.	Karaciğer lopçuğunun mikroskobik yapısı.....	6
Şekil 3.	Çoban Çantası (Capsella bursa-pastoris L) doğadaki görüntüleri.....	21
Şekil 4.	Kontrol grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	24
Şekil 5.	Alkol grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	25
Şekil 6.	Alkol grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	26
Şekil 7.	Alkol + bitki grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	26
Şekil 8.	Bitki grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	27
Şekil 9.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum AST aktiviteleri.....	28
Şekil 10.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum ALT aktiviteleri.....	28
Şekil 11.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum LDH aktiviteleri.....	29
Şekil 12.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum ALP aktiviteleri.....	29
Şekil 13.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum TRİGLİSERİD düzeyleri.....	30
Şekil 14.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum LDL düzeyleri.....	31
Şekil 15.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum HDL düzeyleri.....	31
Şekil 16.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum KOLESTEROL düzeyleri.....	32
Şekil 17.	Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların serum AKŞ düzeyleri.....	32

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların canlı ağırlık karşılaştırılması.....	24
Tablo 2. Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların karaciğer serum enzim aktiviteleri.....	28
Tablo 3. Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların lipid profil değerleri.....	30



1. GİRİŞ

Alkol dünya çapında en çok kabul gören bağımlılık yapıcı maddedir ve tüketimi sağlık, sosyal şiddet, boşanma, düşük üretkenlik, çocuk istismarı ve diğer suçları içeren sosyal sorunlarla ilişkilidir (Moeller ve ark., 1998; Moeller ve Dougherty, 2001). 2012 yılında tüm küresel ölümlerin yaklaşık % 5,9'u, hastalık ve yaralanma yükünün % 5'i alkol tüketimine bağlanmıştır (WHO, 2014).

Kronik aşırı alkol tüketimi, beyin, karaciğer, kalp, akciğerler, iskelet kasları ve kemikler gibi farklı organlara zarar vererek fiziksel ve zihinsel sağlığı riske sokabilir (Moeller ve ark., 1998; Moeller ve Dougherty, 2001). Karaciğer alkol kaynaklı hasarın ilk hedef organı olup, etanol (EtOH) metabolizmasından sorumlu organdır ve alkolün toksik etkilerine karşı hassastır (Galicia-Moreno ve ark., 2014). Karaciğerin alkol ile indüklenen toksisitesi portal kanda bulunan yüksek alkol konsantrasyonuna ve etanol metabolizmasının metabolik sonuçlarına bağlıdır. Alkolik karaciğer hastalığı steatoz (yağlı karaciğer), steatohepatit ve ciddi vakalarda, fibroz ve / veya siroz içeren bir spektrum içerir (Massey ve Arteel., 2012; Koneru ve ark., 2016). Halen, alkol kaynaklı karaciğer hasarı ile mücadele etmek veya halihazırda yaralanmış dokuyu yenilemek için uygun bir tedavi rejimi mevcut değildir (Hao ve ark., 2014).

Etanol, tüm vücut dokularına nüfuz ettiği ve başta karaciğer, beyin, böbrek, pankreas ve kalp olmak üzere birçok organda büyük patolojik rahatsızlığa neden olduğu için doğrudan sistemik bir toksin olarak kabul edilmiştir. EtOH, ağırlıklı olarak karaciğerde ve kısmen de beyin ve böbrekte metabolize edilir. EtOH, alkol dehidrojenaz yoluyla sitotoksik asetaldehit haline dönüştürülür ve daha sonra asetaldehit, fazla miktarda reaktif oksijen türüne (ROS) neden olan ksantin oksidaz veya aldehit oksidaz ile asetat haline oksitlenir (Polavarapu ve ark., 1998; Schlorff ve ark., 1999).

Oksidatif stres, alkol tüketiminden kaynaklanan karaciğer hasarının gelişiminde önemli bir rol oynar (Galicia-Moreno ve ark., 2014). Alkol tüketimi üzerine yapılan son çalışmalar, ROS oluşumunun ve alkol metabolizmasına bağlı gelişen lipid peroksidasyonunun artmasının akut karaciğer hasarının başlangıcındaki ana neden olduğunu ortaya koymuştur (Hao ve ark., 2014). EtOH kaynaklı hasar ile ilgili çeşitli hipotezler iddia edilmesine rağmen, patofizyoloji ve altta yatan moleküler ve hücresel

mekanizmalar hakkındaki verilerin hala yetersiz olduğu belirtilmiştir (Adachi ve Ishii, 2002). Bununla birlikte, ROS'un EtOH uygulamasından sonra önemli artışı bildirildiği için önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Polavarapu ve ark., 1998; Tuma, 2002). Alkolik karaciğer hasarının gelişiminde, ROS'un rolü 1960'lardan beri kabul edilmiştir (Zima ve ark., 2001). ROS enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalardan oluşan hücrel antioksidan savunma sistemleri tarafından bastırılır veya atılır. ROS aşırı arttığında antioksidan eksikliği oluşur. Bu eksiklik, genellikle hem ek hem de diyet antioksidanlarının yetersiz alımı ile artabilir (Zondervan ve ark., 1996).

Meyveler ve sebzeler gibi besin kaynaklarında bol olan flavonoidler, güçlü farmakolojik etkilerinden dolayı, sağlık takviyelerinde ve ilaç olarak tercih edilen ajanlara dönüştürülerek kullanılmakta ve büyük ilgi görmektedir. Yapılan çalışmalarda, antioksidan etkili maddelerin EtOH maruziyeti sonucu meydana gelen hasarları önlemede etkili oldukları bildirilmiştir (Bati ve ark., 2014; Özkol ve ark., 2017).

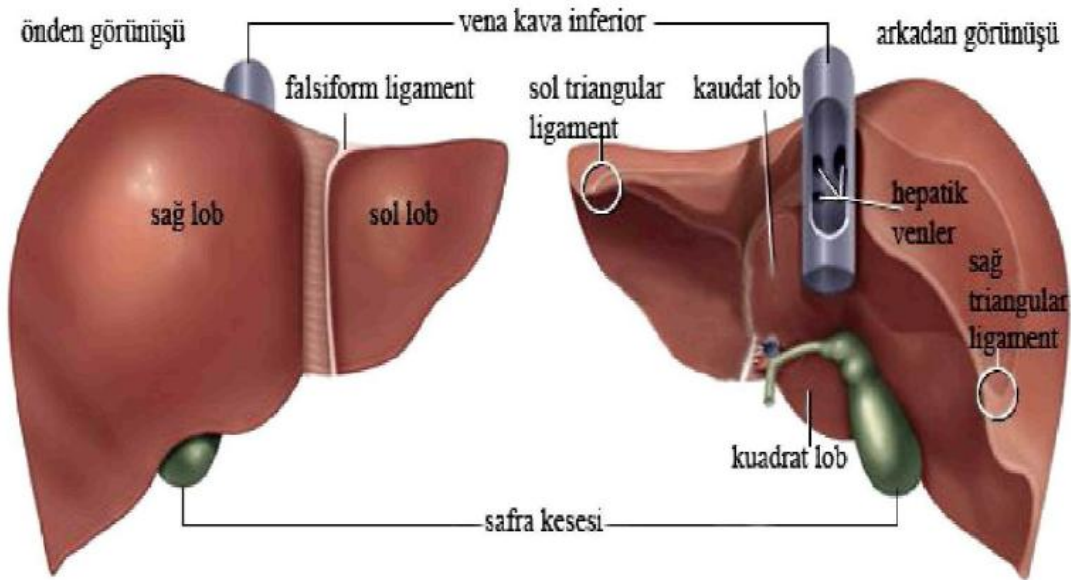
Capsella bursa-pastoris, Cruciferae (Brassicaceae) familyasına ait olan, küçük, otsu, dik, tek yıllık, kozmopolit bir türdür. Bu bitki flavonoidler, polipeptidler, kolin, asetilkolin, histamin, tiramin, yağ asitleri, steroller, organik asitler, amino asitler, sulforafan, birçok iz element, vitamin ve diğer birçok bileşikten oluşan geniş bir kimyasal yelpazeye sahiptir (Al-Snafi, 2015). *Capsella bursa-pastoris*'in insanlıkla ilişkisi, oldukça eskilere dayanmakta ve besin olarak kullanımının dışında (Defelice, 2001) geleneksel tıpta birçok amaç için yaygın olarak kullanılan bitkilerden biridir. Hemodiyaliz, diüretik ve antipiretik olarak Çin ve Japonya'da yüzyıllarca kullanıldığı bildirilmiştir (Al-Snafi, 2015). Tüm bitkiden yapılmış bir çayın, antiscorbutic, sıkılaştırıcı, diüretik, hemostatik, hipotansif, oksitosik, uyarıcı ve yara iyileştirici olarak kullanımı bildirilmiştir. Kurutulmuş bitkiden yapılmış bir çayın ise, her türlü kanamaya karşı ve mide, akciğer, rahim ve özellikle böbrekler için önemli bir çare olarak kabul edildiği bildirilmiştir (Al-Snafi, 2015). Alqasoumi ve ark., (2008) CCL₄ ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı koruyucu etki gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Sunulan bu çalışmanın amacı, EtOH ile oluşturulan karaciğer toksikasyonuna karşı çoban çantası bitkisinin koruyucu etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomisi

İnsan vücudunun deriden sonra en büyük organı olan karaciğer birçok biyokimyasal fonksiyonun merkezi konumunda olan hayati bir organdır (Junquera ve Carnerio, 2003). Ortalama ağırlığı 1200-1600 g arasında olup, yetişkin bireylerde total vücut ağırlığının %2 sini oluşturmaktadır (Menteş ve ark, 1993). Karaciğer konum olarak karın boşluğunda, sağ 7-11'nci kaburgaların arkasında, diyaframın altında, sol üst ve sağ üst kadranda bulunmaktadır. Dıştan periton ile çevrilidir. Peritonun altında ise karaciğeri bölümlere ve loblara ayıran glisson kapsülü denilen bir zar bulunur. Karaciğer sağ lob (lobus hepatis dexter) ve sol lob (lobus hepatis sinister) olmak üzere iki ana loptan meydana gelmektedir. Sağ lob alt bölümünde lobus quadratus ve arkada bölümde ise lobus caudatus olmak üzere iki alt loba ayrılmaktadır. Sağ lob, sol lobdan 6 kat daha büyüktür. Karaciğerin alt bölümünde sağ böbrek, duodenum, kolon ve mide bulunmaktadır. Karaciğer diyaframa, karın duvarına, mide ve duodenuma karaciğer bantları ile yapışmaktadır (Dursun, 2001; Ergün ve Ergün, 2009).



Şekil 1. İnsan karaciğer anatomisi (Karakuş, 2014).

2.2. Karaciğer Histolojisi

2.2.1. Hepatositler

Karaciğerdeki total hücrelerin %65'i ve karaciğer hacminin %80-88'ni hepatositlerden meydana gelmektedir. Altı veya daha fazla yüzeye sahip, karaciğer lobulu icinde santral ven çevresinden periferine doğru dizilmişlerdir. Hepatositlerin bir veya iki hücre kalınlığında oluşturduğu tabakalar arasında sinuzoid denilen endotel hücreleriyle döşeli kan akımının sağlandığı boşluklar bulunur (Junqueira ve Carneiro, 2003; Ross ve Romrell, 1995). Ortalama yaşam süreleri 150 gün olan hepatosit hücreleri karaciğerin fonksiyonuna göre özelleşmiştir. Sindirim kanalından emilen besinlerin işlenmesi, depolanması, zararlı olanların detoksifiye edilmesi veya dolaşıma katılmasını burada sağlamaktadır. Hepatosit hücreleri hem granülsüz hem de granüllü endoplazmik retikulum bakımından oldukça zengindir. Karaciğere gelen kanın aktive olmasıyla alkol, ilaç veya organizmaya alınmış toksik ajanların elimine edilmesi granülsüz endoplazmik retikulum; albümin, fibrinojen gibi bazı kan proteinlerine ayrılması gibi asidohilik sitoplazmada gerçekleşen olaylar granüllü endoplazmik retikulum vasıtasıyla oluşmaktadır. Karaciğerin dış salgısı (ekzokrin) olan safra, duodenuma boşalarak yağların sindirimine destek olur. Lipit, protein ve yağ metabolizmasında da sindirime destek olur (endokrin). Vücuda alınan ilaç ve benzeri birçok toksik maddenin de inaktive olması ve metabolik artıkların üreye dönüştürülmesini sağlayarak böbreklerden atılımını sağlar. Bazı kan proteinlerinin üretiminde görev alarak kanın pıhtılaşması için ihtiyaç duyulan proteinleri temin eder. Demir metabolizmasının aktivasyonunu sağlar. A, D, E, K gibi birtakım vitaminleri depolar. Ayrıca embriyonel dönemde hematopoez'in de yapıldığı organdır (Demirci, 2006; Ergün ve Ergün, 2009).

2.2.2. Endotel Hücreleri

Endotel hücreleri aralarında geniş porları olan, sinuzoidleri disse aralığından ayıran, bazal membran ve interselluler birleşmeler oluşturmayan hücrelerdir. Endotel hücreleri ince sitoplazmasında çok sayıda por bulunur. Kanla beraber gelen oksijen ve metabolik maddeler kapillerden disse aralığını geçerek hepatositlere belirgin bir sorunla karşılaşmadan rahatlıkla ulaşırlar (Burtis ve Ashwood, 1999; Senturk, 2004).

2.2.3. Kupffer Hücreleri

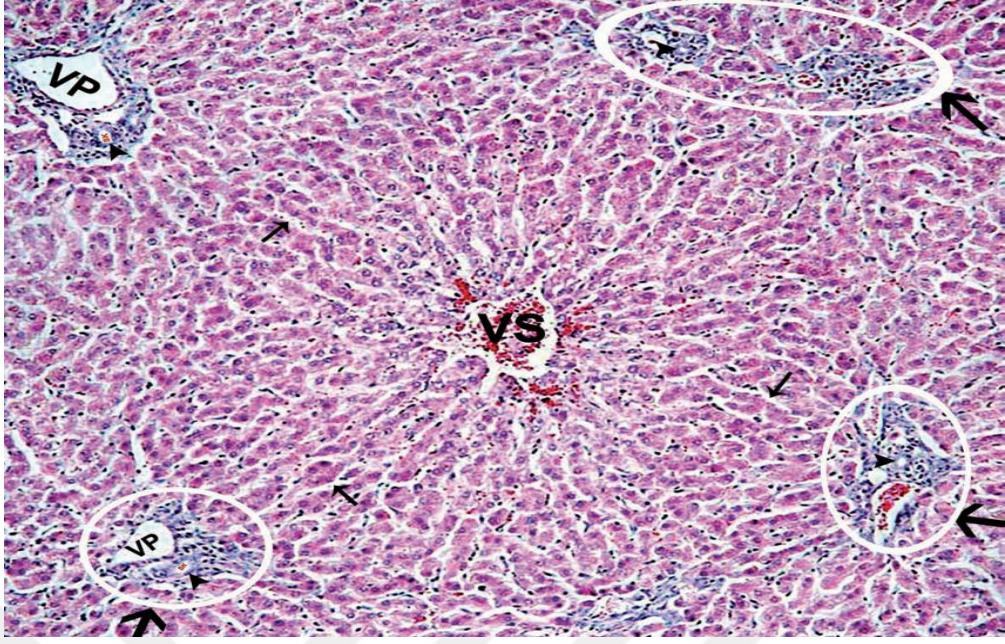
Karaciğerin tipik makrofajları olan kupffer hücreleri endotel hücrelerinin lümene bakan yüzeyinde belirli aralıklarla bulunurlar. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde hücre gövdesinde kısa sitoplazmik uzantıları gözlemlenir. Kupffer hücrelerinin yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini ve immunolojik olaylarla ilgili proteinleri sindirme gibi başlıca fonksiyonları bulunmaktadır (Burtis ve Ashwood, 1999; Junqueira ve Carneiro, 2003).

2.2.4. Stellat (Ito) Hücreler

Disse aralığına yerleşmiş, yıldızimsı görünümlü, stoplazmasında bol miktarda yağ bulunduran, aynı zamanda yağ depolayıcı özelliği olan bu hücelere “Ito hücreleri” de denmektedir. Bu hücreler dışarıdan verilen A vitamini lipit damlaları içinde retinil esterler halinde biriktirme kapasitesine sahiptirler. Yağda eriyen A vitamini bu hücrelerde birikir (Burtis ve Ashwood, 1999; Junqueira ve Carneiro, 2003). Akut ve kronik karaciğer hastalığı, A vitamini entoksikasyonu ve karaciğer tümörlerinde farklı tepkiler gösterirler (Temel ve Gökçimen, 2002).

2.2.5. Safra Kanalı Epitel Hücresi

Hepatosit arasındaki safra kanalcığından başlayan safra kanalları, safrayı kanın tersi yönünde yani klasik lobulun merkezinden periferine doğru aktarırlar. Hepatositlerle sarılı olan safra kanalcıklarını, safra kanalı epitelyum hücreleri ile sarılı kanallarla birleştiren yapılara da herring kanalı denmektedir. Bu bölge hepatosit kök hücrelerinin merkezi olduğundan stratejik bir önemi vardır (Burtis ve Ashwood, 1999; Senturk, 2004).



Şekil 2. Karaciğer lopçuğunun mikroskopik yapısı: Lopçuğun ortasında vena sentralis (VS), lopçuğun çevresinde portal aralıklarda (kalın oklar) vena porta (VP) ve safra kanalı (ok başı), lopçuk içindeki hepatosit dizilimleri (remark kordonları) arasında beyaz çizgisel boşluklar (ince oklar) şeklinde ise sinüzoidler izlenmekte (Yener ve ark., 2017).

2.3. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer, metabolizmanın düzenli ve dengeli bir şekilde işlemesi için gerekli birçok hayati fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonların başlıcaları;

- I. Yabancı veya toksik maddelerin nötralize edilmesi ve atılımını,
- II. İlaçların inaktivitesi, metabolizması ve atılımını,
- III. Karbonhidrat metabolizmasında; glukoneogenez, glikojen sentezi ve yıkımını,
- IV. Lipit metabolizmasında; yağ asidi sentezi, kolesterol sentezi ve atılımı, lipoprotein sentezi, ketogenez, safra asitlerinin sentezi ve D vitamin' nin aktivasyonu,
- V. Protein metabolizması; pıhtılaşma faktörleri ve bir kısım immünglobülinlerde olduğu gibi plazma proteinlerinin sentezi ve üre sentezi,
- VI. Tiroid, steroid ve diğer hormonların başlıca katabolizma yeri ve plazma hormon düzeylerinin düzenlenmesindeki aktif rolü,
- VII. Bilirubinün glukuronik asitle konjugasyonu ve atılımını,
- VIII. Bazı vitaminlerin (A, B12, D, E ve K) ve minerallerin (bakır ve demir) depolanması,

IX. Vücutun enerji kaynaklarının üretimi: Karaciğerin önemli görevlerinden biri de enerji kaynağı olan glukozu üretmesidir. Karaciğer kandaki glukoz oranını sürekli kontrol ederek beslenme esnasında alınan glukozu, glikojene dönüştürerek depolar. Kanda bulunan glukoz miktarı azalmaya başlayınca, karaciğer depoladığı glikojeni tekrar glukozla dönüştürerek kana verir. Böylelikle kandaki glukoz düzeyinin düşmesinin engeller.

X. Bakterileri temizler: Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, bağırsaktan gelen bakterileri yok ederler (Karagül ve ark., 2000; Solomon, 1997).

2.4. Etil Alkolün Farmakolojik Özellikleri

Etil alkol (etanol, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$); iki karbonlu, alifatik yapılı, organik yapıda kimyasal bir maddedir. Karbonhidratların, meyvelerin ve tahılların fermante edilmesi neticesinde elde edilir. Kendine has kokusu ve tadı olan, renksiz, yanıcı bir sıvıdır. Etil alkolün neredeyse tamamına yakınının çözünme özelliği göstermesinden dolayı rahatlıkla sindirim kanalına geçip karaciğer vasıtasıyla sistemik dolaşıma dahil olmaktadır (Özcan, 2008).

Etil alkol ağız yolu ile alınıp mideye vardığında, midede hidroklorik asit ve gastrin salınımı arttırarak bulantı ve kusmaya neden olabilmektedir. Sempatik sinir sistemi yoluyla bir takım hormonları uyararak kalp atım hızının artmasına, kan akımının hızlanmasına, damarların genişlemesine, solunum sayısı ve derinliğinin değişmesine ve ciltten hızlı bir şekilde ısı kaybına neden olur. Ayrıca vazomotor etkisinden dolayı alkol alımından sonra yüz kızarmaları da görülebilir (Coşkunol ve Altıntoprak, 1999). Hormonal manada stimüle edici ve inhibe edici etkisi vardır. Antidiüretik hormonunu (ADH) baskılayarak diüretik etki yaparken, adrenalin salınımını uyararak kardiovasküler ve respiratör değişikliklere sebep verir (Yalçın ve ark., 2003).

2.5. Karaciğer Toksikasyonunda Etil Alkol'ün Metabolizması

Doymuş bir karbon grubuna hidroksil grubunun bağlanmasıyla oluşan organik bir moleküldür (Özcan, 2008). Molekül ağırlığı 46,07 g/mol, yoğunluğu 0,789 g/cm³, erime noktası -114 °C ve kaynama noktası 78 °C olan bir sıvıdır (Uzday, 2014). Karbonhidratların fermante edilmesi ya da distilasyonu neticesinde elde edilir. Şeker

kamışı, mısır, buğday gibi tahıllar kullanılan hammaddeler arasındadır. Etil alkol biyoyakıt, antiseptik, glikojen kökenli maddelerin korunması ve birtakım histokimyasal çalışmalarda kullanılmaktadır. Dokulardan su çekerek protein bozulması, dokuların sertleşmesine ve yapılarının bozulmasına neden olmaktadır. Aşırı dozda alınması toksik etkiye neden olmaktadır (Meral ve Saydan Kanberoğlu, 2012). Plazma proteinlerine bağlanmaz ve vücudun sıvı kısımlarına rahatlıkla geçebilir (Uzby, 2014).

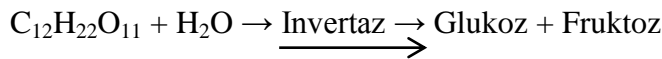
Gay-Lussac tarafından şekerin fermantasyonu sonucu etanol oluşumu ilk olarak 1815 yılında formülize edilmiştir (Bengisu, 2014).



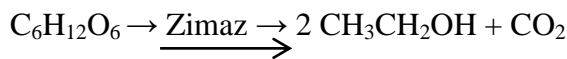
Etanol elde etmede izlenen yol dört temel aşamadan oluşur. Bunlar sırasıyla;

- Şekerin açığa çıkması için ön işlemlerin uygulanması,
- Bakteri ya da mayaların kullanılması ile şekerin etanol ve CO₂'e dönüşmesi,
- Etanolün distilasyon yöntemi ile fermentasyon ortamındaki diğer bileşenlerden ayrıştırılması,
- Dehidrasyon uygulaması ile etanol ile birlikte bulunan suyun ayrıştırılmasıdır (Meral ve Saydan Kanberoğlu, 2012).

Endüstriyel olarak etanol sentezlemek için, fermantasyon yolunun veya etilenin kullanıldığı yol olmak üzere iki yöntemden faydalanılmaktadır. Ticari amaçlı veya alkollü içki olarak tüketilen tüm içkiler fermentasyon yolu kullanılarak elde edilebilir. Fermentasyon yöntemi ile alkol elde edilmesi anaerobik bakteriler yardımıyla yapılır. Bakterilerin bulunduğu ortama sakkaroz ilave edilerek bir süre ısıya maruz bırakılır. Optimum ısıya ulaşıldığında bakterilerin yapısında bulunan invertaz enzimi yardımıyla sakkaroz glikoz ve fruktoza ayrılır (Akyılmaz, 2002).



Kimyasal reaksiyon neticesinde oluşan glikoz ve fruktozu yine maya hücrelerinin yapılarında bulunan zimaz enzimi ile etil alkol ve karbondioksit dönüştürür (Akyılmaz 2002).



Fermentasyon esnasında karbonhidratların pirüvata yıkımı glikoliz olayı esasına göre meydana gelir ve pirüvat dekarboksilaz enzimi tarafından asetaldehite dekarboksillenir. Böylece asetalhehid serbest bırakılır. Bundan sonraki aşamada asetaldehit NADH ve ADH ile etanole indirgenir ve ATP (adenozintrifosfat) açığa çıkar (Akyılmaz, 2002).

Etilen ile elde edilen etanol; boya, kozmetik ve temizlik malzemelerinin imalatında kullanılmaktadır. Bu yöntemde reaksiyonun tek aşamada oluşur ve katalizörlerin tekrar tekrar kullanılarak doğaya zarar verici etkisinin azalması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (Akyılmaz, 2002).

İlaçlar, anestezikler, bazı yiyecekler, alkol, kimyasal maddeler canlılar için farmakolojik dozlarda istenen etkileri gösterirken, aşırı dozlarda kullanımı karaciğer toksikasyonuna neden olabilen ajanlardır. Toksik etkisi olan maddeler karaciğerde detoksifiye edilir. Ancak bu maddelerin aşırı kullanımı ya da bu maddelere aşırı maruz kalma karaciğer hücrelerinin dejenerasyonuna, hücre içi dengenin bozulmasına ve yağ birikimine neden olarak, karaciğer hücrelerinin toksifikasyonuna sebep olabilmektedir. Toksik etki yapan bu maddeler hücre içi iyon dengesini ve hücrelerarası iletişimi sağlayan kalsiyum dengesini de bozmaktadır. Böylece aktin yapısının dağılmasına sebep olarak hücre yıkımına neden olur. Birtakım ilaç ve kimyasalların taşınmasını sağlayan protein dengesini bozmanın yanında, safra salgılanmasını sağlayan bölgedeki aktin filamentlerinin yıkımına da neden olabilir. Bu durum safra salınımına engel olmakla birlikte, hücre zedelenmesine de yol açar. Safra birikimi, hücre ölümünü tetikleyen ve sitoplazmada bulunan reseptörlerin plazmaya geçişini ve kontrollü hücre ölümünü başlatır. Hücre ölümü, hücre hasarı ile uyarılan immün sistem tümör nekroz faktör (TNF- α) ve Fas yolaklarını aktif hale getirir. Böylelikle hücre ölümüne ve kromatin kaybına sebep olur. Toksik etki gösteren maddeler biyotransformasyon sonrasında P-450 enzim aktivasyonu ile birlikte oluşan metabolitler enzimlerle birleşerek hücre yok olması olarak (T hücre cevabı) da adlandırılan sitoliz olayını tetikler. Bu uyarım hepatosit hücre ölümü ile neticelenir. Organizmanın toksik kabul ettiği kimyasallar karaciğer hücrelerindeki toksik etkilerinin dışında, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna da sebep olarak toksikasyonu daha da artırabilir (Arıcı, 2008; Tucer, 2015).

2.6. Karaciğer Enzimleri

2.6.1. Transaminazlar (Aminotransferazlar)

Transaminazlar, keto asitlerin amino asitlere dönüştürülmesini katalize eden enzimler olup, piridoksinin bir türevi olan piridoksal fosfatı koenzim olarak kullanırlar (Benjamin, 1978; Murray ve ark., 1993; Kanat, 2005; Keha ve Küfrevioğlu, 2010). Enzimin aktif bölgesindeki özgün lizin biriminin ϵ -amino grubu bu koenzime kovalent bağlarla bağlıdır. Aminotransferazlar, bir amino asitin amino grubunu pridoksala naklederek pridoksamin fosfat meydana getirirler. Piridoksamin daha sonra bir α -keto asit ile etkileşime girerek bir amino asit meydana getirirken kendisi de orijinal aldehit formuna yeniden dönüşür. Tüm amino asitler katabolizmalarının bir aşamasında transaminasyona uğrarken lizin ve treonin transaminasyona uğramazlar. Transaminazlar normalde hücre içi enzimler olup, plazmadaki yüksek seviyeleri bu enzimlerden zengin hücre hasarı olduğunu gösterir. Fiziksel bir darbe ve ya hastalıklar hücre lizisine sebep olur ve bu da hücre içi enzimlerin kana karışmasına sebebiyet verir (Ayşin, 2014). Serum aminotransferazları kronik hepatitlerde, akut viral hepatitlerinin hafif vakalarında ve ilaca bağlı hepatitlerde orta seviyede artar. Sirozda, nonalkolik hepatosteatozda, kolestatik karaciğer hastalıklarında, karaciğer yağlanmasında ve karaciğer tümörlerinde serum aminotransferazları hafif derecede yükselir (Rosalki ve McIntyre, 1999; Pratt ve Kaplan, 1999).

2.6.1.1. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Serum glutamik-piruvik transaminaz (SGPT) olarak adlandırılan ALT, glutamik asit ile pirüvik asit arasındaki reaksiyonu katalizler (Gözükara, 1989; Keha ve Küfrevioğlu, 2010; Mert, 1996). L-alanin + α -ketoglutarat ALT L-glutamat + piruvat ALT genel olarak kanda düşük yoğunlukta olup, dokularda özellikle eritrosit, karaciğer ve akciğerde fazla miktarda bulunmaktadır. ALT miktarının diğer dokulara oranla karaciğerde daha fazla bulunması ALT'nin karaciğer hastalıklarında çok önemli bir veri olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Karaciğer harabiyeti esnasında oluşan enzim kaçağı serumda ALT aktivasyonunun artmasına sebep olmaktadır (Bizzaro ve ark., 1992; Goldie ve McConnell, 1990).

2.6.1.2. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Serum glutamat oksalaasetat transaminaz (SGOT) olarak isimlendirilir (Mert, 1996). Aminoasit metabolizmasının en önemli enzimlerinden biri olan AST, Aspartat ve glutamat arasında α -amino grubunu reverzibl olarak katalizler. L-aspartat + α -ketoglutarat AST L-glutamat + Okzaloasetat bir çok hastalıkta, çeşitli organlardaki rejenerasyon ve zehirlenme vakalarında serumda AST seviyesinde artış meydana gelir. AST'nin karaciğer ve kalp kasında yoğun olmakla birlikte en fazla iskelet kası hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir (Gözükara, 1989; Keha ve Küfrevioğlu, 2010). AST seviyesindeki değişiklikler toksik etkili kimyasalların yanı sıra üreme, hipoksik koşullar ve açlık gibi stres faktörlerinin de sebep olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır (Vijayan ve ark., 1997). Viral hepatit, toksik hepatit, Reye sendromu, enfeksiyöz mononükleoz, tıkanma sarılığı ve siroz gibi karaciğer hastalıklarında artış gösterir. Kalp ve iskelet kasında da yoğun bulunduğu için akut miyokard enfarktüsü, hepatik konjesyonla birlikte bulunan kalp yetmezliği, bazı perikardit ve miyokardit vakalarında artışı gözlemlenir. Kalp kası hastalıkları dışında kas distrofisi, kas travması, intramüsküler enjeksiyonlarda da AST düzeyinde artış görülmektedir (Lawrence ve ark., 1996; Henry, 2001).

2.7. Alkalen Fosfataz (ALP)

Proksimal tübülüs enzimi olan ALP, brush-border membranının iç kısmına konumlanmış durumdadır. Normal şartlarda idrarda düzenli bir ALP aktivasyonu görülmekte olup idrar ALP aktivitesi sabahları en düşük, akşamları en yüksek seviyededir. Aktivitesi ölçülmeden önce dilüe edilmesi ve diyaliz ile inhibitörlerinin uzaklaştırılması tavsiye edilmektedir. İdrardaki ALP seviyesindeki değişimlerin nedeni böbrekler ve ince barsaklar olabilir ve pH 10 civarında optimum aktivite gösterir. (Turecky ve Uhlikova, 2003; Handerson ve Moss, 2005). ALP, organizmada başlıca osteoblastlar, hepatositlerin kanaliküler yüzü, biliyer epitelin lümene bakan yüzü, böbrekte proksimal tübülüs, ince barsakların fırçamsı kenarında yaygın olarak bulunur. Gebelikte, plasental ALP'nin kana karışması nedeniyle seviyesi 2 kat artan ALP; Bebek ve çocuklarda kemik büyümesi sonucu, osteoid dokudan salınımına bağlı olarak düzeyi 3 misli artış gösterebilmektedir. ALP düzeyi genel olarak erkeklerde kadınlardan daha

yüksek olup, 60 ve üstü yaştan sonra her iki cinste ALP düzeyi eşitlenir (Uygun ve Polat, 2009).

2.8. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Nefronun tüm bölümlerine yayılmış olarak bulunan, L-laktatın pirüvata oksidasyonunu reversibl bir reaksiyonla katalize eden sitozolik bir enzimdir (Bomhard ve ark., 1990). Üzerinde birçok çalışma yapılan LDH Tübüler nekroz, idrar yolu enfeksiyonları, renal infarkt, hipertonik renal hasar, akut piyelonefrit, kistik böbrek, akut glomerülonefrit, renal lupus eritematozis gibi birçok renal ve ürogenital hastalıkta, salisilat zehirlenmesinde, miyokard infarktüsünde, mesane, ürogenital sistem kanserinde, diabetik nefropatide artış gözlenmiştir (Rabb, 1972).

2.9. Gamma Glutamil Transferaz (GGT)

Gamma-glutamil transferaz (GGT, GGTP, gamma-GT), bilimsel tanımlamada ve sistematik tanımlamada (5-L-glutamil)-peptit: amino asit 5-glutamil transferaz olarak adlandırılan bir enzimdir (Mehmetoğlu, 2002). Sitozolde de bulunmakla birlikte ciddi oranda hücre içinde de bulunan GGT, Aminoasit ve peptitlerin γ glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınması ve memelilerin başlıca thiol antioksidanı olan glutatyonun ekstrasellüler katabolizmasından sorumlu olan enzimdir (Emdin ve ark., 2001; Tietz, 2005). Enzim böbrek, karaciğer, pankreas, prostat, testisler, ince bağırsak, beyin, kalp, akciğer, dalak, santral sinir sistemi, trombositler, fibroblastlar, kemik iliği hücreleri, serum gibi birçok doku ve organda bulunmaktadır. En yüksek aktiviteyi böbrekte gösteren GGT; en düşük aktiviteyi de akciğerde gösterir. GGT aktivitesi safra, idrar, beyin omurilik sıvısı, seminal sıvı, amniyon sıvısı ve tükürkte de görülmektedir (Whitfield, 2001). Membrana bağlı heterodimerik bir glikoprotein olan enzimin küçük alt birimin molekül ağırlığı 21 ile 28 kDa arasındadır ve katalitik yer burada yer almaktadır. Büyük alt birim ise 38 ile 72 kDa arasında olup, kısa bir bölümü hidrofobik bölgededir ve enzimi membrana bağlar. Küçük alt birim büyük alt birime non kovalent bağ ile bağlanmaktadır (Meyts ve ark., 1988; Martin ve Slovin, 2000). GGT'nin yapısı ve amino asit dizilimi (Hanigan, 1998) GGT enziminin aktivitesi serum veya plazmada sensitif ve çok spesifik olmayan karaciğer fonksiyon testi olarak klinik laboratuvarlarda kullanılmaktadır (Wannamethee ve ark., 1995). GGT glutatyon arasındaki ilişkisinin

incelenmesi için yapılan hayvan çalışmalarında, karaciğer hücrelerinde glutasyon varlığının sürdürülmesi için GGT düzeylerindeki artışın gerekli olduğu tespit edilmiştir. Tripeptit olan glutasyonun en önemli aminoasiti sülfür içeren bir aminoasit olan sisteindir. Glutasyon varlığı için GGT büyük öneme sahiptir. Karaciğer hücrelerinde glutasyon sentezi için gerekli sisteini dolaşımdaki glutasyondan GGT vasıtasıyla sağlamaktadır. Ayrıca GGT serum değerleri glutasyonun azalması dışında obstrüktif karaciğer hastalıkları, yüksek alkol tüketimi, enzim indükleyen ilaçların kullanımı, serbest radikal üretiminin artış gösterdiği durumlarda da artmaktadır (Whitfield, 2001). Aşırı yorgunluğa maruz kalmış sağlıklı bireylerde bile orta derecede GGT artışları gözlenmiştir (Üstdal ve Özgünen, 1997). GGT'nin çok sayıda izoenzimi vardır. Elektroforetik yöntemler kullanılarak serum proteinleri (albumin ve α_1 , α_2 , β , γ globulin) ile kıyaslama yapıldığında sağlıklı bireylerde serum GGT izoenzimlerinin 2 banttan meydana geldiği görülmektedir (Burlina, 1978). Bu iki bant serum proteinlerinde α_1 -globulin ve α_2 -globulin değerleri ile uyuşmakla beraber sağlıklı bireylerde yapılan bir takım çalışmalarda α_1 -globulin ve α_2 -globulin fraksiyonları arasında bir bant daha gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bazı hastalıklarda serum GGT bantlarının farklı yerlerde ve yoğunluklarının da farklı olduğu tespit edilmiş ve özellikle karaciğere bağlı hastalıklarda hastalığın teşhis edilmesi maksadıyla kullanılabileceği ifade edilmiştir. Karaciğer tümörü olan hastalarda alb-GGT, α_1 -GGT ve β -GGT izoenzimleri ve siroz hastalarında ise α_1 -GGT, β -GGT izoenzimleri görülmektedir (Sacchetti ve ark., 1988). Obstrüktif sarılık ve viral hepatit olan hastaların serumlarında alb-GGT, α_1 -GGT, α_2 -GGT, β -GGT olmak üzere 4 izoenzim görülmüştür (Nemesanszk ve Lott, 1985). Karaciğer kanseri oluşturulmuş sıçanlarda yapılan laboratuvar çalışmalarda serum ve karaciğer GGT izoenzimlerine ait farklı bantlar tespit edilmiştir. Sıçanların kanser oluşumundan sonra kanserin erken döneminde kanserli hücrelerin gelişmesiyle GGT'nin ilişkili olduğu, GGT izoenzimlerinin ise zaman ilerledikçe farklı fraksiyonlar gösterdiği saptanmıştır (Yao ve ark., 2004).

2.10. Total Kolesterol

Bütün hayvanların hücre membranında bulunan ve insan metabolizmasında da son derece önemli rolü olan kolesterol kanda ve bütün organizmada belirli oranlarda bulunan organik bir maddedir. Kolesterol, safra asitleri ile cinsiyet ve adrenalin

hormonları gibi bazı steroid hormonların biyosentezinde gereklidir (Gönç ve ark., 1996). Kolesterolün yapısı karbonları sırayla numaralanmış dört adet birleşik halka ve D halkasına yapışmış 8 üyeli dallanmış hidrokarbon zincirinden meydana gelmektedir (Voet ve Voet, 1995). Yetişkin bir insanın vücudunda ortalama 150 g kolesterol bulunur. Dışkı ve diğer yollarla ortaya çıkan kayıpları tolare etmek için de vücut tarafından günde 750-1500 mg kolesterol sentezi yapılmaktadır. Kolesterol, hücre zarları ve sinirlerin temel bileşenlerinden biri olup, böbrek üstü bezi korteksindeki steroid hormonları ile D vitamininin öncül maddesidir. Bunun yanında genç memelilerin gelişmesi ve büyümesi için temel bir maddedir. İnce bağırsaklarda diyetle alınan yağın absorpsiyonunu sağlar. Ayrıca kolesterolün karaciğerdeki yıkım ürünü olan safra tuzları yağların sindirimine yardımcı olur (Demirci ve ark., 1996). Kolesterol miktarının artışı hiperkolesterolemiye zemin hazırlamakta ve bu da beraberinde koroner hastalıkların artması ve dolaşım sisteminde aterosklerotik oluşumların hızlanmasını sağlamaktadır (Akalin ve ark., 1997). İnsan organizmasında kolesterol sentezi feedback mekanizmasıyla çalışmaktadır. Diyet kolesterolü alımındaki artış, endojen kolesterol sentezini %20 azaltmaktadır. İnsan vücudunda diyetle alınan kolesterol oranı, intestinal absorpsiyonun düşük olması, endojen sentezin baskısı, sterol sentezinin artması ve dokularda biriktirilen kolesterolün artmasıyla kontrol edilir. Bu sebepten dolayı çoğu insanda diyetle alınan kolesterolün etkisinin çok fazla olmadığı bildirilmiştir (Demirci ve ark., 1996). Kolesterol'un hidrofobik özelliğinden dolayı, ya safradaki fosfolipit ve safra tuzları tarafından çözülmüş halde, ya da lipoprotein partikülünün bir bileşeni olarak proteinle birlikte taşınabilir. Kolesterol organizmada sentezlenebildiği gibi dışarıdan alınabilmektedir (denovo sentez). Kolesterolün sentezini ve yıkımını yöneten organ ise karaciğerdir (Ataman, 2015).

2.11. Trigliseritler

Hem vücut tarafından üretilen hem de dışardan besinlerle alınan trigliseritler (yağlar, nötral yağlar) çok önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. Yağ dokusunda hücrelerin sitozolünde susuz bir şekilde depolanıp ve vücut yakıt ihtiyacı duyduğunda kullanılmaya hazır bir şekilde depo yağı olarak kullanılırlar. Karaciğerde ise az miktarda depolanır. Çoğu kolesterol ve kolesterol esterleri, fosfolipit ve protein ile birlikte paketlenerek VLDL olarak isimlendirilen lipoprotein partiküllerini oluşturmak

üzere kullanılırlar. Oluşturulan bu partiküller kana salgılanır ve periferik dokulara yeni sentezlenmiş lipit olarak verilirler (Champe ve Harvey, 1997). Trigliseritler, Vücutta depolanan yağların önemli bir kısmını oluştururlar. Aşırı yağlanma, obezite gibi olumsuz durumların serum trigliserit düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Johnson, 1989).

2.12. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

Kan kolesterolünün ortalama 1/3'ü kadarı HDL ile taşınmaktadır. Yapılan araştırmaların bir bölümünde HDL'nin fazla kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırdığını ve böylece plak oluşumunu engellediği; bir bölümü de HDL'nin kolesterolü arterlerden uzaklaştırıp karaciğere taşıdığı tezini savunmaktadır. Bu sebepten dolayı HDL "iyi kolesterol" olarak da bilinir (Mert, 1996).

2.13. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)

Karaciğerde üretilen VLDL'nin büyük çoğunluğu trigliseritten oluşmaktadır. Trigliseriti karaciğerden periferik dokulara aktarır. Karaciğerin trigliserit sentezi ile VLDL salgılanması arasında bir dengesizlik olduğu durumlarda karaciğer yağlanması meydana gelir (Tokullugil ve ark., 1997). Uygulanan diyet olması gerekenden daha fazla yağ asidi içerir ise, yağ asitleri karaciğerde trigliserit haline dönüştürülerek, oluşan endojen trigliseritler VLDL'lerin yapısına katılırlar (Ataman, 2015).

2.14. Glukoz

Vücuda günlük olarak alınan karbonhidratlar, glukoz, fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritleri, sukroz, laktoz, mannoz gibi disakkaritleri ve nişasta gibi polisakkaritleri içermektedir. Sindirim enzimleri, polisakkarit ve disakkaritleri monosakkaritlere dönüştürürler. Glukoz basit bir karbonhidrattır (Kaplan ve Pesce, 1989). Glukoz, dekstrorotasyonu ve kaynağından dolayı dekstroz olarak da isimlendirilir. Genel olarak meyve ve sebzelerde, sıklıkla diğer şekerlerle bir arada bulunmaktadır. Monosakkaritin ikinci molekülüyle bağlı tüm genel disakkaritlerin komponentidir. Çoğu polisakkaritin bileşiminde polimerize durumda bulunmaktadır. Glukoz, nişasta ve glikojenin bazı enzimlerle hidrolizi sonucu oluşmaktadır. Tükürük bezlerinden ve pankreastan gelen amilaz enzimi, 1,4- α -glikozidik bağları hidrolize ederek glukozu meydana getirir (Orten ve Ncuhaus, 1975; Mc Gilvery, 1979). Yaşam

süreci için enerji sağlamak glukozun temel biyokimyasal fonksiyonudur. ATP (adenozin trifosfat), biyolojik reaksiyonlar için genel enerji kaynağı olup, glikolitik ve trikarboksilik asit yoluyla glukoz oksidasyonu da ATP'nin biosentezi için temel enerji kaynağıdır (Kaplan ve Pesce, 1989).

2.15. Etil Alkol Toksikasyonu ve Karaciğerde Biyolojik Antioksidanlar

Organizmanın etkileşimde bulunduğu ilaçlar, kanserojenler, xenobiyotikler, toksik maddeler ve kimyasalların zararlı etkilerinden korunmak maksadıyla metabolizmada bulunan maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır. Bazı vitaminler (C,E,A), betakaroten, flavonoidler, polifenoller ve bu maddeleri içeren meyve ve sebzeler, organizmada bulunan süperoksit dismutaz, GSH, glutasyon peroksidaz ve katalaz (CAT) internal antioksidanlar olarak nitelendirilmektedir (Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2009). E vitaminin zincir kırıcı özelliği, peroksit yapılarını indirgeyerek zararsız hale gelmelerini sağlamaktadır (Çaylak, 2011; Sezer ve Keskin, 2014). Meyve ve sebzelere renk veren karotenoidler, yüksek oranda β -karotenin elektron yakalama özelliğinden dolayı süperoksitlerdeki eşleşmemiş elektronu yakalayıp oksidatif hasarı önlemektedir. Turunçgil, domates ve yeşil yapraklı sebzelerde bulunan ve suda çözünen C vitamini de serbest radikalleri temizleme özelliği ile detoksifikasyon etkileşimlerine katkı sunmaktadır. Bununla beraber askorbik asit pro-antioksidan etki gösterir ve kofaktör görevi yapan mineralleri indirgeyerek hücre hasarının oluşmasını engeller (Çaylak, 2011).

Karaciğer hücrelerinde bulunan enzim sistemleri toksikasyona karşı antioksidan etki gösterebilme yeteneğine sahiptirler. Süperoksit dismutaz (SOD) olarak isimlendirilen ve sitozolde bulunan bu enzimler kimyasal etkileşim neticesinde oluşan serbest radikalleri hidrojen peroksite ve oksijene dönüştürmektedir. Bu dönüşüm süperoksit seviyesini indirgeyerek lipid peroksidasyonunun oluşmasını engeller. Eritrositlerde ise bu durumu önleyen ve antioksidan etki gösteren bir enzim olan glutasyon peroksidaz (GSH-Px) organizmanın savunma sistemini meydana getiren hücreleri koruyarak immün sisteme de katkıda bulunmaktadır. Savunma sistemini destekleyen bir diğer antioksidan enzim ise glutasyon S-transferaz (GST) dir. Karaciğerdeki detoksifikasyon mekanizmasında önemli ölçüde etkisi olan sitokrom P-450 enzim sistemi ile beraber hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı sisteme destek olmaktadır.

Böylelikle reaktif ürünler uzaklaştırılarak toksikasyon engellenmiş olur. Nadir olarak da sitozolde ve çoğunlukla peroksizomda bulunan katalaz ise hidrojen peroksit radikalinden su ve oksijen oluşumu ile H_2O_2 birikimini önleyerek detoksifikasyona destek olur (Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014).

CYP2E1 uyarımının enzim sistemine iletilememesi ile organizmanın doğal antioksidan enzim mekanizmaları arasında yer alan, etanol ve diğer birçok toksik maddenin okside edilmesinde önemli rol oynayan GSH'nin miktarında düşüş görülmektedir. Bu düşüşün nedeni mitokondiyal ve hücre membranı zedelenmesi ile ilişkilendirilmektedir. Etanolün toksik etki ve hücre hasara neden olması, ligazların transkripsiyonel aktivasyonu sayesinde GSH uyarımı oluşmaktadır. Etanol tüketiminden dolayı oksidanların oluşumu, oksijenli solunum neticesinde meydana gelen yan ürünlerin de birikmesiyle karaciğer hücreleri üzerinde toksik etki meydana getirmektedir. Bu durum mitokondriyal glutatyon taşınımına engel olarak GSH oluşumunu inhibe eder. GSH, etanol ve solunum ile oluşan peroksitlere karşı çok önemli bir savunma mekanizması olduğunu göstermiştir (Das ve Vasudevan, 2007). Sitozolde bulunan ve hidrojenperoksit ve hidroperoksitlerin indirgenmesinde ciddi bir öneme sahip olan GSH-Px antioksidan sistem, fagositik hücrelerin zarar görmesini engelleyerek hücre mekanizmayı korumaktadır. Proteinlerin yapısında bulunan -SH gruplarını koruyarak hücre içi aminoasit taşınımına yardımcı olmaktadır. Hidrojenperoksitlerin aktivasyonu ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazların oluşumu ile GSH'a dönüşmektedir. Toksikasyonlara maruz kalınması GSH-Px enzim sistemini etkilerken hidrojen peroksit birikimine ve lipid peroksidasyonunun başlamasına neden olduğu tespit edilmiştir (Gürsoy, 2005). Metabolik olaylar neticesinde meydana gelen hidrojen peroksitin organizmadan uzaklaştırılması su ve oksijene dönüştürülerek yapılmaktadır. Antioksidan enzim sistemi elemanlarından olan CAT, ROS'u indirgeyerek su ve oksijen oluşumunu sağlar. Bunun yanında SOD da dokularda oksijen basıncının artmasından dolayı aktivasyon göstererek karaciğer hücre hasarının önüne geçip toksik etkiyi baskıladığı bildirilmiştir (Koch ve ark., 1994).

2.16. Çoban Çantası (*Capsella bursa-pastoris* L)

Capsella bursa-pastoris L. (Çoban Çantası), Cruciferae (Brassicaceae) familyasından olan, küçük, otsu, dik, tek yıllık, kozmopolit bir türdür. Bireylerin büyüklüğü, meyve ve yaprak görünümü değişken olan fakat hepsi de uzun, terminal rasemoz çiçek durumları, üçgenimsi meyveleri ile kolaylıkla fark edilebilir (Aksoy ve ark., 1998). Cins adı latince olan *Capsella* “küçük-kutu; *Bursa-pastoris* ise “çoban çantası” anlamına gelmektedir. Bu isim bitkinin meyvelerinin, çobanların hayvan otlamaya giderken içine yemek koydukları ve bellerine bağladıkları deri çantalara benzemesi nedeniyle verilmiştir. *C. bursa-pastoris*'in insanlık tarihi ile ilişkisi, Cruciferae familyasındaki pek çok bitki gibi oldukça eskilere dayanmaktadır. Kıbrıs, Avrupa, Suudi Arabistan, Pakistan, Hindistan, İran, Irak, Azarbayjan, Çin ve Asya'daki diğer birçok yerde yetişen yaygın olarak birçok amaçla kullanılan bitkilerden biridir (Al-Snafi, 2015). *C. bursa-pastoris*'in ülkemizde deniz seviyesinden 2000 m ile 3000 m' ye kadar yüksekliklerde dahi doğal olarak yetiştiği bilinmektedir (Davis, 1965; Aksoy ve ark., 1998).

Capsella bursa-pastoris'in yaprakları ve kökleri doğal lipitler, glikoz ve fosfolipitler içermektedir. Topraküstü kısımlarında ise β karoten ve β -sitosterol varlığı tespit edilmiştir (Bekker ve ark., 2002). Flavonoidler, polipeptidler, kolin, asetilkolin, histamin, tiramin, yağ asitleri, steroller, organik asitler, aminoasitler, sulforafan, birçok iz element, vitamin ve diğer birçok bileşikten oluşan geniş bir kimyasal yelpazeye sahiptir (Al-Snafi, 2015).

Capsella bursa-pastoris'in tohumlarının ve köklerinin sabit yağ bileşimi karşılaştırıldığında, tohum yağının doymamış yağ asitleri (oleik linoleik ve linolenik) açısından zengin olduğu, bununla birlikte kök yağın palmitik asit açısından zengin olduğu tespit edilmiştir (Kilic ve ark., 2007).

Capsella bursa-pastoris'in yenilebilir parçaları aşağıdaki mineralleri ve eser elementleri (mg / kg) içerir: Cu 0.70 ± 0.07 , Pb 6.32 ± 1.12 , Zn 5.48 ± 1.24 , Mn 4.50 ± 1.56 , Co 0.15 ± 0.02 , K 224.4 ± 18.66 Fe 44.36 ± 4.47 Ca 2.396 ± 152.4 ve Na 2.90 ± 0.58 (Duke ve Ayensu, 1985; Pehlivan ve ark., 2013).

Bu bitki genellikle besin ve ilaç olarak kullanılmıştır. Genç bitkinin narın kısımları biberimsi bir tada sahiptir. Yaprakları salatalarda, çorbalarda ve yahnilerde kullanılmaktadır (Defelice, 2001). Ülkemizde de yaprakları salatalarda kullanılmakta; tohumlarından ise tıbbi açıdan yararlanılmaktadır (Aksoy ve ark., 1998). Taban yapraklarının Karadeniz Bölgesi'nde gövde kısmı olgunlaşmadan önce toplanıp pilava katıldığı bilinmektedir. Kızılderililer küçük tohumlarından un elde etmişlerdir. Japonya'da ise her yıl 7 Ocak'ta düzenlenen bir tören yemeğinde tüketilmektedir. Taze veya kurutulmuş köklerini ise zencefil niyetine kullanmışlardır. Yemekle alakalı bu özellikleri dışında, tıbbi açıdan bakıldığında önemli olan pek çok kullanım amacı bulunmaktadır. Avrupa'lılar ve Çin'liler çay halinde özellikle gözün görüşünü netleştirmek için ve diğer göz hastalıklarında; dizanteriyi kontrol altına almada; ateşi düşürmede ve diüretik olarak kullanmışlardır (Defelice, 2001). *Capsella bursa-pastoris* antibiyotik potansiyeli olan geniş spektrum antimikrobiyal etkiye sahiptir (El-Abyad ve ark., 1990). *Capsella bursa-pastoris*'in etanolik ve sulu ekstralarının antibakteriyel aktivitesi, sekiz farklı bakteri türü olan Gram-pozitif *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus fecalis*, Gram-negatif *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratiamarcescens*, *Acinetobacter humani*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine etkileri araştırılmıştır. Sadece gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermiştir (Hasan ve ark., 2013). Ayrıca karaciğer hastalıklarında, kanamalarda ve solunum hastalıklarında da kullanılmıştır (Alqasoumi ve ark., 2008). Türün biyolojik aktiviteleri ve etken maddeleri ile alakalı pek çok çalışma yapılmıştır. İntraperitoneal enjeksiyondan sonra sıçanlarda anti-ülser aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Ekstrakt gastrik sekresyonunu etkileyerek strese bağlı ülserlerin iyileşmesini hızlandırmaktadır (Kuroda ve Takagi, 1968; Kuroda ve Takagi, 1969). Kan basıncını düşürmekte ve ince bağırsakların büzülmesinde etkilidir (Kuroda ve Kaku, 1969; Kuroda ve Takagi, 1969). *C. bursa-pastoris*'in ekstraktları anti-inflamatuar ve diüretik etkilere sahiptir (Kuroda ve Takagi, 1969). Farelerde Ehrlich solid tümör üzerindeki fumanik aside bağlı olarak bitkinin ekstraktlarının inhibitör etkisi tespit edilmiştir (Kuroda ve ark. 1976; Khare, 2007). *C. bursa-pastoris*'in su, etanol ve metanol ekstralarının sırasıyla %42.9, %29.5 ve %42.9 oranında tümör inhibisyonuna neden olmuştur (Yıldırım ve ark., 2013). Uterus ve yüzeysel kanamalarda hemostatik etkisi olduğu belirlenmiştir (Vermathen ve Glasl, 1993). Bitkinin günlük 46 g tüketilmesiyle,

ortalama bir kiřinin 60 mg'lık C vitamini ihtiyaını giderebildiđi saptanmıřtır. Fakat piřirildiđinde bu miktar dūřmektedir. Bu sebepten dolayı piřirilmeden, çiđ olarak salatalarda tūketilmesi daha faydalı olduđu belirtilmiřtir (Guil-Guerrero ve ark., 1999).

Capsella bursa-pastoris, sıçanlarda CCl₄ tarafından indūklenen karaciđer toksisitesinde hepatoprotektif aktivite gōstermiřtir. *Capsella bursa-pastorisin* ham ekstraktı ile tedavi edilen hayvanlarda serum SGOT ve bilirubin dūzeyleri anlamlı dūřuř gōstermiřtir (p <0.05). Ekstrenin daha kūuk dozu, tūm parametrelerin seviyelerini dūřürmesine rađmen, istatistiksel olarak anlamlı bir miktarda etki gōstermemiřtir (Alqasoumi, 2008).

Capsella bursa-pastoris ekstrelerinin farelerde dūřuk toksisite sergiledikleri tespit edilmiřtir. Bildirilen LD50 deđerleri, 1.5 g/kg vūcut ađırlıđı (fareler, intraperitoneal enjeksiyon) ve 31.5 g/kg (fareler, deri altı enjeksiyon) dır. Toksisite belirtileri arasında sedasyon, pupilla geniřlemesi, arka bacaklarda fel, solunum zorluđu, solunum felci ve ölūm gōrūlmektedir (Jurisson, 1971). Bitki gebelikte kontrendikedir (Bessette, 2001).



Şekil 3. Çoban Çantası (*Capsella bursa-pastoris* L.) doğadaki görüntüleri(Anonim 1, 2016; Anonim 2, 2018; Anonim 3, 2018)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada Wistar Albino ırkı 200-280 gram ağırlığında, aynı yaş grubu erkek ratlar kullanıldı. Deney hayvanları, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Sıçanlar, 12 saat ışık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22 ± 2 °C sıcaklık ve %60 nem bulunan odalarda, çeşme suyu ve standart pelet rat yemi verildi. Çalışma gruplarına yedirilen yem karışımları bu standart pelet yemlerden hazırlanıp, yem ve su alımı tüm gruplar için serbest bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde barındırıldı. Ratlar çalışma başlangıcında tartılarak ve mümkün olabildiğince ağırlık bakımından eşit dağılımlı olacak şekilde gruplara ayrıldı. Tartım sonucunda ağırlıkları genel ortalamanın çok altında ya da çok üstünde kalan hayvanlar gruplara dâhil edilmedi.

3.1.2. Bitki Materyali

Bitki materyali olarak aktarlardan temin edilen demlemeye uygun Çoban çantası (*Capsella bursa-pastoris* L.) bitkisi kullanıldı. 200 ml suya 5 gr bitki ilave edilip demlendi ve süzüldü. Bitki çayı hergün taze olarak hazırlandı. Hazırlanan çay günde bir defa 1 ml/kg/vücut ağırlığı olacak şekilde orogastrik gavaj ile uygulandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneme Gruplarının Hazırlanması

Çalışmada kullanılan ratlar rastgele her biri 8 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı:

- 1. Grup (kontrol):** Standart pelet yemiyle beslenildi.
- 2. Grup (alkol):** Günde bir defa 4 ml/kg % 30'luk etil alkol orogastrik gavaj ile verilerek, standart pelet yemi ile beslenildi.
- 3. Grup (çoban çantası):** Günde bir defa 1 ml/kg bitki çayı orogastrik gavaj ile verilerek, standart pelet yemi ile beslenildi.

4. Grup (Etil alkol + çoban çantası): Günde bir defa 4 ml/kg % 30'luk etil alkol ve 1 ml/kg bitki çayı günlük orogastrik gavaj ile verilerek, standart pelet yemi ile beslenildi.

Çalışma 60 gün süreyle devam ettirilerek tüm gruptaki ratlar denemenin 0, 30 ve 60. günlerinde tartılarak kilo değişimleri belirlendi. Yedikleri yem miktarı kaydedildi. Gelişebilecek komplikasyonlar açısından tüm gruplardaki ratlar günlük takip edildi.

3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler

Uygulamanın 60 gün süre ile tamamlanmasının ardından 50 mg/kg Ketamine hidroklorit + 10mg/kg dozunda Xylazine hidroklorit ile ratlar anesteziye alınarak servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Tüm hayvanların intrakardiyak yoldan kanları alınarak serum ve plazmaları çıkarılıp ilgili analizler gerçekleştirilinceye kadar derin dondurucuda (-80°C) muhafaza edildi. Alınan kan örneklerinde Alanin transaminaz (ALT), Aspartik transaminaz (AST), Alkalin fosfataz (ALP), Laktat dehidrogenaz (LDH), Kolesterol, Trigliserit, HDL kolesterol ve Açlık kan şekeri (AKŞ) aktivitelerine bakıldı.

3.2.3. Histopatolojik İnceleme ve Oransal Ağırlık

60 günlük deneme süresi sonunda tüm hayvanların nekropsileri yapılarak karaciğerden alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara gömülerek mikrotomla 4µm'lik kesitler alındı. Daha sonra histopatolojik inceleme için hematoksilin-eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Karaciğer dokusu; inflamasyon, steatoz, balonumsu dejenerasyon ve fibrozis açısından incelendi.

İstatiksel Analiz

Biyokimyasal analiz sonuçları, ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$) hazır program (Minitab for Windows) kullanarak standart metotlara göre yapıldı. Grup ortalamaları ve canlı ağırlıkları arasındaki fark One way ANOVA testine göre gerçekleştirildi. Patolojik değişiklikler arasındaki farklar da chi-square testi ile belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Ağırlık Sonuçları

Kontrol ve çalışma gruplarının canlı ağırlık ortalamaları standart hataları ile birlikte Tablo 1’de sunuldu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alkol ve alkol + bitki grubu ratların canlı ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) azalma meydana geldi. Bitki grubu ratlarda ise canlı ağırlık artışı izlenmekle birlikte kontrole göre anlamlı farklılık oluşmadığı görüldü.

Tablo 1. Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların canlı ağırlık karşılaştırılması.

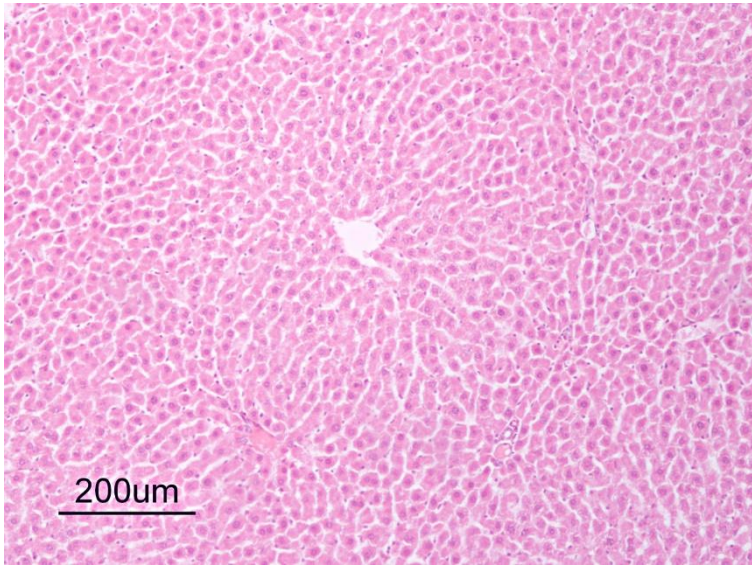
Gruplar	Başlangıç	Bitiş	% Fark
Kontrol	200.75±9.06 ^a	306.25±20.16 ^b	53
Bitki	196.12±14.06 ^a	310.75±22.60 ^b	58
Alkol	219.71±20.89 ^a	304.00±36.23 ^b	38
Alkol + Bitki	210.63±21.18 ^a	304.14±28.63 ^b	44

Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verildi. Her satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir ($p < 0.05$).

4.2. Histopatolojik Bulgular

4.2.1. Kontrol Grubu

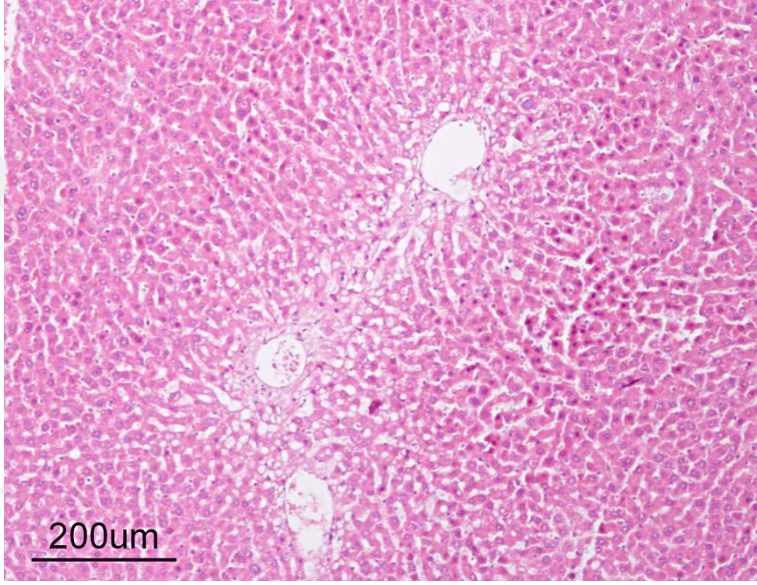
Kontrol grubuna ait ratların karaciğer dokusunun mikroskopik incelenmesinde herhangi bir morfolojik değişikliğe rastlanılmamış olup, karaciğerin normal histolojik yapısı izlendi (Şekil 4).



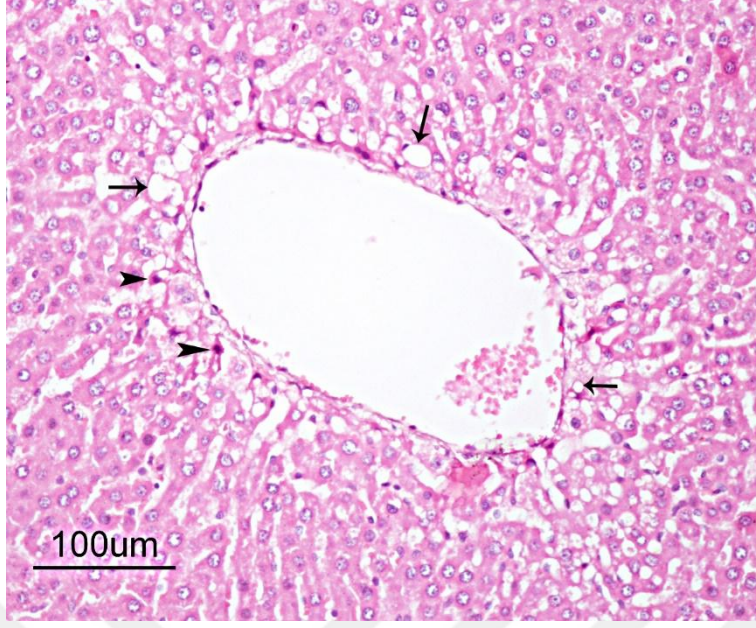
Şekil 4. Kontrol Grubu: Karaciğerin normal histolojik yapısı izlenmekte.

4.2.2. Alkol Grubu

Alkol grubu tüm ratların karaciğerlerinde histopatolojik bulgular mevcuttu. Sinüslerde konjesyon ve dilatasyon sonucu remark kordon yapılarının bozulduğu görüldü. Özellikle periasiner bölgelerdeki hepatositlerde vakoluer dejenerasyon tespit edildi. Karaciğer parankiminde yaygın nekrotik hepatositler belirlendi. Bu nekrotik hepatositlerde piknoz, karyoreksis ve karyolisiz izlendi. Portal aralıklarda safra kanalı proliferasyonu ve hafif derecede fibroz doku artışı görüldü (Şekil 5, 6).



Şekil 5. Alkol grubu: Periasiner bölgedeki hepatositlerde dejenerasyon, midzonal ve periportal bölgelerdeki hepatositlerde ise koagülasyon nekrozu izlenmekte.



Şekil 6. Alkol grubu: Periasiner bölgedeki hepatositlerde vakouler dejenerasyon (oklar) ve bazı hepatositlerde koagulasyon nekrozu (ok başları) izlenmekte.

4.2.3. Alkol + Çoban çantası Grubu

Alkol + bitki grubu ratların karaciğerlerinde, alkol grubu ratların karaciğerlerinde belirlenen bulgulara benzer histopatolojik bulgular tespit edildi. Fakat bu bulguların önemli derecede azaldığı belirlendi. Özellikle vena sentralislerin çevresindeki hepatositlerde dejenerasyonun önemli derecede azaldığı görülürken, nekrotik hepatosit sayısında da önemli oranda azalma meydana geldiği saptandı (Şekil 7).



Şekil 7. Alkol + çoban çantası grubu: Vena sentralis çevresindeki bazı hepatositlerde hafif dejenerasyon ve parankimdeki bazı hepatositlerde koagulasyon nekrozu izlenmekte.

4.2.4. Çoban çantası Grubu

Bitki grubuna ait ratların karaciğer dokusunun mikroskopik incelenmesinde herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanılmamış olup, karaciğerin normal histolojik görünümü izlendi (Şekil 8).



Şekil 8. Çoban çantası grubu: Karaciğerin normal histolojik yapısı izlenmekte.

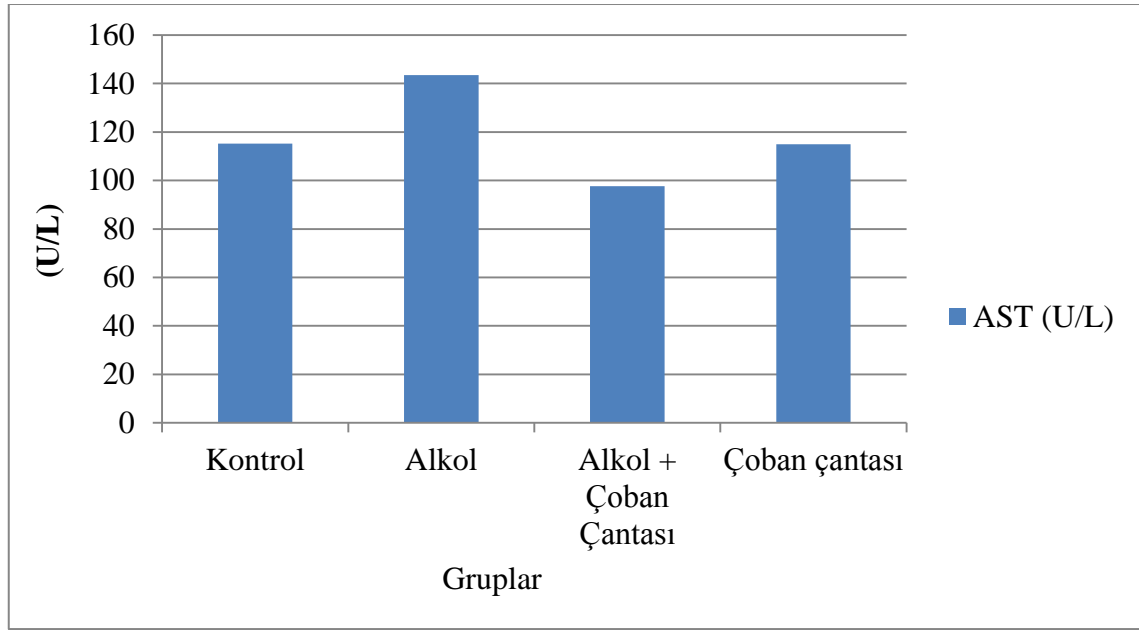
4.3. Biyokimyasal Bulgular

60 gün boyunca devam eden uygulamalar sonunda karaciğer harabiyet biyobelirteçleri olan serum AST, ALT, ALP ve LDH enzim seviyeleri tespit edildi. Kontrol ve çalışma gruplarının karaciğer harabiyet biyobelirteçlerinin ortalamaları standart hataları ile birlikte Tablo 2’de sunuldu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alkol grubu ratlarda AST, ALT ve ALP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış meydana geldiği görüldü. Alkol grubu ile karşılaştırıldığında alkol + çoban çantası grubu ratlarda AST, ALT ve ALP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma meydana geldiği belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bitki grubu ratlarda ALP düzeyinde artış meydana geldi. Tüm gruplar arasında LDH düzeyinde anlamlı farklılık yoktu.

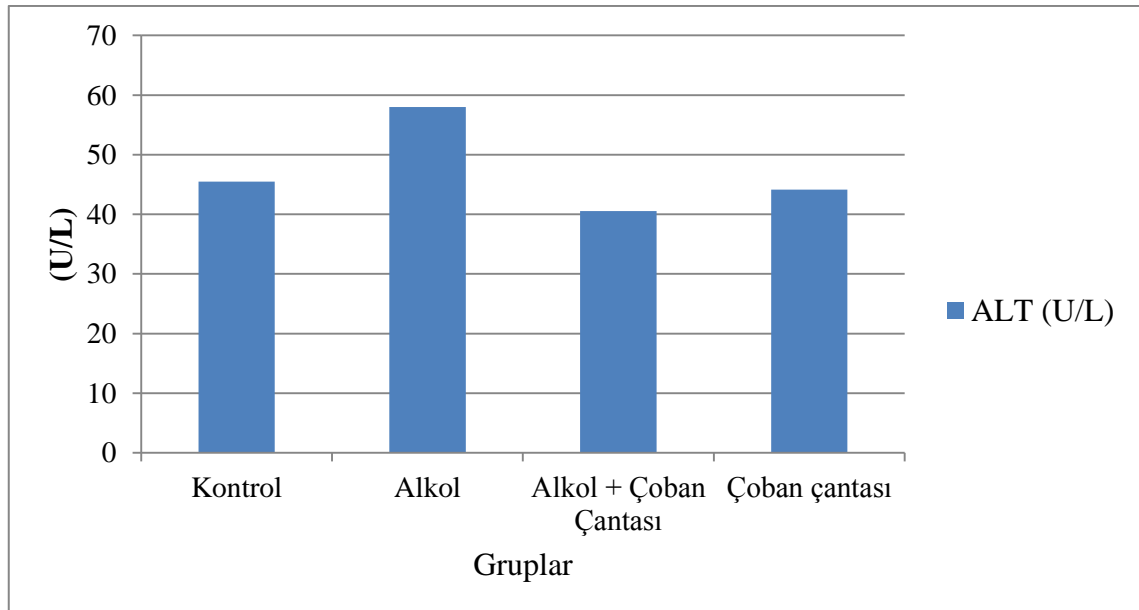
Tablo 2. Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların karaciğer serum enzim aktiviteleri.

Parametreler	Kontrol	Alkol	Alkol + bitki	Bitki
AST (U/L)	115.17±13.28 ^{a,b}	140.50±35.79 ^b	97.67±16.35 ^a	115.00±11.08 ^{a,b}
ALT (U/L)	45.50±.51 ^a	58.00±2.74 ^b	40.57±4.64 ^{b,c}	44.13±1.72 ^{a,b}
LDH (U/L)	1797.57±576.56 ^a	1691.20±433.18 ^a	1202.57±765.50 ^a	1352.13±217.32 ^a
ALP (U/L)	193.60±44.99 ^a	256.29±67.66 ^b	215.57±37.77 ^{a,b}	203.13±25.82 ^{a,b}

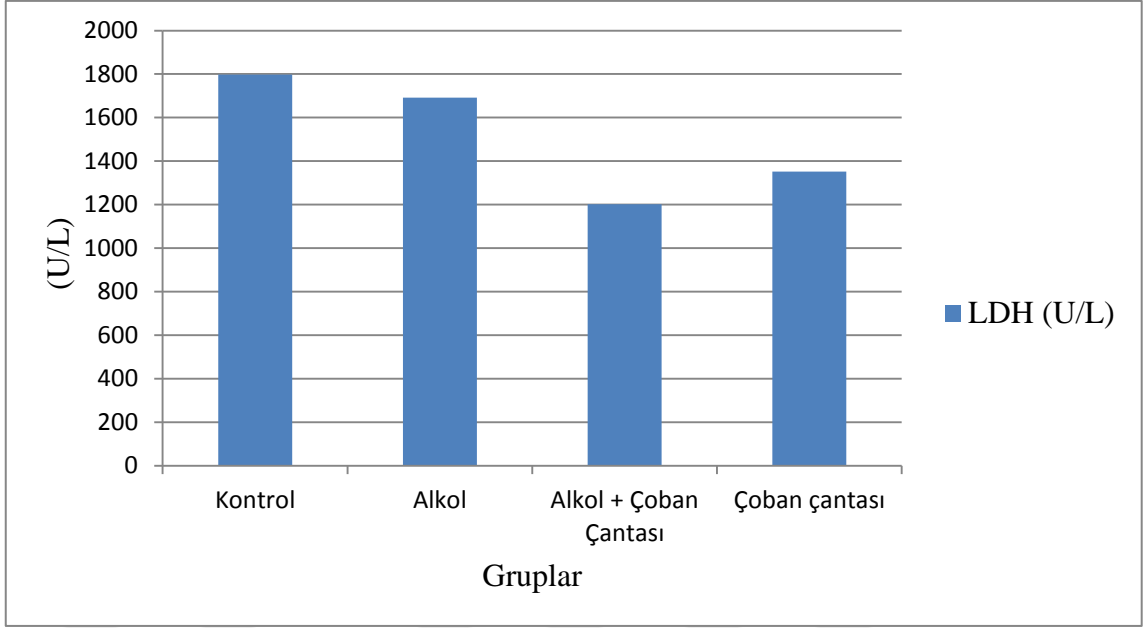
Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verildi. Her satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir(p<0.05).



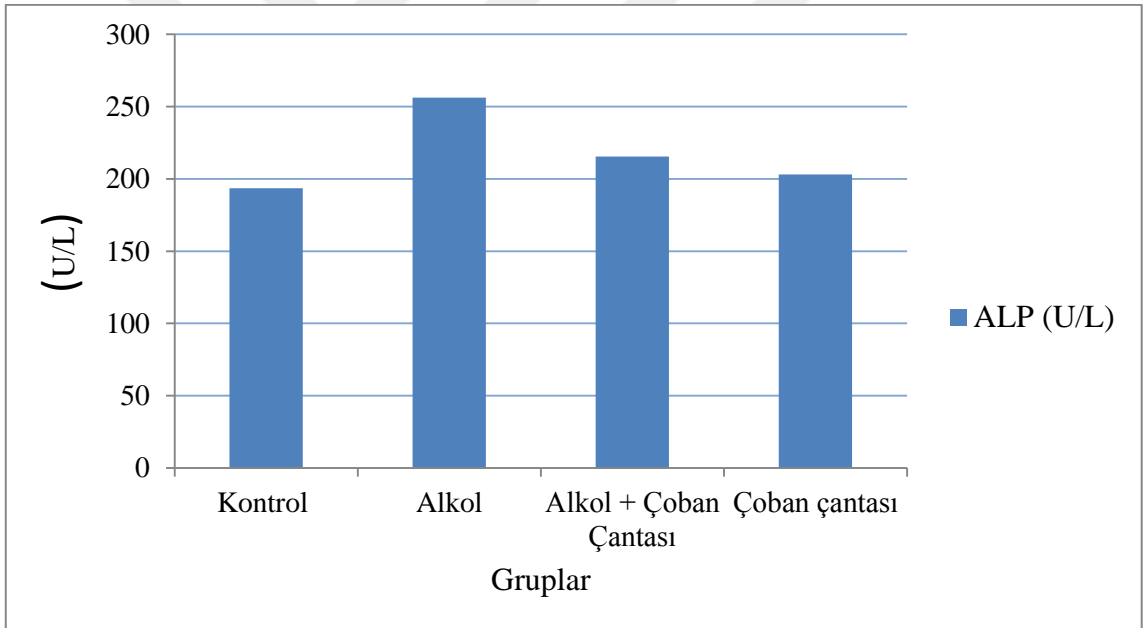
Şekil 9. Gruplar arası serum AST aktiviteleri.



Şekil 10. Gruplar arası serum ALT aktiviteleri.



Şekil 11. Gruplar arası serum LDH aktiviteleri.



Şekil 12. Gruplar arası serum ALP aktiviteleri.

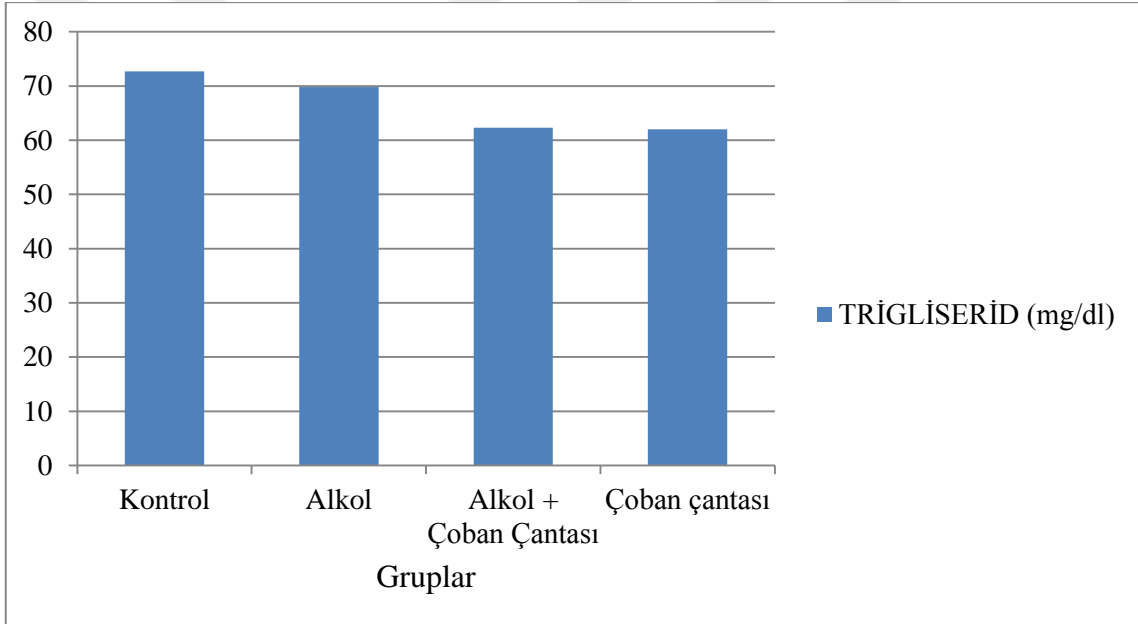
Kontrol ve çalışma gruplarına ait Trigliserid, LDL, HDL ve kolesterol düzeyleri Tablo 3'te sunuldu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alkol grubu ratlarda trigliserid, HDL ve kolesterol düzeyleri azalırken, LDL düzeyinde artış olduğu görüldü. Bu değerlerden sadece HDL düzeyindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Alkol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubu ratlarda trigliserid düzeyinde azalma, LDL, HDL ve kolesterol düzeylerinde artış şekillendiği tespit edildi. Kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında bitki grubu ratlarda ise LDL, HDL ve kolesterol düzeylerinde artış ve trigliserid düzeyinde azalma meydana geldi.

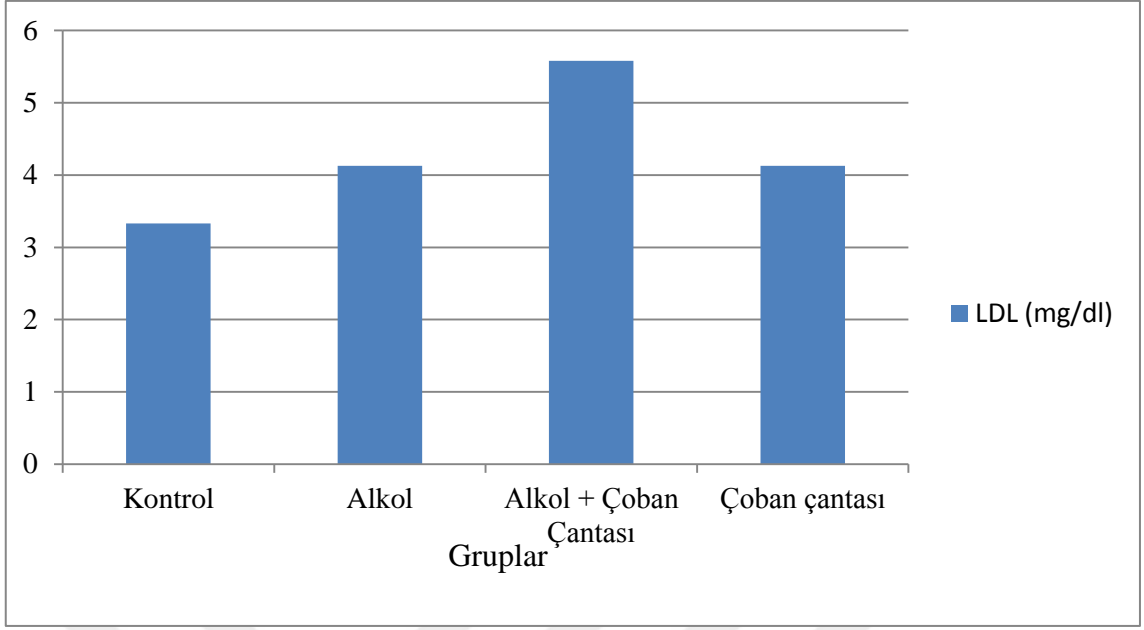
Tablo 3. Kontrol, alkol, alkol + bitki, bitki gruplarındaki ratların lipid profil değerleri.

Parametreler	Kontrol	Alkol	Alkol + bitki	Bitki
Trigliserid (mg/dl)	72.71±31.44 ^a	69.80±32.70 ^a	62.29±22.22 ^a	62.00±15.11 ^a
LDL (mg/dl)	3.33±2.80 ^a	5.03±2.09 ^a	5.58±3.56 ^a	4.13±2.63 ^a
HDL (mg/dl)	37.68±5.54 ^{a,b}	34.36±3.68 ^a	38.38±8.06 ^{a,b}	41.96±3.36 ^b
Kolesterol (mg/dl)	52.57±9.37 ^a	49.80±3.96 ^a	56.43±12.27 ^a	58.50±4.92 ^a
AKŞ (mg/dl)	113.63±3.73 ^a	115.57±3.47 ^a	110.13±3.09 ^a	107.25±3.13 ^a

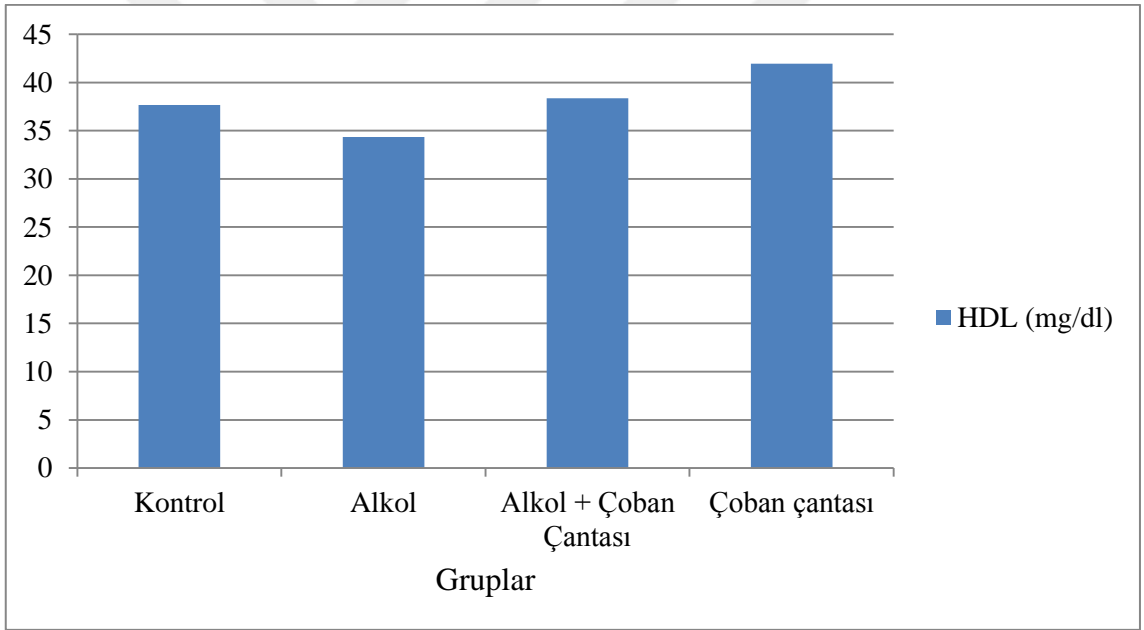
Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verildi. Her satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05).



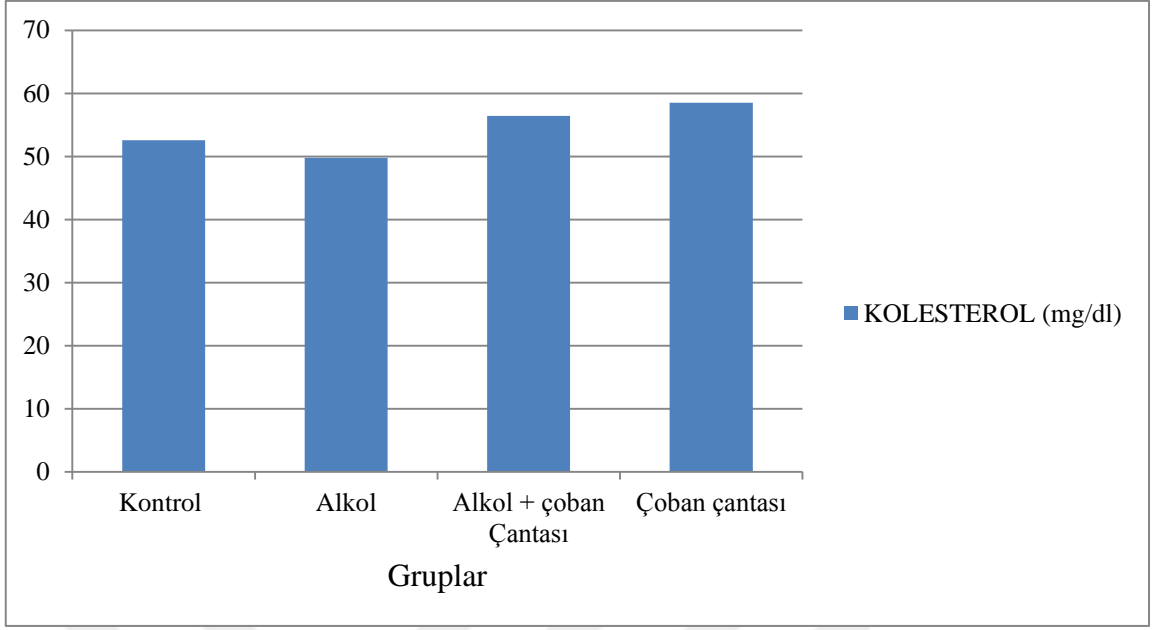
Şekil 13. Gruplar arası serum TRİGLİSERİD düzeyleri



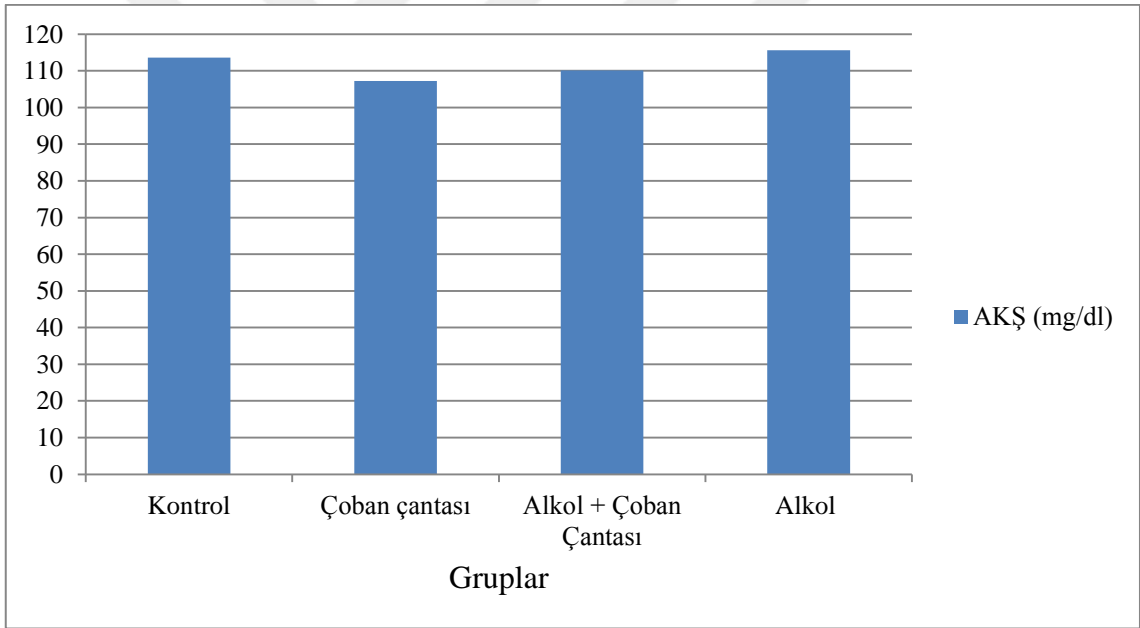
Şekil 14. Gruplar arası serum LDL düzeyleri



Şekil 15. Gruplar arası serum HDL düzeyleri



Şekil 16. Gruplar arası serum KOLESTEROL düzeyleri.



Şekil 17. Gruplar arası serum AKŞ düzeyleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meyve ve sebzelerden elde edilen biyoaktif fitokimyasallar bakımından zengin besinler, sadece bir bireyin sağlığını geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda insan diyetine olumlu katkı sağlar (Hasler, 2002). Biyoaktif polifenolik fitokimyasalların bir grubu olan flavonoidler, bitki kaynaklı diyetlerdeki bollukları ve potansiyel yararlı farmakolojik etkileri nedeniyle sağlıklı gıda takviyelerinde önemli rol oynarlar (Uyar ve ark., 2017; Yaman ve ark., 2017). Günümüzde, EtOH zehirlenmesi, insanlarda birçok metabolik bozukluğa (Albano, 2006) veya ani ölüme (Zivković ve ark., 2010) neden olabileceği için, zararlı etkilerine karşı etkili koruma sağlamak için çaba gösterilmesi gerekliliği bildirilmiştir (Özkol ve ark., 2017). Son zamanlarda, bazı doğal ürünlerin etanol emilimini inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiş böylece alkolün yol açtığı hastalıkların önlenmesinde sentetik ilaçlara bir alternatif olabilecekleri vurgulanmıştır (Tinoco ve ark., 2009). Güncel literatür bilgileri doğrultusunda, bu çalışma, ratlarda karaciğerdeki histopatolojik bulgular ve bazı serum biyobelirteçlerini izleyerek, EtOH zehirlenmesinde çoban çantası bitkisinin etkilerini belirlemek için yapılan ilk çalışmadır.

Etanol, hücre bileşenleriyle tepkimeye girerek proteinlerin oksidasyonuna ve hücre zarında lipitlerin peroksidasyonuna neden olur. Böylece, serbest radikalleri oluşturan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasına neden olur (Han ve ark., 2015). Oksidatif hasar, alkolizmdeki ana neden olarak kabul edilir ve alkolle indüklenen hepatotoksisitenin patogeneğinde temel rolü oynar (Hao ve ark., 2014). EtOH hücrenel toksisitesi, CYP2E1 ve aldehit dehidrojenaz gibi etanol metabolizmasında yer alan tüm katalizörlerin karaciğer dokusunda eksprese olması gerçeğine bağlı olarak hepatosit'e yöneliktir (Han ve ark., 2015).

Etanol hepatositlerde yağ metabolizmasını etkileyen harabiyete neden olur. Protein yapısının zarar görmesine bağlı olarak karaciğer enzim sistemlerinin yapılarının bozulmasına bağlı olarak asetaldehit hepatositlerde birikerek nekroz, hücre bozulması ve yağlanmaya neden olmaktadır. Yağlanma, makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma olarak sınıflandırılır. En yaygın yağlanma şekli, makrovaziküler yağlanmadır. Bu yağlanma türünde hepatositler, hücre çevrelerini ve nükleusu saran, hepatositlerin

içini dolduran geniş ve büyük bir yağ kitlesi barındırır. Bu durum herhangi bir karaciğer doku harabiyeti olmadan kısa süreli olduğunda nispeten iyi huylu olarak değerlendirilir. Yağlanmanın meydana gelmesi, yağ dokusunun birikimi, artan yağ asidinin hepatositlerde birikiminin artması, karaciğerden trigliserit miktarının azalması ve mitokondriyal β -oksidasyon yokluğu gibi durumlarda nitelendirilebilir. Yağlanmanın diğer bir çeşidi olan mikroveziküler yağlanmada ise; hepatositler çekirdekten ayrılan küçük yağ vezikülleri ile dolu olup, yağlanmaya ek olarak nekroz ve fibrozis gibi diğer karaciğer rahatsızlıkları da görülmektedir. Bu durumda serum transaminaz ve bilirubin miktarı artarken; protrombin zamanında uzamalar görülebilmektedir (Fromenty ve ark., 1997; Clouston ve ark., 2005).

Karaciğer tahribatının histolojik bulguları zehirlenmenin şiddetine, toksik maddenin türüne ve bu maddeye maruz kalma şekline göre değişkenlik gösterir. İlaçlar ve diğer kimyasal maddelerle meydana gelen karaciğer zedelenmeleri geniş bir etki alanını kapsamakla birlikte karaciğer hastalıklarının bütün histolojik örnekleri gözlenebilir. Bunlar; kolestaz, steatoz, dejenerasyon, nekroz, fibrozis, siroz, neoplazi ve vasküler bozukluklardır (Chisari ve Ferrari, 1995; Sturgill ve Lambert, 1997; Li ve Friedman 1999; Robbins ve ark., 2000; Tümçör ve ark., 2005; Üstüner, 2006; Fu ve ark., 2008; Domitrovic ve ark., 2009).

Özkoç ve ark. (2017), 1ml absolut EtOH uygulamasından sonra alkol grubu ratlarda, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, sinüsoidlerde dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve belirgin konjesyon meydana geldiğini bildirmişlerdir. Selenyum, N-acetylcysteine ve vitamin E gruplarında ise EtOH'un bu zararlı etkilerinin azaldığı raporlanmıştır. Koneru ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada 12 saat arayla 5 doz (10 ml/kg) %50'lik etanol uygulanan ratların karaciğer dokusunda hepatositlerde vakoluler dejenerasyon ve hemorajik lezyonlar, portal alanda yangısal hücre infiltrasyonları ve fibrozis şekillendiğini bildirmişlerdir. Kutlubay ve ark. (2008), 250 cc'lik içme sularına %20 etanol olacak şekilde (30-35 ml/gün) hazırlanarak 30 gün boyunca verilen ratların karaciğer genel görünümünün belirgin şekilde daraldığını, hepatosit kordonlarının normal yapılarının bozulduğu, yer yer düzensiz hücre yığınları haline geldiğini tespit etmişlerdir. Aynı grubun büyük büyütmelelerinde (X40) sinüsoidlerin büyük oranda ortadan kalktığı yer yer kesintiye uğradığını saptamışlar. Ayrıca bazı hepatositlerde yer

yer vakuole benzer boşlukların gözlemlendiği, hepatosit stoplazmalarının soluklaştığı ve bazı hepatositlerin dejeneratif görüntüler sergilediğini tespit etmişlerdir. Aşıcıoğlu (2005), yaptığı çalışmada, alkolik karaciğer hasarına karşı likopen'in koruyucu etkisi incelenmiş ve 10 haftalık süre boyunca farelere likopen ve etanol verilmiştir. Sadece alkol verilen grupta histopatolojik olarak karaciğer hasarı oluşmuş ve alkol+likopen alan grupta ise karaciğer hasarının daha az olduğu belirlenmiştir. Likopenin alkolik karaciğer hasarını biyokimyasal ve histopatolojik olarak koruyucu olduğunu tespit etmiştir. Hepatositlerdeki alkole bağlı yağlanmayı likopen'in azalttığı vurgulanmıştır.

Sunulan bu çalışmada önceki çalışmalarla benzer şekilde alkon grubu ratlarda sinüslerde remark kordon yapısında bozulma, özellikle vena sentralislerin etrafındaki hepatositlerde vakouler dejenerasyon ve nekrotik hepatositler belirlendi. Vena sentralise yakın olan hepatositler hipoksik ortama daha fazla maruz kaldıklarından mitokondri bakımından oldukça zengin olmalarından dolayı toksik harabiyetlere karşı daha hassastır. Bu durum alkol ya da herhangi bir toksik maddeye maruz kalınması halinde birinci alan olarak değerlendirilmektedir (Saral ve Kolaylı, 2012). Tedavi grubu ratlarda, alkol grubunda gözlenen bulguların önemli ölçüde azaldığı görüldü. Bu sonucun çoban çantası bitkisinin flavonoidlerden zengin içeriklere sahip bir bitki olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ma ve ark. (2016), çoban çantası özütünden izole edilen 9 adet flavonoid'in 4 tanesinin hepatotoksositeye karşı koruyucu etkisinin olduğunu raporlamışlardır (Ma ve ark., 2016). Daha önce yapılan çalışmalarda fitokimyasallar bakımından zengin besinlerin hem EtOH toksikasyonuna (Bati ve ark., 2014) hem de diğer toksik ajanlara karşı (Yaman ve ark., 2016) karaciğeri koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir.

Karaciğerin kan dolaşımı, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesi, vitaminlerin depo edilmesi gibi görevlerinin yanısıra; ilaç, alkol, mantar gibi toksik etkiye sahip olabilecek yabancı ajanlardan vücudun arındırılması görevleri de bulunmaktadır. Toksik etkisi olan bu maddeler karaciğerde bulunan ALT, AST ve GGT enzim sistemleri üzerinde ve olumsuz etki gösterebilmektedir. Ayrıca karaciğerde bir takım histopatolojik hasarlar da gözlemlenebilmektedir (Sonsuz, 2007).

Hepatosellüler tahribatlar ile ilgili olan testler serum transaminazları ya da aminotransferazları olarak isimlendirilen, alanin aminotransferaz (ALT, serum

glutamik- piruvik transaminaz SGPT), aspartat aminotransferaz (AST, serum glutamik- oksaloasetatik asit transferaz SGOT) enzimleridir. Alkol kaynaklı hücresel ruptur, serumdaki ALT ve AST enzimlerinin salınmasına ve artmasına neden olur. Yükselmiş serum ALT seviyeleri, tersine çevrilebilir hepatosit hasarı ve hücresel bileşenlerin serum içine sızmasını gösterirken, AST düzeylerindeki artış, hepatik nekroz ve mitokondriyal hasarı gösterir (Vroon ve Israili, 1990). AST karaciğer dışında, iskelet ve kalp kaslarında, böbrekler, beyin, pankreas, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde bulunurken, ALT esas olarak karaciğerde bulunur. ALT sadece sitozolde bulunurken; AST ise hem mitokondride hem de sitozolde bulunur. Transaminazlar normal hücre döngüsünü yansıtacak şekilde dolaşımında az miktarda bulunur ve transaminazlardan zengin dokularda harabiyet olması halinde serum seviyeleri artar. Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı oldukça yüksek olup, etiyolojik faktörden bağımsız olarak karaciğer zedelenmesi sürdüğü tüm durumlarda serum düzeyleri artar (Navarro ve ark., 1998; Okar, 2011). Karaciğer hastalıklarının varlığını göstermek için AST ve ALT düzeyleri özellikle değerlendirilir, çünkü bunlar karaciğerde büyük miktarlarda bulunurlar. Hepatik hücresel dejenerasyon veya yıkım meydana geldiğinde serumda bu enzimlerin artmış olduğu bildirilmiştir (Hassoun ve Stohs, 1995).

Çalışmamızda, EtOH toksisitesi sonucu sıçanların serum AST ve ALT aktivitelerinin artması, bu enzimlerin hücre sitoplazmasından (özellikle hepatik hücrelerden) kan akışına sızması sonucu meydana geldiğini göstermektedir (Navarro ve ark., 1993). Çalışmamızla tutarlı olarak, daha önceki çalışmalar kronik olarak EtOH ile muamele edilmiş sıçanlarda bu enzimlerin EtOH toksik aktivitesinin biyokimyasal tezahürünü gösteren artan aktiviteleri bildirmiştir (Bati ve ark., 2014; Özkol ve ark., 2017). Hasti ve ark. (2014), 60 gün boyunca çeşitli dozlarda etanola maruz bırakılan ratların doz miktarı arttıkça karaciğer enzimleri olan AST ve ALT düzeylerinde ciddi oranda artış görüldüğü; fakat karaciğer ağırlıklarında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Özcan ve Mengi (1998), ratlara oral yolla 5g/kg/gün dozda %50'lik etanol vererek yapmış oldukları çalışmada 1., 7., 14. ve 21.günün sonunda elde edilen bazı kan, karaciğer ve böbrek dokusu parametrelerini incelemişlerdir. Bu çalışma sonunda ratlarda kronik alkolizm oluşması sonucu ALT, AST, GGT enzim aktivitelerindeki artışın hücre harabiyetinden kaynaklandığı kanısına varmışlar. Elkomy ve ark. (2018),

iki haftalık sürede % 20'lik etil alkol ile beslenen sıçanların serum AST, ALT aktivitelerinin kontrol ve tedavi gruplarına (etanol + klonidin) göre önemli artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Abarikwu ve ark. (2017), etil alkol ve kadmiyum (Cd) ile oksidatif stres oluşturulan sıçanların Cd + Etanol grubu tedavi gruplarına göre serum, SOD, GPx, GST, CAT ve GSH seviyelerinde düşüş; bilirubin, ürik asit, GGT, LDH, ALP, AST, ALT ve MDA seviyelerinde önemli ölçüde artış olduğunu belirlemişlerdir. Chen ve ark. (2018), yirmi dört hafta süren bir çalışmada ilk dört hafta 5 g/kg günde tek doz, 5 ve 8.haftalarda 7 g/kg günde tek doz, 9 ve 12. Haftalarda 9 g/kg, 13 ve 24.haftalarda ise 9.5 g/kg etil alkol ile beslenen sıçanların serum AST, ALT, MDA, TNF- α ve IL-1b düzeyleri etanol grubunda artış etanol+Silymarin (100 mg/kg) ve etanol+fraksetin (20 ve 50 mg/kg) gruplarında ise önemli düşüş gösterdiği rapor edilmiştir.

Histolojik inceleme ile birlikte AST ve ALT verileri karaciğer dokusunda EtOH toksikasyonu sonucu hepatik hasarın varlığını doğruladı. Benzer şekilde ALP aktivitesinin artışı, enzimlerin kan dolaşımına sızmasına neden olan hepatosellüler nekrozdan kaynaklanabilir (Pourbakhsh ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda, EtOH toksikasyonu, esas olarak bu enzimlerin otolitik yıkım veya hücre sel nekroz nedeniyle serum içerisine girmesine yol açmıştır (Dey ve Cederbaum, 2006). Bitki tedavi grubunda ise AST, ALT, LDH ve ALP aktivitelerinin alkol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olması, çoban çantası bitkisinin EtOH toksikasyonu sonucu oluşan hepatik hasara karşı koruyucu aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (Ma ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda alkol toksikasyonu sonucu trigliserit (Elkomy ve ark., 2018) ve kolesterol (Abarikwu ve ark., 2017) seviyelerinde artış meydana geldiği bildirilmiştir. Chuffa ve ark. (2014), yaptıkları çalışma ile 95 günlük deney sürecinde % 10'luk seyreltilmiş etanol çözeltisi alan sıçanların serum lipid değerleri olan TL (toplam lipid), TG (total trigliserid), TC (total kolesterol), VLDL (very low-density lipoprotein), LDL ve HDL parametreleri kontrol grubuna anlamlı bir artış gözlemleyerek rapor etmişlerdir. Justice ve ark. (2019), etanol uygulanan grupta serum kolesterol, HDL-kolestrol ve LDL kolesterol seviyelerinin kontrol grubundan düşük olduğu bulmuşlardır. Etanol uygulanan ratlarda HDL kolesterolün anlamlı olarak

azaldığı ve kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyelerinin anlamlı olarak artığı gösterilmiştir (Dzeufiet ve ark., 2014; Bilanda ve ark., 2017). Alkol toksikasyonu sonucu total kolesterol ve total lipid düzeylerinde artışın karaciğer yağlanması oluşmasında önemli bir faktör olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Özcan ve Mengi, 1998).

Etil alkol ve çoban çantasının lipid düzeyleri ve total kolesterol üzerine etkilerinin değerlendirildiği Tablo 3'de gösterildiği gibi, alkol grubu ratlarda trigliserid, kolesterol ve HDL düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu, LDL değerinin ise yüksek olduğu izlenmektedir. Bitki tedavi grubunda ise çoban çantası tedavisi sonucu HDL ve trigliserid değerlerinin olumlu yönde etkilendiği görülürken LDL ve kolesterol değerlerinin olumsuz etkilendiği görülmektedir. Dolayısıyla, çoban çantası bitkisinin lipid düzeyleri ve kolesterol değeri üzerindeki etkisinin farklılıklar gösterdiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, ratlarda EtOH ile oluşturulan toksikasyonda, çoban çantası bitkisi ile tedavi sonucunda karaciğerde meydana gelen bazı histopatolojik bulguların azaldığı ve bazı karaciğer serum enzim aktivitelerinin iyileştiği görüldü. Ancak, lipid düzeyleri ve kolesterol değeri üzerindeki etkisi farklılıklar gösterdiği için, çoban çantası bitkisinin EtOH ile oluşturulan karaciğer toksikasyonunda kesin koruyucu etkinliği belirlenememiştir.

KAYNAKLAR

- Abarikwu SO, Njoku RC, Lawrence CJ, Charles IA, Ikwuchi JC. Rutin ameliorates oxidative stress and preserves hepatic and renal functions following exposure to cadmium and ethanol. *Pharm Biol.* 2017; 55(1): 2161-69.
- Adachi M, Ishii H. Role of mitochondria in alcoholic liver injury. *Free Radic Biol and Med.* 2002; 32(6): 487-91.
- Akalın AS, Gönç S, Düzel S. Influence of yogurt and acidophilus yogurt on serum cholesterol levels in mice. *J Dairy Sci.* 1997; 80(11): 2721-25.
- Aksoy A, Dixon JM, Hale WHG. *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medikus Thlaspi bursapastoris L., Bursa bursa-pastoris (L.) Shull, Bursa pastoris (L.) Weber). *J Ecol.* 1998; 86(1): 171-86.
- Akyılmaz E. Alkol tayinine yönelik biyosensör geliştirilmesi [Doktora Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi; 2002.
- Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc.* 2006; 65(3): 278-90.
- Alqasoumi SI, Al-Rehaily AJ, AlSheikh AM, Abdel-Kader MS. Evaluation of the Hepatoprotective effect of Ephedra foliate, Alhagi maurorum, Capsella bursa-pastoris and Hibiscus sabdariffa Against Experimentally Induced Liver Injury in Rats. *Nat Prod Sci.* 2008; 14(2): 95-9.
- Al-Snafi AE. The Chemical Constituents And Pharmacological Effects Of Capsella Bursa-Pastoris- A Review. *Int J Pharmacol Toxicol.* 2015; 5(2): 76-81.
- Anonim 1. <https://www.bilmiskadinlar.com/coban-cantasi-cayinin-faydalari/>. 2016. Erişim tarihi: 01.02.2019.
- Anonim 2. <https://www.nefisyemektarifleri.com/blog/cobancantasi-otu-faydalari-kullanimi-yan-etkileri/>. 2018. Erişim tarihi: 01.02.2019.
- Anonim 3. <https://yemek.com/cobancantasi/>. 2018. Erişim tarihi: 01.02.2019.
- Arıcı S. Toksik hepatit. *Pamukkale Tıp Derg.* 2008; 1: 113-19.
- Aşıcıoğlu YT. Sıçanlardaki kronik alkolik karaciğer hasarına likopenin etkisi [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü; 2005.
- Ataman N. Ratlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisitede bazı biyokimyasal parametreler üzerine fucoidan'ın etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2015.
- Ayşin N. Ratlarda karbontetraklorür ile oluşturulan hepatotoksisitede bazı biyokimyasal parametreler ve protein elektroforezi değişimleri üzerine fucoidan'ın etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2014.
- Bati B, Celik I, Dogan A. Determination of hepatoprotective and antioxidant role of walnuts against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 71(2): 1191-98.

- Bekker NP, Ul'chenko NT, Glushenkova AI. Lipids of the aerial part of *Capsella bursa-pastoris*. *Chem Nat Compd*. 2002; 38(6): 610-11.
- Bengisu G. Alternatif yakıt kaynağı olarak biyoetanol. *Alinteri Zirai Bilimler Derg*. 2014; 27(2): 43-52.
- Benjamin MM. *Outline of Veterinary Clinical Pathology*. Third ed. Iowa: Iowa State University Press; 1978.
- Bessette BP. Natural products and gynecology. *Can J CME*. 2001; 57-72.
- Bilanda DC, Dzeufiet PDD, Kouakep L, Aboubakar BFO, Tedong L, Kamtchouing P, et al. *Bidens pilosa* Ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017; 17(1): 479.
- Bizzaro N, Tremolada F, Casarin C, Bonetti P, Noventa F, Diodati G, et al. Serum alanine aminotransferase levels among volunteer blood donors, effect of sex, alcohol intake and obesity. *Ital J Gastroenterol*. 1992; 24(5): 237-41.
- Bomhard E, Maruhn D, Vogel O, Mager H. Determination of urinary glutathione S-transferase and lactate dehydrogenase for differentiation between proximal and distal nephron damage. *Arch Toxicol*. 1990; 64: 269-78.
- Burlina A. Improved method for fractionating γ -glutamyl transpeptidase by electrophoresis on cellulose acetate. *Clin Chem*. 1978; 24 (3): 502-04.
- Burtis CA., Ashwood ER. *Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company, (3rd Edition), Philadelphia, London, Toronto; 1999. 1125-77.
- Burtic CA, Ashwood RE, Tietz NW. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*. 5. Baskı. Çeviri Ed. Aslan D, Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
- Champe PC, Harvey RA. *Biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 1997.
- Chen X, Ying X, Sun W, Zhu H, Jiang X, Chen B. The therapeutic effect of fraxetin on ethanol induced hepatic fibrosis by enhancing ethanol metabolism, inhibiting oxidative stress and modulating inflammatory mediators in rats. *Int Immunopharmacol*. 2018; 56: 98-104.
- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995; 13(1): 29-60.
- Chuffa LGA, Fioruci-Fontanelli BF, Bordon JG, Pires RB, Braga CP, Seiva FR, et al. Rutin ameliorates glycemic index, lipid profile and enzymatic activities in serum, heart and liver tissues of rats fed with a combination of hypercaloric diet and chronic ethanol consumption. *Indian J Biochem Biophys*. 2014; 51(3): 215-22.
- Clouston AD, Powell EE, Walsh MJ, Richardson MM, Demetris AJ, Jonsson JR. Fibrosis correlates with a ductular reaction in hepatitis c: roles of impaired replication, progenitor cells and steatosis. *Hepatology*. 2005; 41(4): 809-18.
- Coşkunol H, Altıntoprak E. Alkol kullanımının genetik yönleri. *Klinik Psikiyatri Derg*. 1999; 2:222-29.
- Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Derg*. 2011; 9(1): 73-83.

- Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci.* 2007; 81(3): 177–87.
- Davis PH. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburg University Press. 1965; 1: 343-44.
- Defelice MS. Shepherd' s-purse, *Capsella bursa-pastoris* (L.) Medic. *Weed Technol.* 2001; 15(4): 892-95.
- Demirci M, Güldaş M, Başoğlu F. Gıdalardan kolesterol azaltılabilir mi? *Gıda Derg.* 1996; 21(3); 149-52.
- Demirci U. Karaciğer hastalıklarında vasküler endotel büyüme faktör (vascular endothelial growth factor, Vegf) düzeyleri [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği; 2006.
- Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology.* 2006; 43(1): 63-74.
- Domitrovic R, Jakovac H, Tomac J, Sain I. Liver fibrosis in mice induced by carbon tetrachloride and its reversion by luteolin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 241(3): 311-21.
- Duke JA, Ayensu ES. *Medicinal Plants of China*. Reference publications Inc, USA 1985.
- Dursun N. *Veteriner Anatomi II*. 7.Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi; 2001.
- Dzeufiet PD, Mogueo A, Bilanda DC, Aboubakar BF, Tedong L, Dimo T. et al. Antihypertensive potential of the aqueous extract which combine leaf of *Persea americana* Mill. (Lauraceae), stems and leaf of *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf. (Poaceae), fruits of *Citrus medica* L. (Rutaceae) as well as honey in ethanol and sucrose experimental model. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14(1): 507.
- El-Abyad MS, Morsi NM, Zaki DA, Shaaban MT. Preliminary screening of some Egyptian weeds for antimicrobial activity. *Microbios.* 1990; 62(250); 47-57.
- Elkomy NMIM, Ibrahim IAAEH, Elshazly SM, El-Fayoumi HM. Ameliorative effects of clonidine on ethanol induced kidney injury in rats: Potential role for imidazoline-1 receptor. *Eur J Pharmacol.* 2018; 824: 148-56.
- Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, Abbate AL, Donato L, et al. Prognostic value of serum gamma glutamyl transferase activity after myocardial infraction. *Eur Heart J.* 2001; 22(19): 1802-07.
- Ergün Y, Ergün Y. Karaciğer sirozu ve nitrik oksit. *Dergipark Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 2009; 18(2): 91-131.
- Fromenty B, Berson A, Pessayre D: Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation, *J Hepatology.* 1997; 26: 13-22.
- Fu Y, Zheng S, Lin J, Ryerse J, Chen A. Curcumin protects the rat liver from CCl4 caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation. *Mol Pharmacol.* 2008; 73(2); 399-409.
- Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. Role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014; 79(2): 135-44.

- Goldie DJ, McConnell AA. Serum alanine transaminase (ALT) reference ranges estimated from blood donors. *J Clin Pathol.* 1990; 43(11): 929-31.
- Gönç S, Akalın AS, Kılıç S. Fermente süt mamülleri ve kolesterol arasındaki ilişkiye ait bir değerlendirme. *Gıda Derg.* 1996; 21: 89-94.
- Gözükara E . Enzimler, Biyokimya. Ankara: Ofset Repromat Ltd. Şti; 1989. 572-76.
- Guil-Guerrero JL, Gimenez-Martinez JJ, Torija-Isasa ME. Nutritional Composition of Wild Edible Crucifer Species. *J Food Biochem.* 1999; 23(3): 283-94.
- Gürsoy F. Etanolün indüklediği karaciğer hasarında matriksmetalloproteinazların rolü ve antioksidanların etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi; 2005.
- Han Y, Xu Q, Hu J, Han X, Li W, Zhao L. Maltol, a food flavoring agent, attenuates acute alcohol-induced oxidative damage in mice. *Nutrients.* 2015; 7(1): 682–96.
- Handerson AR, Moss DW. Enzimler. Klinik Biyokimyada Temel İlkeler. Aslan D, editör. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
- Hanigan MH. G-glutamyl transpeptidase a glutathione: Its expression and function in carcinogenesis. *Chem Biol Interac.* 1998; 111-112; 333-42.
- Hao L, Xie Y, Wu G, Cheng A, Liu X, Zheng R, at el. Protective effect of *Hericium erinaceus* on alcohol induced hepatotoxicity in mice. *Evid based Complement Alternat Med.* 2015; 1: 1-5.
- Hasan RN, Ali MR, Shakier SM, Khudhair AM, Hussin MS, Kadum YA, at el. Antibacterial activity of aqueous and alcoholic extracts of *Capsella bursa* against selected pathogenic bacteria. *Am J BioSci.* 2013; 1(1): 6-10.
- Hasler CM. Functional foods: Benefits, concerns and challenges – a position paper from the American council on science and health. *J Nutr.* 2002; 132(12): 3772–81.
- Hassoun EA, Stohs SJ. Comparative studies on oxidative stress as a mechanism for the fetotoxic of TCDD, endrin and lindane in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Teratology* 1995; 51:186-92.
- Hasti S, Mora E, Utami R, Yulis LU. Sub-chronic Toxicity of *Ficus benjamina* L. Leaves Ethanol Extract on The Liver Function of White Mice. *Procedia Chem.* 2014; 13: 204-08.
- Henry JB . Clinical Diagnosis and Management By Laboratory Methods WB, Saunders Company, 20th ed, 2001. 1512.
- Johnson RK. Canine hyperlipidemia. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ed. Ettinger SJ, 3 rd Ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1989. 203-08.
- Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology 10th Edition. New York: McGraw Hill Companies Incorporated; 2003.
- Jurisson S. Determination of active substances of *Capsella bursa pastoris*. *Tartu Riiliku Ulikooli Toim.* 1971; 270; 71-79.
- Justice M, Ferrugia A, Beidler J, Penprase JC, Cintora P, Erwin D, at el. Effects of Moderate Ethanol Consumption on Lipid Metabolism and Inflammation Through Regulation of Gene Expression in Rats. *Alcohol Alcohol.* 2019; 54, (1): 5-12.

- Kanat Y. Ağır asfalt işlerinde çalışan işçilerin ve kırsal kesimde yaşayan kişilerin kan serumlarında bazı ağır metal iyonları ile bazı spesifik karaciğer enzimleri ve testesteron hormonu miktarlarının tesbiti [Yüksek Lisans Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2005.
- Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical chemistry theory, analysis and correlation, 2.Ed., St. Louis, Baltimore, Philadelphia, Toronto, The CV, Mosby Company; 1989. 439-45.
- Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation. 3rd ed, Mosby, 1996.
- Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. Klinik Biyokimya. Ankara: Medisan Yayınları; 2000.
- Karakuş A. Karaciğer toksikasyonunda Silybum marianum ve Taraxacum officinale ekstratlarının bazı biyokimyasal parametreler ve histopatoloji üzerine etkisi [Doktora Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2014.
- Kasapçopur Özel GS, Birdane YO. Antioksidanlar. Kocatepe Veteriner Derg. 2014; 7(2): 41-52.
- Keha EE, Küfrevioğlu Öİ. Biyokimya. Erzurum: Aktif Yayınevi; 2010.
- Khare CP. Indian medicinal plants, an illustrated dictionary. New Delhi: Springer Science and Business Media,LLC; 2007.
- Kilic CS, Aslan S, Kartal M, Coskun M. Comparison of the fixed oil of seeds and roots of Capsella bursa-pastoris (L.) Medik (Cruciferae). Ankara Ecz Fak Derg. 2007; 36 (1): 1-7.
- Koch OR, De Leo ME, Borrello S, Palombini G, Galeotti T. Ethanol treatment up-regulates the expression of mitochondrial manganese superoxide dismutase in rat liver. Biochem and Biophys Res Commun. 1994; 201(3): 1356-65.
- Koneru M, Sahu BD, Kumar JM, Kuncha M, Kadari A, Kilari E K, et al. Fisetin protects liver from binge alcohol-induced toxicity by mechanisms including inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) and oxidative stress. J Funct Foods. 2016; 22: 588-601.
- Kuroda K, Akao M, Kanisawa M, Miyaki K. Inhibitory effect of Capsella bursapastoris extract on growth of Ehrlich solid tumor in mice. Cancer Res. 1976; 36(6): 1900-03.
- Kuroda K, Kaku T. Pharmacological and chemical studies on the alcohol extracts of Capsella bursa-pastoris. Life Sci. 1969; 8(1): 151-55.
- Kuroda K, Takagi K. Physiologically active substance in Capsella bursa-pastoris. Nature. 1968; 220: 707-08.
- Kuroda K, Takagi K. Studies on Capsella bursa-pastoris. I. General Pharmacology of ethanol extract of the herb. Arch Int Pharmacodyn Ther.1969; 178(2): 382-91.
- Kuroda K, Takagi K. Studies on Capsella bursa-pastoris. II. Diuretic, anti-inflammatory and anti-ulcer action of ethanol extracts of the herb. Arch Int Pharmacodyn Ther.1969; 178(2): 392- 99.

- Kutlubay R, Oğuz E, Turgut G, Kocamaz E. Karaciğer ve böbrek üzerine etanolün toksisitesi ve L-NAME' in koruyucu etkisi. Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg. 2008;15(4): 11-17.
- Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of stellate cells : New insights and prospects for therapy. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14(7): 618-33.
- Ma Q, Guo Y, Wei R, Sang Z, Liu W, Gao L, et al. Flavonoids from *Capsella bursa-pastoris* and their hepatoprotective activities in vitro. Rev. bras farmacogn. 2016; 26(6): 710-13.
- Martin MN, Slovin PJ (2000). Purified γ -glutamyl transpeptidase from tomato exhibit high affinity for glutathione and glutathione S-conjugates. *Plants Physiol.*2000; 122(4): 1417- 26.
- Massey VL, Arteel GE. Acute alcohol-induced liver injury. *Front Physiol.* 2012; 3: 193.
- Mc Gilvery RW. *Biochemistry a Functional Approach*,2.Ed., Mc Gilvery, W.B. Philadelphia: Saunders Company; 1979. 21-25.
- Mehmetoğlu I. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. Konya: İnci ofset; 2002.
- Menteş G, Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Harper'ın Biyokimyası*, 22. Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi; 1993.
- Meral R, Saydan Kanberoğlu G. Tahıllardan etanol üretimi. *Iğdır Üniv. Fen Bilimleri Enst. Derg.* 2012; 2(3): 61-68.
- Mert N. *Veteriner Klinik Biyokimya*, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Derg. 1996; 12: 232-35.
- Moeller FG, Dougherty DM, Lane SD, Steinberg JL, Cherek DR. Antisocial personality disorder and alcohol-induced aggression. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22(9): 1898-902.
- Moeller FG, Dougherty DM. Antisocial personality disorder, alcohol, and aggression. *Alcohol Res Health.* 2001; 25(1): 5-11.
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Harper'ın Biyokimyası*, 22. Baskı. İstanbul: Barış Kitabevi; 1993.
- Navarro M, Montilla M, Martin A, Jimenez J, Utrilla M. Free radicals scavenger and antihepatotoxic activity of *Rosmarinus*. *Planta Med.* 1993; 59(4): 312–14.
- Navarro-Gonzalves JA, Garcia-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem.* 1998; 44: 679-81.
- Nemesanszky E, Lott AJ. Gamma-glutamyltransferase and its isoenzymes, progress and problems. *Clin Chem.*1985; 31(6): 797-803.
- Okar MB. *Ratlarda deneysel hepatik rezeksiyon modelinde Silybium marianum'un karaciğer rejenerasyon ve anjiogenezis üzerine etkileri [Uzmanlık Tezi]*. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı; 2011.
- Orten JM, Ncuhaus OW. *Human Biochemistry*, 9 Ed., Orten, Newhaus, St, Louis, The C.V. Mosby Company; 1975. 442-45.

- Özcan A, Mengi A. Ratlarda oral olarak verilen alkolün serum, karaciğer ve böbrek GGT, ALT ve AST aktiviteleri ile serum total kolesterol ve lipid düzeylerine etkileri. *J Vet Anim Sci.* 1998; 22: 181-85.
- Özcan F. Gebelik sırasında uzun dönem etil alkol, metil alkol ve etilen glikol'e maruz kalmanın yeni doğan yavrular üzerine toksik etkisinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi; 2008.
- Özkol H, Bulut G, Balahoroglu R, Tuluçe Y, Ozkol, H. U. Protective Effects of selenium, N-acetylcysteine and vitamin E against acute ethanol intoxication in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2017; 175(1): 177-85.
- Pehlivan M, Akgulo H, Yayla F. The some nutrient and trace elements content of wild plants using as ethno botanical and grown in the Gaziantep region. *J Appl Pharm Sci.* 2013; 3(4): 143-145.
- Polavarapu R, Spitz DR, Sim JE, Follansbee MH, Oberley LW, Rahemtulla A, et al. Increased lipid peroxidation and impaired antioxidant enzyme function is associated with pathological liver injury in experimental alcoholic liver disease in rats fed diets high in corn oil and fish oil. *Hepatology.* 1998; 27(5): 1317-23.
- Pourbakhsh H, Taghiabadi E, Abnous K, Hariri AT, Hosseini M, Hosseinzadeh H. Effect of *Nigella sativa* fixed oil on ethanol toxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2014; 17(12):1020-31.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of the Liver. Schiff MF, (Eds), *Diseases of the Liver, Volume 1, (Eight ed)* Philadelphia: Lippincott- Raven; 1999. 205-44.
- Rabb WP. Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem.* 1972; 18(1): 5-25.
- Rajpert-DeMeyts E, Heisterkamp N, Groffen J. Cloning and nucleotide sequence of human γ -glutamyl transferase. *Proc Natl Acad Sci.* 1988; 85(23): 8840-44.
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Basic Pathology.* 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.
- Rosalki SB, McIntyre N. Biochemical Investigations in the Management of Liver Disease. J Bircher (Eds), *Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Volume 1, (Second ed)*, Oxford University Press; 1999. 503-21.
- Ross HM, Romrell LJ. "KAYE GI Histology", 3 ed lippincott Williams and Wilkins, Newyork.1995.
- Sacchetti L, Castaldo G, Salvatore F. The gamma-glutamyltransferase isoenzyme pattern in serum as a signal discriminating between hepatobiliary disease, including neoplasias. *Clin Chem.* 1988; 34(2): 352-55.
- Saral Ö, Kolaylı S. Arı ürünlerinin karaciğer hasarını önlemedeki rolü nedir?, *Uludağ Arıcılık Derg.* 2012; 12 (4): 147-52.
- Schlörff EC, Husain K, Somani SM. Dose- and timedependent effects of ethanol on plasma antioxidant system in rat. *Alcohol.* 1999; 17(2): 97-105.
- Senturk H. Serbest Radikal Hasarının Hepatobilier Sistem Hastalıklarındaki Rolü. *Kocatepe Tıp Derg.* 2004; 5(1): 1-8.

- Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogeneziindeki rolü. *Fırat Üniv Vet Derg.* 2014; 28 (1): 49 – 56.
- Solomon EP. İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş. İstanbul: Birol Kitabevi; 1997.
- Sonsuz A. Karaciğer fonksiyon bozukluklarına klinik yaklaşım. *İstanbul Üniv Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Derg.* 2007; 58: 69-78.
- Sturgill MG, Lambert GH. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem.* 1997; 43(8): 1512–26.
- Şekeroğlu ZA, Şekeroğlu V. Oksidatif mitokondrial hasar ve yaşlanmadaki önemi. *Türk Bilimsel Derlemeler Derg.* 2009; 2(2): 69-74.
- Temel S, Gökçimen A. Karaciğer Yıldızsı Hücreleri (Ito Hücreleri). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Derg.* 2002; 22(3): 342-8.
- Tinoco MT, Ramos P, Candeias MF. Effects of a hexane extract from *Laurus novocanariensis* leaves on the ethanol metabolism of Wistar rats. *Fitoterapia.* 2009; 80: 130-33.
- Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. *Biyokimya.* 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti; 1997.
- Tucer D. Gıda Zehirlenmeleri ve Toksik Hepatit. *Güncel gastroenteroloji.* 2015; 19(3): 188-96.
- Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med.* 2002; 32(4): 303-08.
- Turecky L, Uhlakova E. Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology. *Bratisl Lek Listy.* 2003; 104(1); 27-31.
- Tümgör G, Arıkan Ç, Aydoğdu, S. Çocukluk çağının tanısız problemlili kolestatik hastalığı: ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg.* 2005; 48(4): 355-60.
- Uyar A, Yaman T, Keles OF, Alkan EE, Celik I, Yener Z. Protective effects of *Bryonia multiflora* extract on pancreatic beta cells, liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats: histopathological and immunohistochemical investigations. *Indian J Pharm Educ Res.* 2017; 51(3): 403-11.
- Uygun A, Polat Z. Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar. *Ankara: Güncel Gastroenteroloji, Gülhane Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Kliniği.* 2009; 13(4); 211-24.
- Uzbaş İT: Madde bağımlılığının tarihçesi, tanımı, genel bilgiler ve bağımlılık yapan maddeler. *MİSED.* 2014; 5-15.
- Üstüdal M, Özgünen T. Hekimlikte Biyokimya: Hangi Test İstenmeli? İstanbul: Barış Kitabevi; 1997.
- Üstüner MC. Karaciğerde tümör oluşmasına neden olan dietilnitrozamin ve 2-asetilaminofloran uygulanmış sıçanlarda demetoksiviridin ve 1- α -hidroksi demetoksiviridin'in etkileri [Doktora Tezi]. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi; 2006.
- Vermathen M, Glasl H, Effect of the herb extract of *Capsella bursa-pastoris* on blood coagulation, *Planta Med.* 1993; 59: 670.


- Vijayan MM, Pereira C, Grau EG, Iwama GK. Metabolic responses associated with confinement stress in Tilapia; The role of cortisol. *Comp Biochem Physiol.*1997; 116(1): 89-95.
- Voet D, Voet JG. *Biochemistry*(second edition). *Biochem Educ.*1995; 23(2): 104-05.
- Vroon DH, & Israili Z. (1990). Aminotransferases. Chapter 99. Editors: Walker HK , Hall WD , Hurst JW. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990.
- Wannamethee G, Ebrahim S, Gerald Shaper A. Gamma-glutamyl transferase: Determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol.* 1995; 142(7): 699-708.
- Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001; 38(4): 263-355.
- WHO 2014. Global status report on alcohol and health[Internet]. [Erişim Tarihi 15 Nisan2019].Erişim:adresi:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf.
- Yalçın İ, İnan SY, Aksu F. Etanol ve santral sinir sistemi nöromediyatörleri. 2003; Arşiv12: 115, 2003.
- Yaman T, Yener Z, Celik I . Histopathological and biochemical investigations of protective role of honey in rats with experimental aflatoxicosis. *BMC complement altern med.* 2016; 16(1): 232.
- Yaman T, Uyar A, Celik I, Alkan EE, Keles OF, Yener Z. Histopathological and immunohistochemical study of antidiabetic effects of *Heracleum persicum* extract in experimentally diabetic rats. *Indian J Pharm Educ Res.* 2017; 51(3s2), 450-57.
- Yao FD, Dong ZZ, Yao BD, Wu HX, Wu W, Qui WL, et al. Abnormal expression of hepatoma derived γ -glutamyl transferase subtyping and its early alteration for carcinogenesis of hepatocytes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004; 3 (4): 564-70.
- Yildirim AB, Karakas FP, Turker AU. *In vitro* antibacterial and antitumor activities of some medicinal plant extracts, growing in Turkey. *Asian Pac J Trop Med.* 2013; 6(8): 616-24.
- Zima T, Fialova L, Mestek O, Janebova M, Crkovska J, Malbohan I, et al. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. *J Biomed Sci.* 2001; 8: 59-70.
- Zivković V, Miletić B, Nikolić S, Juković F. Sudden cardiac death and acute drunken state-autopsy study. *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138(9–10): 590–94.
- Zondervan KT, Ocke MC, Smit HA, Seidell JC. Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status? *Int J Epidemiol.* 1996; 25(1): 70-

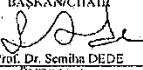
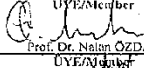

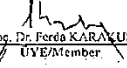

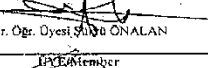


ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Kurtalan/ Siirt'te doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kayabağlar beldesinde aldı. 2000 yılında Siirt 75. Yıl Sağlık Meslek Lisesi'ne başlayıp 2004 yılında buradan mezun oldu. 2006 yılında Van Yüksek İhtisas Hastanesi'ne Sağlık Memuru (Tıbbi Sekreter) olarak atandı. Aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Memurluğu bölümünü kazanıp 2010 yılında buradan mezun oldu. 2011 yılında askerlik görevini yerine getirdi. 2012 yılında Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmaya başladı. Halen yanı yerde görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.



Ek 1. YYU Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

	VAN YÜHADYEK VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE	

Araştırmanın Adı <i>Research Title</i>	Çoban Çantası (Capsella Bursa-Pastoris L.) Bitkisinin Etli Alkol ile Oluşturulan Karaciğer Hasarları Üzerine Etikisinin Histopatolojik Ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması. <i>Histopathological and Biochemical Investigation of the Effect of Capsella bursa-pastoris L. On the Liver Damages induced by Ethyl Alcohol.</i>	
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Y. Lisans Öğr. Orhan POLAT	
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> : 15.09.2017		
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> : 15.03.2019		
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> :		
Proje No / <i>Project Number</i> :		
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> : YYU Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı (BAPB)		
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> : 6993,96 TL		
Karar: Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 02/05/2019 tarih ve 2019/04 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <i>Decision:</i> <i>Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 02/05/2019 (decision number 2019/04)</i>		
	 BAŞKAN/CHAIR Prof. Dr. Semra DEDE ÜYE/MEMBER	
ÜYE/MEMBER Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL ÜYE	ÜYE/MEMBER Prof. Dr. Sıddık KESKİN ÜYE/MEMBER	ÜYE/MEMBER  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL ÜYE/MEMBER
 Prof. Dr. Atilla DÜRMÜŞ ÜYE/MEMBER	 Doç. Dr. Ferda KARAYUS ÜYE/MEMBER	Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUGAN ÜYE/MEMBER
Dr. Öğr. Üyesi Oruç ALLAHVERDİYEV ÜYE/MEMBER	 Dr. Öğr. Üyesi Caner Yılmaz DEMİR ÜYE/MEMBER	Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT ÜYE/MEMBER
 Dr. Öğr. Üyesi Şadi ONALAN ÜYE/MEMBER	 Vet. Hek. Kerem OGRAK ÜYE/MEMBER	Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHCET ÜYE/MEMBER
 Zir. Müh. Konan YILDIRIMOĞLU ÜYE/MEMBER		

Ek 2. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih: 10/05/2019

Tez Başlığı / Konusu:
Çoban Çantası (Capsella Bursa-Pastoris L.) Bitkisinin Etil Alkol İle Oluşturulan Karaciğer Hasarları Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 37 sayfalık kısmına ilişkin, 09/05/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNİTİN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 17 (Onyed) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Orhan POLAT
İmza

Öğrencinin Adı Soyadı	Orhan POLAT
Anabilim Dalı	: Patoloji
Öğrenci No	10931410002
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi, Turan YAMAN	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Hacer SAHİN AYDINYURT