

**AKUT PANKREATİT OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA KARVAKROL'ÜN KARACİĞER
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Murat BAKIR

Doktora Tezi
Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU
Biyoloji Anabilim Dalı
2014
Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**AKUT PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
KARVAKROL'ÜN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Murat BAKIR

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2014**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU


AKUT PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
KARVAKROL'ÜN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU danışmanlığında, Murat BAKIR tarafından hazırlanan bu çalışma 08/04/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Aysel TEMELLI

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Ümit İNCEKARA

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Hasan TÜRKEZ

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Turgay ŞİŞMAN

İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 26.04.2014 tarih ve 17/52 nolu kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: BAP-2012/167

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

ÖZET

Doktora Tezi

AKUT PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KARVAKROL'ÜN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

Murat BAKIR

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Bu çalışmada, AP ile teşvik edilmiş karaciğer hasarına karşı KAR etkilerinin saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, 56 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan (250-300 g) sekiz gruba ayrıldı: (I) Kontrol grubu (%0,9'luk serum fizyolojik intraperitoneal (İP) uygulandı); (II) AP grubu (50 µg/kg serulein (SER) 1 saat arayla dört İP enjeksiyonla uygulandı); (III, IV ve V) KAR grupları (50, 100, 200 mg/kg KAR, İP enjeksiyonla uygulandı); (VI, VII ve VIII) AP +KAR grupları (SER enjeksiyonundan 2 saat sonra KAR dozları uygulandı). 12 saat sonra, sıçanların kan serumunda lipaz ve amilaz seviyeleri ölçüldü. Karaciğer hasarı tüm serum örneklerinde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktiviteleriyle tespit edildi. Diğer taraftan, karaciğer dokusunda Malondialdehit (MDA) gibi oksidatif stres işaretçisi ve Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri değerlendirildi. Bunun yanı sıra, hayvanların karaciğerlerinin ağırlığı tespit edildi ve histopatolojik incelemeler yapıldı. Mikroskopik incelemeler için farklı boyama metotları uygulandı ve skorlama sistemi kullanıldı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AP, amilaz ve lipaz seviyelerinde belirgin bir artışa sebep oldu. AP+KAR gruplarında enzimlerin seviyeleri artan doza bağlı olarak azaldı. Üstelik KAR, pankreatit ile teşvik edilmiş MDA seviyesini ve aynı zamanda AST, ALT ve LDH'ın plazma aktivitelerini azalttı. Diğer taraftan, AP grubunda SOD, CAT ve GPx aktiviteleri belirgin bir şekilde değiştirildi ve karaciğerin ağırlığı azaldı. KAR uygulaması ile artan oksidatif stres normleştirildi ve normal karaciğer ağırlık kazancı gözlemlendi. Ayrıca AP, karaciğerin histolojik yapısında belirgin bir değişikliğe sebep oldu (infiltrasyon, hepatosit dejenerasyonları, konjesyon, sinüzoidal dilatasyonlar, ödem, hepatositlerde azalan glikojen ve artan lipid, vakuolizasyon ve artan retiküler lif ağı). Oysa tek başına KAR alan deneysel gruplarda herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmedi. Üstelik KAR'ın (200 mg/kg) uygulanması AP grubunda karaciğer hasar skorunu belirgin bir şekilde azalttı.

Bu çalışmanın sonuçları karaciğer dokusunda KAR'ın etkinlik ve güvenilirliğini belirgin bir şekilde ortaya koyar. Nitekim KAR'ın artan dozları tek başına KAR alan deneysel gruplarda herhangi bir yan etkiye sebep olmaz. Dahası, AP'nin sebep olduğu oksidatif strese karşı KAR'ın yüksek dozu karaciğer hasarlarını modüle etme yeteneği gösterir.

2014, 129 sayfa

Anahtar Kelimeler: Deneysel akut pankreatit, Karaciğer hasarı, Karvakrol, Oksidatif stres, Antioksidan, Histoloji.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

Murat BAKIR

THE EFFECTS ON THE LIVER OF CARVACROL IN ACUTE PANCREATITIS- INDUCED RATS

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

In this study, it is aimed to determine of the effects of CAR against liver injury induced by AP. With this aim, 56 rats of the Sprague-Dawley type (250-300 g) were divided into eight groups as follows: Group control (%0,9 of saline solution was administered intraperitoneally (IP)); (II) Group AP (50 µg/kg of caerulein at 1-h intervals was given by four IP injection); (III, IV ve V) CAR groups (50, 100, 200 mg/kg CAR were administered by one IP injection); (VI, VII and VIII) AP +KAR groups (CAR doses were given after 2 h of caerulein injection). 12 h later, the amylase and lipase levels in all serum samples of rats were determined. The liver injury was determined by alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activities in all serum samples. On the other hand, the oxidative stress marker as malondialdehyde (MDA) and were evaluated activities of antioxidant enzymes as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) in liver tissue. Besides, the weight of livers of animals were determined and performed histopathological examinations. The different staining methods were applied for microscopic examinations and scoring system was used.

As compared with control group, the AP resulted in significant increase in amylase and lipase levels. The levels of enzymes reduced in AP+CAR groups as depending on the increasing doses. Moreover, CAR decreased pancreatitis-induced MDA level and also the plasma activities of AST, ALT ve LDH activities. On the other hand, the SOD, CAT ve GPx activities were significantly altered and decreased the weight of normal liver in the AP group. With CAR administration, increased oxidative stress were normalized and observed liver weight gain. Additionally, AP caused a marked change in histological picture of liver (infiltration, hepatocyte degenerations, congestion, sinusoidal dilatations, edema, decreasing glycogen and increasing lipid in hepatocytes, vakuolisation and increasing reticular fiber network). Whereas, any pathological change was not observed at the experimental groups receiving CAR alone. Furthermore, administration of CAR (200 mg/kg) significantly decreased the liver damage score in the AP group.

The results of this study prominently reveal the safety and efficacy of CAR in liver tissue. As a matter of fact, the increasing doses of CAR do not cause not any detrimental effect at the experimental groups receiving CAR alone. Furthermore, the high dose of CAR shows the ability to modulate liver damages against oxidative stress caused by AP.

2014, 129 pages

Keywords: Experimental acute pancreatitis, Liver damage, Carvacrol, Antioxidant, Histology.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince çalışmalarımı büyük bir özveriyle yürüten, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, daima yakın ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU'na, Biyoloji Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Ökkeş ATICI'ya, bilgi ve önerilerini paylaşmaktan kaçınmayan Sayın Doç. Dr. Turgay ŞİŞMAN'a, biyokimya çalışmalarımda yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Hasan TÜRKEZ'e ve Sayın Doç. Dr. Serkan ERDAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her alanında olduğu gibi tez çalışmalarım süresince bana sonsuz sabır gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Tülay ÖZHAN BAKIR'a, sevgi ve özverisiyle bugünlere gelmemizi sağlayan, hayatını çocuklarına adayan kıymetli annem Gülten MOLAK'a ve varlığıyla güç bulduğum sevgili ablam Fatoş BAKIR YÜKSEL'e destek ve teşviklerinden dolayı sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Murat BAKIR

Mart, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tarihçe.....	1
1.2. Pankreas.....	3
1.2.1. Pankreas anatomisi.....	3
1.2.2. Pankreasın damarları.....	4
1.2.3. Pankreasın lenfatikleri.....	5
1.2.4. Pankreasın sınırları.....	6
1.2.5. Pankreas kanalları.....	7
1.2.6. Pankreas fizyolojisi.....	7
1.2.6.a. Endokrin pankreas.....	8
1.2.6.b. Ekzokrin pankreas.....	9
1.3. Pankreatit.....	10
1.3.1. Akut pankreatit.....	11
1.3.2. Akut pankreatit'in sınıflandırılması.....	11
1.3.3. Akut pankreatit etiyolojisi.....	12
1.3.4. Akut pankreatit patogenezi.....	16
1.3.5. Deneysel akut pankreatit modelleri.....	17
1.4. Serulein.....	21
1.5. Serbest Radikaller (SR).....	22
1.5.1 Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri.....	24
1.6. Antioksidan Savunma Sistemi.....	28
1.6.1. Enzimatik antioksidanlar.....	29
1.6.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	31

1.7. Oksidatif Stres	34
1.8. Akut Pankreatit ve Oksidatif Stres	34
1.9. Karaciğer	36
1.9.1. Anatomisi ve histolojisi	36
1.9.2. Karaciğer hücreleri	40
1.9.3. Karaciğer fizyolojisi	43
1.10. Terpenler	47
1.10.1. Monoterpenler	48
1.11. Karvakrol (KAR).....	49
2. KAYNAK ÖZETLERİ	52
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	58
3.1. Materyal.....	58
3.1.1. Araştırmanın yapıldığı yer.....	58
3.1.2. Deneklerin seçimi.....	58
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler.....	58
3.1.4. Kullanılan aletler ve cihazlar.....	59
3.1.5. Kullanılan boya ve çözeltilerin hazırlanması	60
3.2. Yöntem	61
3.2.1. Deney gruplarının belirlenmesi	61
3.2.2. Sıçanlarda deneysel pankreatit modelinin oluşturulması	62
3.2.3. Karvakrol.....	62
3.2.4. Karaciğer yaş/kuru ağırlık oran tespiti	63
3.2.5. Serum amilaz ve lipaz düzeylerinin ölçümü	63
3.2.6. Antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyinin belirlenmesi.....	63
3.2.6.a. Doku homojenatlarının hazırlanması.....	63
3.2.6.b. Malondialdehit (MDA) düzeyinin belirlenmesi	64
3.2.6.c. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	64
3.2.6.d. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	65
3.2.6.e. Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin tayini	65
3.2.7. Histolojik işlemler	66
3.2.7.a. Karaciğer diseksiyonu	66
3.2.7.b. Histopatolojik tekniklerin uygulanması	67

3.2.7.c. Histopatolojik kesit fotoğraflarının çekilmesi	72
3.2.7.d. Histopatolojik skorlama	73
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi.....	73
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	75
4.1. Karaciğer Yaş/Kuru Ağırlık Oranı	75
4.2. Biyokimyasal Parametreler	75
4.3. Histopatolojik Bulgular	82
4.4. Histopatolojik Skorlama.....	98
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	100
KAYNAKÇA	111
EKLER.....	129
EK 1.....	129
ÖZGEÇMİŞ	130

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

cc	Santimetreküp (= mililitre)
Cl	Klor
dk	Dakika
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
M	Molar
Mg	Magnezyum
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
°C	Santigrat Derece
sn	Saniye
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
μM	Mikromolar
μmol	Mikromol

Kısaltmalar

ALT	Alanin aminotransferaz
AP	Akut pankreatit
AST	Aspartat aminotransferaz

AÜHAYDEK	Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezi Etik Kurulu
BHA	Butylated hydroxyanisole
BHT	Butylated hydroxytoluene
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon s Transferaz
İP	İntraperitoneal
İV	İntravenoz
KAR	Karvakrol
LDH	Laktat dehidrogenaz
LPO	Lipid peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
MPO	Miyeloperoksidaz
NBT	Nitro blue tetrazolium
RNA	Ribonükleik asit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SC	Subkutan
SER	Serulein
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
SR	Serbest radikal
TBA	Tiyobarbitürik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Pankreas anatomisi	3
Şekil 1.2. Pankreasın damarsal yapısı	5
Şekil 1.3. Pankreasın lenfatikleri	6
Şekil 1.4. Pankreas sinirleri	7
Şekil 1.5. Pankreatit ve etiyopatogenezi	13
Şekil 1.6. SR'lerin biyomoleküller üzerine etkileri	25
Şekil 1.7. Karaciğer anatomisi	38
Şekil 1.8. Karaciğerin histolojik görünümü	39
Şekil 1.9. Karaciğer hücreleri	43
Şekil 3.1. Doku bloklama cihazı	68
Şekil 3.2. Parafin bloklar	68
Şekil 3.3. Mikrotom	69
Şekil 3.4. Kamera ataçmanlı ışık mikroskobu	73
Şekil 4.1. Deney gruplarına ait serum amilaz değerleri	76
Şekil 4.2. Deney gruplarına ait serum lipaz değerleri	77
Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde SOD seviyeleri	78
Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde CAT seviyeleri	78
Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde GPx seviyeleri	79
Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde MDA seviyeleri	79
Şekil 4.7. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde ALT değerleri	80
Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde AST değerleri	81
Şekil 4.9. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde ALT değerleri	81
Şekil 4.10. Kontrol grubuna ait sıçan karaciğeri	82
Şekil 4.11. AP grubuna ait sıçan karaciğeri	83
Şekil 4.12. AP grubuna ait sıçan karaciğeri	84
Şekil 4.13. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri	85
Şekil 4.14. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri	87
Şekil 4.15. Kontrol ve AP grubuna ait sıçan karaciğeri	88
Şekil 4.16. AP grubuna ait sıçan karaciğeri	89

Şekil 4.17. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri	90
Şekil 4.18. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri	91
Şekil 4.19. Kontrol ve AP grubuna ait sıçan karaciğeri.....	92
Şekil 4.20. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri	93
Şekil 4.21. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri	94
Şekil 4.22. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri	95
Şekil 4.23. Kontrol ve AP grubuna ait sıçan karaciğeri.....	96
Şekil 4.24. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri	97
Şekil 4.25. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri	98

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. AP'nin sınıflandırılması	11
Çizelge 1.2. AP'de deneysel modeller	18
Çizelge 1.3. Reaktif oksijen türleri	22
Çizelge 1.4. Antioksidan enzimler	29
Çizelge 1.5. Terpenoitlerin sınıflandırılması	48
Çizelge 3.1. Araştırmalar esnasında kullanılan aletler ve cihazlar	59
Çizelge 4.1. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer yaş/kuru ağırlığı.....	75
Çizelge 4.2. Kontrol ve deney gruplarına ait histopatolojik skorlama	99

1. GİRİŞ

AP, pankreasta normalde inaktif halde bulunan sindirim enzimlerinin herhangi bir etiyolojik faktörle aktif hale geçerek kendi dokularını sindirmesi ve buna karşı yaygın bir inflamasyonun gelişmesi ile karakterize olmakta; organizmada lokal, bölgesel ve sistemik yansımalara, komplikasyonlara yol açan bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (Ammann and Warshaw 1985; Glazer 1988; Tekin 2006).

AP'li vakaların yaklaşık %80'inden safra kesesi taşları ve alkol sorumlu olmaktadır (Ranson 1974; Gorelick 1995). Metabolik sebepler, ilaçlar, toksinler, travma, vasküler sebepler, bazı enfeksiyonlar, bazı kalıtsal durumlar ve postoperatif durumlar AP'ye neden olabilen diğer etiyolojik faktörler arasında sayılmaktadır (Banks 1998).

Biyolojisinde çok değişik faktörlerin rol aldığı asiner hücrenin harabiyetiyle seyreden, ödemden nekroza kadar değişik patolojik bulgular gösteren hastalığın ölüm oranı %10 ile %30 arasında değişmektedir (Roscher and Beger 1987; Rattner *et al.* 1992).

1.1. Tarihçe

Pankreası ilk olarak Herophilus M.Ö. 300'lerde tanımlamıştır ve daha sonra bu organ Rufus tarafından 'pankreas' olarak isimlendirilmiştir (Yeo and Cameron 1997).

İlk kez 1579'da Ambrose Pare tarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmıştır (Ranson 1997).

1856'da ilk kez Claude Bernard tarafından pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjekte edilerek deneysel pankreatit geliştirilmiştir (Ünal 1991; Karne and Gorelick 1999).

1886'da Senn pankreas apsesi veya gangreninde cerrahi tedaviden bahsetmiştir. 1887'de Friedreich alkolle AP arasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir (Ünal 1991).

AP'nin doğru olarak ilk tanımlanması ve sınıflandırılması 1889'da Reginald Fitz tarafından yapılmıştır. Fitz hastalığı hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olmak üzere üç tabloda sınıflandırmıştır (Karne and Gorelick 1999).

1901 yılında Eugene Lindsay Opie safra taşları ile AP arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve 'ortak kanal hipotezini' oluşturmuştur (Ünal 1991; Yavuz 1998).

İlk defa 1929 yılında Elman serum amilaz düzeyi ile AP arasındaki ilişkiyi göstermiştir (Ünal 1991).

1940'lardan sonra biyokimyasal parametreler daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve AP'nin karın ağrılarının sık rastlanan sebeplerinden birini oluşturduğu gözlenmiştir (Ünal 1991; Karne and Gorelick 1999).

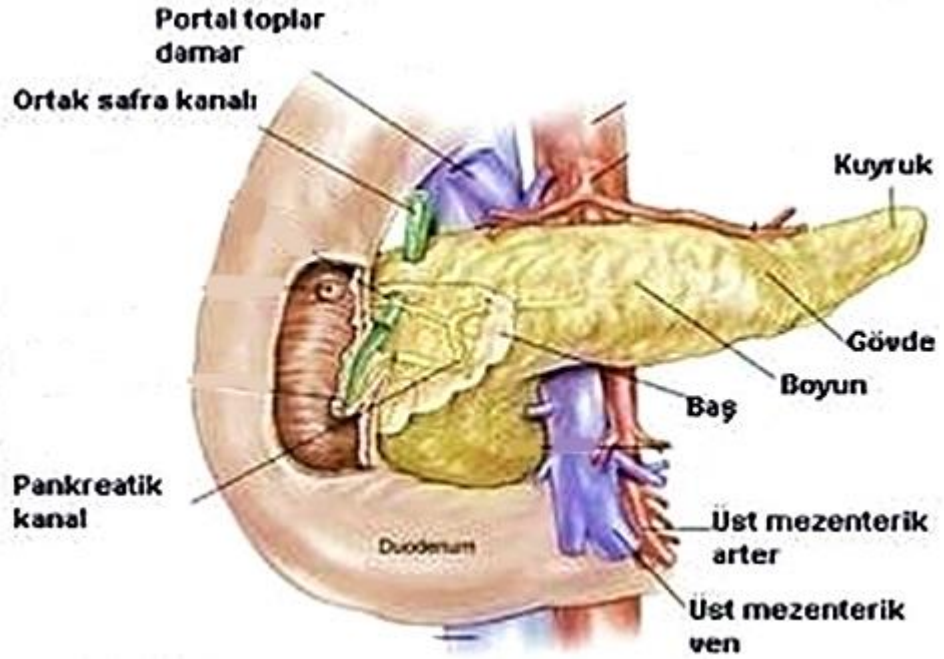
1984 yılında Sanfey ve arkadaşları exvivo perfüze köpek pankreasında çeşitli deneysel AP modelleri geliştirerek, serbest oksijen radikallerini (SOR) elimine eden SOD ve CAT enzimlerinin AP gelişimine karşı koruma sağladığını bildirmiştir (Sanfey *et al.* 1984).

AP tedavisinde 20. yy'nin ilk yarısında cerrahi tedavi öne çıkmıştır. Bu yıllarda AP'nin tanısı primer klinik bulgulara dayandığı için ağır vakalarda cerrahi tanı ve eksplorasyon uygulanmıştır. Bu vakaların yaşam süreleri oldukça kısa olduğu için ikinci yarıda cerrahi yaklaşım terk edilmiştir (Sevinç 2006).

1.2. Pankreas

1.2.1. Pankreas anatomisi

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin insanda pankreas bezi 80-90 g, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1,5 cm kalınlığındadır. Pankreas, sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanmaktadır (Şekil 1.1) (Kesler 2011).



Şekil 1.1. Pankreas anatomisi (Anonim 2012)

Pankreas anatomik olarak 5 kısma ayrılmaktadır:

Baş: Duodenum kavsi içinde, 2. lomber vertebra'nın hemen sağında yer almaktadır. Koledok kanalının son kısmı genellikle pankreas başının içinden geçmektedir. Pankreas başının arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları, vena kava inferior yer almaktadır. Yukarıda portal venden, aşağıda superior mezenterik vene uzanan hayali bir

plan pankreas baş kısmını boyun kısmından ayırmaktadır.

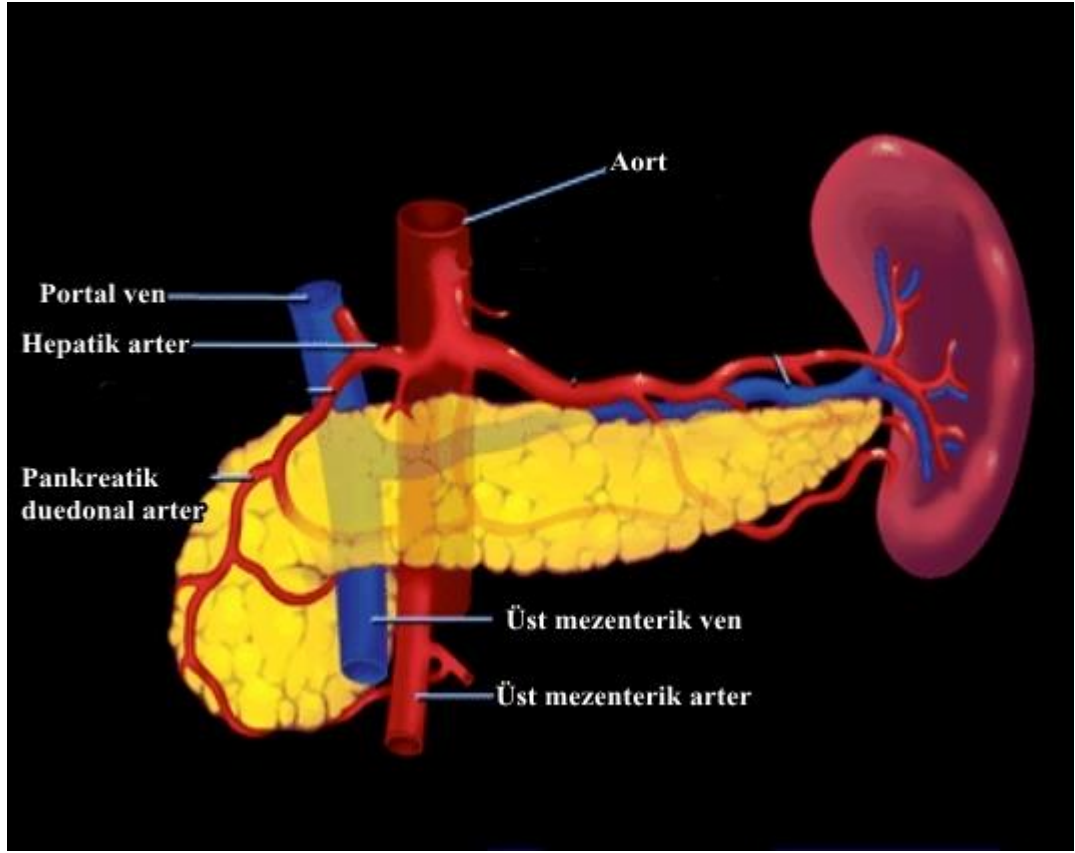
Boyun: Pankreasın nispeten daralmış bir kısmı olup üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta ve süperior mezenterik ven bulunmaktadır. Genişliği ortalama 2 cm'dir.

Gövde: Pankreasın süperior mezenterik arter ve vena portanın sol tarafında kalan kısmıdır. Gövdenin üst kenarı splenik arterle komşudur. Gövdenin ön yüzü bursa omentalisin arka duvarını yapan periton yaprağı ile örtülüdür. Gövdenin alt kenarı transvers mezokolonun iki yaprağı arasında oturmaktadır.

Kuyruk: Lienorenal ligamanın içinde yer almaktadır. Dalak hilusuna kadar uzanmaktadır (Balbaloğlu 2006).

1.2.2. Pankreasın damarları

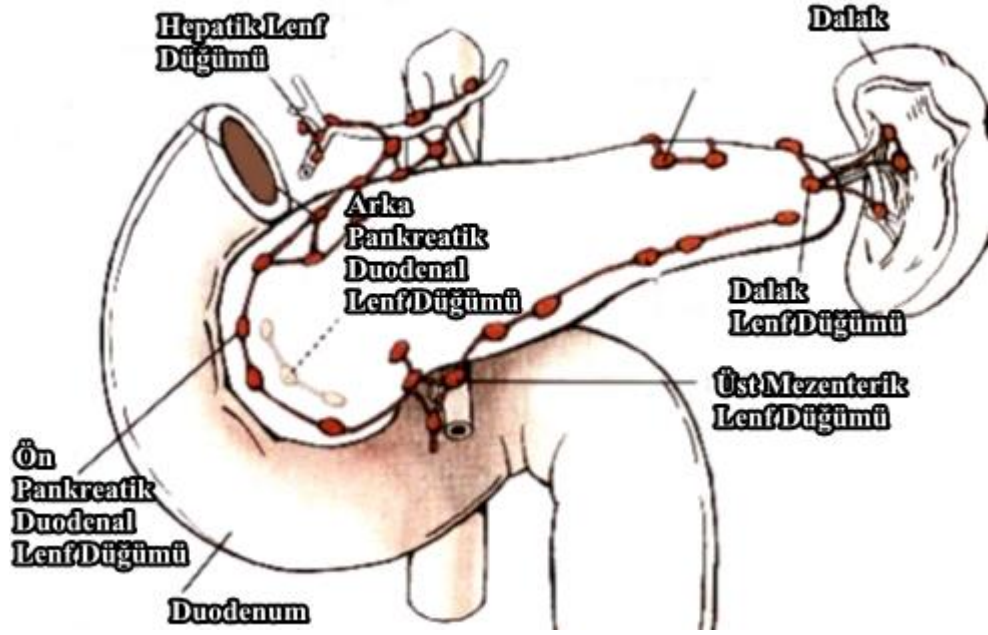
Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatik arter, süperior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır. Süperior pankreatikoduodenal arter gastroduodenal arterin, inferior pankreatikoduodenal arter, süperior mezenterik arterin bir dalıdır. Splenik arter, pankreasın üst kenarı boyunca organa pek çok küçük dallar vermektedir (Şekil 1.2). Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyretmektedir. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven süperior mezenterik vene dökülmektedir.



Şekil 1.2. Pankreasın damarsal yapısı (Sevinç 2006).

1.2.3. Pankreasın lenfatikleri

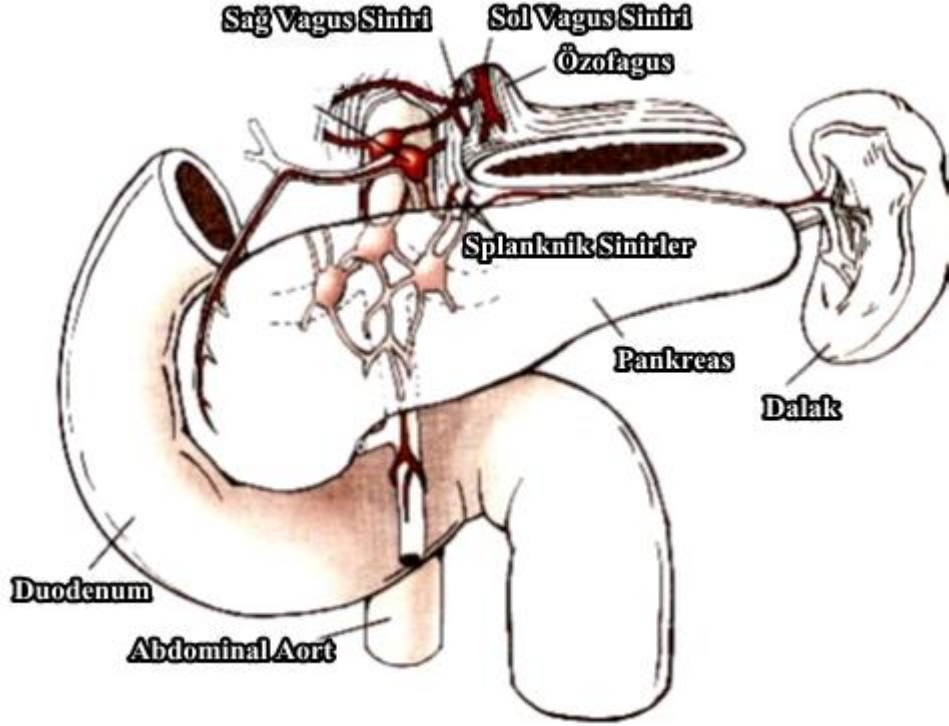
Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyretmektedirler. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, bağırsak lenf kanallarına ve ardından da aort çevresi lenf bezlerine ulaşmaktadırlar (Şekil 1.3) (Moore 1985; Snell 1992; Sevinç 2006).



Şekil 1.3. Pankreasın lenfatikleri (Kara 2009)

1.2.4. Pankreasın sinirleri

Sempatik ve Parasempatik sistem tarafında innerve edilmektedir. Sinirler genellikle damarları takip ederek pankreasa ulaşmaktadırlar. Asiner hücreler ekzokrin, islet hücreler endokrin salgıdan sorumludur, islet damar ağı her iki sistem tarafından innerve edilmektedir. Parasempatik sistem ekzokrin ve endokrin salgıyı uyarırken, sempatik sistem inhibe eder (Şekil 1.4) (Skandalakis 1987; Brunicardi and Andersen 2005).



Şekil 1.4. Pankreas sinirleri (Kara 2009)

1.2.5. Pankreas kanalları

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3,5 mm çapındadır ve 15-20 kanalcık bu kanala açılır (Moore 1985; Snell 1992; Atayoğlu 2008).

1.2.6. Pankreas fizyolojisi

Pankreas ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir bezdir. Büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur. Pankreasın diğer bölümü Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşmakta ve bu hücrelerden vücudun glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan insülin ve glukagon salgılanmaktadır (Guyton 1989; Elkan 2007).

1.2.6.a. Endokrin pankreas

Pankreasın endokrin hormonlarını üreten kısmı Langerhans adacıkları denilen yüz binlerce küçük bezlerden oluşmaktadır. Langerhans adacıkları pankreas ağırlığının %2-3'ünü oluşturmaktadır (Murray *et al.* 1998).

Pankreasta hormonlar özelleşmiş hücre kümeleri tarafından üretilmektedir. Her bir adacık hücre tipi tek bir hormon üretmektedir. Şöyle ki;

- **Alfa (α) hücreleri;** Alfa hücreleri genellikle adacığın çevresinde lokalize olmalarına rağmen az da olsa kapiller boyunca da izlenebilmektedir (Carlos 1998). Hücreler polihedral şekilli olup elektron mikroskop altında nükleusları yuvarlak, nükleus membranı kıvrımlı olarak görülmekte ve çekirdekleri bazen çentikli ya da lob şeklinde izlenebilmektedir. Hücre içinde sıklıkla 2 çekirdekçik bulmaktadır (Leeson *et al.* 1985; Sacchi and Bani 1985).

Alfa hücreleri glukagon salgılanmasında görev almaktadırlar. Glukagon kan glukozu düştüğü zaman salgılanmakta ve kan glukozunun yükselmesini sağlamaktadır.

- **Beta (β) hücreleri;** Ada içerisinde en fazla bulunan hücre çeşididir. Genellikle adanın merkezine yerleşmişlerdir. Hücreler poligonal şekilli olup elektron mikroskopunda yuvarlak veya oval düzgün bir çekirdeğe rastlanılmaktadır. Işık mikroskopta aldehit fucsini ile kırmızı, gomori ile mavi renkte görülmektedirler (Sternberg 1992).

Beta hücreleri insülin hormonunun salgılanmasında görev almaktadırlar ve insülin hormonu da kan glukozunun düşürülmesinde görev alır.

- **Delta (D) hücreleri;** Delta hücreleri çoğunlukla alfa hücrelerinin etrafında yerleşim gösterirler. Hücre çekirdekleri oval veya yuvarlak şekillidir. Hücreler yassı ve düzensiz

şekilli olup ince stoplazmik uzantılara sahiptir (Leeson *et al.* 1985; Paker 1993).

Delta hücreleri somatostatinin salgılanmasında görev almaktadırlar. Somatostatin, büyüme hormonu, glukagon ve insülin salgılanmasını inhibe etmektedir.

- **PP hücreleri;** Adacık çevresinde görülmelerine rağmen adacık dışında pankreatik kanalların etrafında da lokalize olabilmektedirler. Polihedral ve yassılaştırmış olarak görülen bu hücrelerin çekirdekleri oval çekirdek membranları ise kıvrımlıdır.

Bu hücreler pankreatik polipeptid hormonunun salgılanmasında görev almaktadırlar. Bu hormonlar karbonhidrat ve diğer yapıtaşlarının metabolizmasının düzenlenmesini sağlamaktadır (Başaran 2005).

1.2.6.b. Ekzokrin pankreas

Ekzokrin pankreas çok sayıda küçük lopçuklar biçiminde düzenlenmiş ve birbirine yakın olarak yerleşim gösteren salgılama yeteneğindeki seröz asinüslerden oluşmuştur. Bir pankreatik sinüste iki tip hücre yer almaktadır. Birincisi pankreasın gerçek asinus hücreleri diğeri ise direkt kanallarla ilişkili olan sentro asiner hücrelerdir (Clara and Maskar 1970; Kelly *et al.* 1984; Kalaycı 1986).

Pankreasın ekzokrin salgı ünitesi asinüsler günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8,0-8,3) ekzokrin salgısı üretmektedirler. Bu salgı çok sayıda sindirim enzimini (tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidaz, amilaz, lipaz, elestaz, fosfolipaz ve ribonükleaz) içinde bulundurmaktadır. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar Na ve K olup plazma konsantrasyonlarıyla aynıdır. Başlıca anyonlar ise Cl ve Mg'dir. Ekzokrin salgının akım hızı arttıkça HCO₃ konsantrasyonu artarken, Cl azalmaktadır. Pankreastan salgılanan bu ekzokrin salgıdaki bikarbonat iyonları, mideden duodenuma boşalan asitli kimusun nötralize edilmesinde de önemli rol oynamaktadır.

Ekzokrin pankreas salgısı bazal koşullarda 0,3 mg/ml protein içermektedir. Bu proteinlerin %90'ını enzimler ve proenzimler oluşturmaktadır. Pankreas ekzokrin salgısı protein, karbonhidrat ve yağ olan üç temel besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içermektedir. Proteolitik enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleoz'dan meydana gelmektedir. Bunların içinde en fazla miktarda olan tripsindir. Tripsin ve kimotripsinin görevi proteinleri peptidlere ayırmaktır. Karboksipolipeptidaz aminoasitleri parçalamaktadır. Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalamaktadır. Amilaz enzimi karbonhidratları ayırmakta ve karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturmaktadır. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzim ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır.

Proteolitik enzimler pankreas hücrelerinde sentez edildiklerinde aktif değillerdir. Bu enzimler intestinal kanala salgılandıktan sonra aktif duruma geçmektedirler. Proteolitik enzimlerin barsağa dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreası sindirebilirler. Bu nedenle tripsin inhibitörü tümünün aktive olmasını engellemektedir.

Pankreas ağır bir şekilde zarar görür veya kanalı tıkanırrsa pankreasın zarar gören kısmında çok miktarda enzim birikimi gerçekleşir. Bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır ve pankreas salgısı aktive olup pankreası sindirebilir (otodigesyon), sonuç olarak AP gelişir (Guyton 1981; Fomella and Galloway 1995).

1.3. Pankreatit

Pankreatitler akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu çalışmada KAR'ın AP oluşturulmuş sıçanlarda karaciğer üzerine etkileri çalışıldığından dolayı burada AP ile ilgili bilgilere yer verilecektir.

1.3.1. Akut pankreatit

AP, enzim aktivasyonu, interstisyel sızmalar ve pankreasın kendi enzimleri ile kendini sindirmesi sonucu oluşan (otodigesyon), bakteriyel olmayan, karın ağrısı ile başlayan, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile seyreden iltihaplı bir durum olarak tanımlanmakta (Andersen *et al.* 2001) ve hafif interstisyel ödemden ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar giden geniş bir klinik tablo sergilemektedir (Yeo and Cameron 1997).

AP’de uzak organlar da değişik derecelerde etkilenebilmekte ve önemli klinik tablolara neden olmaktadır. Hastaların büyük bölümünde hastalık kendi kendini sınırlayan hafif bir şiddette ortaya çıkarken; bazen şiddetli sıvı kaybına, hipotansiyona, metabolik dengesizliklere, sepsis ve multipl organ yetmezliğine yol açarak mortaliteye neden olmaktadır (Armstrong and Taylor 1986; Osman and Jensen 1999).

1.3.2. Akut pankreatit’in sınıflandırılması

AP günümüzde iki sınıflandırmayla tanımlanmaktadır. Aslında her iki sınıflama arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır. Atlanta sınıflamasının literatüre kattığı tek yenilik ‘hafif’ ve ‘ağır’ terimleridir (Çizelge 1.1) (Sarles *et al.* 1989; Bradley 1993).

Çizelge 1.1. AP’nin sınıflandırılması (Bradley 1993).

Beger Sınıflaması	Atlanta Sınıflaması
1- Ödematöz tip	1- Hafif tip
2- Nekrotizan tip a) Steril b) İnfekte	2- Ağır tip a) Steril b) İnfekte
3- Pankreas Absesi	3- Pankreas Absesi
4- Pseudokist	4- Pseudokist
	5-Peripankreatik Sıvı

1.3.3. Akut pankreatit etiyolojisi

AP patogenezinde rol alan çok sayıda etiyolojik faktör söz konusudur. Ancak alkolizm ve safra yolu hastalıkları tüm AP vakalarının %80'inden sorumlu tutulmaktadır.

AP patogenezinde rol alan etiyolojik faktör şu şekilde sıralanmaktadır (Carroll *et al.* 2007; Scott *et al.* 2007; Atayoğlu 2008);

- 1) Safra Taşları
- 2) Alkolizm
- 3) Travma: Eksternal; Abdominal künt ve delici travma, Cerrahi girişim, ERCP sonrası
- 4) Hiperparatiroidi/Hiperkalsemi
- 5) Hiperlipidemi
- 6) Herediter Pankreatit
- 7) Enfeksiyonlar

Viral: Kabakulak, Koksaki-B- virüsü, Mikoplasma pnömonia

Parazitik: Askaris, Klonorsis

Fungal

Bakteriyel

- 8) Mekanik obstrüksiyon

Tümör

Pankreas divisum

Duodenal obstrüksiyon

- 9) İlaçlar

Antibiyotikler: Sulfonamidler, Tetrasiklin

Kalsiyum

Kardiovaskuler: Klonidin, Kinidin, Warfarin

Diüretikler: Furosemid, Tiazid grubu, Etakrinik asit, Diazoxid

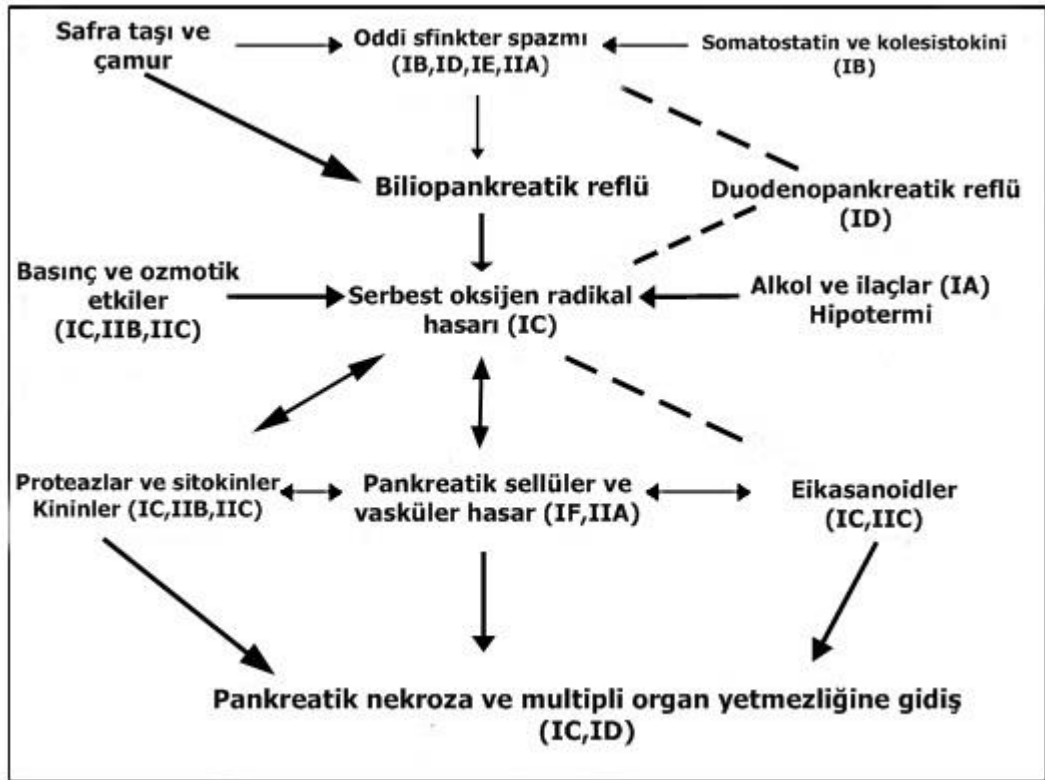
Steroidler: Östrojen, Glukokortikoidler

10) Gebelik

11) *Tityus trinitatis* (bir akrep türü) zehiri

12) Vasküler nedenler (Vaskülitler, arterioembolizm vs.)

13) İdiyopatik (Şekil 1.5)



Şekil 1.5. Pankreatit ve etiyopatogenezini (Özkan 2008).

1- Safra taşları (bilier pankreatit):

AP'li hastaların 2/3'ünde safra yollarında taş bulunmaktadır. Safra taşları ve pankreatit

arasındaki ilişki, ilk olarak Opie tarafından 1901'de 'ortak kanal teorisi' ile açıklanmıştır (Creutzfeld and Lankisch 1985). Bu teoriye göre ana safra kanalı ve pankreas kanalının ortak bir kanal halinde duodenuma açılması halinde, Ampulla Vateriye yerleşen bir safra taşının burayı tıkanması sonucunda meydana gelen safra reflüsünün AP'ye yol açtığı bildirilmektedir (Howard 1987; Özkan 2008).

ABD'de AP'lilerin yaklaşık %40'ı safra kesesi ve koledok taşları ile birlikte görülmektedir. Ülkemizde ise bilier pankreatit sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiş ve yapılan bir çalışmada AP'li hastaların geriye dönük incelemesi sonucunda, bilier pankreatit oranının %80'nin üzerinde olduğu anlaşılmıştır. Geri kalan AP hastalarının çoğunluğunu ise alkol, idiyopatik ve ilaçlara bağlı gelişen vakalar oluşturmaktadır. Toplumda bilier pankreatitli hastaların %85-94'ünde safra kesesinde taş saptanmaktadır (Larson 2006; Sevinç 2006).

2- Alkolizm (alkolik pankreatit):

Pankreatitin en önemli nedeni kronik alkolizmdir. Alkolün AP'ye nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemekle birlikte pankreatit oluşumunun, alkolün ya da metabolitlerinden birisinin direkt ya da indirekt toksik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Steer 1989). Bu ilişki aşağıdaki teorilerle açıklanmaktadır;

1. Pankreatik sıvının ekstrasvazasyonu ve Oddi sfinkterinde gelişen parsiyel obstrüksiyonla pankreasın ekzojen salgısının artması, dolayısıyla pankreas kanalı içindeki basıncın artması ve sonuçta da makromoleküllere karşı duktal geçirgenliğin artması patogeneizde yer almaktadır.
2. Kronik alkolizmin pankreasta protein tıkaçlarının oluşumuna yol açtığı ve bunların da kanalda tıkanmalara yol açarak pankreatite neden oldukları bildirilmektedir.
3. Alkol bazı insanlarda geçici hipertrigliseridemiye neden olur ve pankreatik lipaz ve lipoprotein lipazının trigliseridlere etkisiyle sitotoksik serbest yağ asitleri ve lizolesitin oluşur. Sonuçta pankreatik asiner hücrelerde ve kapiler endotelinde kimyasal irritasyon gelişmektedir.

4. Alkol, SOR'un (süperoksit ve hidroksil radikalleri) oluşmasına neden olabilmektedir. Aşırı alkol alımı sistemik dolaşıma herhangi bir etki yapmaksızın pankreatik kan akımını azaltmaktadır. Pankreas ekzokrin salgıda oluşturduğu değişikliklerle pankreatik kanalda çökeltilere, salgıda artışa, Oddi sfinkterinde spazma ve asiner bölgede toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir. Böylece pankreatik kanalda basınç artmakta ve küçük kanallar rüptüre olmaktadır. Ayrıca pankreatik salgıda protein konsantrasyonunu artırdığı ve nidus oluşumuna yol açarak daha sonra kalsifikasyona neden olduğu da ileri sürülmektedir (McClave 1998; Sevinç 2006).

3- Travma:

Künt karın travmalarının %1-3'ünde pankreasın vertebralara karşı sıkışması sonucu pankreatik yaralanma meydana gelmektedir.

-Delici yaralanmalarda duktal yaralanma olabilmektedir.

-Travmatik pankreatitin en önemli nedenlerinden birisi de 'operatif travma'dır. Klinikte saptanan pankreatitin yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır (Özkan 2008).

4- Hiperkalsemi:

Genellikle hiperparatiroidizmle birlikte pankreatite neden olmaktadır. Kalsiyum taşlarının pankreasta intraduktal çökmesi, kalsiyumun bazı pankreas enzimlerini aktif hale getirmesi ve asiner hücrelerde sentez ve sekresyon fazındaki etkileri sonucu pankreatit gelişmektedir.

5- Hiperlipidemi:

Pankreas lipazı pankreas içinde ve çevresinde yüksek miktarda bulunan trigliseridleri serbest yağ asitlerine dönüştürmektedir. Serbest yağ asitleri toksik maddelerdir ve asini hücrelerini ve kapillerleri tahrip ederek AP'ye yol açmaktadır (Reber 1994).

6- İlaçlar

Direkt ya da indirekt toksik etkileri nedeniyle AP'ye neden olduğu düşünülen pek çok ilaç ve kimyasal madde mevcuttur. Tiazid türevi diüretikler, furosemid, azatiopirin, L-asparaginaz, 6-merkaptopürin, östrojenler, östrojen içeren doğum kontrol hapları, metildopa, sulfonamidler, tetrasiklinler, prokainamid, kortikosteroidler, kalsiyum, histamin, rifampisin, isoniazid, salisilat, kontrast maddeler, parasetamol ve indometazin örnek olarak gösterilmektedir (Steer 1989).

1.3.4. Akut pankreatit patogenezi

AP, patogenezi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde en çok kabul gören görüş, pankreas içindeki inaktif proenzimlerin, aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olayıdır. Bu enzimler ya doğrudan beze zarar verirler ya da oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şoka, böbrek yetmezliğine, kardiyak aritmilere ve ölüme neden olmaktadır (Sevinç 2006).

AP patogenezinin sorumlu çeşitli teoriler sunulmuştur. Bu teoriler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

Obstrüksiyon-sekresyon teorisi: Duktal basınç artışı ve buna bağlı duktal yırtılma neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır.

Ortak kanal teorisi: Safra reflüsü ile safranın içerdiği lesitin ve safra tuzları pankreatik kanal mukozal bariyerini bozmaktadır. Bu nedenle hem pankreatik enzimler aktive olmakta, hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artmaktadır.

Duodenal reflü teorisi: Duodenal içeriğin ampulla Vater'de reflüsü ile enterokinaz pankreatik kanala geçmektedir. Enterokinaz tarafından aktif hale geçen pankreatik enzimler pankreatite neden olabilmektedir.

Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması: Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artmaktadır.

Enzim otoaktivasyonu: Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda, SER ile intrapancreatik pankreas salgısının uyarıldığı ve enzim aktivasyonu sonucunda pankreatit olduğu saptanmıştır. Bununla beraber insanlardaki enzim aktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır (Marshall 1993; Schwartz 1999; Blumgart *et al.* 2000).

AP patogenezinin sorumlu tutulan faktörlerin hepsinin sonuç olarak aynı mekanizmayı tetiklediği düşünülmektedir. Pankreasın asiner hücrelerinden, kapiller endotelden, mast hücrelerinden; trombosit aktive edici faktör, bradikinin, kompleman, SOR ve sitokinler salınmaktadır (Hartwig *et al.* 2001; Telek *et al.* 2001). SOR miktarı, SOR çöppülerinin giderebileceğinden fazla miktarda olursa hücre zarı, organeller ve çekirdekte lipid peroksidasyonuna yol açarak hasara neden olmaktadır (Qi *et al.* 1999). Zimojen granüllerden açığa çıkan proenzimlerin aktivasyonu proteolitik ve lipolitik enzimlerin pankreas asiner hücrelerinin sellüler membranını parçalamasına, ödeme, lökosit infiltrasyonuna, interstisyel hemorajiye, vasküler hasara, koagülasyon nekrozu ve hücre nekroza neden olmaktadır (Waldner 1992; Bone 1996; Karne and Gorelick 1999). Tripsin, lipaz, elastaz gibi aktive olan enzimlerin litik etkisiyle oluşan bu hasarlar sonucu, dokudan bradikinin, kompleman, SOR ve sitokinlerin salınımı daha da artmaktadır.

1.3.5. Deneysel akut pankreatit modelleri

Deneysel olarak pankreatit ilk kez köpeklerde 1855 yılında intraduktal safra ve diğer maddelerin enjeksiyonu ile oluşturulmuştur (Frey 1986). Günümüze dek AP fizyopatolojisinin hücresel ve glandüler düzeyde aydınlanmasını sağlayan fakat tedavi ve komplikasyonlarla ilgili çalışmalara kısmen olanak veren birçok deneysel model tanımlanmaktadır (Çizelge 1.2) (Aho *et al.* 1983; Friess *et al.* 1992).

Çizelge 1.2. AP’de deneysel modeller (Özkan 2008)

	Hayvan Türleri	Pankreatinin morfolojik tipleri	Derecelenmiş cevap
İmmünolojik			
• Toksinler (Arthus)	Tavşan, keçi	Nekrotizan	Yok
• Serum (Complement)	Fare, Sıçan, Domuz	Köpek ödematöz	Yok
Sekretuar			
• Serulein	Sıçan, Köpek	Ödematöz	Var
• Serulein	Fare	Nekrotizan	Yok
• Scorpiotoxin	Köpek	Ödematöz, Nekrotizan	Var
• Kolinesteraz	Köpek	Ödematöz	Var
Diyet			
• Kolin içermeyen etiyoninden zengin diyet	Fare	Nekrotizan	Yok
• Etiyoninden zengin diyet	Sıçan, Köpek, Fare	Ödematöz	Yok
Duktal injeksiyon			
• Duktal perfüzyon	Sıçan, Kedi	Ödematöz, Nekrotizan	Var
• Taurokolat	Sıçan, Köpek	Ödematöz, Nekrotizan	Var
• Safra	Köpek	Hemorajik	Yok
Duktus Ligasyonu			
• Oddi sfinkteri	Opossum	Nekrotizan, Hemorajik	Yok
• Safra duktusu	Opossum	Ödematöz Hipersekretuar	Yok
• Pankreatik duktus	Opossum	Ödematöz, Hipersekretuar	Yok
• Safra ve pankreatik duktus	Köpek, Sıçan	Nekrotizan, Hemorajik	Yok
• Kapalı duodenal loop ve Gastroduodenostomi	Köpek	Ödematöz, Hemorajik	Var
• Kapalı duodenal loop ve intraduodenal tüp	Sıçan	Hemorajik	Yok
• Geçici kapalı duodenal loop	Sıçan	Ödematöz	Var
Vasküler			
• Arteriyel oklüzyon	Köpek	Nekrotizan	Yok
• Venüz oklüzyon	Sıçan, Köpek	Nekrotizan	Yok
• Mikrosferler	Sıçan	Ödematöz, Nekrotizan	Var
İsole organ perfüzyonu	Köpek	Ödematöz, Nekrotizan	Var
Orkan Kültürü	Tavşan	Ödematöz	Yok
Hücre Kültürleri	Sıçan, İnsan	Çalışılmamış	Var

Kapalı duodenal lop tekniği:

Pankreatik kanalın bağırsağa ağıldığı yerin çevresinde kapalı duodenal lop oluşturarak, aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının pankreatik kanal yoluyla pankreas içine reflüsü sonucunda pankreatit oluşturulmaktadır.

Retrograd infüzyon modeli:

Safra kanalına, safra tuzları, tripsin, sodyum taurokolat gibi maddeler verilerek pankreatit oluşturulmaktadır. Kanal içerisine serum fizyolojik enjeksiyonu dahi pankreasdaki makroskopik ve mikroskopik değişikliklere yol açmaktadır.

Duktus obstrüksiyonu:

Biliopankreatik kanalın duodenuma girdiği yerden bağlanması, safra reflüsü meydana getirerek ya da pankreas kanal içi basıncını arttırarak AP'ye yol açmaktadır. Bu model, basit olmasıyla, sistemik etkileri olabilecek ilaç kullanılmasıyla, doğal olarak oluşan akut biliyer pankreatite teorik olarak paralellik göstermesiyle avantajlıdır. Bu yöntemle pankreatik ödem işlemin başlangıcından itibaren 6. saatte ortaya çıkmakta ve 12. saatten sonra maksimuma ulaşmaktadır. Bu saatlerde yağ nekrozu ve parenkimal kanama alanları belirlemektedir. Mikroskopik değişiklikler 3. saatten sonra görölmektedir.

İmmun modeller:

Pankreas asinüs hücrelerine karşı antikor hazırlanıp hayvana verilerek AP oluşturulmaktadır (Banerjee *et al.* 1994; Akçakanat vd 1997).

Diyetle oluşturulan pankreatit:

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilmektedir. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksik etki göstermektedir (Yoshino and Yamaguchi 1997).

Arteriyel obstrüksiyon (iskemi):

İskemi (yetersiz kanlanma), AP'yi başlatmak veya şiddetini artırmak için kullanılabilir. Köpekte, mikron çaplı polietilen mikro küreler kullanılmış ve bu yöntemle 11. saatte hemorajik nekroz oluşmuştur (Haas *et al.* 1985).

Duktal perfüzyon modeli:

Pankreatit kanalın permabilitesinin artırılması, pankreatite neden olabilecek bazı maddelerin parankime geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Pankreatik kanalın permabilitesi; enfekte safra, aspirin (pH: 2,3), HCl (pH: 2,3), etanol (%5-10), ve sekonder safra asitiyle bozulabilmektedir (Reber *et al.* 1979; Liu *et al.* 1997).

Sekresyonun artırılması:

Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda, SER ile intrapancreatik pankreas salgısının uyarılması ve enzim aktivasyonu sonucunda pankreatite neden olduğu saptanmıştır (Atayoğlu 2008).

Pankreas asiner hücrelerinin endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinleri golgi cisimciği tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirim enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içine yerleştirilmektedirler. SER bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan

katepsin B'nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (Watanabe *et al.* 1984; Satio *et al.* 1987).

Sitoplazma içinde bulunan zimojen granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın inflamasyon ve pankreatit görülmektedir (Steer 1987). SER, İP olarak verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (Strowski *et al.* 1997).

SER saatte kg başına 5 ila 10 µg dozunda 4 ila 24 saatlik peryotlarda salin solüsyonu içerisinde intravenöz (İV) olarak verilebilmekte ya da saatte kg başına 50 µg kadar çıkan dozda 3 saat boyunca derialtı (subkutan-SC) olarak verilebilmektedir. Bu modelde progressif interstisyel ödem oluşmaktadır. Ödem infüzyondan 1 saat sonra başlamakta ve 12. saatte maksimum olmaktadır. Plazma amilaz seviyeleri 3, 6 ve 12 saatlik infüzyonlarda kontrol değerlerine göre giderek artmakta ve 10 katına ulaşmaktadır. Ancak 24 saat sonra pankreatik lobüller SER'in in vitro etkisine total olarak duyarsız kalmaktadırlar (Banerjee *et al.* 1994).

1.4. Serulein

Kolesistokinin-pankrezozimin analogu olan SER *Hyla caerulea* (Avustralya kurbağası) isimli bir amfibinin derisinden izole edilmiştir (Anastasi *et al.* 1967; Akçakanat vd 1997). İlk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (Lampel and Kern 1977). SER, İV, SC ve İP olarak kullanılabilir (Manuel *et al.* 1992; Akçakanat vd. 1997). Ratlarda hem İV bolus enjeksiyonu olarak, hem de İV infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyon ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilmektedir (Adler *et al.* 1979; Baxter and Jenkins 1985; Willemer *et al.* 1992).

1.5. Serbest Radikaller (SR)

SR'ler, son yörüngelerinde paylaşılmamış elektron içeren molekül ya da atomlardır (Woods *et al.* 2002). Elektronların bu dizilimi karasız olduğundan radikaller hızlı bir şekilde diğer moleküllerle veya radikallerle reaksiyona girerek kararlı bir yapı oluşturmaya çalışmaktadırlar. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan en etkili SR'ler Reaktif Oksijen Türleri (ROT)'dir (Çizelge 1.3) (Thannickal and Fanburg 2000; Seshiah *et al.* 2002; Woods *et al.* 2002).

Çizelge 1.3. Reaktif oksijen türleri

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO \cdot)	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO \cdot)	Singlet oksijen (O ₂)
Peroksil (ROO \cdot)	Ozon (O ₃)
Süperoksit (O ₂ \cdot^-)	Hipoklorik asit (HOCl)
Nitrik oksit (NO \cdot)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ \cdot)	Peroksinitrit (ONOO \cdot)

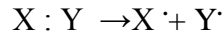
Organizmalardaki en aktif ROT üreticileri fagositoz hücreleridir. Uyarıldıklarında, oksijeni indirgeyerek hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve süperoksit gibi ROT'ları oluşturmaktadır. Biyolojik sistemlerde en önemli SR'ler oksijenden oluşan radikallerdir ve SR'lerin birçok kaynağı vardır. Bu kaynaklardan birisini oluşturan aktive edilmiş fagositler görevleri sırasında süperoksit radikalini üretimektedirler. Diğer ROT kaynaklarını ise yine oksijenin katıldığı mitokondriyal elektron taşıma zincir reaksiyonları, doymamış yağ asitlerinin ve kateşolaminlerin oksidasyonu ile NADPH bağımlı oksidazlar oluşturmaktadır (Thomas 1995).

SR'ler eşleşmemiş elektronlarından dolayı yüksek enerjilidirler ve eşleşmiş elektronları ayırıp onların fonksiyonlarına engel olmaktadır. Bu özellikleri SR'leri hem tehlikeli hem de kullanışlı yapmaktadır, bu nedenle yaşam için gereklilik arz etmektedirler.

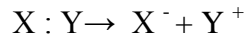
Ayrıca SR'ler elektron transferinde, enerji üretiminde ve pek çok diğer metabolik olaylarda önemli ürünlerdir. Ancak zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olmaktadır. Bilim adamları 1954'lerden beri SR'lerin yaşlanma ve dejeneratif hastalıklara neden olduğunu bilmektedirler (Akkuş 1995).

SR'ler 3 farklı yolla ortaya çıkabilmektedirler (Bast *et al.* 1997; Halliwell and Gutteridge 2001; Stahl and Sies 2002);

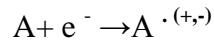
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşmaktadır (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalmaktadır).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşmaktadır. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan heriki elektron, atomlardan birisinde kalmaktadır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşmaktadır.



Hücre içinde sık görülen SR'lerin hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit gibi değişik kimyasal yapılara sahip olduğu belirtilmektedir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikallerin oksijenden oluşan radikaller olduğu ve bunlara örnek olarak oksijenin kendisinin, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil gruplarının verilebileceği kaydedilmiştir (Cross *et al.* 1984; Cochran 1991).

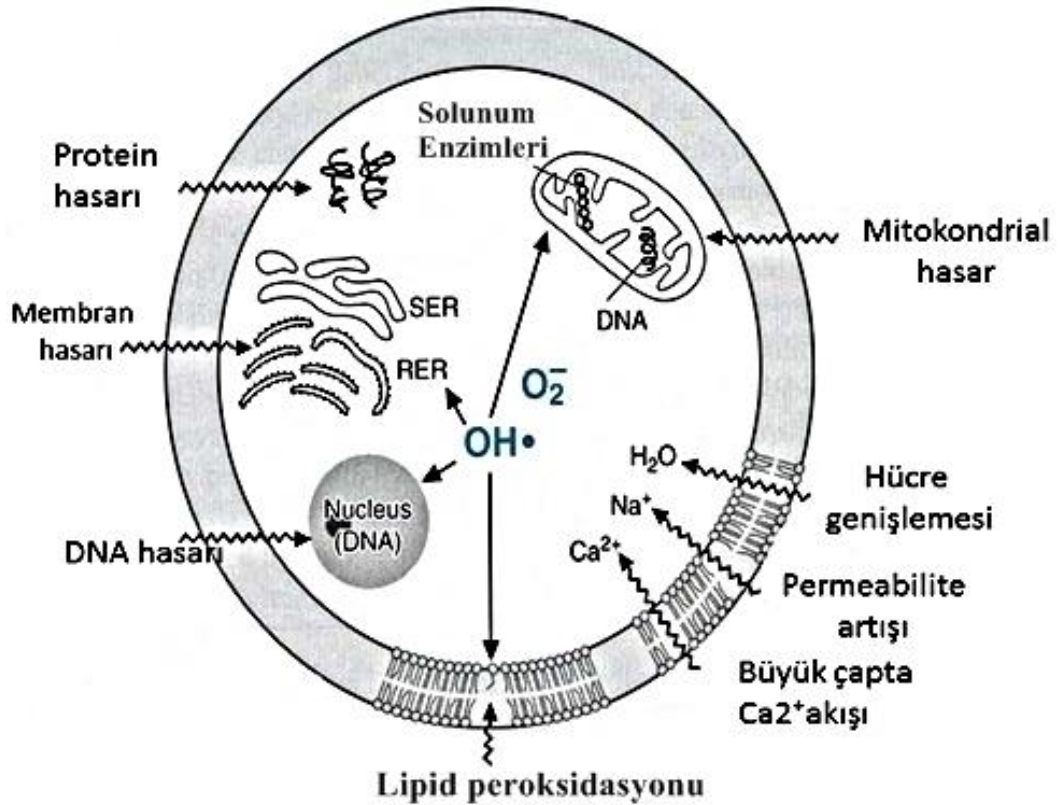
SR'ler genel olarak hücrelerin lipid, protein, DNA ve karbonhidratlar gibi yapısal

bileşenlerine etki ederek onların bozulmalarına sebep olmaktadır (Blasiak *et al.* 2004; Altan *et al.* 2006). Oksijen radikallerinin bu etkilerinin ise canlılarda diyabet, karsinogenez, katarakt, hipertansiyon, kurşun zehirlenmesi, aminoglikozit nefrotoksisitesi, ağır metal nefrotoksisitesi, karbon tetraklorüre bağlı karaciğer hasarı, glomerülonefritis, hepatit B, iskemi ve reperfüzyon, vitamin E eksikliği, kanser, kontakt dermatit, orak hücre anemisi, amfizem, hiperoksi, bronkopulmoner displazi, arteroskleroz, pankreatitis ve romatoid artrit gibi birçok patojenik durumlarda ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Cross *et al.* 1987; Reilly 1991; Kehrer and Smith 1994; Özdem 1994; Nakazawa *et al.* 1996).

Biyolojik sistemlerdeki ROT, süperoksit anyonu ($2O_2$), hidroksil radikali (HO), nitrik oksit (NO), peroksil radikali ve radikal olmayan hidrojen peroksit gibi SR'ler oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (Babior 2000).

1.5.1 Serbest radikallerin biyomoleküller üzerine etkileri

Fizyolojik şartlarda organizmada oksidan-antioksidan sistemler denge halinde bulunmaktadır. Bu dengenin oksidan sistem yönünde bozulmasıyla birlikte SR'ler hücrelerin lipid, protein, karbohidrat, DNA ve enzim gibi tüm önemli bileşenlerine etki etmektedirler (Şekil 1.6) (Başaga 1990).



Şekil 1.6. SR'lerin biyomoleküller üzerine etkileri (Anonim 2011)

Membran lipidleri üzerine etkileri (lipid peroksidasyonu)

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları SR'ler tarafından etkilenmesine karşın, bunlar arasında en hassas olanı lipidlerdir. Membranlardaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları SR'lerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar (Freeman and Crapo 1982; Comporti 1985).

Biyolojik molekülden hidrojen atomunun çıkarılması, molekülden hidrojen atomunun önceden bağlanmış olduğu eşlenmemiş bir elektron bırakmaktadır. Hidroksil gibi yüksek aktifliğe sahip radikaller, bu hidrojeni kopararak biyolojik moleküllere zarar vermekte ve böylece lipid peroksidasyonu başlamaktadır (Köse ve Doğan 1992).

Hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla yağ asidi lipid radikali halini almaktadır.

Moleküllerin oksijenle birleşmesi sonucunda lipid peroksil radikalleri ortaya çıkmakta ve bunlarda yeni lipid radikallerini oluştururken kendileride lipid hidroksi peroksitlere dönüşmektedir. Daha sonra bu yapı yıkılarak aktif yapılar olan aldehit ve karbonil bileşiklerini meydana getirmektedirler. Üç ve daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda MDA oluşmaktadır. MDA, çapraz bağlanma ve polimerizasyona sebep olabilmektedir. Sonuçta iyon transport bozuklukları, enzim bozuklukları, hücre bileşenlerinin agregasyonu ortaya çıkmaktadır (Halliwell and Chirico 1993).

MDA: Lipid peroksidasyonu, lipid moleküllerindeki iki ansatüre bağ arasında yerleşmiş metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkması ile başlatılan kompleks bir fenomendir. Sonuçta yeni bir karbon merkezli lipid serbest radikali oluşmaktadır. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipid peroksitler veya hidroperoksitler oluşmaktadır. Bu son ürünler nispeten daha stabil bir son ürün olan ve lipid peroksidasyonunun markeri olarak kullanılabilen MDA'ya dönüşmektedir (Slater 1984).

AP'de lipid peroksidasyonunun arttığı ve pankreatit şiddeti ile oksidatif stres arasında bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (Park *et al.* 2003).

Deneyisel pankreatit modellerinde lipid peroksidasyon ürünlerinin artması muhtemelen oksijen radikal jenerasyonunda artış sonucu oluşmaktadır. SOR'un iltihaplı doku hasarında yardımcı rol oynadığı iyi bilinen bir gerçektir. SER ve taurokolat enjeksiyonu ile oluşturulan deneyisel pankreatit modellerinde pankreatik dokuda lipid peroksidasyon ürünleri artmaktadır (Dabrowski *et al.* 1988; Schoenberg *et al.* 1990).

AP'de oksijen türevleri membran lipidlerinin belirgin peroksidasyonunu başlatmakta ve bu MDA düzeyinde ilk 30 dakika sonunda anlamlı bir artışa yol açarak 16 saat kadar sürmektedir (Weber *et al.* 1995; Weber *et al.* 1998). İnsanda AP'nin lipid peroksidasyon ürün miktarının artmasına ve antioksidanların azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (Schoenberg *et al.* 1995).

Proteinler üzerine etkileri

Proteinlerin SR harabiyetinden etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin SR'ler ile reaktivitesi çok yüksek olduğundan fenilalanin, tirozin, triptofan, histidin, metionin, arjinin, lizin, prolin gibi aminoasitlere sahip proteinler SR hasarına duyarlıdır. Proteinler üzerinde SR hasarı sonucu sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelmektedir. Albumin ve immunoglobulin G gibi fazla sayıda disülfid bağı içeren proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulmaktadır (Freeman and Crapo 1982).

Nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri

SR'ler, nükleik asitlerde baz modifikasyonları, tek veya çift dal kırıkları, çapraz bağlanmalar yaparak mutasyonlara neden olabilmektedirler. Oksijen radikalleri, DNA'daki bazlara etki ederek birçok baz modifikasyonlarına neden olmaktadır (Halliwell and Gutteridge 2001; Cooke *et al.* 2003; Evans 2004). DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazın oksidatif stres sonucu hasarlanması doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Oksidatif stres, sitozolik Ca^{2+} iyon konsantrasyonunda artışa neden olarak nükleustaki Ca^{2+} bağımlı endonükleazları aktive ederek DNA fragmentasyonuna neden olmaktadır (Halliwell and Auroma 1991).

Karbohidratlar üzerine etkileri

SR'lerin karbohidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşmaktadır. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme, aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki göstermektedirler. Bu nedenle kanser ve yaşlanma gibi olaylarda önemli rol oynamaktadırlar (Maxwell 1995).

1.6. Antioksidan Savunma Sistemi

ROT'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bu mekanizmalar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak tanımlanmaktadır (Halliwell 1995; Altan vd 2006). Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirildiği belirtilmiştir (Halliwell 1991). Endojen kaynaklı antioksidanlar kendi arasında enzim olanlar ve olmayanlar olmak üzere tekrar ikiye ayrılmaktadır. Hücre içi SR toplayıcı enzimleri olan endojen kaynaklı antioksidanlar arasında SOD, GPx, Glutasyon S-Transferazlar (GST), CAT, Miyeloperoksidaz (MPO), Hidroperoksidaz, Glutasyon Redüktaz (GR) sayılmaktadır. Melatonin, Seruloplazmin, Transferin, Miyogloblin, Hemogloblin, Albümin, Ferritin, Bilirubin, Glutasyon (GSH), Sistein, Metiyonin, Ürat, Laktoferrin ise enzim olmayan endojen kaynaklı antioksidanlardır. Eksojen kaynaklı antioksidanlar ise α - tokoferol (vitamin E), β -karoten, askorbik asit (vitamin C), folik asit, ilaç (Allopürinol, Oksipürinol, Pterin aldehit, Tungsten, Adenozin, Lokal anestezikler, Kalsiyum kanal blokerleri, Diphenyline iodonium, Barbitüratlar, Mannitol, Albümin, Sitokinler) ve gıda antioksidanları (Bütlat Hidroksi Toluen, Bütlat Hidroksi Anizol, Sodyum Benzoat, Etoksikuin, Propilgalat, Fe-süperoksit dismutaz) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar (Akkuş 1995; Mates 1999; Halliwell and Gutteridge 2001).

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisiz hale getirmektedirler;

1. Temizleme etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılmaktadır.
2. Baskılama etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklindeki bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılmaktadır.
3. Onarma etkisi: Oksidatif hasar görmüş biyomoleküller onarılmaktadır.
4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklindeki bu etki hemogloblin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılmaktadır (Sözmen 2002; Taysi vd 2002; Cherubini *et al.* 2005).

Antioksidan enzimler enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Çizelge 1.4).

Çizelge 1.4. Antioksidan enzimler

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Mitokondrial Sitokrom Oksidaz Sistemi	E vitamini (α -tokoferol)
SOD	β -Karoten
CAT	Bilurubin
GPx	Ubikinon
GR	Flavonoidler
GST	Melatonin
	C Vitamini (askorbik asit)
	GSH
	Ürik asit
	Albumin

1.6.1. Enzimatik antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD)

Antioksidan enzimlerden en önemlisi SOD'dur. SOD eritrosit, hepatosit ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde bulunmaktadır. Kararlı bir yapıya sahiptir. Süperoksiti H_2O_2 ve O_2 çeviren reaksiyonu katalizleyen bir metalloenzimdir (McIntyre *et al.* 1999).

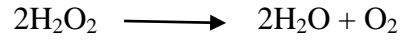
Süperoksit anyonunun üretimi ile SR reaksiyonları tetiklenmekte, SOD ise hücrel kompartmanlardaki O_2^- düzeylerini kontrol altında tutmaktadır. Bu enzimlerin aktif merkezlerinde bulunan aminoasitlerin çeşitliliği, kofaktör ve diğer bazı özelliklerine

göre farklı izoformları bulunmaktadır (Landis and Tower 2005).

Katalaz (CAT)

Doğada yaygın bir şekilde mevcut olan CAT ilk defa 1901'de O. Leew tarafından bulunmuştur. Yine ilk defa 1937'de Summer ve Dounce tarafından karaciğerden kristal formda izole edilmiştir. Peroksizomlarda, lizozomlarda ve mitokondride bulunmaktadır. Kandaki CAT aktivitesi büyük ölçüde eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle insan eritrositleri CAT yönünden çok zengindir (Murray *et al.* 1998).

SOD'un oluşturduğu H_2O_2 'yi katalaz peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalamaktadır (Young and Woodside 2001; Taysı vd 2002a; Taysı vd 2002b; Cherubini *et al.* 2005).



Glutasyon (GSH):

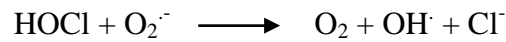
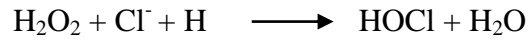
Hayvan, bitki ve mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunan GSH, insanda genelde karaciğer hücrelerinde sentezlenmekte ve burada yoğun olarak bulunmaktadır. Bu moleküldeki sistein aminoasidinin sülfidril grubu (-SH) indirgeme özelliğine sahiptir. Hücrede H_2O_2 meydana gelir gelmez GPx yardımı ile GSH molekülünün -SH grubundaki hidrojenleri hidrojen peroksitde aktararak kendisi yükseltgenirken, hidrojen peroksitde suya indirgenmektedir. GPx; tetramerik, dört selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirgenmektedir. Hücre içinde bulunan enzimlerden GR ile yükseltgenmiş olan glutasyon (GSSG) molekülü yeniden eski haline (GSH) dönmektedir (Meister and Anderson 1983).

Glutatyon peroksidaz (GPx)

Aktif bölgesinde tetramerik, 4 selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir. Redükte GSH varlığında hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin indirgenmesinde rol almaktadır. GPx'in aktivitesinin devamı için GSH'nin belli düzeyde olması gerekmektedir. Glutatyon disülfid, NADPH'e bağımlı GR'nin katalizlediği bir reaksiyonla, tekrar iki molekül GSH'a dönüşmektedir. GPx, bir çift H₂O₂ molekülüne etki eden CAT'dan farklı olarak, çeşitli reaksiyonlarda anlık oluşan tek molekül H₂O₂'in ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır (Frei 1994; Akkuş 1995). GPx en çok karaciğer ve eritrositlerde aktif olarak bulunmaktadır. %60-75'i sitoplazmada, %25-40'ı mitokondridedir (Steenken *et al.* 1992).

Miyeloperoksidaz (MPO)

Nötrofil granüllerde bol miktarda bulunan MPO enziminin sistem içindeki görevi H₂O₂'den hipoklorik asit (HOCl) oluşturmaktır (Onat vd 2002).



1.6.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

C vitamini (Askorbik asit)

Vitamin C, akciğerler ve göz lensi gibi su içeriği yüksek organ ve dokularda bulunan güçlü bir antioksidan sistemi oluşturmaktadır. Vitamin E ile birlikte lipoproteinlerde ve hücre membranında bulunan α -tokoferoksil radikalinin α -tokoferole redüklenmesini sağlamaktadır (Carr and Frei 1999; Kojo 2004).

E vitamini (α -tokoferol):

İlk olarak 1923 yılında Evans ve Bishop tarafından tanımlanmış olan bir tokoferoldür. Tabiatta 8 tanesi doğal olarak bulunmaktadır. Bunlardan α -tokoferol en aktif olanıdır. E vitamininin başlıca fonksiyonları; hücre membran fosfolipidlerini SR'lerin oksidasyonlarından korumaktır (Akkuş 1995).

E vitamini kolayca membran fosfolipidlerine diffuze olur ve doymamış yağ asitlerini indirgeyerek radikallerin membranlarda oluşturabileceği lipid peroksidasyonunu önlemektedir (Seven ve Candan 1996).

 β -Karoten

Karotenoidler (β -Karoten, Likopen, Zeaksantin, Lutein) genelde turuncu, sarı bileşikler olup çoğu zaman bitkilerde bulunan pigmentlerdir. İnsan ve hayvanlar karotenoid biyosentezini gerçekleştiremedikleri için bu bileşikleri diyetle almaktadırlar. A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -Karoten'in singlet oksijeni baskılama, süperoksit radikalini temizleme özelliklerine ek olarak düşük oksijen kısmi basıncında peroksi SR'lerin dokulara hapsedilmesinde görev alarak antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir (Niki 1987).

Biluribin

Hem katabolizmasının son ürünü olan bilirubin, singlet oksijen, peroksinitrit ve hipokloroz asit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türevlerini baskılarken, peroksil radikallerine karşı hidrojen donörü olarak davranarak lipid peroksidasyonunun zincir devam ettirici radikalini de etkisiz hale getirmektedir (Stocker 2004).

Ubikinon:

Mitokondride aerobik kořullarda oksitlenmiř kinon, anaerobik kořullarda ise indirgenmiř kinol halinde bulunmaktadır. Mitokondrial lipidlerin bir yapıtařıdır. Membran fosfolipidlerini oksidatif hasardan koruduęu ve singlet oksijeni temizledięi dūřünölmektedir (Krinsky 1988).

Flavonoidler:

Bitkilerdeki kırmızı, sarı ve mavi renk pigmentlerini oluşturan polifenollerdir. Başlıca; elma, portakal, limon gibi meyveler; patates, karnabahar, çay gibi bitkilerde bulunmaktadır. Flavonoidler farklı yollarla lipid peroksidasyonunu engellemektedirler;

- 1- Peroksidasyonu başlatan radikalleri tutarak,
- 2- Metal iyonlarını bağlayarak,
- 3- Radikal oluşturucu enzimleri inhibe ederek

Ancak bazı flavonoidlerin metal iyonlarıyla bağlanarak pro-oksidan etki yaptığı saptanmıştır (Niki 1987).

Ürik asit

Normal plazma konsantrasyonunda hidroksil, süperoksit, singlet oksijeni ve peroksil radikallerini temizlemektedir. Bakır ve demir iyonlarıyla oluşan oksidasyona karşı selasyon yaparak C vitamininin oksidasyonunu engellemektedir (Henson *et al.* 1991).

Melatonin:

En zararlı radikallerden hidroksil radikalini ortadan kaldıran güçlü bir antioksidandır. Önemli bir özelliği lipofilik olmasıdır. Böylece hücrenin bütün önemli organellerine ve

çekirdeğine ulaşabildiği gibi kan beyin engelini de kolayca geçmektedir. Melatonin'in yüksek dozda ve uzun süreli kullanımında bile toksik etkisi görülmemiştir. Ayrıca bazı antioksidanlar gibi prooksidan aktivitesi de gözlenmemiştir (Niki 1987).

1.7. Oksidatif Stres

Organizmada SR'lerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, SR'lerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum, SR oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Çelik ve Yılmaz 1999; Atalay and Laaksonen 2002; Bhor *et al.* 2004; Coşkun vd 2005; Altan vd 2006; Sliwinska *et al.* 2006).

1.8. Akut Pankreatit ve Oksidatif Stres

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış SOR ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın gelişiminde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Hasanoğlu vd 1994; Özenirler vd 1994; Engin ve Altan 2000; Engin vd 2003; Yardım Akaydın vd 2004; Engin vd 2005; Yardım Akaydın vd 2006). Literatürde SOR'un AP'de önemli bir rol oynadığına dair çalışmalar da mevcuttur (Bulkley 1983; Sanfey *et al.* 1984; Schoenberg *et al.* 1994; Schoenberg *et al.* 1995).

SOR şiddetli asiner hücre hasarına yol açmakta ve bu AP'de patofizyolojik değişikliklerin başlamasına neden olmaktadır (Schulz 1994). Ayrıca SOR, hastalığın erken aşamalarında lipid peroksidasyonu ve GSH metabolizmasında değişiklikler meydana getirmektedir (Schoenberg *et al.* 1990; Luthen *et al.* 1995).

Sepsis, travma, yanık, AP, karaciğer hasarı, şeker hastalığı, akut respiratuar distres sendromu, AIDS, ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda artmış oksidatif stres varlığı veya azalmış antioksidan seviyesi tanımlanmaktadır (Roth *et al.* 2004).

1984'te Sanfey ve arkadaşları exvivo perfüze köpek pankreasında çeşitli deneysel AP modelleri geliştirerek, SOR'u elimine eden SOD ve CAT enzimlerinin AP gelişimine karşı koruma sağladığını bildirmiştir (Sanfey *et al.* 1984).

AP'in seyrinde ortaya çıkan oksidatif hasar ile ilgili olarak çeşitli patolojik mekanizmalar ileri sürülmektedir (Avunduk 2002):

- AP'de başlangıçtaki inflamatuvar olaylar, asiner hücrelerde apoptozise ve SOR'un üretimine neden olabilmektedir.
- Nitrik oksidin oksidasyon ürünü olan peroksinitrit ve süperoksit, asiner hücre hasarına ve ölümüne neden olabilmekte, bu hasar, SR temizleyicisi olan SOD ile önlenmektedir.
- Biyoaktif prostoglandin benzeri bileşikler olan izoprostonatlar; araşidonik asidin, SR'ler ile katalizlenmesiyle oluşan bileşiklerdir ve güçlü vazokonstrüktör (kan damarlarının duvarlarındaki düz kasın kasılmasını sağlayan madde) etki göstermektedirler. COX inhibitörleri, izoprostonatların miktarını artırmakta ve iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak pankreatik fonksiyonların kaybına yol açmaktadır.
- SR'ler, pankreatik dokuda antioksidanların kaybına yol açarak iskemi-reperfüzyona bağlı asiner hücre hasarına katkıda bulunabilmektedirler. SOR asiner hücreler üzerine direkt toksik etki gösterebilmektedir.

SOR AP başlangıcında önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu reaktif oksijen metabolitleri hastalığın erken evresinde üretilmektedirler (Schoenberg *et al.* 1995). Farklı deneysel pankreatit modellerinde SOR'un tetiklediği lipid peroksidasyonu ve GSH metabolizmasındaki değişikliklerin hastalık seyrinde erken dönemde meydana geldiği gösterilmiştir (Schoenberg *et al.* 1990; Schoenberg *et al.* 1994; Luthen *et al.* 1995). Glutasyon-oksidize glutasyon ve lipid peroksidasyon ürünlerinde dramatik

değişikliklerin pankreatit oluşturulduktan sonraki ilk dakikalar içinde olduğu ve asiner hücre hasarı ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Lipid peroksidasyon ürünlerinde ikinci bir artış iltihaplı hücrelerin hasarlı bezi infiltre etmesi ile paralellik göstermektedir. SOR'un AP'nin başlangıç ve sonraki seyrinde önemli mediatör fonksiyonu oynadığı da gösterilmektedir (Rau *et al.* 2000).

Yapılan çalışmalarda farklı modellerle oluşturulmuş deneysel AP'de karaciğer hasarı olduğu saptanmıştır. SER ile oluşturulan pankreatitte oksidatif strese bağlı karaciğer hasarı geliştiği gösterilmiştir (Eşrefoğlu vd 2006a). SER ve taurokolat ile oluşturulan iki farklı şiddette pankreatit çalışmasında ise nekrotizan pankreatit gelişen grupta karaciğerde nekroz da görüldüğü ve karaciğerdeki bulguların şiddetinin, AP'deki inflamasyonun şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (Andrzejewska *et al.* 1998).

1.9. Karaciğer

1.9.1. Anatomisi ve histolojisi

Karaciğer, 1200-1600 g arasında değişen ağırlığı ile vücudun en büyük organıdır ve vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Sağ hipokondrium ve epigastriumdan sol hipokondriuma doğru uzanım gösterir. Üst yüzü diyafram alt yüzüne uymakta, alt yüzü ise batın üst bölümündeki organların üzerinde yer almaktadır. Karaciğer alt yüzü sağda duodenum, kolon, sağ böbrek ve surrenal ile solda özofagus ve mide ile komşudur. Arka yüzü vena kava inferior'a bitişik ve diyafram ile doğrudan temas halinde bulunan bir alan dışında (area nuda) tamamen periton ile kaplanmaktadır (Kadıoğlu 2005).

Karaciğer, fibröz bağ dokusu bir kapsülle (Glison kapsül) kaplıdır ve doğrudan diyaframa veya diğer organlara yapıştığı yerler dışında, kapsülü seroz bir yapı çevreler. Glison kapsülü; damar ve sinir kollarıyla karaciğer parankimi için destekleyici bir yapı sağlamakta ve parankimi ikiye ayırmaktadır (Aslan 2005; Tekeli 2012).

Karaciğer sindirim sistemine ait yardımcı bir bez olarak kabul edilmektedir (Ross *et al.* 2003). Sindirim kanalından emilen besinleri işlemekte ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılmak üzere depolamaktadır. Bu yüzden sindirim sistemi ile kan arasında bir geçiş bölgesi oluşturmaktadır.

Karaciğer hem endokrin hem de ekzokrin bez olarak görev yapmaktadır.

Karaciğer ekzokrin bez olarak; safra kanalları yoluyla safrayı duodenuma boşaltmakta, endokrin bez olarak; glikoproteinler, fibrinojen, protrombin, albumin, globulinler gibi proteinleri ve glukoz sentezlemekte daha sonra bu maddeleri doğrudan doğruya kana vermektedir (Junqueira *et al.* 1998; Aksoy 2007).

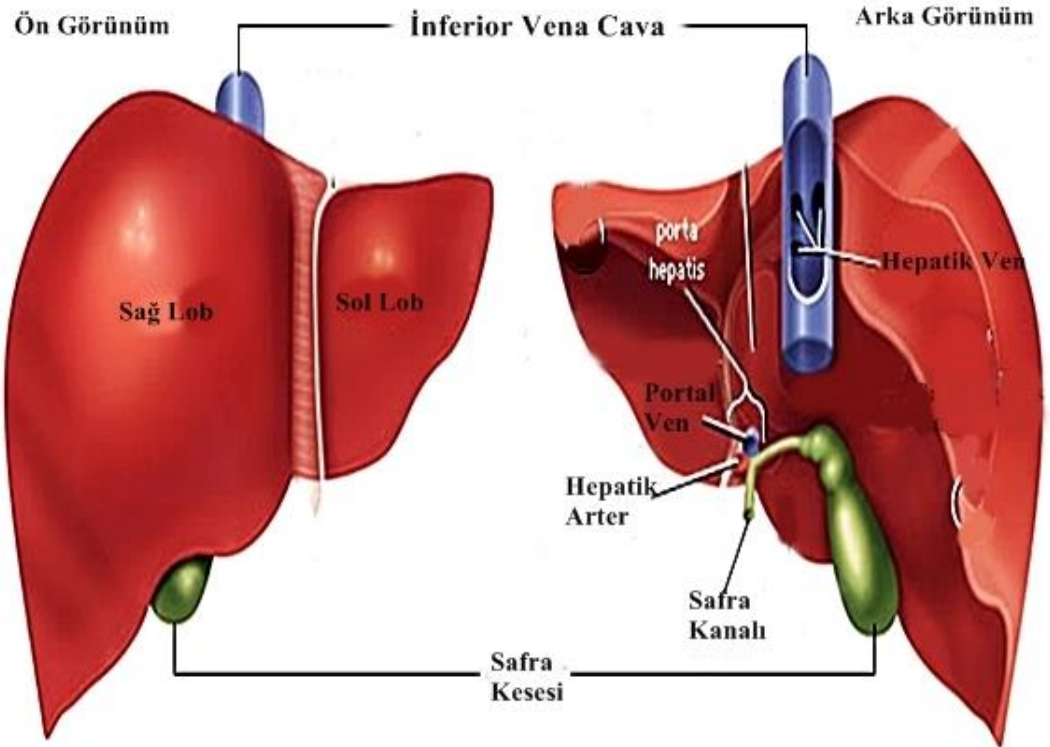
Karaciğerin yapısal ve fonksiyonel birimleri karaciğer lobülleridir. Fonksiyonel olarak üç farklı karaciğer lobülü tanımlanmaktadır.

Klasik karaciğer lobülü, ortasında santral ven bulunan, periferde portal alanlarla sınırlı altıgen şekilli yapıdır. Santral venden başlayarak periferde ışınal tarzda birbirleri ile anastomozlaşarak ilerleyen hepatosit kodonlarını ve aralarında sinüzoid kapilleri içermektedir. Lobüllerin köşelerinde yer alan portal alanlar portal venin ve hepatik arterin birer dalını, bir safra kanalını (portal triad), lenf damarlarını ve sinirleri içeren bağ dokusu alanlarıdır. Lobülün periferinin sonrasındaki hepatositler ile bağ dokusu elemanları arasındaki kalan dar mesafeye Mall mesafesi denir. Bu alanın karaciğer lenfinin kaynaklandığı alanlardan biri olduğu düşünülmektedir. Hekzagonal şekilli klasik karaciğer lobülü, portal alanların bağ dokusunun devamı olan bir bağ dokusu ile sınırlanmıştır. Bu doku insanlarda çok ince seyrettiği için bazen lobülün sınırlarını seçmek zordur. Bağ dokusunu kalın seyrettiği bazı cinslerde ise lobülün sınırları tam olarak belli olmaktadır (Eşrefoğlu 2009).

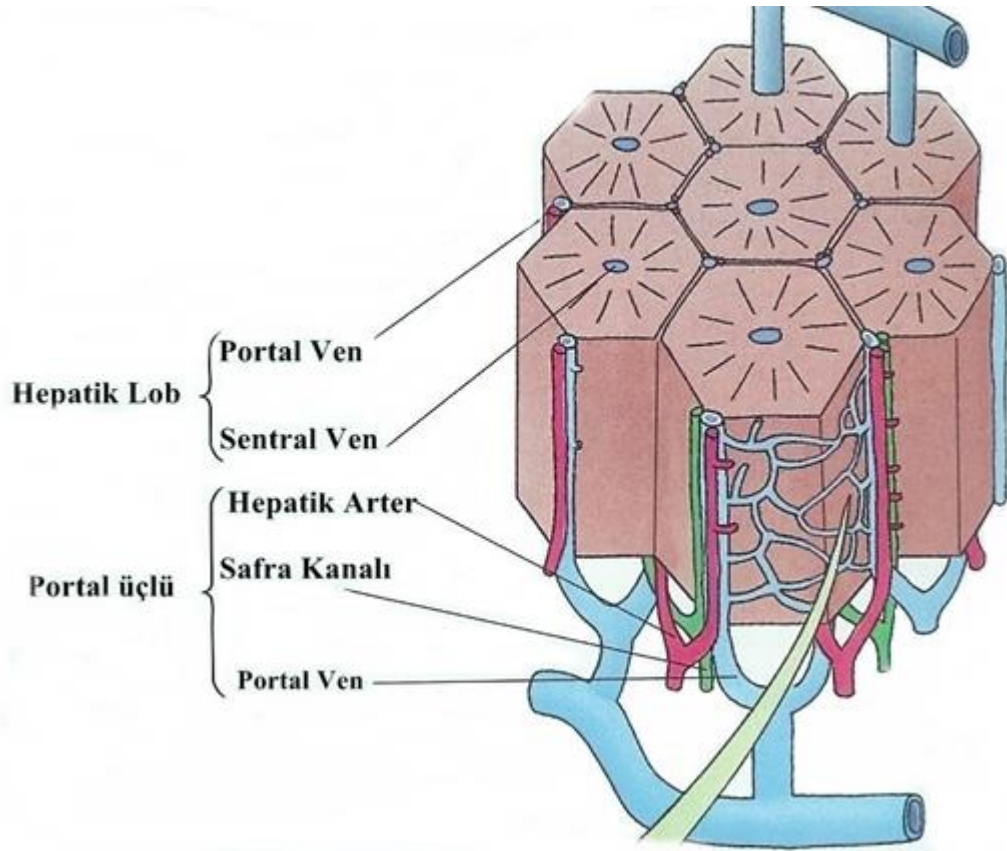
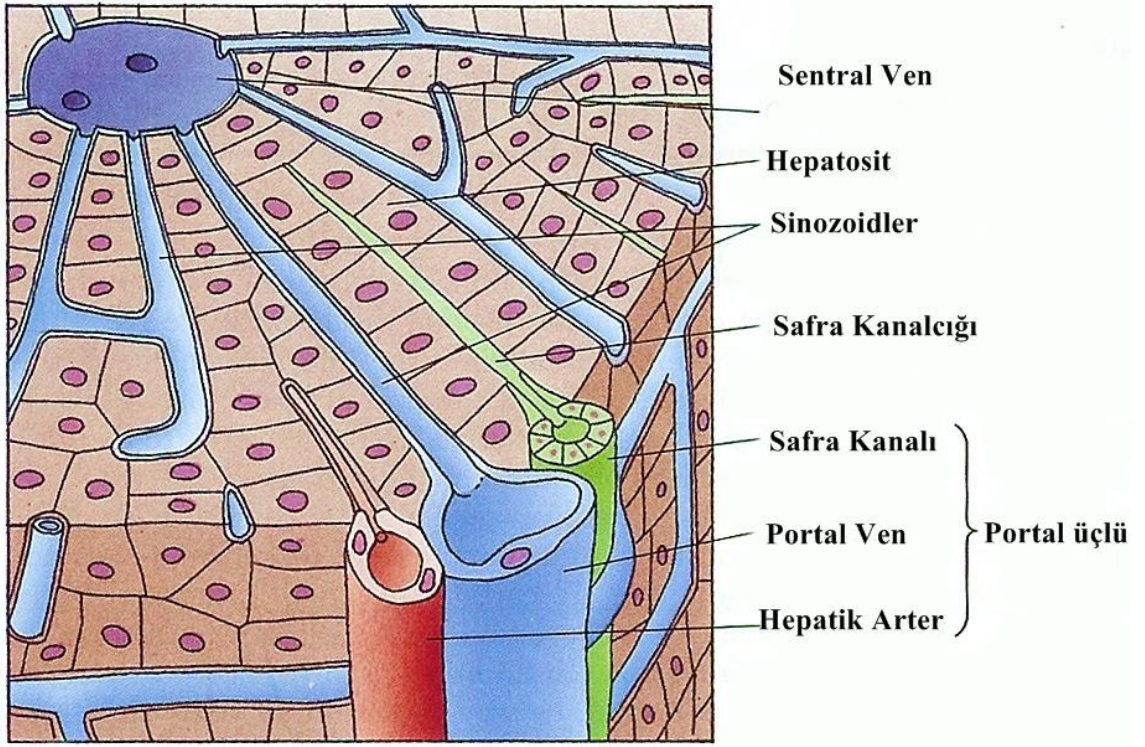
Portal lobül tanımlamasında safra salgılanışı gözönüne alınmıştır. Portal aralık içindeki bir safra duktusuna safra veren komşu karaciğer hücreleri, portal lobül olarak adlandırılır. 3 klasik karaciğer lobülünün vena sentralislerinin birleştirilmesiyle portal

lobülün sınırları çizilir. Portal lobül modeli, klasik karaciğer lobülüne göre daha fonksiyonel bir model olmasına karşın, bazı patolojileri yine de açıklayamamaktadır (Erbengi 1994; Aksoy 2007).

Karaciğer asinüsü ise kısa eksenini iki portal alan arasında, uzun eksenini iki santral vena arasında bulunan baklava şeklinde veya oval şekilli alandır. Kısa eksene en yakın bölüm 1. zon, en uzak bölüm 3. zon olarak bilinmektedir. İkinci zon karaciğer asinüsünün santral bölgesidir. Üçüncü zon hücreleri santral vene komşudur. Birinci zondaki hücreler portal alandaki kan damarlarından besin maddelerini ve zararlı ürünleri ilk olarak alan hücrelerdir. Ayrıca en önce rejenerasyon olan ve en son ölen hücreler bu alanda bulunmaktadır. Safra kanalı tıkanıklıklarından en çabuk etkilenip morfolojik değişikliklere uğrayan hücreler de bu bölgedeki hücrelerdir. Üçüncü zondaki hücreler iskemiden çabuk etkilenmektedirler. Bu hücrelerde yağ birikimi de erken ortaya çıkmaktadır (Şekil 1.7 ve 1.8) (Eşrefoğlu 2009).



Şekil 1.7. Karaciğer anatomisi (Anonim 2013a)



Şekil 1.8. Karaciğerin histolojik görünümü (Anonim 2013b)

Karaciğerin damarları karaciğere oksijen getiren proper hepatik arter, karaciğerin fonksiyonel damarı olan hepatik portal ven ve karaciğerin venöz drenajını sağlayan hepatik venlerdir.

Karaciğere gelen toplam kanın %25'i hepatik arterden %75'i ise portal venden sağlanmaktadır (Gürbüz 2004; Çelik 2012). Portal ven defalarca dallanarak portal alanlara küçük portal venüller göndermektedir. Portal venüller dallanarak lobülün çevresini dolaşarak seyreden dağıtıcı venleri oluşturmaktadırlar. Dağıtıcı venlerden çıkan küçük giriş veniller, sinüzoidlere açılmakta, sinüzoidler ışınsal olarak seyretmekte ve birleşerek lobülün merkezinde santral ya da sanralobüler veni oluşturmaktadırlar. Bu damar sadece çok az miktarda kolajen lifle desteklenmiş endotel hücrelerinden oluşan ince duvarlara sahiptir. Santral ven sonunda lobülü terk etmekte ve daha büyük olan lopçuk altı venle birleşmektedir. Lopçuk altı venler giderek birbirlerine yaklaşıp kaynaşmaktadırlar ve sonunda iki ya da daha fazla sayıdaki büyük hepatik venler oluşmaktadır.

Hepatik arter defalarca dallanmakta ve lobüller arası arteri oluşturmaktadır. Bu arterlerden bazıları portal yapılara akarken bazıları da portal alanlardan farklı uzaklıklarda, doğrudan sinüzoidler içine sonlanan arteriyelleri oluşturmaktadır. Bu sayede sinüzoidler içinde arteriyel ve portal venöz kan karışmaktadır. Arteriyel sistemin başlıca işi karaciğer hücrelerine yeterli miktarda oksijen sağlamaktır.

Kan karaciğer lobülünde çevreden merkeze doğru akmaktadır. Sonuç olarak oksijen metabolitler ile bağırsaklardan emilen diğer bütün toksik olan ve olmayan maddeler önce lobülün çevresindeki hücreler, daha sonra merkezindeki hücrelere ulaşmaktadır (Eşrefoğlu 2009).

1.9.2. Karaciğer hücreleri

Hepatositler, karaciğer lobüllerinde anastomozlaşan hücre tabakaları oluşturmaktadırlar. Hepatositler, her birinin boyutu 20-30 µm ebatında büyük, poligonal hücrelerdir.

Karaciğer hücre topluluğunun yaklaşık %80'ini meydana getirmektedirler.

Karaciğerin parankimal hücreleri olan hepatositler santral venden periferik doğru ilerleyen ışınal hücre kordonları şeklinde dizilmiş hücrelerdir. Hücrelerin birbirlerine bakan yüzlerinde safra kanalikülleri yer almaktadır. Hepatositler bir yandan da sinüzoid kan kapillerleri ile komşuluk kurmaktadır. Sitoplazmaları asidofil boyanan bu hücrelerde yuvarlak bir veya iki adet nükleus bulunmaktadır. Nükleus içinde belirgin bir-iki nükleolus izlenmektedir. Hepatositler aktif sentez ve sekresyon yapan hücreler olduklarından dolayı organelden zengin olmaları doğaldır. Agranüler endoplazma retikulumları sayesinde zararlı toksik maddelerin detoksifikasyonunu gerçekleştirebilmektedirler. Hepatosit sitoplazmasında onlarca Golgi Aygıtı bulunabilmektedir. Bu organelin özellikle safra kanaliküllerine yakın yerleşmesi safra sekresyonunda rolü olduğunu akla getirmektedir. Hepatosit sitoplazmasında glikojen ve lipid depolanmaktadır. Bazı hastalıklarda bu maddelerin miktarı artmaktadır (Eşrefoğlu 2009). Hepatositler, nispeten uzun yaşayan hücrelerdir. Hayat süreleri yaklaşık 5 aydır. İlâveten, karaciğer hücreleri ve karaciğer dokusu; hepatotoksik oluşumlar, hastalıklar veya cerrahi ile kaybedildiği zaman önemli rejenerasyon yeteneği göstermektedirler (Kayalı 1992; Tekelioğlu 2002; Rumevleklioğlu 2007).

Hepatositler etkene bağlı olarak apoptoz veya nekrozla ölüme gidebilmektedir. Apoptozda membran parçalanması olmaksızın hücreler apoptotik cisim olarak bilinen parçalara bölünürken nekrozda membranlar parçalanıp sitoplazmik organeller intersellüler alana dökülmektedir.

Hepatosit kordonları arasında izlenen sinüzoidler düzensiz lümenli kapillerlerdir. Sinüzoidler portal alanda seyreden intralobüler damarlardan kanlanmaktadır. Bağırsaklardan ve dalaktan gelen portal venöz kan ve aortadan gelen arteriyel kan sinüzoidlerde karışmaktadır. Sinüzoid damarları döşeyen endotel hücreleri aralıklı olarak yerleşmektedirler. Endotel altında yer alan bazal membran yer yer kesintili seyretmektedir. Böylece kan ile hepatositler arasında madde değişimini engelleyen önemli bir bariyer bulunmamaktadır. Sinüzoid duvarının hücreleri ile hepatositlerin

sinüzoid bakan mikrovilluslu yüzeyi arasında disse mesafesi (perisinüzoidal mesafe) olarak bilinen bir aralık bulunmaktadır. Disse mesafesi kan ile hepatositler arasında madde değişiminin yapıldığı alandır. Bu alanda kan plazması serbestçe hareket etmektedir. Hepatositlerde sentezlenen protein ve lipoprotein gibi maddeler bu alandan geçerek kana ulaşmaktadır.

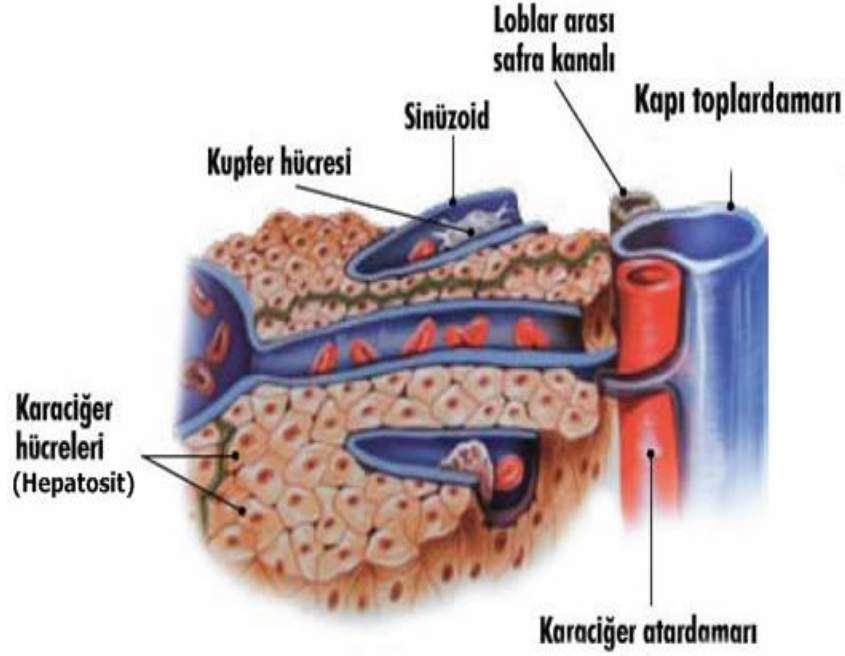
Sinüzoid duvarında endotel hücrelerinden başka Kupffer hücreleri ve İto hücreleri de bulunmaktadır (Eşrefoğlu 2009).

Kupffer hücreleri kan monositlerinden köken alırlar ve fagositoz yetenekleri vardır. Endotel hücrelerinin lümene bakan yüzeyinde belirli aralıklarla bulunmaktadır. Elektron mikroskobu ile bakıldığında hücre gövdesinde kısa sitoplazmik uzantıları gözlenmektedir (Tekelioğlu 2002; Rumevleklioğlu 2007). Bu hücrelerin gelişimi kemik iliğinde sırası ile promonosit, monoblast ve monosit farklılaşması ile başlamaktadır. Monositler kanda Kupffer hücrelerine dönüşerek karaciğerde yerleşmektedirler. Bu hücreler kan yolu ile gelen antijenleri ve hasarlanmış eritrositlerden kaynaklanan sitoplazmik parçaları ve demiri fagosite etmektedirler (Eşrefoğlu 2009).

Sinüzoid duvarında yer alan bir diğer hücrede yağ depolayıcı hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda “İto hücreleri” de denilmektedir. Disse aralığına yerleşmiş yıldızlı hücrelerdir. Bu hücrelerin sitoplazmasında çok miktarda yağ damlacıkları bulunmaktadır. Bu hücreler dışarıdan verilen A vitaminini lipid damlaları içinde retinil esterler halinde biriktirme kapasitesine sahiptirler. Bununla beraber patolojik şartlarda miyofibroblastlara farklılaşmakta ve kollajen sentezlemektedirler. Yağda eriyen A vitamini bu hücrelerde birikmektedir (Junqueira *et al.* 2003; Rumevleklioğlu 2007).

Bu hücreler dışında karaciğerde Pit hücreleri olarak isimlendirilen bir lenfosit grubu da bulunmaktadır. Parankimal olmayan hücrelerin yaklaşık %1’ni oluşturan bu büyük granüler lenfositler diğer organlarda yerleşen Doğal Öldürücü (Natural Killer-NK) hücrelerin karşılığıdır. Bu hücreler de Kupffer hücreleri gibi kemik iliği kökenlidirler. Karaciğerde kalma süreleri yaklaşık 2 hafta kadardır. Hayatta kalmaları Kupffer

hücrelerine bağımlıdır (Şekil 1.9) (Eşrefoğlu 2009).



Şekil 1.9. Karaciğer hücreleri

1.9.3. Karaciğer fizyolojisi

Karaciğer, çoğu plazma proteinlerini üretmekte ve salgılamakta, ayrıca kan dolaşımından aldığı vitaminleri ve besinleri depolanmakta, gerektiğinde vücutta ihtiyaç duyulan yerlere iletmektedir. Bunların yanı sıra çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyelerini ve kan glukoz düzeylerini korumaktadır. Ayrıca bu organ çok sayıda toksik maddeleri bağlamakta ve indirgemektedir.

Karaciğerin ürettiği ve salgıladığı proteinlerin bazıları şunlardır;

İmmün olmayan α - ve β - globülinler: Plazma kolloid ozmatik basıncının korunmasına yardımcı olmakta ve değişik maddelerin taşıyıcı proteini olarak rol oynamaktadırlar.

Albumin: Plazma kolloid ozmotik basıncını koruyarak plazma hacminin ve doku sıvı dengesinin düzenlenmesini sağlamaktadır.

Protrombin ve fibrinojen: Kan pıhtılaşmasında görev alan önemli bileşiklerdir.

Lipoproteinler: VLDL karaciğerde çok fazla sentezlenir, bunlar trigliseritlerin karaciğerden diğer organlara taşınmasına yardımcı olmaktadır.

Glikoproteinler: Demir taşınımı ile ilgili proteinlerdir (Junqueira *et al.* 2003; Rumevleklioğlu 2007).

Karbonhidrat metabolizması

Karaciğer glukoz, fruktoz ve galaktozu glikojene çevirerek depo etmektedir (glikojenezis). Ayrıca alınan karbonhidratların fazlasını depo edilmek üzere yağa çevirmektedir. Gıda alınmadığı hallerde ya da kan şekeri düştüğünde, karaciğer glikojeni parçalayarak enerji gereksinimini karşılamak üzere kan glukozunun normal kalmasını sağlamaktadır (glikojenolizis). Hepatositler, lipidlerin gliserol parçalarını ve aminoasitleri glikoneogenezis denilen enzimatik bir yolla glukoz haline dönüştürmektedir. Tokluk durumunda karaciğer glikojeni glukozu çevirerek kırmızı kan hücreleri ve santral sinir sistemi hücreleri gibi kendi sentez depoları olmayan hücrelere göndermektedir (Wallach 2000; Karaöz 2002; Aksoy 2007).

Protein metabolizması

Karaciğer, protein ve nükleik asit indirgenmesi ile oluşan amonyum iyonlarından üre sentezinin yapıldığı ana bir organdır. İlaveten, karaciğer non-esansiyel aminoasitlerin sentezlendiği ve esansiyel aminoasitlere çevrildiği bir organdır. (Arıncı 1995; Solomon 1997; Rumevleklioğlu 2007).

Karaciğer, birçok plazma proteinini sentezlemektedir. Bunlar; taşıma ve bağlanma proteinleri (albumin, transferrin, seruloplazmin, haptoglobulin), proteaz inhibitörleri (antitrombin III, alfa 1–antitripsin), hemostaz proteinleri (protrombin, fibrinojen) ve doku inflamasyon proteinleridir. Karaciğer ayrıca nitrojen metabolizmasından da sorumludur. Aminoasitleri amonyak ve krebs döngüsüyle üreye çevirmektedir. Ağır karaciğer hasarında kanda üre nitrojeni (BUN) azalmakta, amonyak ve aminoasitler yükselmektedir. Karaciğerin diğer bir görevi ise aminoasitlerin deaminasyonudur. Aminoasitlerin, enerji için kullanılmadan ya da karbonhidrat veya yağlara çevrilmeden önce deaminasyonu gerekmektedir (Guyton 2001; Karaöz 2002; Aksoy 2007).

Lipid metabolizması

Karaciğerin yağ metabolizmasındaki özgün fonksiyonları şöyle özetlenebilir; vücut fonksiyonları için enerji sağlayacak yağ asitlerinin büyük bir hızla oksidasyonu, lipoproteinlerin birçoğunun oluşumu, büyük miktarda kolesterol ve fosfolipid sentezi, karbonhidrat ve proteinin yağa dönüşümüdür (Guyton 2001; Aksoy 2007).

Karaciğer, çeşitli vitaminleri ve demiri depolar ve dönüşümünü sağlar. Bu vitaminler, kan dolaşımından alınarak karaciğer tarafından depolanmakta ve biyokimyasal olarak modifiye edilmektedir.

Karaciğerin kan dolaşımından alarak depoladığı vitaminlerden bazıları şunlardır;

A vitamini (retinol): Görmede önemli bir proteindir. Gözde rodopsin sentezi için gereken Retinal'in prekürsörüdür. Karaciğer, vitamin A'nın alınması, depolanması ve dolaşım düzeylerinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Kandaki vitamin A düzeyleri düştüğü zaman karaciğer, İto hücrelerinde bulunan depo alanlarından vitamin A'yı harekete geçirmektedir. Daha sonra, A vitamini retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlı bir şekilde dolaşıma katılmaktadır. Karaciğer, aynı zamanda RBP sentezlemekte, RBP sentezi, plazma A vitamini düzeyleri ile düzenlenmektedir. Gece körlüğü ve multipli deri hastalıkları, A vitamini eksikliği ile ilgilidir (Solomon 1997; Junqueira *et*

al. 2003 Rumevleklioglu 2007).

D vitamini (kolekalsiferol): Karaciğer, D vitamini metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. D3 vitaminini 25-hidroksikalsiferole dönüştürmektedir. Bu dolaşan D vitamininin yaygın şeklidir. D vitamini, A vitamininden farklı olarak karaciğerde depolanmaz, fakat iskelet kaslarına ve yağ dokusuna dağılmaktadır. Fosfat ve kalsiyum mekanizmasında önemli bir vitamindir (Guyton 2001).

K vitamini: Protrombin ve çeşitli diğer pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde sentezi için önemlidir. Vücuda diyetset olarak alınmakta ve ince bağırsaktaki bakteriyel flora tarafından sentezlenmektedir. K vitamini karaciğerde hızlı bir şekilde absorbe edilmektedir (Solomon 1997; Junqueira *et al.* 2003; Rumevleklioglu 2007).

Bunun yanı sıra karaciğerin, demir dengesini düzenleme ve depolama gibi fonksiyonları da vardır. Demirin büyük bölümü karaciğerde ferritin şeklinde depo edilmektedir. Karaciğer hücrelerinde, demirle birleşebilen apoferritin adında bir protein bulunmaktadır. Vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturmakta ve gerektiğinde başka yerde kullanılmak üzere saklanmaktadır. Vücut sıvılarında demir miktarı düştüğü zaman ferritin demiri serbest bırakmaktadır. Böylece, karaciğerdeki apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yaptığı gibi kan demirinin tamponu işlevini de yürütmektedir (Guyton 2001; Tekeli 2012).

İlaçların, hormonların ve diğer maddelerin karaciğer tarafından atılması

Karaciğerdeki çok aktif kimyasal ortamın birçok ilacı (sulfonamid, penisilin, ampisilin, eritromisin) zehirsizleştirerek safra ile attığı iyi bilinmektedir. Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan tiroksin, östrojen, kortizol ve aldosteron gibi tüm steroid hormonlar da karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilmekte ya da dışarı atılmaktadır. Böylece karaciğer harabiyetinde, çok defa bu hormonlardan birinin ya da birçoğunun vücut sıvılarında birikmesi, hormonal sistemin aşırı faaliyetine yol açmaktadır, ayrıca kandaki kalsiyumun başlıca atılma yollarından biri de safraya

geçerek feçesle uzaklaştırılmasıdır (Karaöz 2002; Aksoy 2007).

Karaciğerin hayati önem taşıyan işlevleri aşağıdaki şekilde özetlenmektedir,

- a.** Vücuda girmiş birçok ilaçların ve zehirlerin meydana getirdiği toksik etkiyi azaltır veya ortadan kaldırır.
- b.** Kandaki besin maddelerini depolar ya da işler.
- c.** Glukozu, glikojene çevirir ve depolar. Glukoza ihtiyaç olduğu zaman glikojen parçalar ve kana glukoz salgılar.
- d.** Kanda bulunan birçok plazma proteinini yapar.
- e.** Bakteri ve yıpranmış kırmızı kan hücrelerini fagosite eder.
- f.** Safra salgılar ve yağların sindiriminde çok önemli rolü vardır.
- g.** Protein, karbonhidrat ve yağların metabolizmasında birçok önemli fonksiyonu yerine getirir.
- h.** Aminoasitleri, yağ asidine ve üreye çevirir (Solomon 1997).

1.10. Terpenler

Terpenoid olarakta bilinen bu maddeler yaygın olarak bitkiler aleminde bulunan bileşik grubudur (Baytop 1991).

Terpenler, yapısı çeşitli fakat belli sayıda izopren birimlerine sahip olan bir moleküller grubu olarak tanımlanmaktadır (Çoban 2009)

Terpenoit bileşikler izopren birimlerine bölünebilen yapılardır ve izopren birimlerinin sayısına bağlı olarak kendi aralarında sınıflandırılmaktadırlar (Çizelge 1.5) (Kösedağ 2005).

Çizelge 1.5. Terpenoitlerin sınıflandırılması

İzopren Sayısı	Sınıfı	Karbon Sayısı
1	Hemiterpenler	5
2	Monoterpenler	10
3	Seskiterpenler	15
4	Diterpenler	20
5	Sesterpenler	25
6	Triterpenler	30
8	Tetraterpenler (Karotenoidler)	40
N	Politerpenler	(5) _n

1.10.1. Monoterpenler

Monoterpenler bitkilerden elde edilen uçucu yağların başlıca bileşenleridir (Gomes-Carneiro *et al.* 1998). Bitkilerin bileşikleri olan monoterpenlerin birçoğu insanların besinlerinde bulunmakta ya da birçoğu besin olarak kullanılmaktadır (Elegbede *et al.* 2003). Aynı zamanda çeşitli ilaçların içeriğinde de kullanılmaktadırlar (Kunta *et al.* 1997; Godwin and Michniak 1999; Vaddi *et al.* 2002).

Birçoğu yüksek bitkilerden izole edilen, 100'den fazla bilinen monoterpen bulunmaktadır. Ayrıca, deniz organizmalarından izole edilmiş halojenli monoterpenler de vardır ve monoterpenler bazı böceklerin koruma ve feromonal salgılarında da bulunmaktadır. Monoterpenlerin öne çıkan karakteristiği uçuculuğu ve keskin kokularıdır.

Monoterpenler kendi içinde 3'e ayrılır;

a) Asiklik Monoterpenler

Asiklik monoterpenler 2,6-dimetiloktan iskeletini taşır ve üç çifte bağı vardır. Oksijenli

türevleri farmakognozi yönünden daha önemlidir. Bu türevler primer alkol, tersiyer alkol, ester ve aldehit grupları taşıyabilmekte, monoetilenik ya da dietilenik olabilmektedirler.

b) Monosiklik monoterpenler

Çoğunlukla p-mentan iskeleti taşımaktadırlar. Çift bağ iki tanedir. Oksijenli türevleri sekonder ya da tersiyer alkol, ester, keton, epoksit ve peroksit grupları taşıyabilmektedir. Bu bileşikler dietilenik, monoetilenik veya doymuş yapıda olabilmektedirler.

c) Bisiklik Monoterpenler

Bisiklik monoterpenler sabinon, karan, pinon, ya da kamfon iskeletinden türeyebilmektedirler. Bir çift bağ taşımaktadırlar. Oksijenli türevleri sekonder alkol, ester ya da keton grupları taşımaktadırlar. Bu bileşikler monoetilenik veya doymuş olabilmektedirler (Çarıkçı 2005).

1.11. Karvakrol (KAR)

KAR, Labiatae familyasından *Origanum* (Kekik) cinsinden elde edilen aromatik bir terpen bileşiğidir. Günümüzde büyük ölçüde besin ve kozmetik sanayinde kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda KAR'ın antibakteriyel, antifungal, böcek öldürücü (İpek vd 2003; Lee and Jin 2008), antioksidan (Lagouri *et al.* 1993; Nakatani 2000; Lee and Shibamoto 2001; Miura *et al.* 2002; İpek vd 2003; Aydın vd 2005) aktiviteleri gösterilmiştir.

KAR'ın geniş spektrumda gram negatif veya pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkiye sahiptir (Burt and Reinders 2003; Sağdıç ve Özcan 2003; Solomakos *et al.* 2008).

KAR bakteriyel membranda tahribata yol açan biyosidal bileşik olarak düşünülmektedir. Bu bileşik bakteriyel hücre membranlarına girerek hücre içerisinde antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Ultee *et al.* 1999; Cristani *et al.* 2007; Cao *et al.* 2008).

KAR'ın aynı zamanda antikanserojen bir bileşik olarak faaliyet gösterdiği bilinmektedir. Bu özelliğinden dolayı gıda koruyucu katkı maddesinden kozmetiğe kadar ürünlerde birçok uygulama alanına sahiptir (Lee and Jin 2008).

AP yalnızca pankreas değil, aynı zamanda karaciğer, akciğer ve böbrek gibi organlarda da değişiklik yapan, uzak organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme yol açabilen kompleks bir hastalıktır (Norman 1998).

Hastalık klinik olarak hafif abdominal ağrıdan, sıvı sekrestrasyonu, hipotansiyon, metabolik bozukluklar, sepsis, multipli organ yetmezliği ve ölüme sonuçlanan ağır formlara kadar değişen bir yelpaze içermektedir (Yeo and Camerun 1997).

Teknolojideki gelişmelere rağmen AP hala mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır.

Karaciğerin AP ile ikinci derecede etkilenen bir organ olduğu düşünülmüşse de pankreasın inflamasyon prosesinde ve sistemik organ bozukluklarında çok önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu yüzden AP ile teşvik edilmiş karaciğer hasarının patojenisi ve organ üzerinde terapötik ajanların etkinliğinin araştırılması etkili tedavi stratejilerinin daha fazla geliştirilmesi için değerli sayılmıştır (Ang *et al.* 2013).

Bu çalışmada öncelikle, sıçan karaciğeri üzerinde terapötik madde olarak kullanılacak ve ticari olarak elde edilebilen KAR maddesinin doza bağlı etkileri biyokimyasal ve patolojik metotlarla kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Nitekim literatür taramalarında KAR ile ilgili yapılmış *in vivo* ve *in vitro* toksikoloji çalışmalarının yeterli düzeyde

olmadığı anlaşılmıştır. Bu çalışmanın en önemli amacı ise AP geliştirilmiş sıçanlarda karaciğer hasarlarının kapsamlı bir şekilde tespit edilerek KAR'ın doku üzerinde tedavi edici etkilerinin bulunup bulunmadığının araştırılmasıdır. Bu konuda şimdiye kadar kaydedilmiş herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Böylece, bu araştırma ile AP modelinde KAR'ın karaciğer dokusu üzerindeki etkileri ilk defa ayrıntılı bir şekilde çalışılmış olacak, olumlu sonuçların alınması halinde bu maddeden ilaç kaynağı olarak güvenli ve yeterli bir şekilde faydalanılması mümkün olacak ve bu durum ülkemiz ekonomisi açısından önemli bir fırsat haline dönüşecektir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Dabrowski *et al.* (1988), SER uygulamasının 3. saatinde sıçanların pankreatik dokularında SOD aktivitesinin azaldığını ve MDA konsantrasyonunun arttığını kaydetmişlerdir.

Alhan vd (1995), araştırmalarında tiroid salınımının AP üzerine etkilerini incelemişlerdir. Tiroid hormonunun serum amilaz, glukoz, kalsiyum, karaciğer transaminaz veya pankreatik hasarı değiştirmedini, fakat laktaz dehidrogenazı azalttığını gözlemişlerdir.

O'Donovan *et al.* (1995), AP ile meydana gelen akciğer yaranmasında nitrik oksitin iyileştirici etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SER grubunda MPO aktivitesi ve akciğer yaş/kuru ağırlığı artmıştır. Sodyum nitroprussit uygulamasıyla bu değerlerde azalma gözlenmiştir. Çalışma sonucunda nitrik oksidin pankreatit kaynaklı akciğer hasarını önlediği kanısına varılmıştır.

Andrzejewska *et al.* (1998), SER ve taurokolat ile AP oluşturdukları sıçanların karaciğerlerinde hepatositlerde dejenerasyon, kupfer hücrelerinde şişlik, nekroz gözlemişlerdir. Aynı zamanda glikojen depolarının tükendiğini ancak lipid damlacıklarının boyut ve sayı olarak arttığını tespit etmişlerdir.

Dembinski *et al.* (2000), endojen ve ekzojen kaynaklı epidermal büyüme faktörünün AP sonrası pankreatik onarım üzerine etkilerini incelemişlerdir. Epidermal büyüme faktörünün pankreatik hasarı hafiflettiği ve doku onarımını hızlandırdığını rapor etmişlerdir.

Jaworek *et al.* (2000), lipopolisakkaritlerin serulein indüklü pankreatitli sıçanlarda koruyucu aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Rau *et al.* (2000), AP'de serbest oksijen radikallerinin (SOR) rolünü araştırdıkları çalışmalarında SOR'un doku hasarında önemli aracilar olduğunu vurgulamışlardır.

Alhan vd (2004), akut nekrozitan pankreatitli sıçanlar üzerine melatoninin etkilerini araştırmışlardır. AP esnasında pankreas ve akciğerde, pankreatik nekroz ve serum amilaz, ALT, LDH düzeylerinde, MPO, MDA aktivitelerinde ve serum üre konsantrasyonunda artış olduğunu gözlemişlerdir. Ayrıca kalsiyum konsantrasyonunda, kan basıncında ve idrar üretiminde önemli derecede azalış tespit etmişlerdir. Melatonin uygulaması ile kan basıncı, idrar üretimi, kalsiyum ve üre konsantrasyonu, MPO ve MDA aktivitelerinde meydana gelen değişiklikler engellenmiş ancak serum amilaz, ALT, LDH ve pankreatik hasar üzerine herhangi bir değişiklik göstermediğini tespit etmişlerdir.

Barlas *et al.* (2004), çalışmalarında AP'nin patogenezinde, düşmüş GSH ve artmış MDA düzeylerine bakılarak değerlendirilen hepatik ve pankreatik dokuların yanında akciğer ve böbrek dokularında da oksidatif hasar olduğunu göstermişlerdir.

Balbaloğlu (2006), deneysel akut pankreatitte oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünlerini incelediği çalışmasında AP gruplarında MDA, Amilaz, ALT ve AST düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmiştir.

Eşrefoğlu vd (2006a), çalışmalarında serulein indüklenmiş AP'nin karaciğer hasarı ile ilişkisini ve melatonin, askorbik asit, N-asetilsisteinin antioksidatif etkilerini araştırmışlardır. SER grubunda hepatik hücre değerasyonu, intrasellüler vakuolizasyon, vasküler konjesyon, sinozoidal dilatasyon ve imflamatuar infiltrasyon gözlemişlerdir. Ayrıca serulein grubunda CAT ve GPx aktiviteleri düşerken MDA seviyesinin arttığını bulmuşlardır.

Szabolcs *et al.* (2006), sıçanlarda L-arginin indüklenerek oluşturulmuş deneysel AP zerine melatoninin etkilerini araştırdıkları çalışmada hepatik MDA seviyesinin AP'li sıçanlarda kontrollerle karşılaştırıldığında önemli derecede arttığını ve melatonin

uygulamasından sonra bu seviyenin düştüğünü rapor etmişlerdir. Ayrıca hepatik CAT düzeyinin AP grubunda kontrole kıyasla düştüğünü ve melatoninin etkisiyle düşmüş olan CAT seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir.

Tekin (2006), sıçanlarda oluşturulan şiddetli nekrotizan pankreatit modelinde, monoklonal TNF- α antikoru olan infliximab'ın tedavi edici etkisini araştırmıştır. İnfliximab grubunda, serum sialik asit, MDA, karbonil içerik ve amilaz aktivitesinin pankreatit grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak azaldığını saptamıştır. AP grubunun doku kesitlerinde yaygın asiner nekroz ve yağ nekrozu, hemoraji ve inflamasyon saptanmış ve söz konusu maddenin uygulanmasıyla sıçanlarda, asiner nekroz, yağ nekrozu, inflamasyon ve hemoraji bulgularının düzeldiğini tespit etmiştir. Ancak ödemde düzelme kaydedilmemiştir.

Elkan (2007), sıçanlarda SER ile oluşturulan deneysel pankreatit modelinde metilprednisolon ve N-asetilsisteinin, pankreatit ve pankreatite bağlı akciğer komplikasyonları üzerine etkisini araştırdığı çalışmada pankreatit oluşturulan grupların akciğer dokularında belirgin hemoraji, ödem ve peribronşial mononükleer hücre infiltrasyonu görmüştür. Ayrıca pankreatitli grupta akciğer kuru/yağ ağırlık oranlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada metilprednisolon ve N-asetilsisteinin pankreatit tedavisinde başarılı olduğu, ayrıca akciğer komplikasyonu üzerinde kısa dönemde N-asetilsistein ve metilprednisolonun, ancak uzun dönemde sadece metilprednisolonun etkin olduğu gösterilmiştir.

Gültekin vd (2007), SER ile oluşturulan AP'de akciğer hasarı üzerine tedavi amaçlı leptin uygulamışlar ve sonuç olarak leptinin inflamatuvar sitokinleri, nitrik oksit seviyesini ve CD40 salınımını azalttığını kaydetmişlerdir.

Tutcu (2007), ılımlı AP'nin karaciğer perfüzyonu üzerine olan etkisini incelediği çalışmada karaciğerde portal yangı, sinüzoidal dilatasyon ve hepatosit dejenerasyonu şeklinde histopatolojik değişiklikler oluştuğunu saptamıştır.

Atayoğlu (2008), alışmasında N-asetilsisteinin deneysel akut pankreatitte n6trofil fonksiyonları üzerine olan etkisi incelemiştir. Pankreatit grubunda n6trofil fonksiyonlarının t6m6nde bozulma olduğu g6rm6ř ve tedavi grubunda fagositoz, kemotaksis ve opsonizasyonda belirgin iyileşme olduğu g6zlemiştir. Ayrıca histopatolojik inceleme sonuçlarına g6re pankreasta 6zellikle 6dem, hemoraji ve l6kosit infiltrasyonunun belirgin olduğunu ve N-asetilsistein verilmesini takiben bu parametrelerde belirgin iyileşme g6r6ld6đ6n6 saptamıştır.

Baser (2008), karvakrol'un antimikrobiyal, antit6m6r, antimitojenik, antienotoksik, anal antiinflamatuvar, anjiyojenik, antiparasitik, karaciğer koruyucu, ağrı kesici, b6cek 6ld6r6c6, gibi farklı 6zelliklerini vurgulamışlardır.

6zkan (2008), deneysel akut pankreatit modelinde d6ř6k molek6l ağırlıklı heparin ve hesperidinin koruyucu etkisi ve L-Arginine 6st6nl6đ6n6 araştırdığı çalışmasında d6ř6k molek6l ağırlıklı heparinin ve hesperidinin deneysel akut pankreatit gelişiminde, en az L-Arginin kadar 6nleyici olduğunu ortaya koymuştur.

Akpınar (2009), AP 6zerine TNF- α antikoru olan adalimumab'ın d6ř6k ve y6ksek dozunun etkilerini araştırmış ve bu maddenin akut 6demat6z pankreatitin şiddetini histopatolojik olarak anlamlı derecede azalttığını rapor etmiştir.

Batcıoğlu ve arkadaşları (2009), SER ile muamele edilmiş sıçan karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonunu ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmişlerdir. Pankreatit kaynaklı hepatik yaralanmalar 6zerine oksidatif hasarın rol6n6 araştırdıkları çalışmalarında SER uygulanmış gruplarda CAT ve GPx aktivitelerinin 6nemli derecede d6řt6đ6n6, MDA d6zeyinin ise y6kseldiğini g6zlemişlerdir. SOR'un AP'nin oluşumunda ve buna bağlı hepatik hasarda anahtar rol oynadığını belirtmişlerdir. L-arginin ve pentoksifilinin AP esnasında hepatik hasarı sınırlayabildiğini tespit etmişlerdir.

Jha *et al.* (2010), şiddetli akut pankreatitin tedavisinde resveratrol'un rol6n6

araştırmışlardır. Sonuç bu maddenin olarak kalsiyumun düzenlenmesinde ve şiddetli akut pankreatitin pankreasta histopatolojik bozukluklarını hafifletmede rol oynadığını göstermişlerdir.

Abed *et al.* (2013), farelerde SER indüklenmiş akut pankreatit üzerine diazepamın koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmalarında diazepamın AP'ye karşı antiinflamatuvar etki gösterdiğini saptamışlardır.

Fakhari *et al.* (2013), yapmış oldukları çalışmada deneysel AP üzerinde glisirizinin amilaz ve lipaz seviyelerini azaltmanın yanısıra histopatolojik bulguları da önemli derecede giderdiğini kaydetmişlerdir.

Türkez ve Aydın (2013), yaptıkları çalışmada insan kan hücrelerinde KAR'ın genetik, oksidatif ve sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. KAR'ın total antioksidan ve total oksidan seviyelerini önemli derecede arttırdığını çalışmaları sonucunda saptamışlardır. Nonmutajenik ve antioksidan özelliklerinden dolayı KAR'ın tedavi edici yeni bir kaynak olduğunu rapor etmişlerdir.

Yıldırım vd (2013) taurokolat indüklenmiş AP'li sıçanlar üzerine glisirizinin (meyan kökü) etkilerini inceledikleri araştırmalarında glisirizinin serum amilaz, lipaz AST ve MPO değerlerini önemli derecede azalttığını gözlemlemişlerdir. AP grubuyla karşılaştırıldığında AP+glisirizinin grubunda asiner hücre nekrozun, hemorajın ve ödemin önemli derecede düştüğünü bildirmiştir.

Xu *et al.* (2013), PI3K/Akt inhibitörü olan wortmannin'in akut pankreatit üzerine etkisini incelemişler ve wortmannin'in inflamatuvar sitokinleri azalttığını tespit etmişlerdir.

Wang *et al.* (2013), AP grubu sıçanlara Adenozin 5'-Monofosfat uygulamışlar ve artan amilaz düzeyinin önemli derecede azaldığını rapor etmişlerdir.

Zhang *et al.* (2013), araştırmalarında AP'li sıçanlar üzerine hidrojen zengin tuzun etkilerini incelemişlerdir. Bu araştırma, hidrojen bakımından zengin tuz enjeksiyonunun AP'nin neden olduğu oksidatif hasarın ve inflamatuvar sitokinlerin varlığını önemli ölçüde azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir.

Bayramoğlu vd (2014), antioksidan özelliğe sahip KAR'ın streptozotosin indüklenmiş diyabetik sıçanlarda koruyucu etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaları sonucunda KAR'ın karaciğer enzimleri üzerine kısmen koruyucu etkisinin olduğunu kaydetmişlerdir.

Choi *et al.* (2014) yapmış oldukları çalışmada, SER indüklenmiş AP modeli üzerine *Opuntia humifusa*'nın (OH) etkilerini değerlendirmişler, OH'ın önceki ve sonraki muameleleri sonucunda serum amilaz ve lipaz aktivitesinin ve AP şiddetinin azaldığını, nötrofil infiltrasyonunun engellendiğini gözlemişlerdir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırmanın yapıldığı yer

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı Hayvan Fizyolojisi ve Histoloji laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1.2. Deneklerin seçimi

Çalışmada yaklaşık 250-300 g ağırlığında Sprague-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Tüm hayvanlar deneye başlamadan önce ortama adaptasyonlarının sağlanması açısından, aynı bakım koşullarında çeşme suyu ve standart fabrikasyon palet yem ile beslendi. Deney sırasında hayvanların rahat hareket edebilecekleri büyüklükte ve üzeri hava alabilecek şekilde kapatılmış metal kafesler kullanıldı, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüne uygun standart koşullar sağlandı. Kontrol grubunu oluşturan hayvanlar uygulama grupları ile aynı şartlara maruz bırakıldı. Çalışmalar için Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezi Etik Kurulundan (09.01.2012 tarih ve B.30.2.ATA.0.10.71.00-34 sayılı yazı) izin alınmış olup deneyler süresince Etik Kurul şartlarının sağlanmasına özen gösterildi.

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada SER (Sigma-Aldrich, GmbH, Stenheim, Germany), KAR (2-methyl-5-(1-methylethyl), hematoksilen (H3136-100 g), eozin (E4382-100 g), alüminyum potasyum sülfat (şap), glasiyal asetik asit, merkürük oksit (civa oksit), potasyum klorür (KCl), etanol, sodyum hidroksit (NaOH), hidroklorik asit (HCl), etilen diamin tetraasetik asit (EDTA), NADPH, GSH, NaN₃, GR, hidrojen peroksit (H₂O₂), sodyum fosfat tamponu,

H₃PO₄, n-bütanol, tiyobarbitürik asit (TBA), entellan, sodyum hidroksit (NaOH), formaldehit, ksilol, gliserol, jelatin, parafin, amonyak, peryodik asit kiti (sigma aldrich), retikulin kiti (Scy Tek laboratories), Oil Red Kiti (Diagnostic Biosystems), sodyum fosfat monobazik dihidrat (NaH₂PO₄·2H₂O), disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄), izofluran ve sıvı azot kullanıldı. Serum biyokimyasal analizleri (lipaz ve amilaz) için Abbott Diagnostics firmasından temin edilen orijinal ticari kitler kullanıldı.

3.1.4. Kullanılan aletler ve cihazlar

Araştırmalar esnasında kullanılan aletler ve cihazlar Çizelge 3.1’de gösterildi.

Çizelge 3.1. Araştırmalar esnasında kullanılan aletler ve cihazlar

Alet ve Cihazlar	Temin Edildiği Firma
Mikrotom	Leica RM 2255, Germany
Doku bloklama	Leica EG 1160, Germany
Işık mikroskopu	Leica RM 2265, Germany
Etüv	Heraeus FB 420, Germany
Hassas terazi	Sartorius AG, Germany
Otomatik pipet	Finpipette Labsystems, Finland
Santrifüj	Heraeus 4600, Germany
Su banyosu	Nüve BM 101, Nüve M.S.L.T.A, Ankara
Serum lipaz ve amilazı ölçüm cihazı	Abbott Aeroset (IL, USA) marka otoanalizör
Kriyostat (Dondurma mikrotomu)	Damon / IEC Division
Derin dondurucu	Sanyo Ultra Low, Japan
Bloklama cihazı	Leica ET 1160, Germany
Oto analizatör	Hitachi-917

3.1.5. Kullanılan boya ve çözeltilerin hazırlanması

Harris Hematoksilen boyası'nın hazırlanışı

Hematoksilen kristal.....	5 g
%95'lik alkol	5 cc
Potasyum alüminyum sülfat (şap)	100 g
Saf su	1000 cc
Merkürük oksit (civa oksit).....	2,5 g
Asetik asit.....	50 cc

5 g hematoksilen 50 ml etil alkolde çözüldü. Daha sonra 100 g potasyum alüminyum sülfat (Şap) alınarak 1 L distile su ilave edilip kaynatıldı. Diğer taraftan hematoksilen manyetik ısıtıcıda en son sıcaklık derecesinde kaynatıldı. Üzerine kaynatılmış olan potasyum alüminyum sülfat çözeltisi yavaş yavaş sızdırma şeklinde ilave edildi. Manyetik ısıtıcıda hem karıştırıp hemde kaynatarak işleme devam edildi. Daha sonra 2,5 g merkürük oksit (civa oksit) ilave edildi. Civa oksit katıldıktan sonra tortu tabakası oluştu. Bu tabaka yok oluncaya kadar kaynatma işlemine devam edildi. Süzgeç kağıdı ile boyanın rengi kontrol edilip, koyu mor bir renk alıncaya kadar kaynatma işlemine devam edildi. Renk oluştuğundan sonra kaynatma işlemine son verildi. Soğuk su içerisinde boyanın soğuması beklenildikten sonra üzerine 50 cc asetik asit ilave edilip karıştırıldı. Bu işlem tamamlandıktan sonra sargı bezi ile boya süzüldü, önceden hazırlanmış olan hematoksilen boyası ile karıştırılıp süzgeç kâğıdı ile süzüldükten sonra kullanıma hazır hale geldi.

Eozin boyası'nın hazırlanışı

Eozin	4-5 g
Distile su	50 cc
Asetik asit.....	4-5 cc
Etil alkol.....	500 cc

Eozin suda çözüldükten sonra karıştırıcıya yerleştirildi ve üzerine 500 cc etil alkol ilave edildi. Karıştırma işlemine 10-15 dk tortu oluşmayıncaya kadar devam edildi. Bu işlem bittikten sonra 4-5 cc asetik asit ilave edildi.

Asit alkol solüsyonu'nun hazırlanışı

Etil alkol.....300 cc
HCl..... 10 cc
Distile su700 cc

Nötral tamponlanmış formalin (NTF)

%40'lık formalin 100 ml
Distile su 900 ml

Sodyum fosfat monobazik dihidrat

($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 4 g

Disodyum hidrojen fosfat

(Na_2HPO_4 6,5 g

Cam mezür ile 900 ml distile su ölçüldü ve kapaklı cam şişe içine konuldu. Stok formalin tespit solüsyonundan 100 ml ölçüldü ve cam şişe içerisindeki distile su üzerine ilave edildi. Tartılan Na_2HPO_4 ve $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cam şişe içerisine ilave edildi. Hazırlanan solüsyon, balık konarak manyetik karıştırıcı ile 30 dk karıştırıldı. Hazırlanan solüsyon kullanılmak üzere oda sıcaklığında bekletildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney gruplarının belirlenmesi

Bu çalışmada 56 adet hayvan kullanıldı ve her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde deney

planı oluşturuldu: (I) Kontrol; (II) AP grubu; (III, IV ve V) KAR ile muamele edilmiş gruplar (3 farklı dozda); (VI, VII and VIII); KAR ile muamele edilmiş AP grupları.

I. Grup: Kontrol

II. Grup: AP

III. Grup: 50 mg/kg KAR

IV. Grup: 100 mg/kg KAR

V. Grup: 200 mg/kg KAR

VI. Grup: AP+50 mg/kg KAR

VII. Grup: AP+100 mg/kg KAR

VIII. Grup: AP+200 mg/kg KAR

3.2.2. Sıçanlarda deneysel pankreatit modelinin oluşturulması

Deneysel pankreatit oluşturmak için, 50 µg/kg SER 1 ml serum fizyolojik içerisinde çözüldü ve hayvanlara birer saatlik aralıklarla dört kez İP yoldan uygulandı. Kontrol gruplarına ise deney grupları ile eş zamanlı bir şekilde sadece serum fizyolojik enjeksiyonları yapıldı.

3.2.3. Karvakrol

KAR'ın etkilerini değerlendirmek için öncelikle madde serum fizyolojik içinde çözüldü ve hayvan gruplarına 50, 100 ve 200 mg/kg'lık dozlarda İP yolla tek doz halinde verildi. Terapötik muameleler SER enjeksiyonundan iki saat sonra uygulandı. Sıçanlar KAR alımından 12 saat sonra izofluran ile anestezi edildi ve kan serum örnekleri alınarak sakrifiye edildi. KAR dozlarının seçimi ön denemeler ve literatür taraması sonucunda tespit edildi (NRC 1999; Hagiwara *et al.* 2009).

3.2.4. Karaciğer yaş/kuru ağırlık oran tespiti

AP'de karaciğer dokusunun ödeme bağılı olarak yaş ağırlığında artış olabileceği düşünülerek yaş karaciğer ve kuru karaciğer oranı tespit edildi. Bunun için karaciğer çıkartıldı ve yaş ağırlık tespiti için tartıldı. Sonra 90°C de pastör fırınına konuldu. 24 saat sonra çıkartılarak kuru ağırlığı tespit edildi. Kuru/yaş ağırlık oranları kaydedildi.

3.2.5. Serum amilaz ve lipaz düzeylerinin ölçümü

Serum amilaz ve lipaz düzeylerinin ölçümü için deney hayvanlarının diseksiyonu sırasında kalpten alınan kan örnekleri jelli tüplere aktarıldı. Santrifüj cihazında 3000 rpm.'de 10 dk santrifüj edilerek (Sanz *et al.* 1998; Aktay *et al.* 2000) elde edilen serumlar polietilen tüplere aktarılıp analizleri yapılana kadar -80°C'de derin dondurucuda bekletildi (Fruta *et al.* 2000). Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için lipaz ve amilaz enzimlerinin aktiviteleri ticari test kitleri kullanılarak Abbott Aeroset (IL, USA marka) marka otoanalizör ile ölçüldü. Karaciğer hücrelerinde meydana gelecek olası fonksiyon bozukluklarını tespit etmek amacı ile serum örneklerinde AST, ALT ve LDH enzim seviyeleri ölçüldü. Analizler oto analizatörde yapıldı.

3.2.6. Antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyinin belirlenmesi

3.2.6.a. Doku homojenatlarının hazırlanması

Karaciğer dokuları 0,5 g tartılarak bir havan içinde sıvı azot yardımıyla ezildi. Bu örneklerin üzerine 4,5 ml tampon ilave edildi ve ultra-turraks homojenizatörde 15 dk süreyle homojenize edildi. Homojenatlar soğutmalı santrifüj kullanılarak her enzim için literatürlerde belirtilen hızlarda +4°C'de santrifüj edildikten sonra üstte kalan berrak kısım (süpernatant) enzim aktivitelerinin belirlenmesi için kullanıldı (Alarcón de la Lastra *et al.* 2002).

3.2.6.b. Malondialdehit (MDA) düzeyinin belirlenmesi

Ölçüm prensibi: Serbest radikallerin hücre zarında oluşturduğu lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan MDA düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin çoğu MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile verdiği reaksiyonu temel almaktadır. Bir molekül MDA iki molekül TBA ile stabil kırmızı renk oluşturmak üzere reaksiyona girmektedir. LPO ölçümü, Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre MDA'nın asidik ortamda TBA oluşturduğu rengin 532 nm'de optik dansitesinin ölçülmesi prensibine dayanarak yapıldı (Ohkawa *et al.* 1979).

MDA ölçümü: MDA değeri Mihara ve Uchiyama yöntemine göre belirlendi (Mihara and Uchiyama 1978). Yarım mililitre homojenat 3 ml H₃PO₄ çözeltisi ile karıştırıldı sonra 1 ml TBA solüsyonu ilave edildi ve karışım 95°C'de 45 dk süreyle su banyosu içinde ısıtılarak karıştırıldı. Karışıma n-bütanol ilave edilerek 532 nm'de absorbans değeri ölçüldü. Tetrametoksipropan standart olarak kullanıldı. Lipid peroksidlerin miktarı lipid peroksidasyonunun TBA reaktif maddesi olarak hesaplandı ve nmol/mg protein olarak rapor edildi.

3.2.6.c. Süperoksid dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Ölçüm prensibi: Ksantin, ksantin oksidaz enzimi vasıtasıyla ürik aside dönüştürülmesiyle meydana gelen süperoksit radikalleri, şayet ortamda nitro blue tetrazolium (NBT) mevcutsa, NBT ile reaksiyona girerek formazon boyası oluşturmaktadır. Bu bileşik 560 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermektedir. Şayet ortamda SOD enzimi varsa süperoksit radikalleri bu enzim tarafından H₂O₂'ye dönüştürüldüğü için formazon oluşumu düşmekte buna bağlı olarak da 560 nm'de ölçülen absorbans azalmaktadır. Absorbanstaki azalmanın miktarı bize SOD aktivitesini vermektedir.

SOD ölçümü: SOD aktivitesi Sun *et al.* (1988) tarafından tarif edilen yönteme göre ölçüldü (Champe *et al.* 1997). Dokular homojenize edildikten sonra 18000 g'de 1 saat

santrifüj edildi (Hye Kyung *et al.* 2001). Cam bir spektrofotometre küvetine 2450 µl ölçüm karışımı (0,3 mM Xanthine, 0,6 mM EDTA, 150 µM NBT, 0,4 M Na₂CO₃, 1,2 g/L BSA), 500 µl süpernatant, 50 µl ksantin oksidaz eklendikten sonra karıştırılarak yaklaşık 20 dk inkübasyona bırakıldı ve 1000 µl CuCl₂ ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı.

SOD aktivitesi'nin hesaplanması: Oluşan formazon miktarları 560 nm'de 3 ml'lik quartz küvetler kullanılarak okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak (EU) değerler elde edildi ve SOD aktivitesi, mmol/dk/mg doku olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi 3 tekerrür yapılarak verildi.

$$EU/mg.doku = 100 - \left(1 - \frac{\Delta AKör - \Delta Anumune}{\Delta AKör}\right) \times 100$$

3.2.6.d. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Ölçüm prensibi: Aktivite ölçüm ortamındaki H₂O₂'nin CAT vasıtasıyla H₂O'ya dönüşümü sağlanırken meydana gelen absorbans azalmasının 240 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Harcanan H₂O₂ miktarından CAT aktivitesi aşağıda bahsedilen yöntemle göre hesaplandı.

CAT ölçümü: CAT enzim aktivitesi spektrofotometre kullanılarak, H₂O₂ tüketiminden dolayı 240 nm'de absorbans değerindeki düşüş gösterilerek Luck (1965) metoduna göre ölçüldü. 3 ml'lik bir reaksiyon karışımı, 66 mM sodyum fosfat tamponu (pH: 7,0) ve %30 H₂O₂ içerir. Reaksiyon, bu çözeltiye uygun bir seyreltme yapılarak başlatıldı. CAT aktivitesi mg protein başına birim olarak ifade edildi.

3.2.6.e. Glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin tayini

Ölçüm prensibi: GPx, hidrojen peroksit varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini katalize etmektedir. Hidrojen peroksidin

bulunduğu ortamda GPx'in oluşturduğu GSSG, GR ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenmekte ve GPx aktivitesi, NADPH'ın NADP⁺'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı ve ünite/gram (U/g) doku proteini seklinde belirtildi. Ölçüm ortamındaki DTNB [5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)] disülfid bir kromojendir ve sülfhidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenmektedir. Meydana gelen sarı renk 412 nm spektrofotometrik olarak ölçülebilmektedir.

GPx ölçümü: GPx aktivitesi Lawrence ve Burk metoduna göre ölçüldü (Lawrence and Burk, 1976). 1ml 50 nM fosfat tamponu (5 mM EDTA, 2 µM NADPH, 20 µM GSH, 10 µM NaN₃ ve 23 mU GR içeren, pH: 7,4) 37°C de 5 dk inkübe edildi. Daha sonra, 20 µl 0.25 mM H₂O₂ and 10 µl süpernatant karışıma eklendi. Absorbans değeri 340 nm'de 1 dk boyunca izlendi. Bir birim GPx aktivitesi, NADPH için uygun molar absorplama katsayısı kullanılarak (6220 M/cm) dakika başına tüketilen µmol NADPH olarak bildirildi (µmol/dk).

3.2.7. Histolojik işlemler

3.2.7.a. Karaciğer diseksiyonu

Deney hayvanları KAR uygulamasından 12 saat sonra izofluran kullanılarak uyutuldu. Daha sonra hayvanların karın bölgesi dikkatli bir şekilde açılarak karaciğer dokuları çıkarıldı ve çıkarılan doku örneklerinden bir kısmı nötral tamponlu formalin solüsyonu içerisinde histolojik işlemler için 48 saat beklemeye alındı, örneklerin bir kısmı antioksidan aktivitesinin belirlenmesi için -80°C de derin dondurucuda saklandı, örneklerin diğer bir kısmı ise kriyostat'ta çalışılmak üzere -20°C de dondurucuda saklandı.

3.2.7.b. Histopatolojik tekniklerin uygulanması

Parafine gömme

1. Dokular 48 saat nötral tamponlu formalin fiksatifinde bekletildi
2. Dokular çeşme suyu altında 4 saat boyunca yıkandı.
3. Dehidratasyon işlemi için 4 saat %70'lik alkolde
4. 1 gece %80'lik alkolde
5. 1 saat %96'lık alkol I'de
6. 1 saat %96'lık alkol II'de
7. 1 saat %96'lık alkol III'de
8. 1 saat %96'lık alkol IV'de bekletildi
9. Şeffaflaştırma işlemi için 15 dk ksilol I'de
10. 15 dk ksilol II'de
11. 15 dk ksilol III'de bekletildi
12. 58°C'deki etüvde parafin I banyosunda 1'er saat
13. Parafin II banyosunda 1'er saat
14. Parafin III banyosunda 1'er saat bekletildi
15. Daha sonra etüvden çıkarılan dokular bloklama cihazı kullanılarak parafine gömüldü (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Doku bloklama cihazı



Şekil 3.2. Parafin bloklar

Mikrotom ile 5 µm kalınlığında histopatolojik kesitler alındı ve gerekli boyama prosedürleri uygulandı (Bancroft and Stevens 1982) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Mikrotom

Hematoksilen-eosin boyama metodu

Genel histolojik yapıları göstermek için kullanıldı.

Boyama Tekniği;

1. Ksilol I' de 15 dk bekletildi
2. Ksilol II' de 15 dk bekletildi
3. Ksilol III' de 15 dk bekletildi
4. %70'lik alkolde 10 dk bekletildi
5. %80'lik alkolde 10 dk bekletildi
6. %96'lik alkolde 10 dk bekletildi

7. Çeşme suyunda 15 dk yıkandı
8. Hematoksilen: İlk kullanıldığında 30 dk, bir buçuk ay sonunda 15 dk bekletildi
9. Asit alkol: Preparat üç defa batırılıp çıkarıldı
10. Eozin' de 1 dk bekletildi
11. Saf suda 1 dk bekletildi
12. %96'lik alkolde 10 dk bekletildi
13. %80'lik alkolde 10 dk bekletildi
14. %70'lik alkolde 10 dk bekletildi
15. Ksilol I' de 15 dk bekletildi
16. Ksilol II' de 15 dk bekletildi
17. Ksilol III' de 15 dk bekletildi

İşlemler tamamlandıktan sonra preparatlar entellan ile kapatıldı. (Bancroft and Stevens 1982).

PAS boyama metodu (Periodic acid schiff's solution, Diagnostic BioSystems)

Karaciğerdeki glikojen depolarını göstermek için kullanıldı.

Boyama Tekniği;

1. Ksilol I' de 10 dk bekletildi
2. Ksilol II' de 10 dk bekletildi
3. Ksilol III' de 10 dk bekletildi
4. %70'lik alkolde 10 dk bekletildi
5. %80'lik alkolde 10 dk bekletildi
6. %96'lık alkolde 10 dk bekletildi
7. Kesitler akarsuda yıkandı
8. Peryodik asit solüsyonunda 7 dk bekletildi
9. Kesitler hızlı bir şekilde distile suda çalkalandı
10. Schiff's solüsyonunda 15 dk bekletildi

11. Akan çeşme suyunda 5 dk yıkandı
12. Hematoksilen'de 90 sn boyandı
13. Çeşme suyunda 3 dk yıkandı
14. Light green boyasında zemin yeşil olana kadar bekletildi
15. Üç ayrı alkolde suyunu gidermek için bekletildi
16. Ksilol I, II, III serilerinden geçirildi
17. Preparatlar entellan ile kapatıldı.

Oil Red O boyama metodu (Diagnostic Biosystems)

Karaciğerdeki yağ depolarını göstermek için kullanıldı.

Boyama Tekniği;

1. Kesitler kriyostatta 8-10 μ kalınlığında alındı
2. Kesitler lamele üzerine alındı
3. Lameller propilen glikol içerisinde 2 dk bekletildi
4. Oil Red O solüsyonu içerisinde 6 dk inkübe edildi
5. Distile suda çözülmüş %85'lik propilen glikol çözeltisinde 1 dk bekletildi
6. Saf suda iki kez yıkandı
7. Hematoksilen, Mayer's (Lillie's Modification) içinde 1-2 dk inkübe edildi
8. Çeşme suyunda iyice yıkandı
9. Saf suda iki defa yıkandı
10. Son olarak gliserin ile kapatıldı

Retikülin boyama metodu (Scy Tek laboratories)

Karaciğerin retiküler liflerini göstermek için kullanıldı.

Boyama Tekniği;

1. Kesitler deparafinize edildi ve suda bekletildi
2. Potasyum permanganat solüsyonu içerisinde 5-10 dk bekletildi
3. Distile sudan üç sefer geçirildi
4. Potasyum Metabisülfat solüsyonunda kesitler şeffaflaşınca kadar bekletildi
5. Üç sefer distile sudan geçirildi
6. Ferrik amonyum sülfat solüsyonunda 10 dk bekletildi
7. Kesit iki kez distile suya batırıldı
8. Ammoniacal silver solüsyonunda 3 dk bekletildi
9. Distile sudan üç sefer geçirildi
10. Kesitler %10'luk Formalin solüsyonunda 1 dk bekletildi
11. Üç ayrı distile sudan geçirildi
12. Gold klorid solüsyonunda 3-5 dk bekletildi
13. Distile suda iki kez yıkandı
14. Sodyum tiyosülfat solüsyonunda 1-2 dk bekletildi
15. Distile suda üç sefer yıkandı
16. Üç ayrı saf alkolden geçirildi
17. Entellan ile kapatıldı

3.2.7.c. Histopatolojik kesit fotoğraflarının çekilmesi

Hazırlanan preparatlar dijital kamera destekli Leica DM750 fotomikroskopla incelendi ve 10X20 büyütmede fotoğrafları çekildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Kamera ataçmanlı ışık mikroskobu

3.2.7.d. Histopatolojik skora

Elde edilen preparatlar ışık mikroskobunda incelendi ve dokudaki değişiklikler her bir kesit için 20 farklı alanda değerlendirildi. Grupların karaciğer lezyonları (hepatosit nekrozu, intrasellüler vakuolizasyon, vasküler konjesyon, sinüzoidal dilatasyon ve infiltrasyon) maksimum 18'lik bir skorla derecelendirildi. Hepatositlerin glikojen ve lipid içerikleri ile hücreler arasındaki fibröz doku atışı 0-3 arasında puanlandırıldı. Bu lezyonlar parankimin %33'den azında ise 1; %33-66 arasında ise 2 ve %66'dan fazla ise 3 puan olarak derecelendirildi.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS® 13,0 for Windows® paket programı kullanılarak yapıldı. Deneysel veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edildi ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirmeye alındı. P değerleri 0,05'den küçük olanlar anlamlı; p değerleri

0,05'den büyük olanlar ise anlamsız olarak kabul edildi. Sonuçlar, ortalama \pm ortalamanın standart sapması olarak verildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Karaciğer Yaş/Kuru Ağırlık Oranı

AP oluşturulmuş hayvanların karaciğer yaş/kuru ağırlık oranında kontrollere kıyasla belirgin bir artış tespit edildi (Çizelge 4.1). Yaş/kuru ağırlık oranı 50, 100 ve 200 mg/kg KAR dozları uygulandığında kontrollerdekine benzer oldu. Diğer taraftan, AP oluşturulmuş hayvanlara 50-100 mg/kg KAR verildiğinde karaciğer yaş/kuru ağırlık oranı azalırken 200 mg/kg KAR dozunda yaş/kuru ağırlık oranında çok belirgin bir azalma gözlemlendi ve değerler kontrole yaklaştı ($p<0,05$).

Çizelge 4.1. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer yaş/kuru ağırlığı

Gruplar	Ortalama Karaciğer Yaş/Kuru Ağırlığı (gr) Ort±SD
Kontrol	4,92±0,50 ^a
AP	7,23±0,69 ^{*b}
KAR 50mg/kg	4,87±0,30 ^a
KAR 100mg/kg	4,90±0,62 ^a
KAR 200mg/kg	4,88±0,79 ^a
AP+KAR 50mg/kg	7,08±0,28 ^{*b}
AP+KAR 100mg/kg	7,12±0,26 ^{*b}
AP+KAR 200mg/kg	5,22±0,33 ^a

* Sembolü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p<0,05$). a,b,: sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir. Ort: Ortalama değer, SD: Standart sapma.

4.2. Biyokimyasal Parametreler

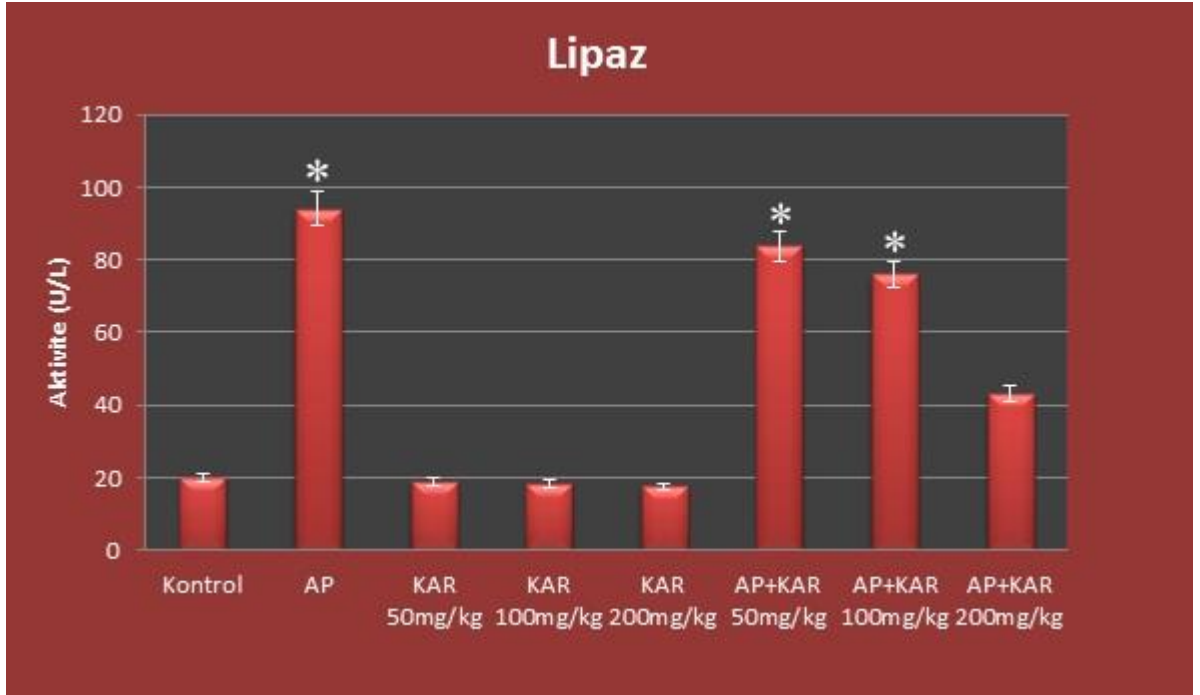
AP oluşturulan sıçanların serum lipaz ($p<0,05$) ve amilaz ($p<0,05$) değerleri kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artış gösterdi (Şekil 4.1 ve 4.2). Amilaz seviyesi

317,99±13,98 U/L'den 1914,89±225,44 U/L değerine ulaştı. Benzer bir şekilde lipaz seviyesi de 20,05±1,06 U/L'den 94,01±7,03 U/L'e kadar artış gösterdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 50-200 mg/kg doz aralığında İP yolla uygulanmış KAR'ın tek başına enzim seviyeleri üzerinde olumsuz herhangi bir etkiye sahip olmadığı tespit edildi. AP'li hayvanlarda ise KAR'ın artan dozları lipaz ve amilaz seviyeleri üzerinde olumlu etkiler gösterdi ve değerler KAR'ın en yüksek dozunda belirgin bir şekilde azaldı.



Şekil 4.1. Deney gruplarına ait serum amilaz değerleri

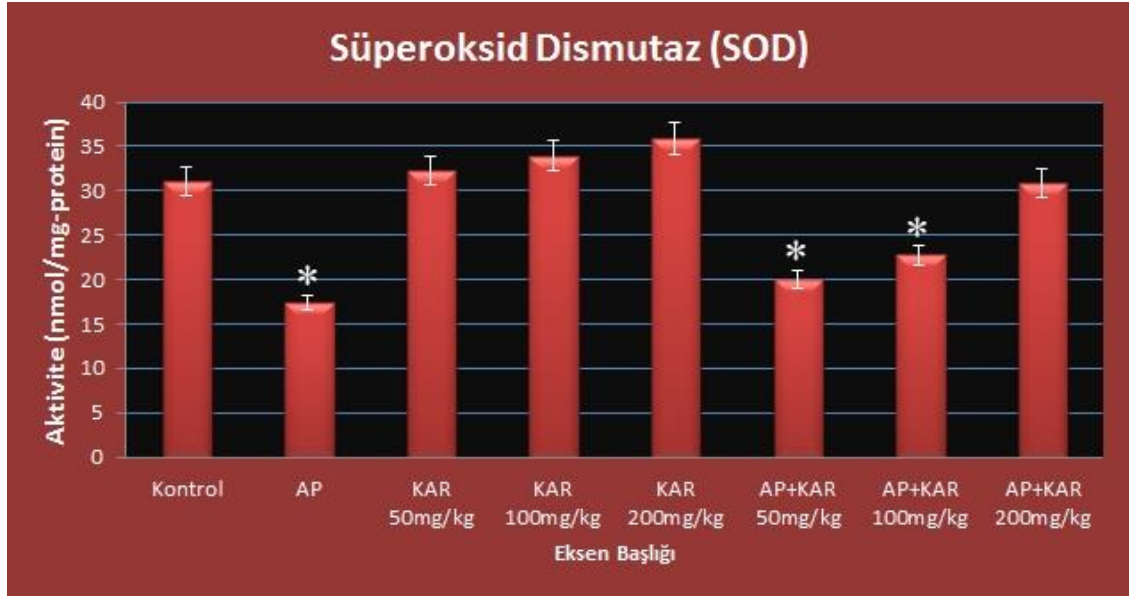
*Sembölü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).



Şekil 4.2. Deney gruplarına ait serum lipaz değerleri

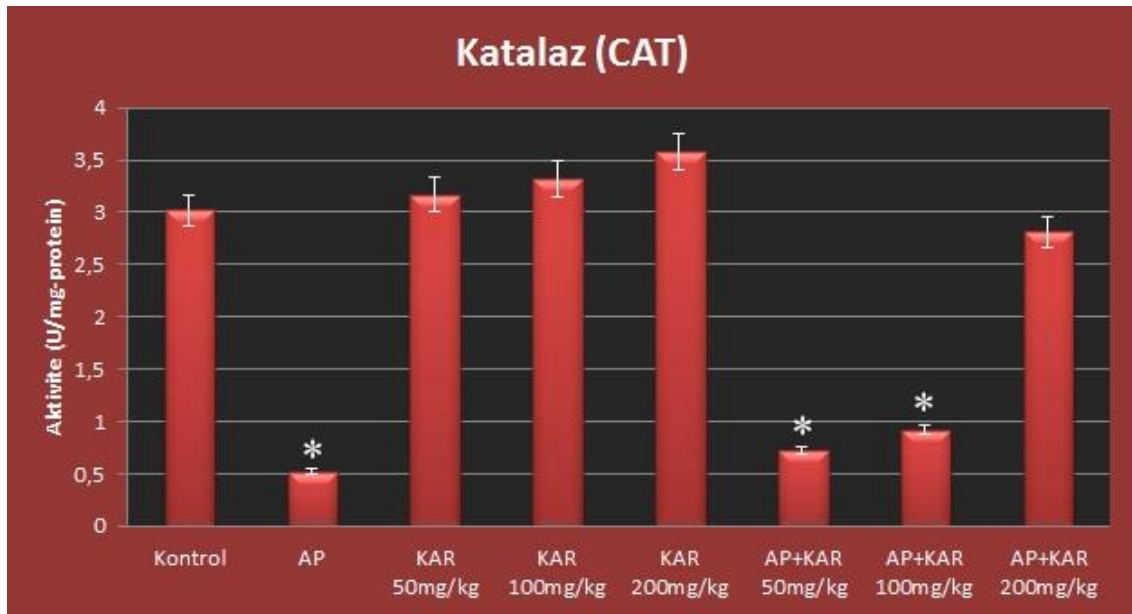
*Sembölü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

Biyokimyasal metotlar kullanılarak hayvanların karaciğer homojenatlarında önemli antioksidan enzimlerden olan SOD, CAT ve GPx aktivitesi ölçüldü. Oksidatif stresi değerlendirmek için de karaciğerde LPO aktivitesinin göstergesi olan MDA seviyesi ölçüldü. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında yalnızca AP oluşturulmuş hayvanlarda antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin düşüşler gözlemlendi. Bu düşüşler kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Bununla birlikte, MDA seviyesinde önemli bir artış gözlemlendi. Böylece, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AP grubu hayvanların karaciğer dokusunda MDA seviyesi istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık gösterdi. Tek başına KAR'ın 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarının uygulandığı gruplarda antioksidan enzim seviyelerinde artışlar gözlemlendi fakat en belirgin artış KAR'ın 200 mg/kg dozunda gözlemlendi. AP+200 mg/kg KAR grubunda antioksidan enzim aktivitesi AP grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede artış gösterdi ($p < 0,05$). KAR'ın 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarının uygulandığı AP'li gruplarda ise antioksidan enzim seviyelerindeki artış 200 mg/kg dozu kadar belirgin değildi (Şekil 4.3-6).



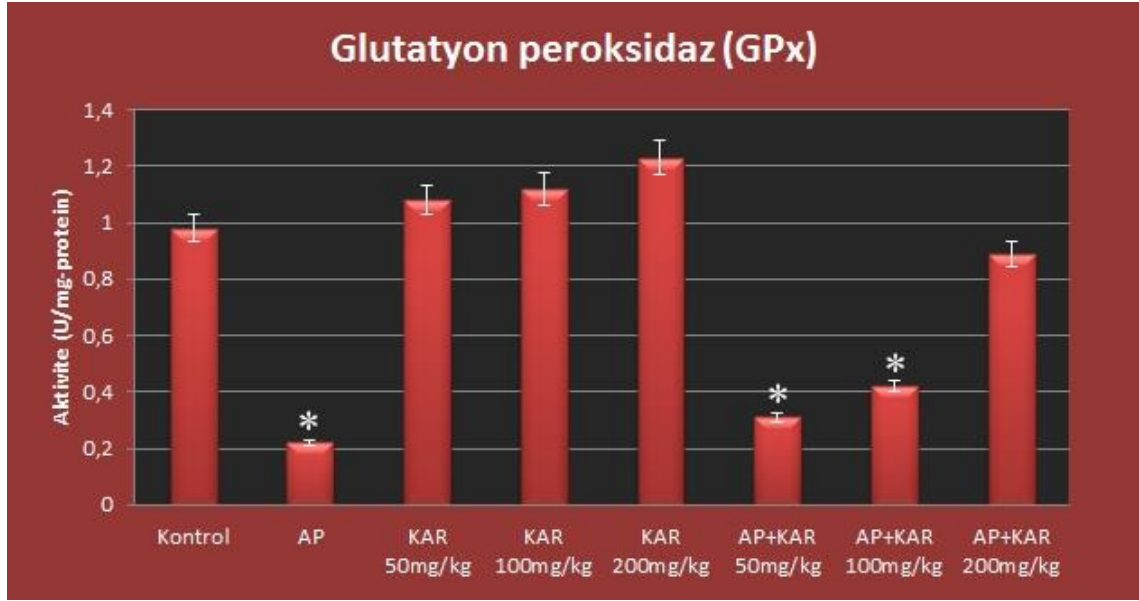
Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde SOD seviyeleri

*Sembolü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).



Şekil 4.4. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde CAT seviyeleri

*Sembolü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).



Şekil 4.5. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde GPx seviyeleri

*Sembölü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

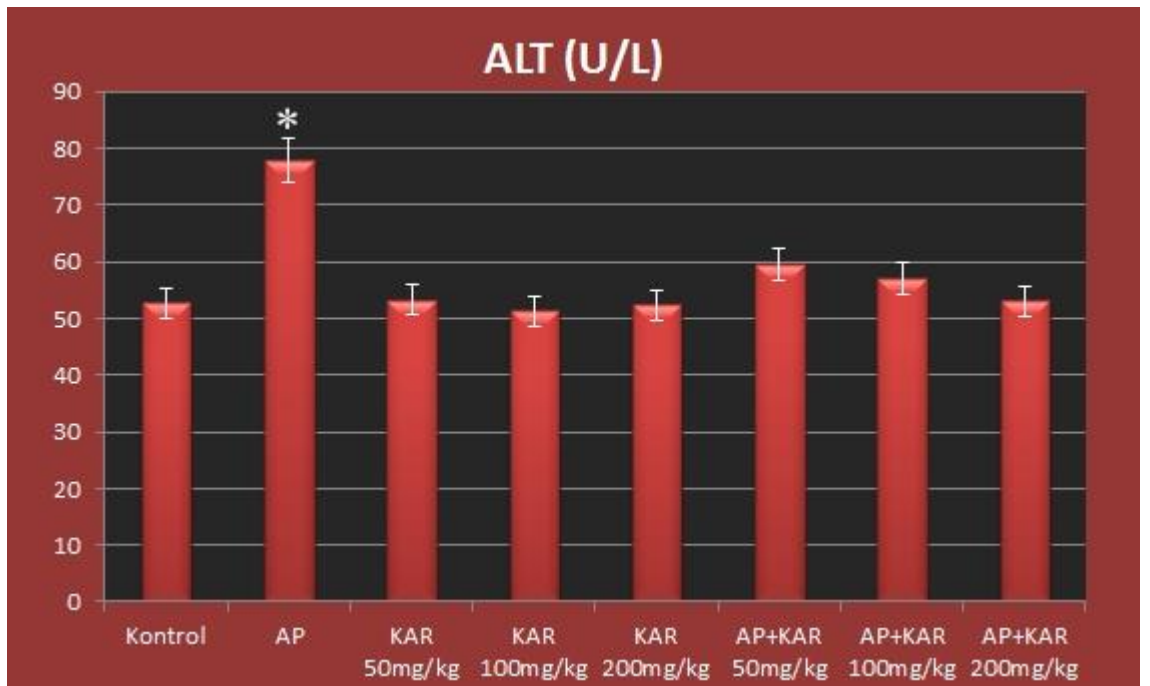


Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde MDA seviyeleri

*Sembölü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

AP grubundaki sıçanların karaciğerinde mevcut hasarı ortaya koyan ALT, AST ve LDH gibi önemli enzimlerin seviyeleri kontrol grubuna kıyasla belirgin artışlar gösterdi ($p < 0,05$) (Şekil 4.7-9). Diğer taraftan, kontroller ve farklı KAR dozlarında herhangi bir

doku hasarına rastlanmadı. KAR'ın 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarının uygulandığı AP'li gruplarda ise artan doza bağlı olarak enzim seviyelerinde belirgin bir azalma söz konusuydu. 50 mg/kg KAR, ALT, 100 mg/kg KAR hem ALT hem de AST üzerinde anlamlı düşümlere rehberlik ederken KAR'ın en yüksek dozu LDH dahil diğer enzimler üzerinde de AP ile teşvik edilmiş karaciğer hasarına karşı belirgin bir şekilde olumlu etkiler gösterdi.

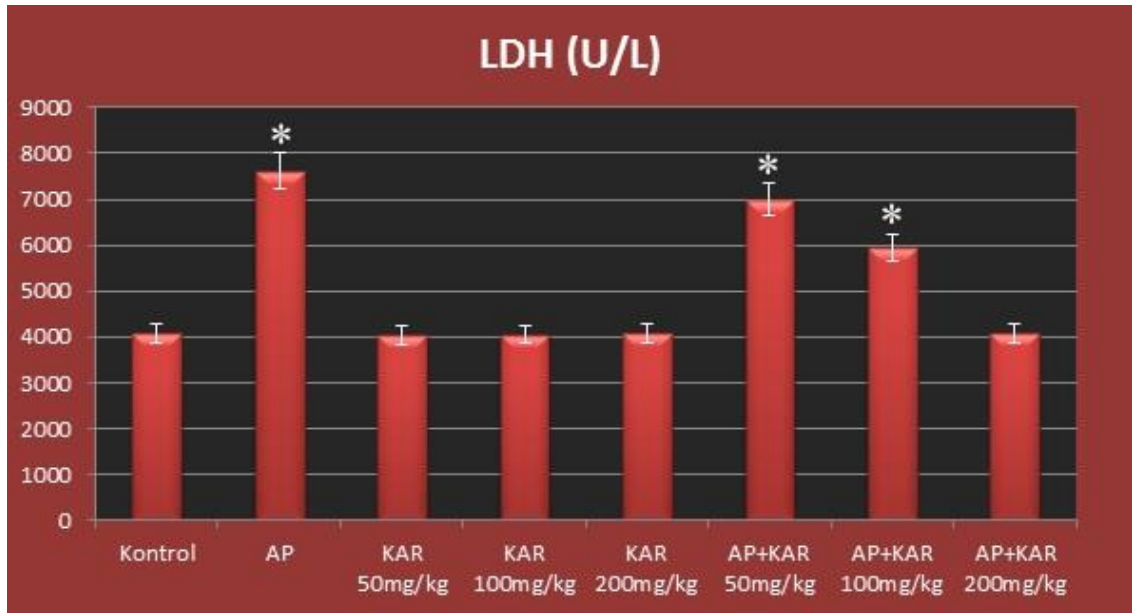


Şekil 4.7. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde ALT değerleri

*Sembolü gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).



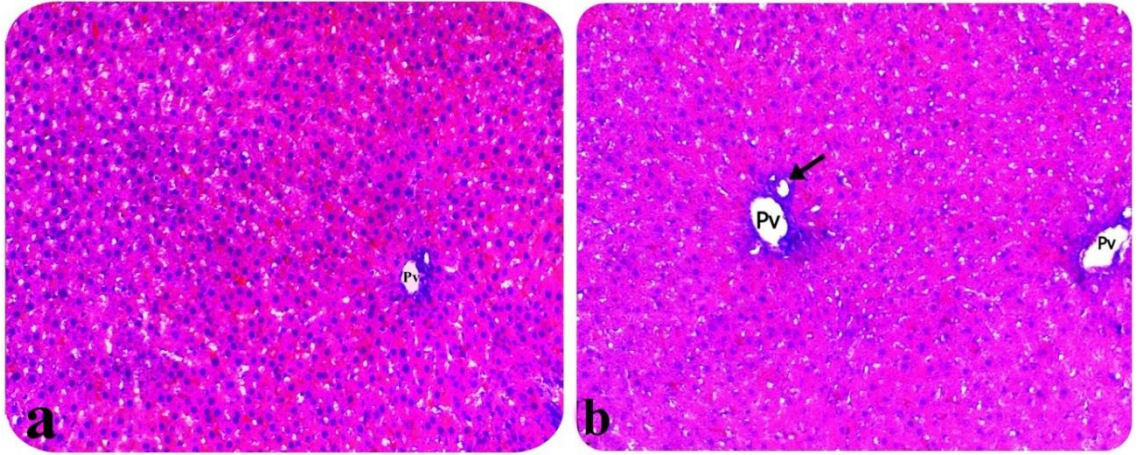
Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde AST değerleri
*Sembolü gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).



Şekil 4.9. Kontrol ve deney gruplarının karaciğerlerinde ALT değerleri
*Sembolü gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

4.3. Histopatolojik Bulgular

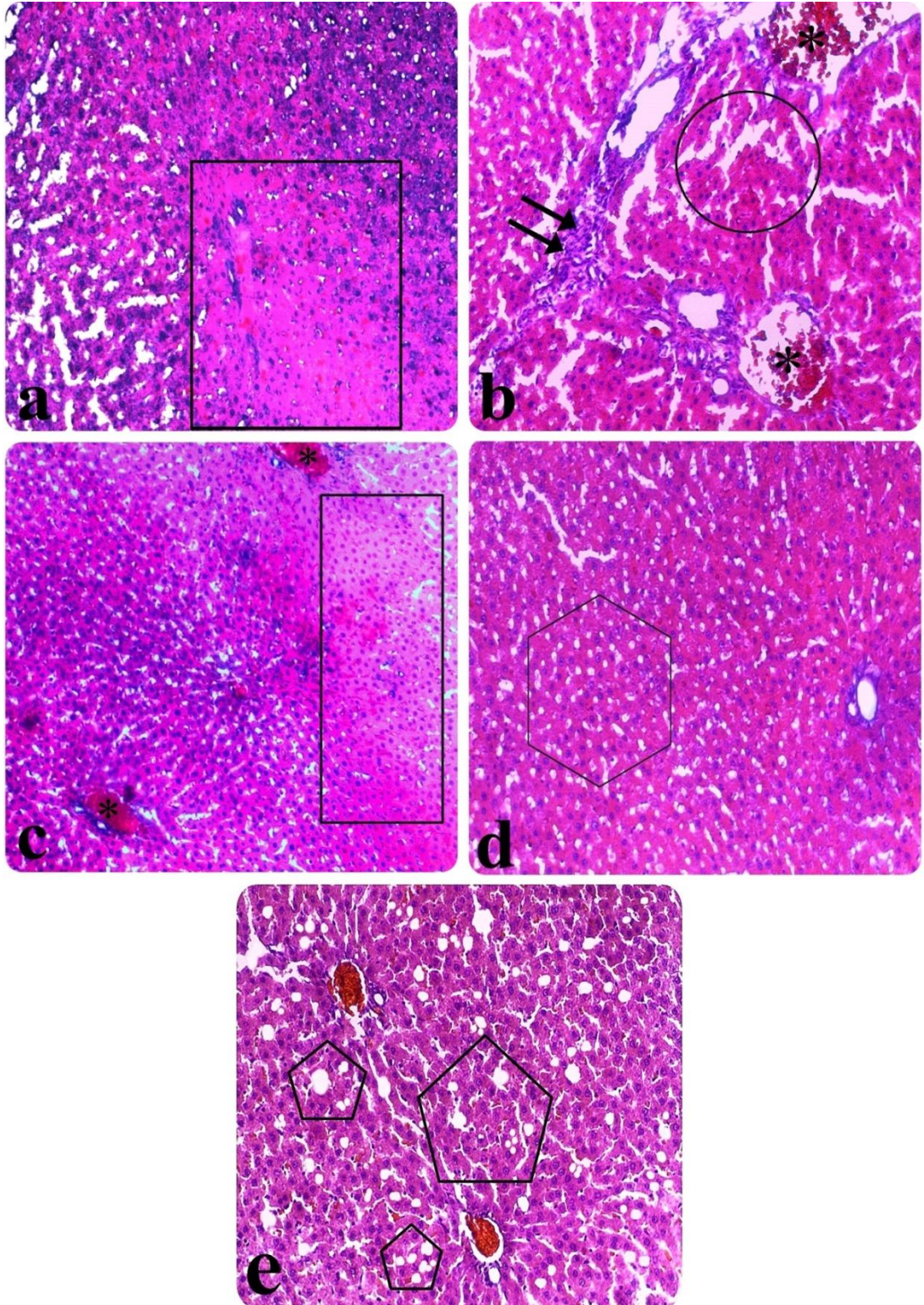
Karaciğer dokusunun genel histolojik yapısını belirleyebilmek için H&E boyama metodu uygulandı ve yapılan incelemeler sonucunda kontrol grubuna ait sıçan karaciğerlerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 4.10a ve 10b).



Şekil 4.10. Kontrol grubuna ait sıçan karaciğeri

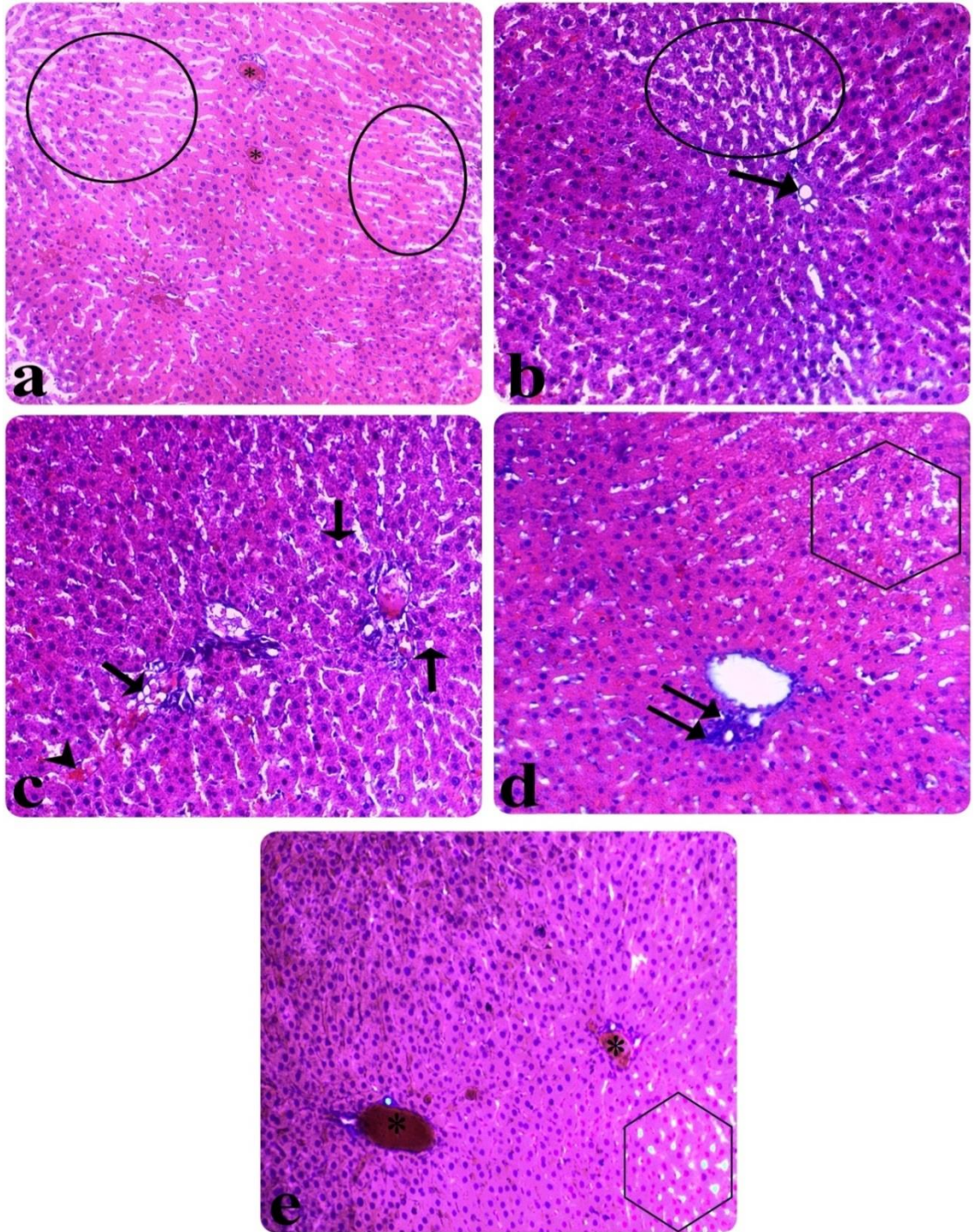
*a) Karaciğer hücreleri, b) Portal ven (Pv), safra kanalı (ok), (H&E x200).

Ancak AP'li hayvanların karaciğer dokularında kontrollerle karşılaştırıldığında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, vakuolizasyon, nekrotik alanlar ve ödem gibi belirgin histopatolojik bulgular tespit edildi (Şekil 4.11 ve 4.12).



Şekil 4.11. AP grubuna ait sıçan karaciğeri

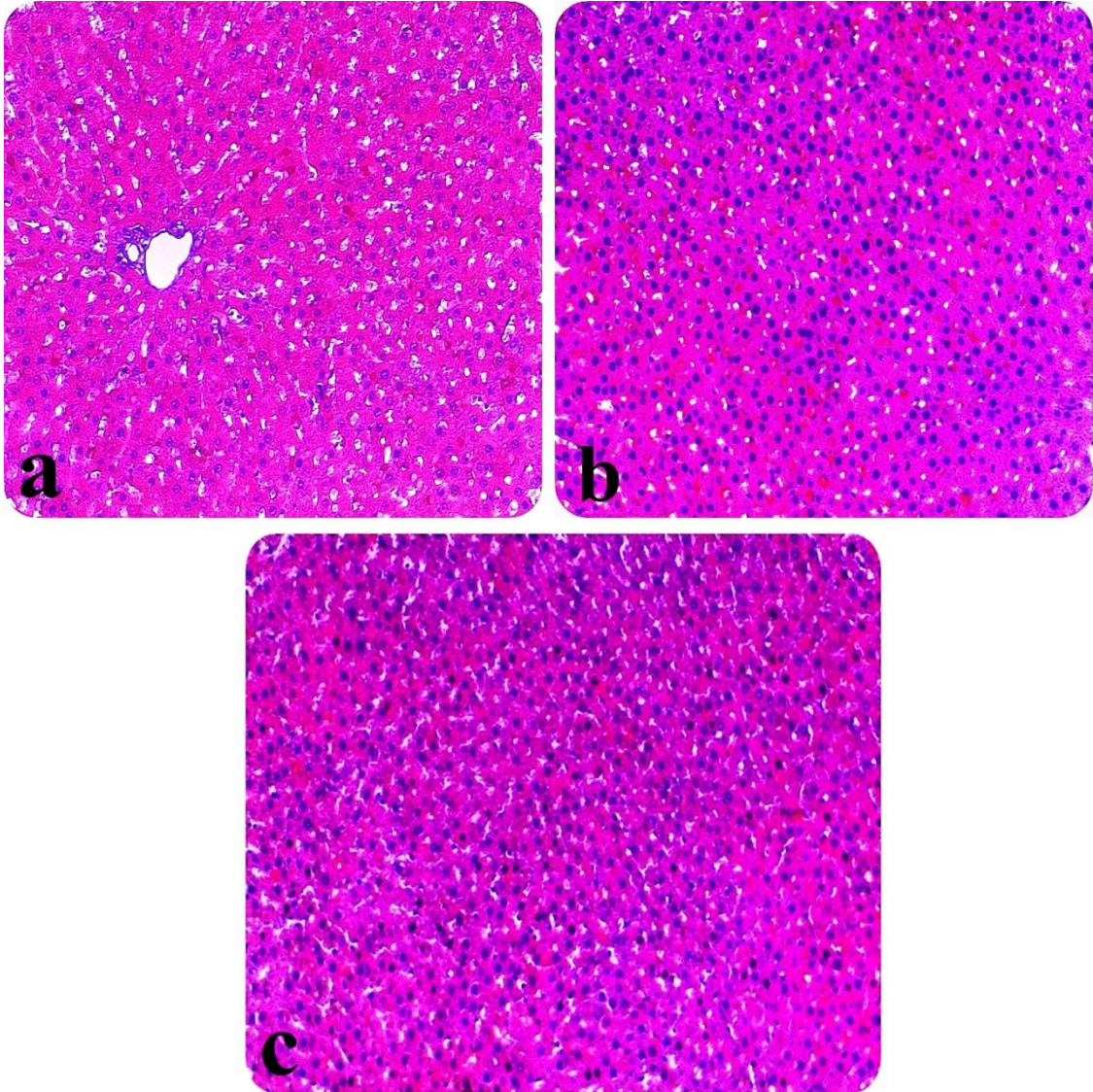
***a**) Hepatik nekroz (kare içindeki alan), **b**) İnflamatuar hücre infiltrasyonu (çift ok), konjesyon (*), sinüzoidal dilatasyon (daire içindeki alan), **c**) Hepatik nekroz (dikdörtgen içindeki alan), konjesyon (*), **d**) Vakuolizasyon (altıgen içindeki alan), **e**) Ödem (beşgen içindeki alanlar), (H&E x200).



Şekil 4.12. AP grubuna ait sıçan karaciğeri

***a)** Sinüzoidal dilatasyon (daire içindeki alanlar), konjesyon (*), **b)** Sinüzoidal dilatasyon (daire içindeki alanlar), vakuolizasyon (ok), **c)** Vakuolizasyon (oklar), konjesyon (ok başı), **d)** Vakuolizasyon (altıgen içindeki alan), İnflamatuar hücre infiltrasyonu (çift ok), **e)** Belirgin konjesyon (*), vakuolizasyon (altıgen içindeki alan), (H&E x200).

50, 100 ve 200 mg/kg KAR'ın uygulandığı gruplara ait karaciğer dokusunda herhangi bir patolojik etki gözlenmedi. Bu gruplarda karaciğer dokusu kontrol grubundaki gibi normal histolojik yapıya sahipti (Şekil 4.13a, 13b ve 13c).

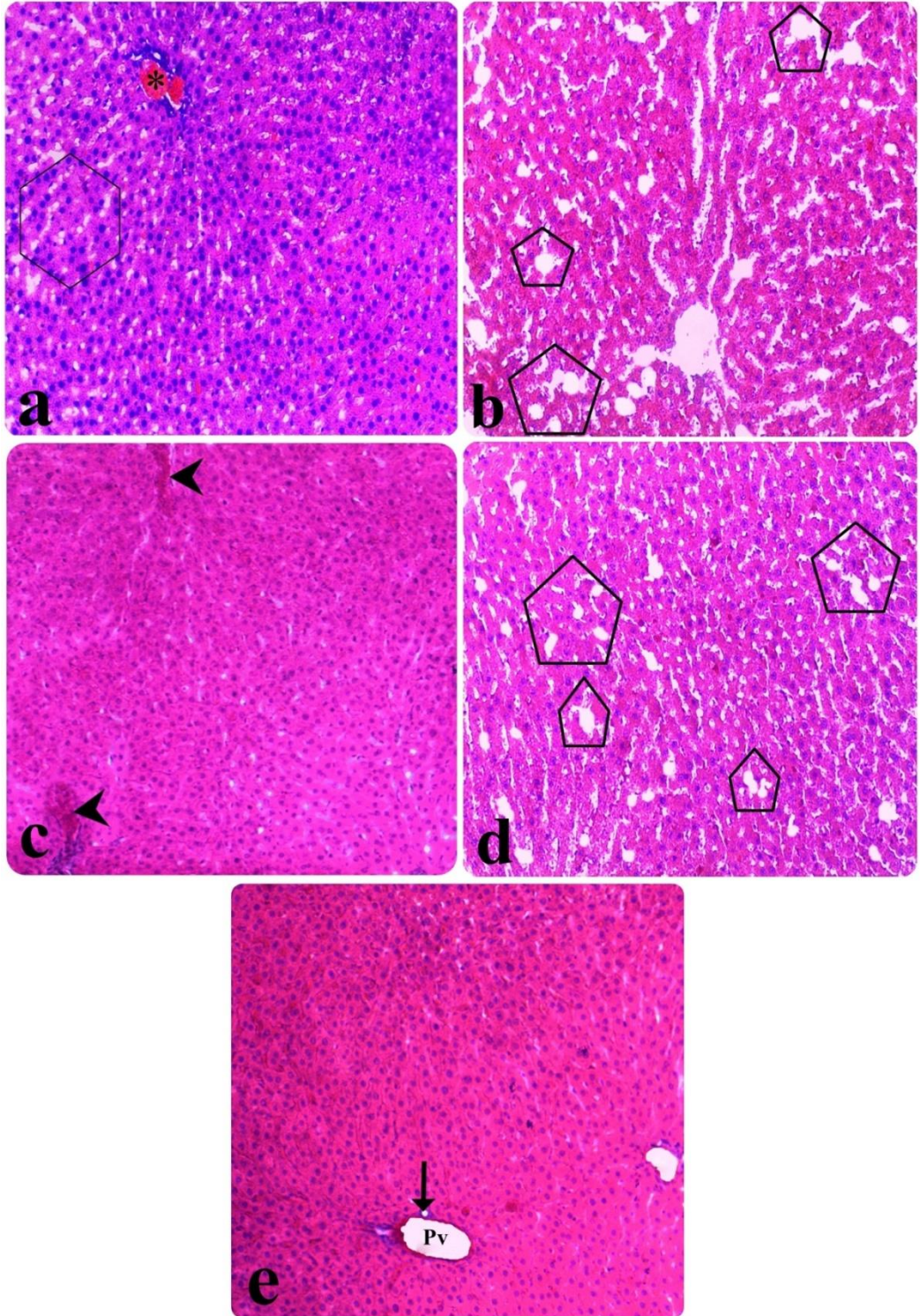


Şekil 4.13. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri

***a)** 50 mg/kg KAR grubu, **b)** 100 mg/kg KAR grubu, Portal ven (Pv), Safra kanalı (ok), **c)** 200 mg/kg KAR grubu, (H&E x200).

AP'li hayvanlara tedavi amacıyla KAR uygulandığında karaciğer dokusunda hastalığın oluşturduğu patolojik bulgular maddenin etkisiyle azaltıldı. Ancak bu olumlu etki 50 mg/kg grubunda diğer dozlara kıyasla daha zayıf bir şekilde gerçekleşti. AP+50 mg/kg

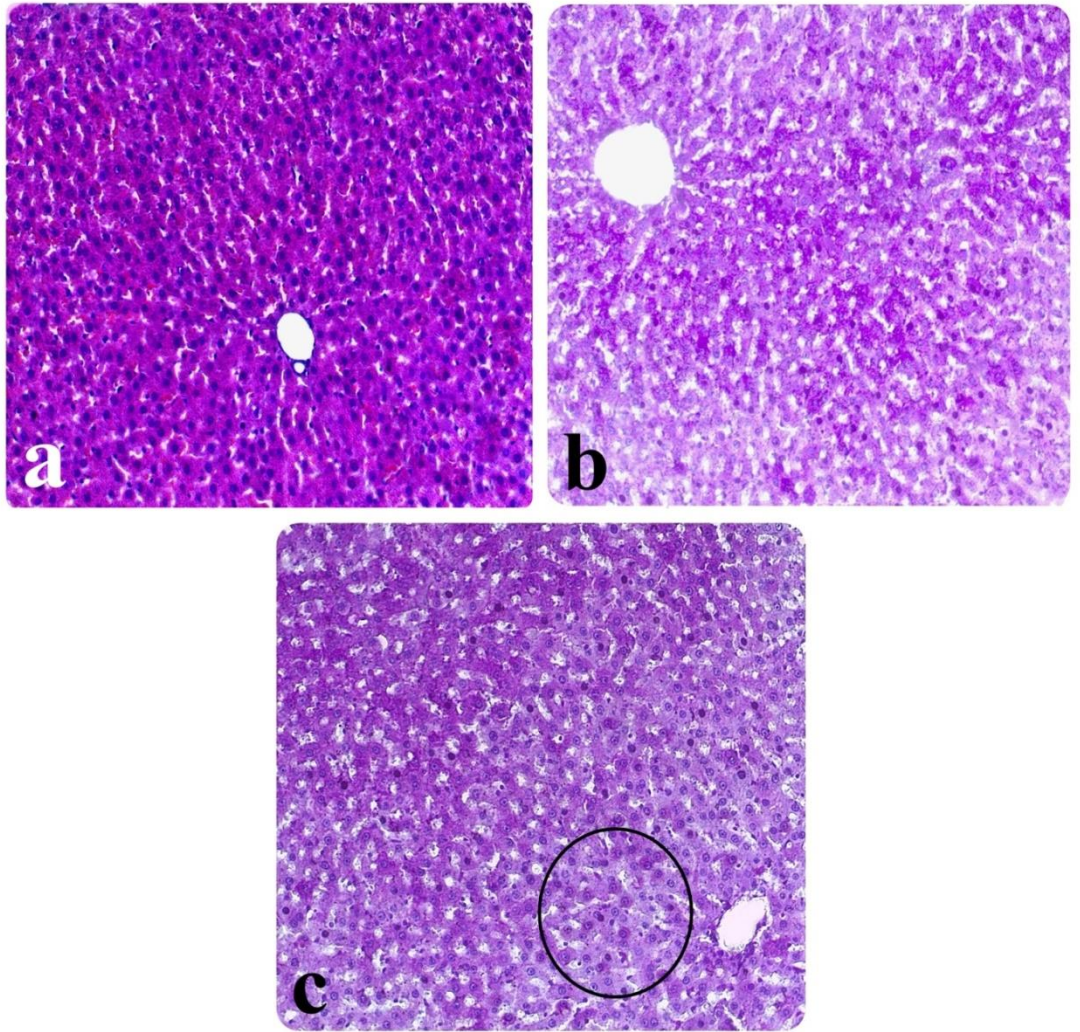
KAR grubunun karaciğerinde AP ile kıyaslandığında azalan vakuolizasyon söz konusuydu (Şekil 4.14a). KAR'ın artan dozunun (100 mg/kg) 50 mg/kg KAR'ın uygulandığı gruba kıyasla konjesyonu belirgin bir şekilde sinüzoidal dilatasyon ve vakuolizasyonu ise büyük ölçüde azalttığı gözlemlendi (Şekil 4.14b). Aynı zamanda her iki grubun karaciğer dokusunda daha az ödeme rastlandı. 200 mg/kg KAR dozunda ise AP grubunda rastlanan patolojik bulguların bulunmadığı ve karaciğer dokusunun kontrollere benzer görünüm aldığı tespit edildi (Şekil 4.14c).



Şekil 4.14. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri

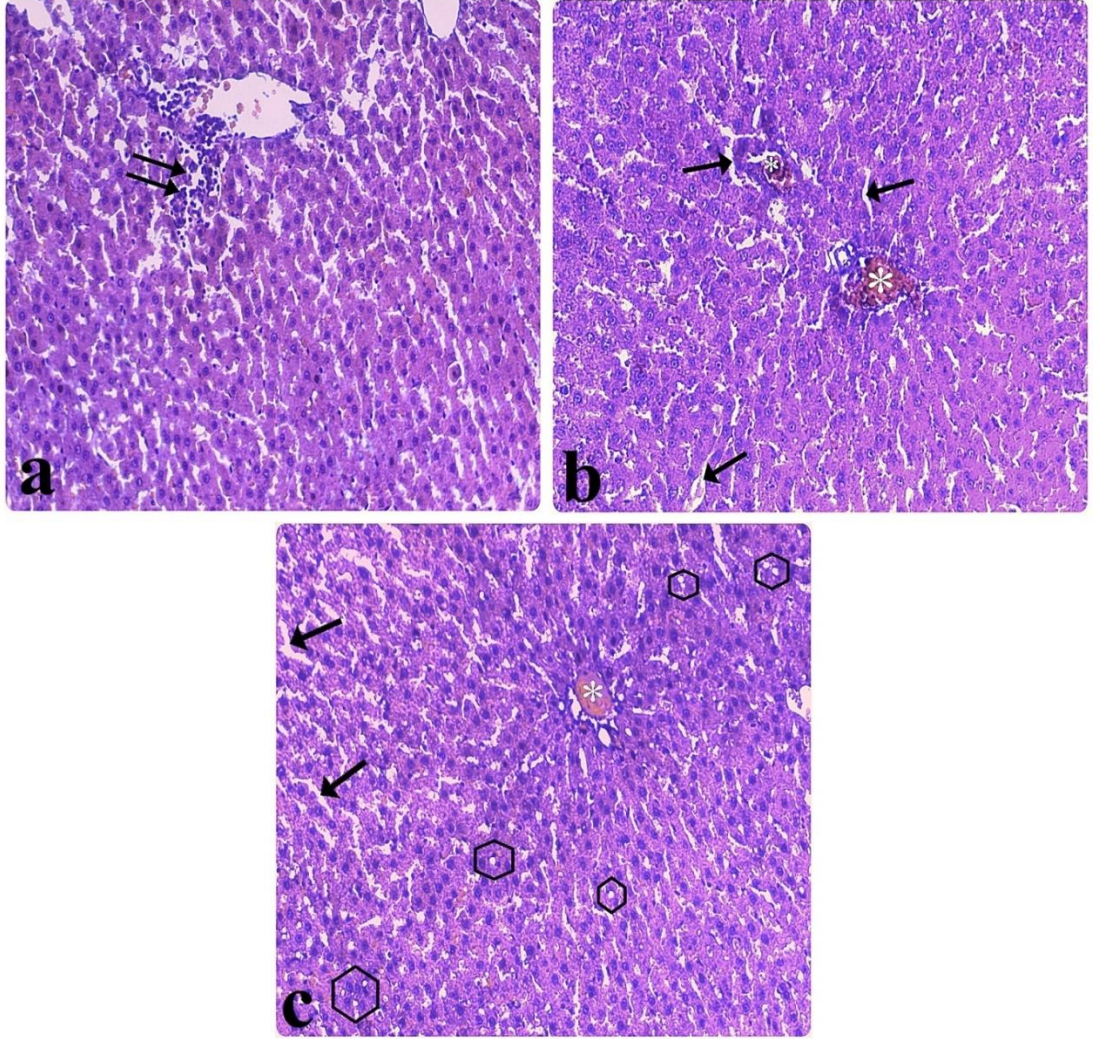
***a)** 50 mg/kg KAR uygulanmış AP grubunda azalan vakuolizasyon (altıgen içindeki alan) ve konjesyon (*), **b)** 50 mg/kg KAR uygulanmış AP grubunda azalan ödem (beşgen içindeki alanlar), **c)** 100 mg/kg KAR uygulanmış AP grubunda azalan konjesyon (ok başı), **d)** 100 mg/kg KAR uygulanmış AP grubunda AP+50 mg/kg KAR grubuna kıyasla azalmış ödem (beşgen içindeki alanlar), **e)** 200 mg/kg KAR uygulanmış AP grubunda kontrole benzer doku yapısı, portal ven (Pv), safra kanalı (ok), (H&E x200).

Karaciğerde glikojenin varlığını tespit etmek amacıyla PAS boyama metodu uygulandığında kontrol grubuna ait sıçan karaciğeri hepatositlerinde glikojenin normal bir şekilde depolandığı gözlemlendi. Oysa hasta hayvanların dokularında glikojenin azalmasına bağlı olarak belirgin bir açık boyanma, yer yer de anormal glikojen birikimine bağlı koyu boyanmış hepatositler görüldü (Şekil 4.15a, 15b, 15c ve Şekil 4.16a, 16b, 16c).



Şekil 4.15. Kontrol ve AP grubuna ait sıçan karaciğeri

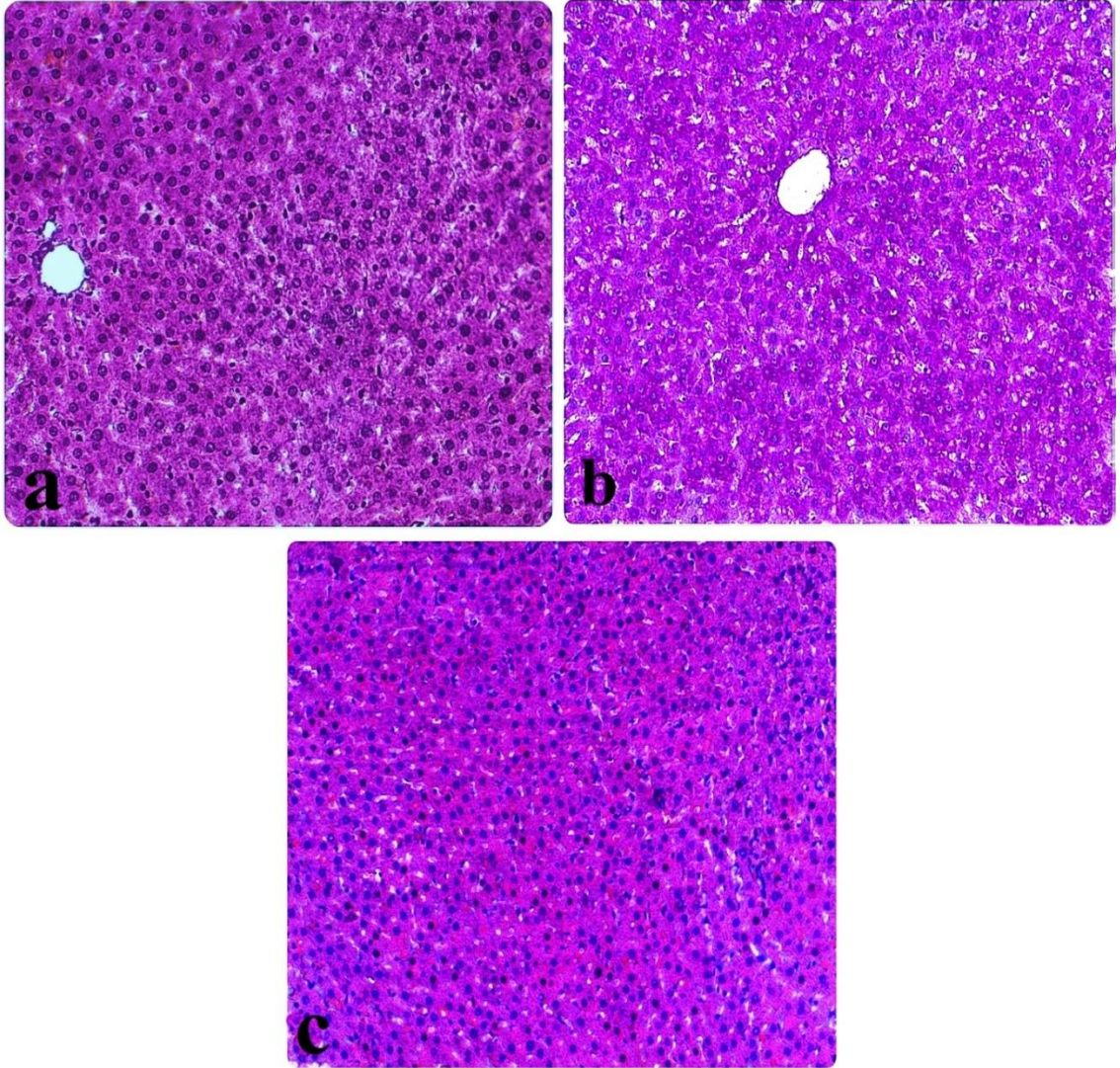
*a) Kontrol grubuna ait karaciğerde glikojen depolamış hepatositler, b) AP'li hayvanlarda azalan glikojene bağlı olarak açık boyanmış hepatositler, c) AP'li hayvanlarda PAS ile yer yer koyu boyanmış hücreler (daire içindeki alan), (PAS x200).



Şekil 4.16. AP grubuna ait sıçan karaciğeri

*AP grubunda glikojenin azalmasına bağlı olarak açık boyanma. **a)** İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (çift ok), **b)** Sinüzoidal dilatasyon (oklar), konjesyon (*), **c)** Vakuolizasyon (altıgen içindeki alanlar), sinüzoidal dilatasyon (oklar), konjesyon (*), (PAS x200).

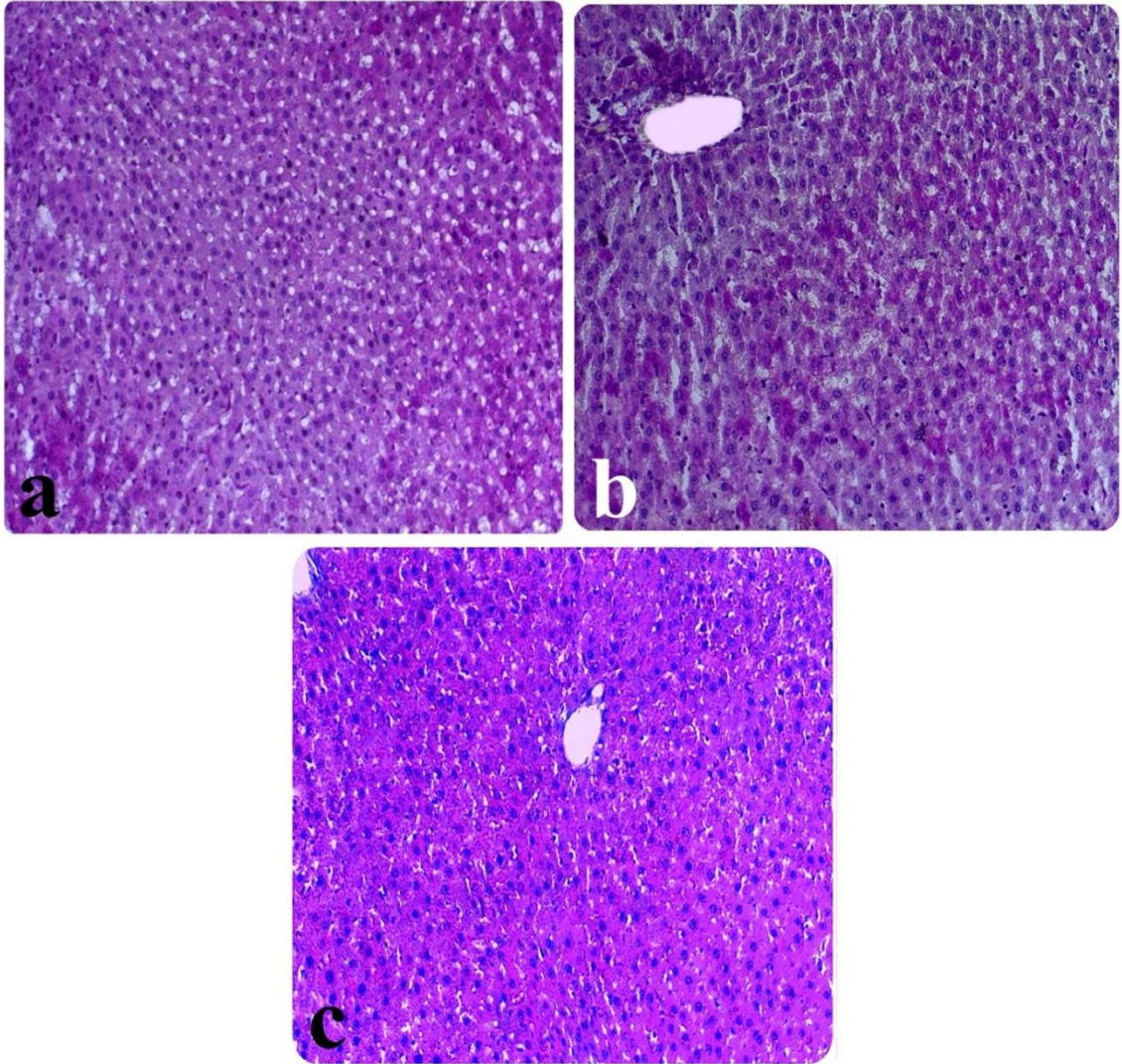
Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında uygulanan KAR'ın karaciğer dokusu üzerinde herhangi bir patolojik etkiye sahip olmadığı görüldü. Bu gruplarda da, kontrol grubunda olduğu gibi karaciğer dokusunda glikojen içeriğine bağlı olarak homojen ve koyu boyanma gözlemlendi (Şekil 4.17a, 17b ve 17c).



Şekil 4.17. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri

*Glikojen içeriklerine bağlı olarak homojen ve koyu boyanma, **a)** 50 mg/kg KAR grubu, **b)** 100 mg/kg KAR grubu, **c)** 200 mg/kg KAR grubu, (PAS x200).

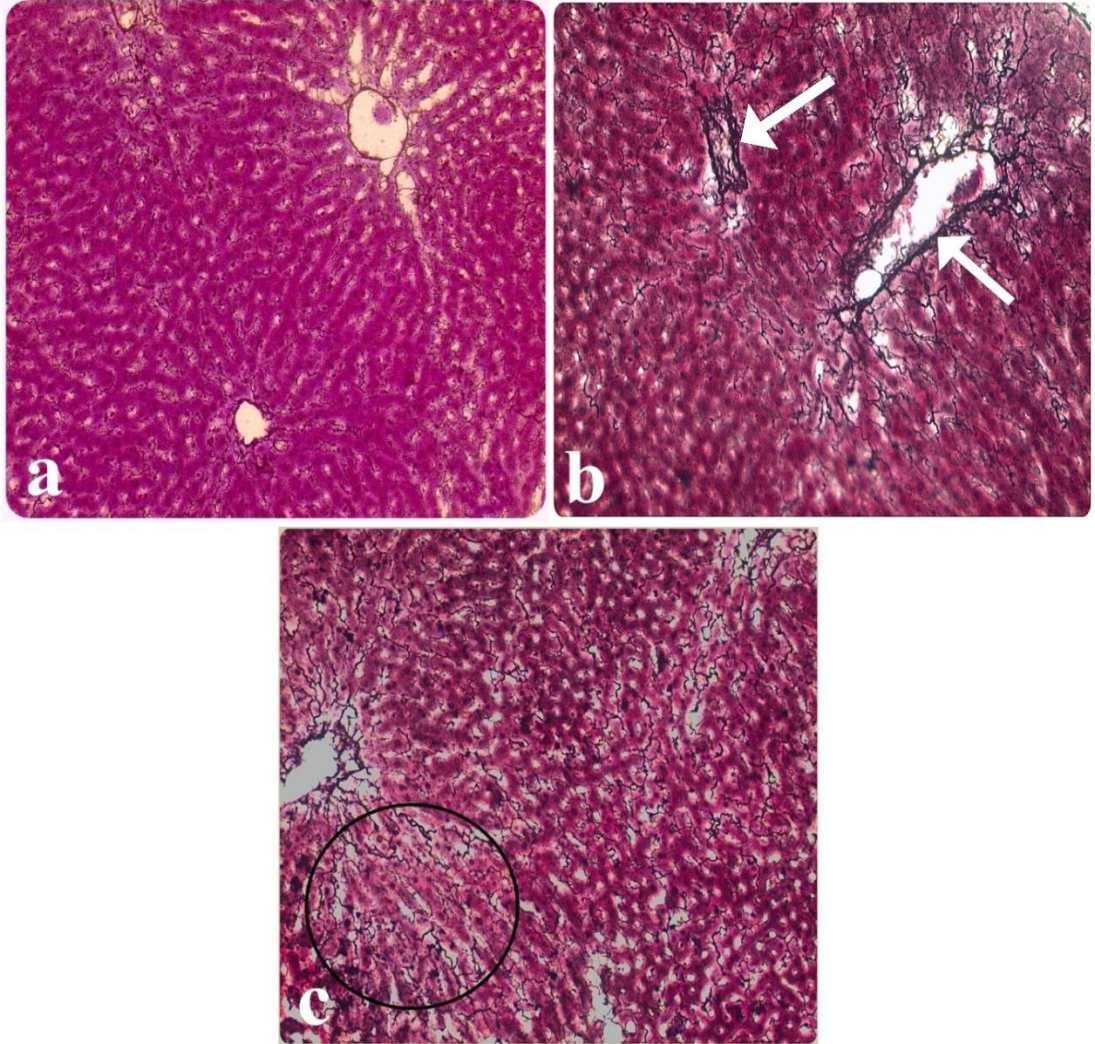
Tedavi amacıyla KAR ile muamele edilen hasta hayvanların karaciğer dokusunda söz konusu maddenin hastalığın meydana getirdiği patolojik bulguları azalttığı saptandı. Bununla birlikte açık boyanmış hepatositlerin glikojen birikimine bağlı olarak biraz daha koyu boyandığı anlaşıldı. Ancak glikojen depolarındaki artış AP+50 mg/kg grubunda zayıf (Şekil 4.18a), AP+100 mg/kg grubunda biraz daha belirgin (Şekil 4.18b), AP+200 mg/kg grubunda ise çok daha belirgin şekilde gerçekleşti (Şekil 4.18c). Bunun sonucunda 200 mg/kg KAR uygulanmış AP'li hayvanların karaciğer dokularının kontrole benzer görünüm aldığı tespit edildi.



Şekil 4.18. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri

***a)** 50 mg/kg KAR uygulanmış AP grubu, **b)** 100 mg/kg KAR uygulanmış AP grubunda artan glikojen içeriğine bağlı koyu boyanma, **c)** 200 mg/kg KAR uygulanmış AP grubunda kontrole benzer homojen ve koyu boyanma, (PAS x200).

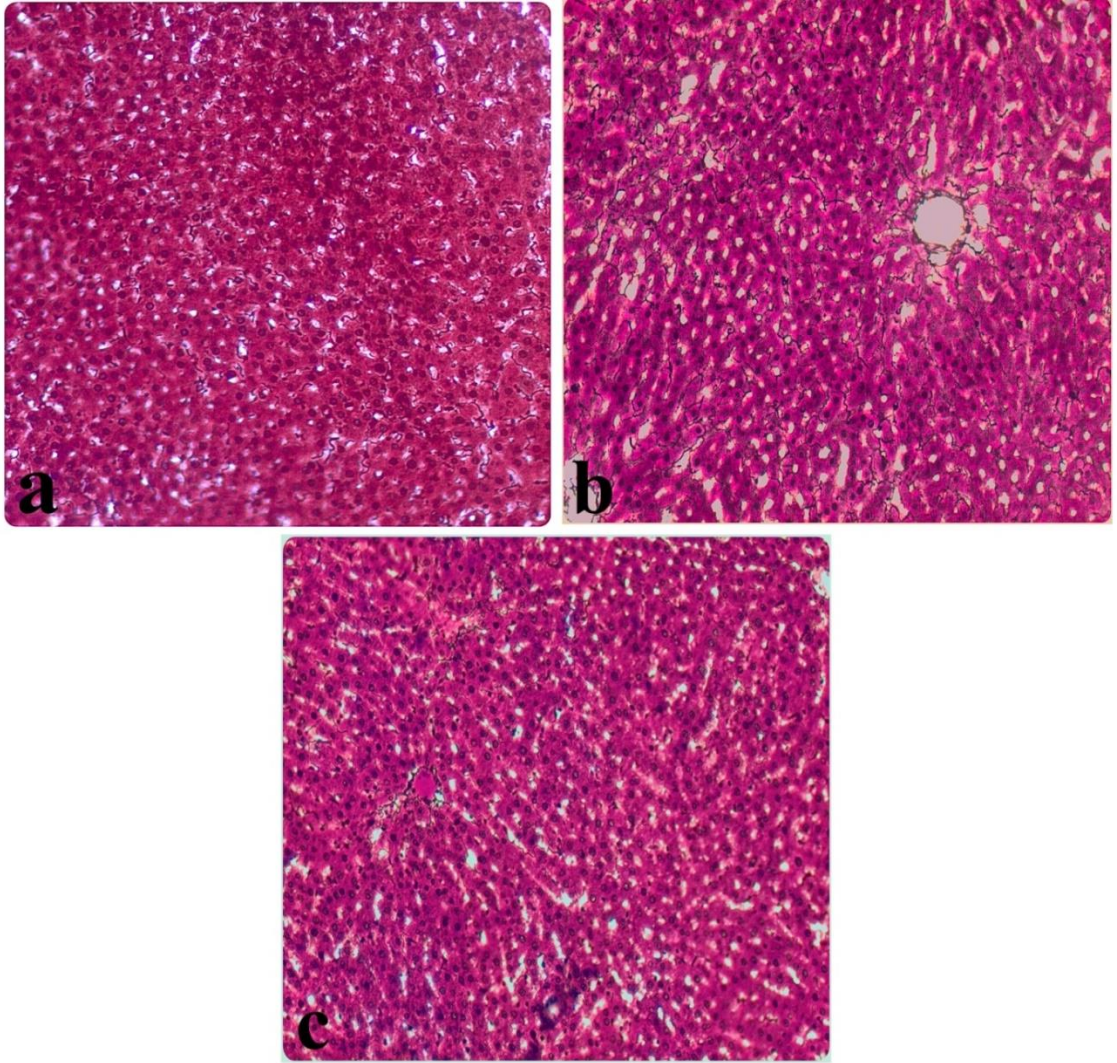
Karaciğer dokusundaki retiküler lif miktarını ve düzenini tespit edebilmek amacıyla retikülin boyama metodu kullanıldı. Kontrol kesitlerde karaciğer dokusunda gözlenen retiküler lif ağının AP grubundaki hayvanların karaciğerlerinde özellikle portal venlerin etrafında ve intersellüler dokuda artarak yoğunlaştığı gözlemlendi (Şekil 4.19a, 19b ve 19c).



Şekil 4.19. Kontrol ve AP grubuna ait sıçan karaciğeri

***a)** Kontrol grubuna ait sıçan karaciğerinde ven etrafında ve intersellüler aralıkta retiküler lifler, **b)** AP grubunda kontrole kıyasla portal ven etrafında yoğunlaşmış retiküler lif ağı (oklar), **c)** İntersellüler aralıkta yoğunlaşmış retiküler lif ağı (daire içindeki alan), (Retikülin x200).

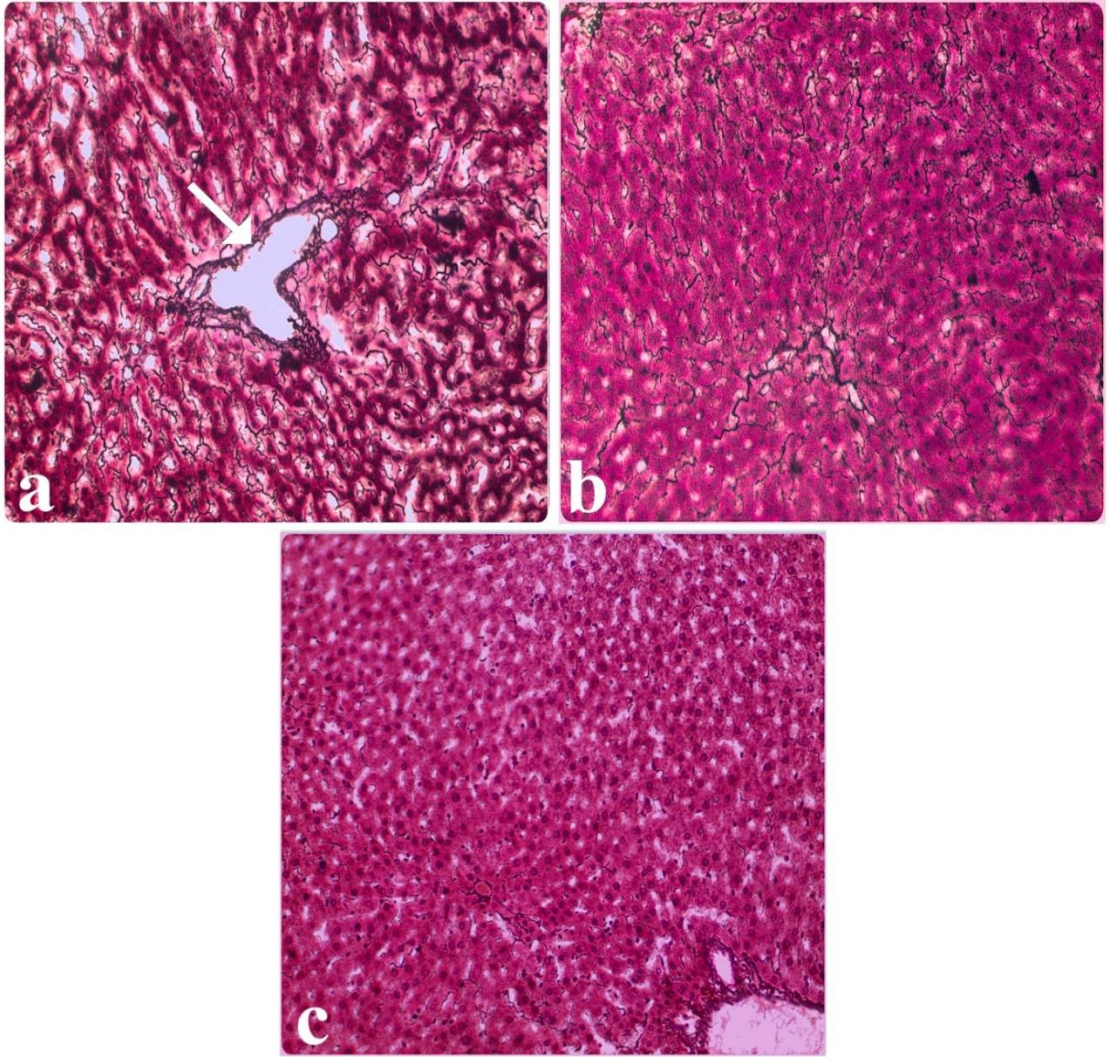
KAR'ın uygulanan dozları kontrollerin karaciğer dokusu üzerinde herhangi bir patolojik etki göstermedi. Kontrol kesitlerde portal ven etrafında ve intersellüler dokuda gözlenen retiküler lif ağı bu grupta da gözlemlendi (Şekil 4.20a, 20b ve 20c).



Şekil 4.20. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri

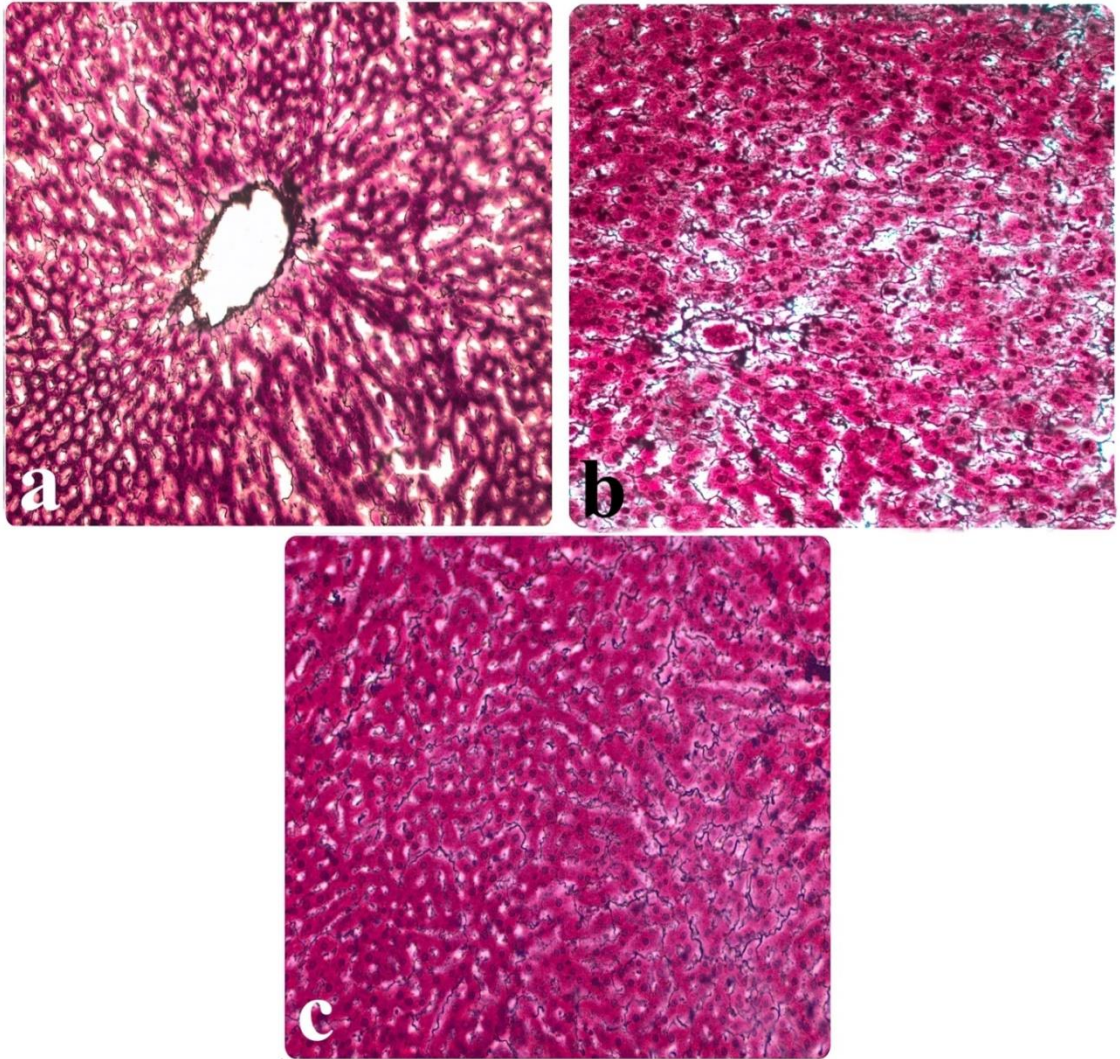
***a)** 50 mg/kg KAR grubu, **b)** 100 mg/kg KAR grubu, **c)** 200 mg/kg KAR grubu, (Retikülin x200).

AP'li hayvanlara KAR'ın 50 mg/kg'lık dozu uygulandığında bazı damarların etrafını saran retiküler lif ağında azalma gözlemlendi. 100 mg/kg KAR'ın AP üzerindeki etkileri 50 mg/kg dozdakine kıyasla biraz daha belirgindi. Hasta hayvanlara yüksek doz KAR (200 mg/kg) uygulamasında ise bu dozun diğer iki doza oranla sıçan karaciğerleri üzerinde çok daha olumlu bir etki oluşturduğu görüldü. Nitekim AP'li grupta özellikle venlerin etrafında gözlenen yoğun retiküler lif ağının dikkat çekici bir şekilde azaldığı tespit edildi (Şekil 4.21a, 21b, 21c ve Şekil 4.22a, 22b, 22c).



Şekil 4.21. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri

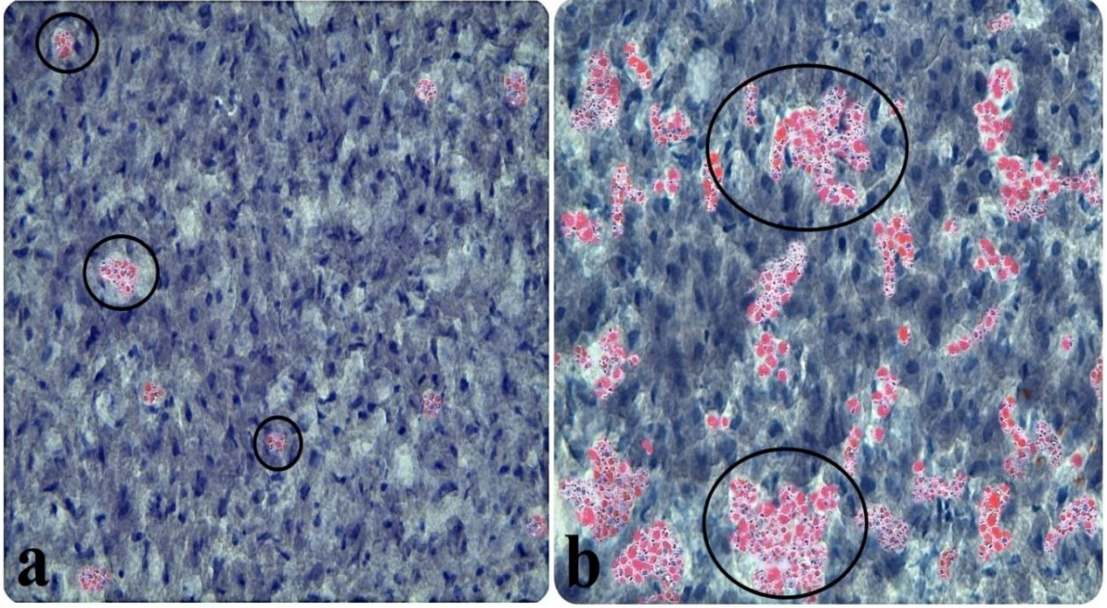
***a)** AP+50 mg/kg KAR grubuna ait karaciğerde ven etrafında (ok) ve intersellüler aralıkta AP grubuna kıyasla azalan retiküler lifler, **b)** AP+100 mg/kg KAR grubunda AP grubuna ve AP+50 mg/kg KAR grubuna kıyasla azalmış retiküler lifler, **c)** AP+200 mg/kg KAR grubunda kontrol grubuna benzer retiküler lif ağı, (Retikülin x200).



Şekil 4.22. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri

***a)** AP+50 mg/kg KAR grubuna ait sıçan karaciğerinde ven etrafında AP grubundakine benzer retiküler lif ağı, **b)** AP+100 mg/kg KAR grubunda AP grubuna ve AP+50 mg/kg KAR grubuna kıyasla azalmış retiküler lifler, **c)** AP+200 mg/kg KAR grubunda kontrol grubuna benzer retiküler lif ağı, (Retikülin x200).

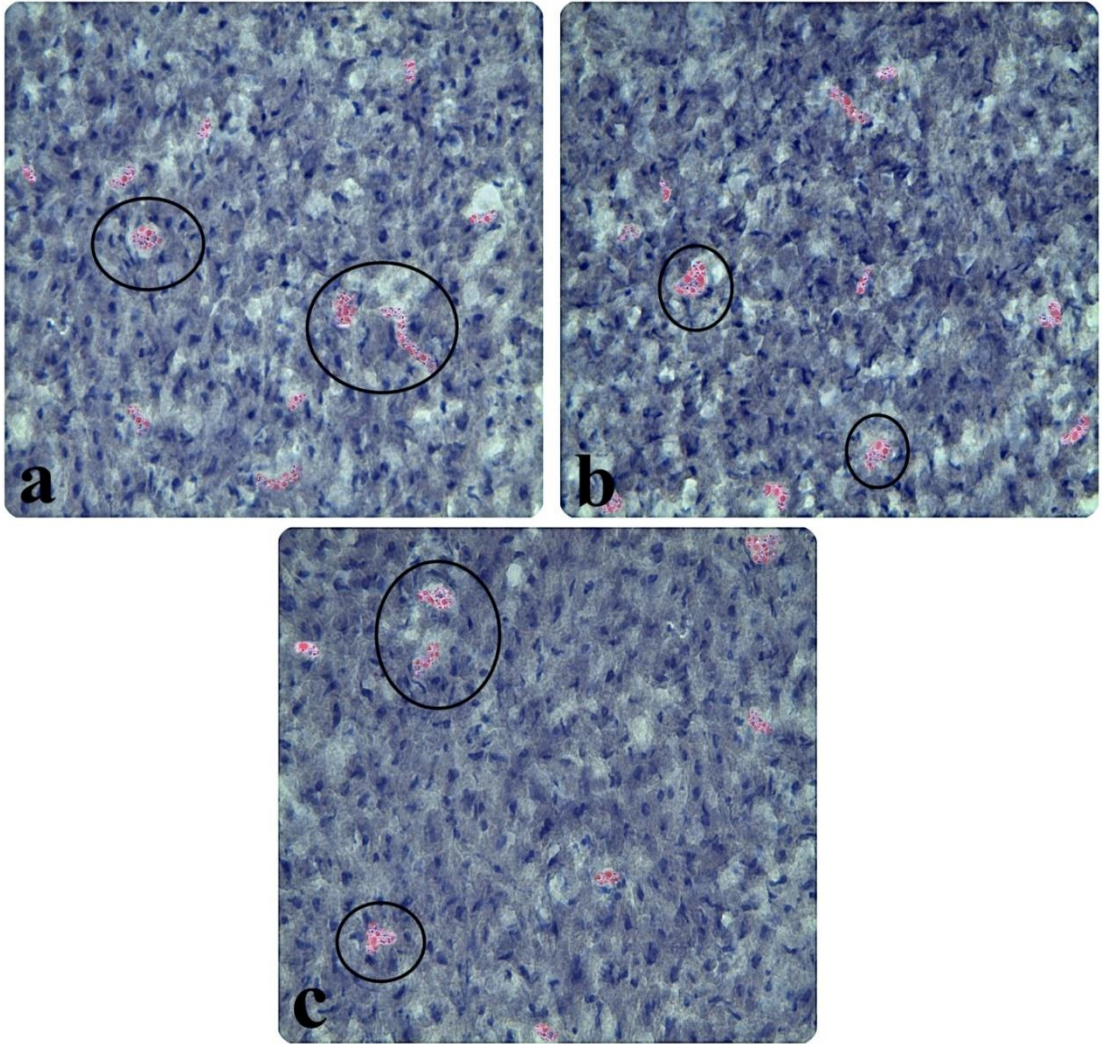
Karaciğer dokusundaki lipid miktarını belirleyebilmek amacıyla da Oil Red O boyama metodu uygulandı. Kontrol grubunun karaciğer hücrelerinde yer yer rastlanan yağ damlacıklarına AP grubundaki hayvanların hepatositlerinde çokça rastlandı. Hücreler belirgin lipid vakuollerine sahipti (Şekil 4.23a ve 23b).



Şekil 4.23. Kontrol ve AP grubuna ait sıçan karaciğeri

***a)** Kontrol grubuna ait sıçan karaciğerinde yağ damlacıkları (daire içindeki alanlar), **b)** AP grubunda kontrole kıyasla artmış yağ damlacıkları (daire içindeki alanlar), (Oil Red O x200).

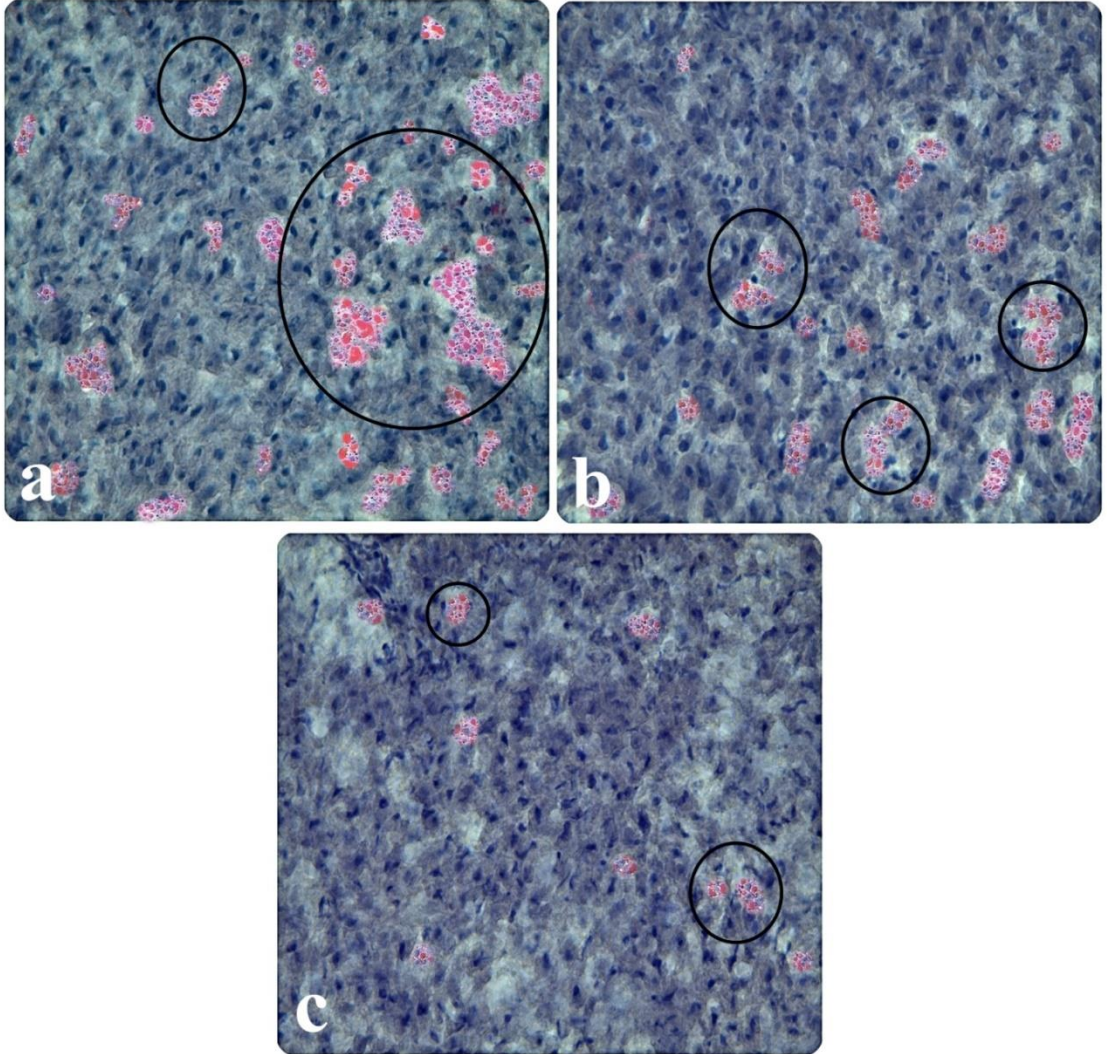
Artan dozlarda KAR'ın uygulandığı gruptaki karaciğer dokuları kontrol ile benzer görünüme sahipti. Yağ damlacıkları kontrol grubunda olduğu gibi yer yer gözlendi (Şekil 4.24a, 24b ve 24c).



Şekil 4.24. KAR gruplarına ait sıçan karaciğeri

***a)** 50 mg/kg KAR grubu (daire içindeki alanlar), **b)** 100 mg/kg KAR grubu (daire içindeki alanlar), **c)** 200 mg/kg KAR grubu (daire içindeki alanlar), (Oil Red O x200).

KAR'ın artan dozlarının uygulandığı AP gruplarında doz artışına paralel olarak yağ damlacıklarında azalma tespit edildi (Şekil 4.25a, 25b ve 25c). Bu azalma AP grubu ile kıyaslandığında, 50 mg/kg KAR'ın uygulandığı AP'li hayvanların karaciğer dokularında az, KAR'ın 100 mg/kg dozunun uygulandığı gruplarda daha fazlaydı. Bununla birlikte en belirgin azalma 200 kg/mg KAR dozunda gözlemlendi.



Şekil 4.25. KAR uygulaması yapılmış AP grubuna ait sıçan karaciğeri

***a)** AP+50 mg/kg KAR grubuna ait sıçan karaciğerinde yağ damlacıkları (daire içindeki alanlar), **b)** AP+100 mg/kg KAR grubunda AP grubuna ve AP+50 mg/kg KAR grubuna kıyasla azalmış yağ damlacıkları (daire içindeki alanlar), **c)** AP+200 mg/kg KAR grubunda kontrol grubuna benzer yağ damlacıkları (daire içindeki alanlar), (Oil Red O x200).

4.4. Histopatolojik Skorlama

Gruplar arasındaki histopatolojik skorlar Çizelge 4.2’de sunuldu. AP grubu ile karşılaştırıldığında 50 ve 100 mg/kg KAR grubunda doza bağlı olarak patolojik skorda azalmalar gözlemlendi. Ancak, KAR’ın yüksek dozunda (200 mg/kg) histopatolojik bulguların belirgin bir şekilde azaltıldığı ve kontrole yakın faydalı etkilerin olduğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Çizelge 4.2. Kontrol ve deney gruplarına ait histopatolojik skorlama

Gruplar	Hepatik Hasar Skoru (maksimum skor 18) Ort±SD	Hepatik Glikojen Skoru (maksimum skor 3) Ort±SD	Hepatik Lipid Skoru (maksimum skor 3) Ort±SD	İntersellüler Fibröz Doku Skoru (maksimum skor 3) Ort±SD
Kontrol	0,60±0,12 ^a	2,54±0,16 ^a	0,53±0,17 ^a	0,42±0,07 ^a
AP	9,30±0,48 ^{*c}	0,59±0,13 ^{*c}	2,61±0,31 ^{*c}	2,47±0,14 ^{*c}
KAR 50mg/kg	0,57±0,15 ^a	2,61±0,21 ^a	0,52±0,13 ^a	0,52±0,13 ^a
KAR 100mg/kg	0,61±0,06 ^a	2,55±0,11 ^a	0,53±0,22 ^a	0,44±0,09 ^a
KAR 200mg/kg	0,59±0,10 ^a	2,63 ±0,18 ^a	0,50±0,29 ^a	0,51±0,10 ^a
AP+KAR 50mg/kg	8,65±0,32 ^{*c}	0,97±0,11 ^{*b,c}	2,04±0,10 ^{*b,c}	2,09±0,24 ^{*b}
AP+KAR 100mg/kg	7,60±0,40 ^{*b}	1,43±0,16 ^{*b}	1,54±0,25 ^{*b}	1,75±0,11 ^{*b}
AP+KAR 200mg/kg	1,10±0,24 ^a	2,47±0,27 ^a	0,57±0,18 ^a	0,63±0,07 ^a

Her grup 7 örnek içerir. *Sembölü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$). a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir. Ort: ortalama değer, SD: standart sapma. Eşrefoğlu *et al.* (2008)'den yararlanılmıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

AP, tipik olarak ani başlayan karın ağrısı, pankreatik enzimlerinin yüksekliği ile karakterize pankreasın akut inflamasyonudur. Hastalık, pankreas içinde sınırlanarak herhangi bir hastalık kalıntısı olmaksızın iyileşebilen hafif formdan, çok hızla ilerleyerek çevre doku ve uzak sistemlerde yaygın tahribat yapan ve ölüme yol açabilen ağır forma kadar değişik şekillerde görülmektedir (Sarles 1985; Jin and Li 2002; Fidan 2011; Akyazı vd 2013).

AP'li hastalarda, hastalığın ve ölümün (morbidite ve mortalite) önemli faktörleri arasında şok, kardiovasküler fonksiyon bozukluğu, solunum ve böbrek yetmezliği, kalsiyum dengesindeki değişiklikler, koagülopati (pıhtılaşma bozukluğu), hepatik fonksiyon bozuklukları, intrapancreatik enzim aktivasyonu ve iskemi sayılabilmektedir (Alhan 1995; Özkan 2008; Abed *et al.* 2013).

Deneysel pankreatit modellerinin amacı insan pankreatitine benzer özellikte patoloji oluşturmak, insanda gelişen hücresel ve salgı bezli bozuklukların benzerini ortaya koymaktır. Benzerlik oranının artması pankreatit patofizyolojisinin aydınlanmasına ve yan etkilerden koruyacak uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır (Buchler *et al.* 1992; Niederau *et al.* 1992; Senninger 1992; Akpınar 2009).

Deneysel pankreatit modellerinde farklı yöntemler kullanılmakla birlikte AP patofizyolojisine uygun olan ve en çok tercih edilen yöntemlerden birisi sekresyonun artırılmasıdır. SER bu etkisi ile birçok deneysel çalışmada başarı ile kullanılmaktadır (Dobrowski *et al.* 1988; Schoenberg *et al.* 1990; Akyazı vd 2013; Jo *et al.* 2013; Tian *et al.* 2013; Xue and Habtezion 2014). *Hyla caerulea* isimli bir amfibiinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilen bu madde ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından sıçanlarda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (Lampel and Kern 1977). SER IV, SC ve İP olarak kullanılabilir.

(Manuel *et al.* 1992; Akçakanat vd 1997). Sıçanlarda SER'in pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde dokuda ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyonu, lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit oluşturduğu üstelik yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabildiği kaydedilmiştir (Adler *et al.* 1979; Baxter *et al.* 1985; Willemer *et al.* 1992; Xu *et al.* 2013).

Deneysel AP modellerinde SER'in etkisinin doza ve zamana bağlı olarak değiştiği rapor edilmiştir. Oluşturulmak istenen pankreatit şekline göre doz ve uygulama süresi belirlenmiştir (Steer *et al.* 1987; Steer *et al.* 1991; Strowski *et al.* 1997). Bu çalışmada öncelikle literatür taraması sonucunda deneysel pankreatit oluşturmak için SER kullanılmış ve 50 µg/kg SER hayvanlara birer saatlik aralıklarla dört kez İP yoldan uygulanarak AP modeli oluşturulmuştur (Qi *et al.* 1999; Minutoli *et al.* 2004; Gültekin vd 2007; Chen *et al.* 2011). Daha sonra bu çalışmada, KAR'ın tek başına ve AP oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusu üzerindeki etkileri doza bağlı olarak biyokimyasal ve kapsamlı histopatolojik metotların kullanılmasıyla araştırılmıştır. KAR ülkemizde yaygın olarak yetişen kekik bitkisinden elde edilen doğal bir maddedir. Kekiğin antioksidan, antimikrobiyal, antihepatotoksik ve antikanserojen etkilere sahip olduğu çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Baser 2008; Çelik vd 2013). Ancak literatürde KAR'ın AP üzerindeki etkinlikleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Serum amilazının yüksek değerlerinin pankreatite eşlik ettiği ve tanı koydurucu bir test olarak kullanılabilmesi rapor edilmiştir (Ünal 1991). Diğer taraftan, Cao and Liu (2013) SER ile teşvik edilmiş AP modelinde amilazın yanısıra serum lipaz seviyesinin de yüksek olduğunu kaydetmiştir. Böylece, kan amilaz ve lipaz düzeyleri geçmişte olduğu gibi günümüzde de AP tanısı için önemli parametreler olarak değerlendirilmiştir (Dembinski *et al.* 2000; Jaworek *et al.* 2000; Smotkin and Tenner 2002; Prinzen *et al.* 2013). Mevcut araştırmada literatür bulgularına paralel bir şekilde AP oluşturulan sıçanların serumunda lipaz ve amilaz değerlerinin kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artış gösterdiği gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4.1 ve 4.2). Balbaloğlu (2006),

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pankreatit gruplarında serum amilazının ve aynı zamanda karaciğer fonksiyonunu gösteren enzimlerin istatistiksel bakımdan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmiştir. Benzer bir şekilde, Tutcu (2007) pankreatit grubundaki hayvanlarda amilaz değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir. Öte yandan bu çalışmada, KAR'ın artan dozları lipaz ve amilaz seviyeleri üzerinde olumlu etkiler göstermiş ve maddenin yüksek dozunda enzimlerin seviyesi belirgin bir şekilde azaltılmıştır. Wang *et al.* (2013) AP grubu sıçanlara Adenozin 5'-Monofosfat uygulamışlar ve artan amilaz düzeyinin önemli derecede azaldığını rapor etmişlerdir. Yıldırım vd (2013) taurokolat indüklenmiş AP'li sıçanlar üzerine glisirizinin (meyan kökü) etkilerini incelemişler ve glisirizinin serum amilaz, lipaz ve AST değerlerini önemli derecede azalttığını gözlemlemişlerdir. Bir diğer çalışmada Fakhari *et al.* (2013), deneysel AP üzerinde glisirizinin amilaz ve lipaz seviyelerini azaltmanın yanısıra histopatolojik bulguları da önemli derecede giderdiğini kaydetmişlerdir. Choi *et al.* (2014) yapmış oldukları çalışmada, SER indüklenmiş AP modeli üzerine *Opuntia humifusa*'nın etkilerini değerlendirmişler, muamele sonucunda serum amilaz ve lipaz aktivitesinin ve AP şiddetinin azaldığını gözlemişlerdir. Abed *et al.* (2013), çalışmalarında ise SER ile muamele edilmiş farelerde diazepam uygulamasıyla pankreatik ödem ve yükselmiş olan serum amilaz ve lipaz seviyeleri önemli şekilde azalmıştır.

Serbest oksijen radikallerinin, çeşitli moleküllerle ve özellikle hücre membranındaki fosfolipidlerle reaksiyona girdiği bilinmektedir (Cordeiro 2013). Membrandaki lipidlerin peroksidasyonu, hücre membranının parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açmaktadır (Yamauchi *et al.* 1999; Hartwig *et al.* 2001; Telek *et al.* 2001; Njie-Mbye *et al.* 2013). AP patogenezinde oksidatif stres sonucu lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikalleri önemli bir rol oynamaktadır (Dobrowski *et al.* 1988; Braganza *et al.* 1995; Rau *et al.* 2000; Su *et al.* 2006). Ayrıca oksidatif stres, AP'nin sistemik komplikasyonlarının gelişiminde de önemli bir faktör olarak düşünülmüştür (Chrysikos *et al.* 2013; Closa 2013; Zhang *et al.* 2013). Mevcut çalışmada, oksidatif stresin gelişip gelişmediğini tespit edebilmek amacıyla AP'li hayvanların karaciğerlerinde MDA

seviyeleri ölçülmüş ve kontrollerle karşılaştırıldığında MDA düzeyinin önemli derecede artış gösterdiği anlaşılmıştır ($p<0,05$) (Şekil 4.6). 50-200 mg/kg doz aralığında tek başına KAR uygulanmış gruplara ait karaciğer dokularında KAR'ın oksidatif etkileri doza bağlı olarak değerlendirilmiş ve MDA seviyelerinin etkilenmediği görülmüştür (Şekil 4.6). AP grubundaki sıçanlara tedavi amacıyla KAR'ın çalışılan dozları uygulandığında ise hayvanların karaciğerindeki MDA seviyelerinde düşüşler gözlenmiş ve MDA düzeyinin kontrol grubuna yaklaştığı KAR'ın 200 mg/kg dozunda tespit edilmiştir (Şekil 4.6).

Nafees ve arkadaşları (2013), sıçan karaciğerinde tiyoasetamit (TAA) kaynaklı oluşan oksidatif strese, inflamasyona ve apoptosise karşı KAR'ın koruyucu etkilerini araştırmışlar ve çalışmalarının sonucunda KAR'ın oksidatif stresi, inflamasyonu ve apoptosisi azaltarak TAA nedeniyle oluşan karaciğer hasarını etkin bir şekilde iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir.

Karaciğer hasarlarında oksidatif strese karşı hücrel dayanıklılığı artırmak için anahtar rolü oynayan SOD, CAT ve GPx gibi enzimlerin ifadelerine fazlasıyla ihtiyaç duyulmuştur (Iskusnykh *et al.* 2013). Bu araştırmada, önemli antioksidan enzimlerden olan SOD, CAT ve GPx aktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre SER ile muamele edilmiş hayvanlarda SOD, CAT ve GPx aktivitesi kontrollere kıyasla önemli bir şekilde azalmış ve bu durum istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). AP'nin karaciğer hasarının yanı sıra GPx, CAT, SOD ve GSH gibi önemli antioksidan enzimlerin aktivitelerini azalttığı da anlaşılmıştır. Batcıoğlu ve arkadaşları (2009), SER ile muamele edilmiş sıçan karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonunu ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmişlerdir. Pankreatit kaynaklı hepatik yaralanmalar üzerine oksidatif hasarın rolünü araştırdıkları çalışmalarında SER uygulanmış gruplarda CAT ve GPx aktivitelerinin önemli derecede düştüğünü, MDA düzeyinin ise yükseldiğini gözlemişlerdir (Rios *et al.* 2011). Farklı araştırmalarda hasta hayvanlara antioksidan özelliği tespit edilmiş çeşitli etken maddeler uygulanarak oksidatif strese bağlı olarak seviyeleri düşmüş olan koruyucu enzimlerin aktivitelerinin artırılması ve yükselmiş olan MDA seviyesinin düşürülerek antioksidan/oksidan dengenin yeniden sağlanması

amaçlanmıştır. Eşrefoğlu vd (2006a) çalışmasında, SER indüklenerek oluşturulmuş AP'li hayvanların karaciğer dokusunda meydana gelen hasar üzerine oksidatif stresin rolü ve melatonin, askorbik asit ve N-asetil sistein gibi antioksidan ajanların bu hasarı iyileştirici etkileri incelenmiştir. Söz konusu ajanların pankreas ve karaciğer dokularında antioksidan enzim aktivitelerini onararak bu dokulardaki hasarı sınırlandırdığını kaydetmişlerdir. Szabolcs ve arkadaşlarının (2006), sıçanlarda L-arginin indüklenerek oluşturulmuş deneysel AP üzerine melatoninin etkilerini araştırdıkları çalışmada hepatik MDA seviyesinin AP'li sıçanlarda kontrollerle karşılaştırıldığında önemli derecede arttığını ve melatonin uygulamasından sonra bu seviyenin düştüğünü rapor etmişlerdir. Ayrıca hepatik CAT düzeyinin AP grubunda kontrole kıyasla düştüğünü ve melatoninin etkisiyle düşmüş olan CAT seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir.

KAR gıda endüstrisinde oksidasyona bağlı olarak gelişen bozulmaları önlemek için tercih edilmiş (Sanches-Silva *et al.* 2014) ve antioksidan özelliğinden dolayı da farklı araştırmalarda kullanılmıştır. Türkez ve Aydın (2013), insan kan hücrelerinde KAR'ın oksidatif özelliklerini inceledikleri çalışmalarında bu maddenin insan lenfosit hücrelerinde total antioksidan kapasiteyi arttırdığını tespit etmişlerdir. Bir diğer çalışmada Bayramoğlu vd (2014), antioksidan özelliğe sahip KAR'ın streptozotosin indüklenmiş diyabetik sıçanlarda koruyucu etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaları sonucunda KAR'ın karaciğer enzimleri üzerine kısmen koruyucu etkisinin olduğunu kaydetmişlerdir. Mevcut çalışmada öncelikle AP oluşturulmamış hayvanlara KAR (50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg dozları) uygulandığında karaciğer dokusunun antioksidan enzim seviyelerinde artışlar tespit edilmiş ve bu artışların en belirgin değeri KAR'ın yüksek dozunda gözlenmiştir. Bulgularımız literatürde kaydedilen bulgulara paralellik göstermiştir. Diğer taraftan, AP'li hayvanlara uygulandığında KAR'ın güçlü antioksidan özelliği bilhassa AP+200 mg/kg KAR grubunda tespit edilmiş ve AP grubuna kıyasla antioksidan enzim aktivitelerindeki belirgin artış dikkat çekici olmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.3, 4.4 ve 4.5).

AP'nin multipli organ bozukluklarına neden olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir

(Rau *et al.* 2006; Al-Omran *et al.* 2010; Jha *et al.* 2010). AP, pankreas ile birlikte çevre dokuları ve uzak organ sistemlerini değişik derecelerde etkileyerek önemli klinik tablolar ortaya çıkarabilmektedir. Başta akciğer ve böbrekler olmak üzere pek çok organda sekonder değişikliklerin meydana geldiği ve karaciğerin de bu durumdan etkilenen organlar arasında yer aldığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Andrzejewska *et al.* 1998; Barlas vd 2004; Eşrefoğlu vd 2006b; Sang *et al.* 2014). O'Donovan ve arkadaşları (1995), pankreatitte doku yıkımının pankreasta kalmayıp, benzer damarsal bozuklukların, bağırsak, karaciğer, akciğer ve böbrekte de oluşabileceğini kaydetmişlerdir. AP esnasında Saluja and Steer (1999), akciğerde; Alhan vd (2004), pankreasta ve akciğerde doku hasarlarının oluştuğunu rapor etmişlerdir. Eşrefoğlu vd (2006b), çalışmalarında SER ile oluşturdukları pankreatitte oksidatif strese bağlı olarak karaciğer hasarının geliştiğini gözlemişlerdir. Bir diğer çalışmada Tutcu (2007), AP grubundaki hayvanların karaciğerinde belirgin dejenerasyonlar gözlemiştir.

Mevcut araştırmada yukarıda kaydedilmiş bulguların ışığında AP grubundaki hayvanların karaciğerleri özellikle hem parafin hem de kriyostat kesitlerinde kapsamlı histolojik çalışmalarla değerlendirilmiş ve önemli patolojik bulgular tespit edilmiştir. Artan lökosit infiltrasyonu, hepatosit dejenerasyonları, konjesyon, sinüzoidal dilatasyonlar, ödem, hepatosit sitoplazmasında glikojen azlığına bağlı PAS ile açık boyanma ve bu hücrelerden bir kısmında homojen olmayan boyanmalar, vakuolizasyon, anormal lipid birikimine bağlı olarak Oil Red O ile koyu boyanmış hepatosit grupları, damarların etrafında ve intersellüler aralıklarda artmış ve karışmış retiküler lif ağı önemli bulgular arasında sayılmıştır. Yapılmış çalışmalarda da AP'li sıçanların karaciğerlerinde benzer bulgular kaydedilmiştir (Eşrefoğlu vd 2006a; Zhang *et al.* 2007; Batcıoğlu vd 2009; Ang *et al.* 2013). Pankreasın inflamasyonundan sonra bırakılan pankreas enzimleri ve mediatörlerinin hemen hemen tümünün kanla karaciğere geçebildiği rapor edilmiştir (Grewal *et al.* 1993). Bundan sonra gelişen lökosit infiltrasyonunun sitokinler ve reaktif oksijen türlerinin oluşturulduğu mekanizmalar yoluyla hücre hasarlarını başlatıp daha da artırabildiği beyan edilmiştir (Rodeberg *et al.* 1995; Brown *et al.* 1998; Johansson *et al.* 2003; Ang *et al.* 2013). Konjesyonun hemodinamik bozulmayla ilişkili mikrosirkülasyon anormallikleri ve serbest oksijen

radikallerinin aşırı derecede salgılanması sonucunda oluştuğu tespit edilmiştir (Zhang *et al.* 2007). Özellikle konjesyon ve sinüzoidal dilatasyonlardaki artışın oksidatif strese bağlı olarak belirginleştiği de kaydedilmiş bulgular arasında yer almıştır (Heineke *et al.* 1993; Rajasekaran *et al.* 2005; Arulselvan *et al.* 2007; Koçkar *et al.* 2010). Mevcut çalışmada AP aynı zamanda karaciğer glikojeninde belirgin bir azalmaya rehberlik etmiş ve benzer bulgular SER uygulamasından sonra farklı araştırmacılar tarafından da kaydedilmiştir. Hepatik glikojen içeriğindeki azalmanın periferik dokularca artan glukoz kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Johansson *et al.* 2003; Eşrefoğlu *et al.* 2008). Andrzejewska *et al.* (1998), yapmış oldukları bir çalışmada taurokolat ile oluşturulmuş AP modelinde karaciğer dokusunda glikojen depolarının tüketildiğini buna karşın lipid damlacıklarında sayı ve boyut olarak bir artış olduğunu rapor etmişlerdir. Lipid vakuelleri karaciğer yağlandığında gözlenmiş (Petrovova *et al.* 2013; Vieira *et al.* 2013) ve AP sonucunda yağlı karaciğere sıkça rastlanılmıştır (Xiao *et al.* 2012). Artan lipid peroksidasyonunun ise hücresel yapılara oksidatif hasarlar verdiği ve hücre dejenerasyonlarına yol açarak zararlı etkiler oluşturduğu belirtilmiştir (Repetto *et al.* 2012).

Yukarıdaki patolojik bulgulara ilaveten bu çalışmada AP grubunun karaciğer dokusunda retiküler lif miktarının oksidatif stresin bir sonucu olarak arttığı tespit edilmiştir. Benzer bir durum AP'li hayvanların pankreaslarında da gözlenmiş (Kuno *et al.* 2003) ve pankreatik psödokistlerin nedeni olarak kaydedilmiştir (Andrén-Sandberg *et al.* 2005). Karaciğer fibrözünün değerlendirilmesinde bilhassa Retikülin boyama metodu kullanılmış (Arantes-Rodrigues *et al.* 2011), sinüzoidlerdeki yapısal ve fonksiyonel bozuklukların matriksteki lif deposunun artmasına neden olduğu belirtilmiştir. Hepatik dokuyu destekleyen retiküler liflerin aralarındaki bağlantıların bozulması sonucunda düzensiz dejeneratif değişiklikler gösterdikleri (Corps *et al.* 2010) ve sinüzoid yüzeyi ile hepatositler arasındaki sıvı geçişinin bu yüzden yavaşladığı belirlenmiştir (Bosch 2007). Bu durum, portal hipertansiyonun bir nedeni olarak görülmüş ve sinüzoidlerin muhtemel tıkanıklık hedefleri olabilecekleri belirtilmiştir (May *et al.* 2012).

Bu çalışmada, yalnızca KAR'ın artan dozlarının uygulandığı gruplarda kontrol grubunda olduğu gibi herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamış, tedavi amacıyla 50 mg/kg KAR'ın uygulandığı AP grubunda ise olumlu etkiler zayıf bir şekilde gözlenmiştir. AP ile kıyaslandığında azalan sinüzoidal dilatasyonlar ve vakuolizasyon söz konusu olmuştur. 100 mg/kg KAR'ın uygulandığı AP grubunda AP+50 mg/kg KAR grubuna kıyasla konjesyonun da belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Üstelik AP+200 mg/kg KAR grubunda karaciğer dokusunda yukarıdaki bulgulara ilaveten inflamasyonun azaldığı ve hepatik glikojen içeriğinin belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Artan vasküler direncin bir sonucu olarak konjesyonun arttığı bildirilmiştir (Krowka 2012). Oysa KAR uygulamasıyla endotel hücrelerine kalsiyum girişi artırılarak arterlerin dilatasyonu ve vasküler direncin azalması sağlanmıştır (Earley *et al.* 2010). Bir araştırmada da sıçanlarda D-galactozamin ile teşvik edilmiş hepatotoksisiteye karşı KAR'ın genlerin ifadelerini değiştirmek suretiyle etkili olduğu ve inflamasyonu azalttığı kaydedilmiştir (Aristatile *et al.* 2013). Kanaatimizce karaciğer dokusunda da KAR'ın sinüzoidal dilatasyonları, konjesyonu ve inflamasyonu önleyici etkileri onun antioksidan rolü ile ilişkili olmalıdır. Çünkü antioksidan maddelerin diyetle ilavesi sinüzoidal dilatasyonları belirgin bir şekilde azaltmıştır (Robinson *et al.* 2013). Üstelik anti-inflamasyonu önleyen antioksidan maddelerin vasküler direnci azaltmak suretiyle hemodinamik anormallikleri önleyebildikleri tespit edilmiştir (Onok *et al.* 2005; Ghasemi *et al.* 2013; Pakdeechote *et al.* 2014). Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan vakuolleşme gibi önemli patolojik bulguların da artan antioksidan kapasiteye bağlı olarak azaltıldığı rapor edilmiştir (Aghaei *et al.* 2013; Yip *et al.* 2013). Karbonhidrat değişikliklerine hızlı metabolik adaptasyonun enerji dengesini korumak için kritik olduğu ve karaciğerin böyle bir proseste önemli bir role sahip olduğu kaydedilmiştir (Xu *et al.* 2011). Mevcut çalışmada KAR uygulamasıyla karaciğerde PAS pozitif glikojen granüllerinin arttığı ve karaciğerin dokular için gerekli enerji kaynağını depo edebilecek bir duruma gelebildiği görülmüştür. Nitekim diyabetik farelere KAR'ın uygulanması insülinin etkisini artırmış ve glikojenin karaciğerde depolanmasını teşvik etmiştir (Ezhumalai *et al.* 2014).

Düşük KAR grubunda bazı damarların etrafını saran retiküler lif ağında azalma gözlenirken, AP+100 mg/kg KAR grubunda KAR'ın etkileri 50 mg/kg dozundakine kıyasla biraz daha belirgin olmuştur. Yüksek dozdaki KAR grubunda ise bu dozun diğer iki doza oranla sıçan karaciğeri üzerinde çok daha olumlu bir etki oluşturduğu görülmüştür. Serbest radikallerin oluşumu ve antioksidanların tükenmesi karaciğerde fibröz doku artışına rehberlik etmiştir (Natarajan *et al.* 2006). KAR'ın artan peroksidatif hasarı azaltarak ve antioksidan savunmayı artırarak karaciğeri koruduğu kaydedilmiştir (Banji *et al.* 2014). Mevcut çalışmada da KAR'ın doza bağlı olarak AP sonucunda oluşan lipid peroksidasyonunu azalttığı (düşen MDA değerleri) ve güçlü bir antioksidan olarak karaciğer dokusunda fibröz doku oluşumuna engel olduğu tespit edilmiştir.

Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için ölçülen serum AST, ALT ve LDH seviyelerinin AP grubu sıçanlarda belirgin bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir ($p < 0,05$). Enzim aktivitelerindeki değişiklikler önceki literatür bulgularıyla paralellik göstermiştir (Wu *et al.* 2013; Yang *et al.* 2013). AP'li sıçanlarda oksidatif stres sonucunda oluşturulan AST'nin artan aktivitesinin hepatositlere zarar verdiği (Yıldırım *et al.* 2013), ALT'nin mitokondrial ve sitosolik lokalizasyon ve membranlardan bırakıldığı, hücre zarlarındaki hasarlardan dolayı da kana geçebildiği kaydedilmiştir (Gressner *et al.* 2007). Transaminaz enzimlerinin sızması ve LDH gibi hepatositlerin nekrozunu gösteren önemli enzimlerin kana bırakılması hepatositlerde bütünlüğün bozulduğunu gösteren önemli testler olmuştur (Kaplowitz 2001; Chou *et al.* 2013). Bu çalışmada tek başına KAR maruziyelerinden sonra karaciğer normal fonksiyona sahip olmuş üstelik AP olgusu üzerinde doza bağlı olarak belirgin bir şekilde faydalı etkiler sunmuştur. KAR hepatektomi geçirmiş sıçan karaciğerinin rejenerasyonunda (Uyanoğlu *et al.* 2008), iskemi reperfüzyonlu sıçan karaciğerinde (Canbek *et al.* 2008) ve dietilnitrozamine ile teşvik edilmiş karaciğer kanserinde de düşük AST, ALT ve LDH seviyelerinin normal düzeye ulaşmasına yardımcı olarak faydalı etkiler oluşturmuştur.

Bu çalışmada, KAR'ın AP'li sıçanların hepatik doku hasarı üzerine iyileştirici etkisini kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla da doku preparatlarında histopatolojik skorlama yapılmıştır. AP grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında hepatik hasar, hepatik

lipid ve intersellüler fibroz doku skorunun önemli derecede arttığı, hepatik glikojenin ise azaldığı gözlenmiştir. KAR'ın artan dozlarının AP'li sıçanlara uygulanmasıyla mikroskopik gözlemleri destekleyecek bulgulara ulaşılmış ve KAR histopatolojik hasarlar üzerinde belirgin bir şekilde iyileştirme yapmıştır. Patolojik skor KAR'ın yüksek dozunda istatistiksel bakımdan anlamlı değerler sunmuştur (Çizelge 4.2).

SER indüklenerek yapılan deneysel AP çalışmalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ödeme bağlı olarak bazı organların yaş/kuru ağırlıklarının önemli ölçüde arttığı farklı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Imamura *et al.* 1998; Yang *et al.* 2008; Viterbo *et al.* 2009; Chou *et al.* 2013; Wang *et al.* 2013b; Zechner *et al.* 2013). Ancak AP oluşturulmuş hayvanların karaciğer ağırlıklarına dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ödeme bağlı olarak karaciğer yaş/kuru ağırlığının değişip değişmediği araştırılmış ve AP grubu hayvanların karaciğer ağırlıklarının kontrol grubundakilere kıyasla önemli derecede arttığı görülmüştür. Diğer taraftan, KAR'ın artan dozlarının uygulandığı sıçanların organ ağırlıklarında kontrollerdekinden farklı herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Üstelik AP oluşturulmuş hayvanlara 100 mg/kg KAR verildiğinde karaciğer ağırlıkları azalırken 200 mg/kg KAR dozunda organ ağırlıklarında çok belirgin bir azalma gözlenmiş ve değerlerin kontrollere yaklaştığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Çizelge 4.1). Karaciğerin normal ağırlığına ulaşması patolojik çalışmalarla gözlendiği gibi KAR vasıtasıyla AP ile teşvik edilmiş ödemin azaltılması sonucunda diğer organlardakine benzer bir şekilde gerçekleşmiş olmalıdır. Nitekim araştırmalarda inflamasyon sonucu oluşan ödemin azaltılması için antiinflamatuvar yeni bileşiklerin keşfi hedeflenmiştir (Bano *et al.* 2013). Bu noktada, bu çalışmada da tespit edildiği gibi KAR inflamasyonu önleyen önemli bir madde olarak düşünülmüştür (Banji *et al.* 2014)

Sonuç olarak, bu çalışmada ilk defa AP'li hayvanlara tedavi maksadıyla KAR verilmiş ve maddenin doza bağlı bir şekilde oksidatif stresi düşürerek hastalıkla oluşturulan patolojik bulguları ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Üstelik artan dozlarına rağmen KAR'ın karaciğer üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye sahip olmadığı aksine dokuda antioksidan kapasiteyi artırıcı yönde etkiler oluşturduğu anlaşılmıştır. Böylece, KAR'ın

AP hastalığının tedavisinde önemli terapötik bir ilaç olarak teklif edilebileceği ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKÇA

- Anonim, 2011. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf> (erişim tarihi 08.06.2013).
- Anonim, 2013a. <http://www.britannica.com/EBchecked/media/68633/Anterior-and-posterior-views-of-the-liver> (erişim tarihi 02.06.2013).
- Anonim, 2013b. <http://okul.selyam.net/docs/index-11629.html> (erişim tarihi 02.06.2013).
- Abed, A., Minaiyan, M., Safaei, A., Taheri, D., 2013. Effect of diazepam on severity of acute pancreatitis: possible involvement of peripheral benzodiazepine receptors. *ISRN Gastroenterol*, 484128. doi: 10.1155/2013/484128.
- Adler, G., Hupp, T., Kern, H.F., 1979. Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch Path Anat Histol*, 382, 31-36.
- Aghaei, S., Nikzad, H., Taghizadeh, M., Tameh, A.A., Taherian, A., Moravveji, A., 2013. Protective effect of Pumpkin seed extract on sperm characteristics, biochemical parameters and epididymal histology in adult male rats treated with Cyclophosphamide. *Andrologia*, doi: 10.1111/and.12175.
- Aho, H.J., Nevalainen, T.J., Aho, A.J., 1983. Experimental Pancreatitis in the Rat (Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal sodium taurocholate injection). *Eur. Surg. Res*, 15, 28-36.
- Akçakanat, A., Hamaloğlu, E., Özenç, A., 1997. Deneysel akut pankreatit modelleri. *Klin Deney Cerrah Derg*, 5, 185-198.
- Akkuş, I., 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya, 1-95.
- Akpınar, A., 2009. Ratlarda Cerulein İle Oluşturulan Akut Pakreatit Modelinde Adalimumab'ı Düşük ve Yüksek Dozlarda Etkisi. *Uzmalık Tezi*, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.
- Aksoy, A., 2007. Alkolik Sıçan Karaciğeri Üzerine Karvakrolün Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Aktay, G., Deliorman, D., Ergun, E., Ergun, F., Yeşilada, E., Çevik, C., 2000. Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury, *Journal of Ethnopharmacology* 73 (1-2), 121-129.
- Akyazı, I., Eraslan, E., Gülçubuk, A., Ekiz, E.E., Çıraklı, Z.L., Haktanır, D., Bala, D.A., Özkurt, M., Matur, E., Özcan, M., 2013. Long-term aspirin pretreatment in the prevention of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol*, 19 (19), 2894-2903.
- Alarcón de la Lastra, C., Nieto, A., Martín, M.J., Cabré, F., Herrerías, J.M., Motilva, V., 2002. Gastric toxicity of racemic ketoprofen and its enantiomers in rat: oxygen radical generation and COX-expression. *Inflammation Research*, 51 (2), 51-57.
- Alhan, E., Kalyoncu, N.I., Vanizor, B., Erçin, C., 2004. Effects of melatonin on acute pancreatitis in rats. *Z Gastroenterol*, 42 (9), 967-972.
- Alhan, E., Küçükülü, U., Çalık, A., Cinel, A., 1995. Influence of thyrotropin-releasing hormone on experimental pancreatitis in rats. *Res Exp Med*, 195, 243-248.
- Al-Omran, M., Albalawi, Z.H., Tashkandi, M.F., Al-Ansary, L.A., 2010. Enteral versus

- parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 20 (1): CD002837. PMID: 20091534.
- Altan, N., Sepici-Dincel, A., Koca, C., 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif Stres. *Turk J Biochem*, 31 (2), 51-56.
- Ammann, D., Warshaw, A.L., 1985. Acute pancreatitis: Clinical aspects and medical and surgical management. *Bockus Gastroenterology*. 4th ed. 3993-3997 p, Philadelphia.
- Anastasi, A., Erspamer, V., Endean, R., 1967. Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. *Experientia*, 23 (9), 699-704.
- Andersen, V., Sonne, J., Andersen, M., 2001. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol*, 57 (6-7), 517-521.
- Andrén-Sandberg, A., Ansorge, C., Eiriksson, K., Glomsaker, T., Maleckas, A., 2005. Treatment of pancreatic pseudocysts. *Scand J Surg*, 94 (2), 165-175.
- Andrzejewska, A., Dlugosz, J.W., Jurkowska, G. 1998. The liver ultrastructure in cerulein and taurocholate acute pancreatitis in the rats. *Rocz Akad Med Bialymst*, 43, 117-136.
- Ang, A.D., Rivers-Auty, J., Hegde, A., Ishii, I., Bhatia, M., 2013. The effect of CSE gene deletion in cerulein-induced acute pancreatitis in the mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 305 (10), G712-721.
- Arantes-Rodrigues, R., Henriques, A., Pires, M.J., Colaço, B., Calado, A.M., Rema, P., Colaço, A., Fernandes, T., De la Cruz, P.L., Lopes, C., Fidalgo-Gonçalves, L., Vilela, S., Pedrosa, T., Peixoto, F., Oliveira, P.A., 2011. High doses of olive leaf extract induce liver changes in mice. *Food Chem Toxicol*, 49 (9), 1989-1997.
- Arıncı, K., 1995. Sindirim Sistemi. Güneş Kitapevi Ltd. Şti. Ankara.
- Aristatile, B., Al-Assaf, A.H., Pugalendi, K.V., 2013. Carvacrol suppresses the expression of inflammatory marker genes in D-galactosamine-hepatotoxic rats. *Asian Pac J Trop Med*, 6 (3), 205-211.
- Armstrong, C.P., Taylor, T.V., 1986. Pancreatic-duct reflux and acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg*, 204 (1), 59-64.
- Arulselvan, P., Subramanian, S.P., 2007. Beneficial effects of *Murraya koenigii* leaves on antioxidant defense system and ultra structural changes of pancreatic beta-cells in experimental diabetes in rats. *Chem Biol Interact*, 165 (2), 155-164.
- Aslan, D., 2005. Tietz. 'Klinik kimyada temel ilkeler'. 5. Baskıdan Çeviri. Palme Yayıncılık, 748-760.
- Atalay, M., Laaksonen, D.E., 2002. Diabetes, oxidative stress and physical exercise, *Journal of Sports Science and Medicine*, 1, 1-14 .
- Atayoğlu, K., 2008. N-asetilsisteinin na-taurokolik asit ile oluşturulan deneysel akut pankreatitte nötrofil fonksiyonları üzerine olan etkisi. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Avunduk, C., 2002. Manual of Gastroenterology, 3th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.
- Aydın, S., Başaran, A.A., Başaran, N., 2005. The Effects of *Thyme* volatiles on the Induction of DNA Damage by the Heterocyclic Amine IQ and Mitomycin C, *Mutation Research*, 581, 43-53.
- Babior, B.M., 2000. Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of*

- Medicine, 109 (1), 33-44.
- Balbaloğlu, H., 2006. Deneysel Akut Pankreatitte Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyon Ürünlerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Zonguldak.
- Bancroft, J.D. and Stevens, A., 1982. Theory and practice of histological techniques. Churchill livingstone, edinburgh (2nd ed.), 662.
- Banerjee, A.K., Galloway, S.W., Kingsnorth, A.N., 1994. Experimental models of acute pancreatitis: review. *Br J Surg*, 81, 1096-1103.
- Banji, O.J., Banji, D., Soumya, N., Chilipi, K.K., Kalpana, C.H., Kranthi, Kumar, C.H., Annamalai, A.R., 2014. Combination of carvacrol with methotrexate suppresses Complete Freund's Adjuvant induced synovial inflammation with reduced hepatotoxicity in rats. *Eur J Pharmacol*, 723, 91-98.
- Banks, P.A., 1998. Acute and chronic pancreatitis. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 6th ed. 1: 809-838.
- Bano, S., Javed, K., Ahmad, S., Rathish, I.G., Singh, S., Chaitanya, M., Arunasree, K.M., Alam, M.S., 2013. Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity. *Eur J Med Chem*, 65, 51-59.
- Barlas, A., Çevik, H., Arbak, S., Bangir, D., Sener, G., Yeğen, C., Yeğen, B.C., 2004. Melatonin protects against pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats: role of neutrophils. *J Pineal Res*, 37 (4), 267-275.
- Baser, K.H., 2008. Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Curr Pharm Des*, 14 (29), 3106-3119.
- Bast, A., Haenen, G.R.M.M., Cees, J.A.D., 1997. Oxidants and antioxidants: State of the art. *The American Journal of Medicine*, 91, 13.
- Başağa, H.S., 1990. Biochemical aspect of free radicals. *Biochem. Cell Biol*, 68, 989-998.
- Başaran, A., 2005. Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı, Güneş & Nobel Tıp Kitapevleri, Genişletilmiş 7. Baskı, İstanbul.
- Batcıoğlu, K., Gül, M., Uyumlu, A.B., Eşrefoğlu, M., 2009. Liver lipid peroxidation and antioxidant capacity in cerulein-induced acute pancreatitis *Braz J Med Biol Res*, 42 (9), 776-782.
- Baxter, J.N., Jenkins, S.A., 1985. Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg*, 72, 382-385.
- Bayramoğlu, G., Şentürk, H., Bayramoğlu, A., Uyanoğlu, M., Çolak, S., Özmen, A., Kolankaya, D., 2014. Carvacrol partially reverses symptoms of diabetes in STZ-induced diabetic rats. *Cytotechnology*, 66 (2), 251-257.
- Baytop, A., 1991. *Farmasötik Botanik*. İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3637, Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 58, İstanbul, 234-237.
- Bhor, V.M., Raghuram, N., Sivakami, S., 2004. Oxidative damage and altered antioxidant enzyme activities in the small intestine of streptozotocin-induced diabetic rats, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36, 89-97.
- Blasiak, J., Arabski, M., Krupa, R., Wozniak, K., Zadrozny, M., Kasznicki, J., Zurawska, M. and Drzewoski, J., 2004. DNA damage and repair in type 2

- diabetes mellitus. *Mutation Research*, 554, 297-304.
- Blumgart, L.H., Fong, Y., 2000. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Bone, R.C., 1996. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*, 24 (1), 163-172.
- Braganza, J.M., Scott, P., Bilton, D., Schofield, D., Chaloner, C., Shiel, N., 1995. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. Clues for correction. *Int J Pancreatol*, 17 (1), 69-81.
- Brown, G.C., Foxwell, N., Moncada, S., 1998. Transcellular regulation of cell respiration by nitric oxide generated by activated macrophages. *FEBS Lett*, 439, 321-324.
- Brunnicardi, F.C., Andersen, D.K., 2005. Billiar TR. Schwartz's principles of surgery, eighth edition, 1222-1296.
- Buchler, M., Friess, H., Uhl, W., Beger, H.G., 1992. Clinical relevance of experimental acute pancreatitis. *Eur Surg Res*, 24 (1), 85-88.
- Bulkley, G.B., 1983. The role of oxygen free radicals in human disease processes. *Surgery*, 94, 407-411.
- Burt, S.A., Reinders, R.D., 2003. Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157:H7. *Letters in Applied Microbiology*, 36 (3), 162-167.
- Canbek, M., Uyanoglu, M., Bayramoglu, G., Senturk, H., Erkasap, N., Koken, T., Uslu, S., Demirustu, C., Aral, E., Hüsnu Can Baser, K., 2008. Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver. *Phytomedicine*, 15 (6-7), 447-452.
- Cao, J., Liu, Q., 2013. Protective effects of sivelestat in a caerulein-induced rat acute pancreatitis model. *Inflammation*, 36 (6), 1348-1356.
- Cao, L., Si, J.Y., Liu, Y., Sun, H., Jin, W., Li, Z., Zhao, X.H., Pan, R.L., 2008. Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant properties of *Mosla chinensis* Maxim. *Food Chemistry*, doi: 10.1016/j.foodchem.2008.12.064.
- Carlos, J., Jose, C., Robert, O., Kelley, A., 1998. Lange Medical Book. Çeviri editörleri, Aytekin, Y., Solakoğlu, S., 2006. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitapları, 328-347, 420-423 s, Ankara.
- Carr, A., Frei, B., 1999. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J*, 13, 1007-1024.
- Carroll, J.K., Herrick, B., Gipson, T., Lee, S.P., 2007. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*, 75 (10), 1513-1520.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., 1997. Lippincott's illustrated review. Türkçe: Tokulligil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews serisinden biyokimya, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 300-350.
- Chen, L.H., Zhou, Z.G., Jiang, J.J., Zhou, B., Wang, L., Li, Y., Yan, H., Liu, Y., Li, Y., 2011. Expression of glycogen synthase kinase-3B in pancreatic tissue of acute edematous pancreatitis rats. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 42 (2), 194-198.
- Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M.C., Mecocci, C., 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free radical biology & medicine*, 39, 841-852.
- Choi, S.B., Bae, G.S., Park, K.C., Jo, I.J., Seo, S.H., Song, K., Lee, D.S., Oh, H., Kim,

- Y.C., Kim, J.J., Shin, Y.K., Park, J.H., Seo, M.J., Song, H.J., Park, S.J., 2014. *Opuntia humifusa* Ameliorated Cerulein-Induced Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 43 (1), 118-127.
- Chou, T.Y., Reiter, R.J., Chen, K.H., Leu, F.J., Wang, D., Yeh, D.Y., 2013. Pulmonary Function Changes in Rats with Taurocholate-Induced Pancreatitis is Attenuated by Pretreatment with Melatonin. *J Pineal Res.*, doi: 10.1111/jpi.12112. PubMed PMID: 24330221.
- Chrysikos, D.T., Sergentanis, T.N., Zagouri, F., Psaltopoulou, T., Flessas, I., Agrogiannis, G., Alexakis, N., Bramis, I., Patsouri, E.E., Patsouris, E.S., Korontzi, M., Katsarou, A., Zografos, G.C., Papalois, A.E., 2013. The effect of U-74389G on pancreas ischemia-reperfusion injury in a swine model. *J Surg Res*, (13), 2120-2123.
- Closa, D., 2013. Free radicals and acute pancreatitis: much ado about ... something. *Free Radic Res*, 47 (11), 934-940.
- Cochran, C.G., 1991. Cellular injury by oxidants. *Am J Med*, 92, 235-305.
- Comporti, M., 1985. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab. Invest*, 53, 599-622.
- Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroğlu, M., Lunec, J., 2003. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. *FASEB J.*, 17 (110), 1195-1214.
- Cordeiro, R.M., 2013. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: Distribution, mobility and permeation. *Biochim Biophys Acta*, 1838 (1), 438-444.
- Corps, C.L., Ahmed, I., McKenzie, S., Shires, M., Potts, D.J., Lodge, J.P., 2010. Functional and histological comparison of rat liver preserved in University of Wisconsin solution compared with tissue preserved in a novel solution. *Transplant Proc.*, 42 (9), 3427-3430.
- Coşkun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., Oter, S., 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res*, 51, 117-123.
- Creutzfeld, W., Lankisch, P.G., 1985. Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis. *Bockus Gastroenterology*, EJ Berk, Philadelphia, W.B. Saunders, 3971-3992.
- Cristani, M., Darrigo, M., Mandalari, G., Micieli, D., Venuti, V., Bisignano, G., Saija, A., Trombetta, D. 2007. Interaction of four monoterpenes contained in essential oils with model membranes: Implications for their antibacterial activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55 (15), 6300-6308.
- Cross, C.E., Halliwell, B., Allen, A., 1984. Antioxidant protection: a function of tracheobronchial and gastro-intestinal mucus. *Lancet*, 1328-1329.
- Cross, C.E., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W.A., Ames, B.N., Saul, R.L., McCord, J.M., Harman, D., 1987. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*, 107, 526-545.
- Çarıkçı, S., 2005. *Sideritis condensata* Boiss. & Heldr Bitkisinin Fitokimyasal Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Çelik, F., Göçmez, C., Bozkurt, M., Kaplan, I., Kamaşak, K., Akil, E., Doğan, E., Güzel, A., Uzar, E., 2013. Neuroprotective effects of carvacrol and pomegranate against methotrexate-induced toxicity in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 (22), 2988-2993.
- Çelik, S., 2012. Streptozotocin ile Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçan Karaciğer Dokusunda Vasküler Endotelial Büyüme Faktör (VEGF) Geninin İfadesi.

- Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya.
- Çelik, S., Yılmaz, Ö., 1999. Diyabetik ratlarda vitamin E'nin serum lipidleri ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi, *Tr. J. Biology*, 23, 39-46.
- Çoban, T., 2009. Farklı yöntemlerle elde edilen turuncgil uçucu Yağ komponentlerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Dobrowski, A., Gabryelewicz, A., Wereszczynska, U., Chyczewski, L., 1988. Oxygen-derived free radicals in cerulein induced Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 23 (10), 1245-1249.
- Dembinski, A., Warzecha, Z., Konturek, P.C., Konturek, S.J., 2000. Epidermal growth factor accelerates pancreatic recovery after cerulein induced pancreatitis. *Euro J Pharm*, 398(1), 159-168.
- Earley, S., Gonzales, A.L., Garcia, Z.I. 2010. A dietary agonist of transient receptor potential cation channel V3 elicits endothelium-dependent vasodilation. *Mol Pharmacol*, 77 (4), 612-620.
- Elegbede, J. A., Flores, R., Wang, R.C., 2003. Perilly alcohol and perillaldehyde induced cell cycle arrest and cell death in Broto and A549 Cells Cultured In Vitro, *Life Sciences*, 73, 2831-2840.
- Elkan, H., 2007. Deneysel Akut Pankreatit Modelinde N-Asetil Sistein ile Metilprednisolon'un Akut Pankreatit ve Akciğer Komplikasyonları Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana.
- Engin, A., Altan, N., 2000. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia*, 30 (2), 91-96.
- Engin, A., Altan, N., Işık, E., 2005. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs R D*, 6 (1), 35-40.
- Engin, A., Bozkurt, B.S., Altan, N., Memiş, L., Bukan, N., 2003. Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction. *World Journal of Surgery*, 27 (3), 253-255.
- Erbengi, T., 1994. Histoloji Atlası ve Özel Histoloji, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., İstanbul.
- Eşrefoğlu, M., 2009. Özel Histoloji. Medipres Yayıncılık, 328 s, Malatya.
- Eşrefoğlu, M., Gül, M., Ateş, B., Batcıoğlu, K., Selimoğlu, M.A., 2006a. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol*, 12 (2), 259-264.
- Eşrefoğlu, M., Gül, M., Ateş, B., Selimoğlu, M.A., 2006b. Ultrastructural clues for the protective effect of melatonin against oxidative damage in cerulein-induced pancreatitis. *J Pineal Res*, 40 (1), 92-97.
- Eşrefoğlu, M., Gül, M., Turan, F., 2008. Comparative effects of several therapeutic agents on hepatic damage induced by acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 53 (5), 1303-1310.
- Evans, M.D., Cooke, M.S., 2004. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioassays*, 26 (5), 533-42.
- Ezhumalai, M., Radhiga, T., Pugalendi, K.V., 2014. Antihyperglycemic effect of carvacrol in combination with rosiglitazone in high-fat diet-induced type 2

- diabetic C57BL/6J mice. *Mol Cell Biochem*, 385 (1-2), 23-31.
- Fakhari, S., Abdolmohammadi, K., Panahi, Y., Nikkhoo, B., Peirmohammadi, H., Rahmani, M.R., Moghadam, A.S., Jalili, A., 2013. Glycyrrhizin attenuates tissue injury and reduces neutrophil accumulation in experimental acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol*, 7 (1), 101-109.
- Fidan, S., 2011. Akut Pankreatitli Hastalarda Hemostatik Değişiklikler ve Trombinle Aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitörü (Tafi) Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.
- Fomella, L.S., Galloway, W., 1995. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surgery*, 82, 6-13.
- Freeman, B.A., Crapo, J.D., 1982. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest*, 47, 412-426.
- Frei, B., 1994. Reactive Oxygen Species and Antioxidants Vitamins: Mechanisms of Action, *The American Journal of Medicine*, 97, 5-13.
- Frey, C.F., 1986. Classification of Pancreatitis: State of the Art. *Pancreas*, 1, 62-68.
- Friess, H., Weber, A., Büchler, M., 1992. Standards in Monitoring Acute Experimental Pancreatitis. *Eur. Surg. Res*, 24 (1), 1-13.
- Fruta, K., Kakita, A., Takahashi, T., Tomiya, T., Fujiwara, K., 2000. Experimental study on liver regeneration after simultaneous partial hepatectomy and pancreatectomy, *Hepatology Research*, 17 (3), 223-236.
- Ghasemi, M., Azarnia, M., Jamali, M., Mirabolghasemi, G., Nazarian, S., Naghizadeh, M.M., Rajabi, M., Tahamtani, Y., 2014. Protective effects of Ephedra pachyclada extract on mouse models of carbon tetrachloride- induced chronic and acute liver failure. *Tissue Cell*, 46 (1), 78-85.
- Glazer, G., 1988. Contentious issues in acute pancreatitis. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management. Bailliere Tindall, 1-36 p. London.
- Godwin, D.A., Michniak, B.B., 1999. Influence of Drug Lipophilicity on Terpenes As Transdermal Penetration Enhancers, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 25, 905-915.
- Gomes-Carneiro, M.R., Felzenszwalb, I., Paumgarten, F.J.R., 1998. Mutagenicity testing of (±)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)- menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay, *Mutation Research*, 416, 129-136.
- Gorelick, F.S., 1995. Acute pancreatitis. In: Yamada T (ed). *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2064-2090.
- Gressner, O.A., Weiskirchen, R., Gressner, A.M., 2007. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clinica Chimica Acta*, 381 (2), 107-113.
- Grewal, H.P., Garland, L., Novak, K., Gaber, L., Tolley, E.A., Gaber, A.O., 1993. Risk factors for postimplantation pancreatitis and pancreatic thrombosis in pancreas transplant recipients. *Transplantation*, 56. 609-612.
- Guyton, A.C., 1981. *Pancreas. Textbook of medical physiology* 6th ed. London: W.B. Saunderscompany.
- Guyton, A.C., 1989. *Text Book of Medical Physiology*. 7th ed. Saunders Co.
- Guyton, A.C., 2001. *Textbook of Medical Physiology*, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Gültekin, F.A., Kerem, M., Tatlıcioğlu, E., Arıcioğlu, A., Ünsal, C., Bukan, N., 2007. Leptin treatment ameliorates acute lung injury in rats with cerulein-induced

- acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 13 (21), 2932-2938.
- Gürbüz, H., 2004. Karaciğerin damar sistemi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21, 31-35.
- Haas, G.S., Warshaw, A.L., Daget, W.M., Aretz, H.T., 1985. Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg*, 149, 508-515.
- Hagiwara, S., Iwaska, H., Uchida, T., Hasegawa, A., Asai, N., Noguchi, T., 2009. Danaparoid sodium prevents cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Shock*, 32 (1), 94-99.
- Halliwell, B., Auroma, O.L., 1991. DNA damage by oxygen derivated species. Its mechanism and measurment in mamalian systems. *FEBS Lett.*, 9 (281), 1-2, 9-19.
- Halliwell, B., 1991. Drug antioxidant effects. *Drugs*, 42 (2), 569-605.
- Halliwell, B., 1995. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 49 (10), 1341-1348.
- Halliwell, B., Chirico, Z., 1993. Lipid Peroxidation, its mecanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr*, 57, 715-725.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 2001. Free radicals in biyology an medicine. Third Edition, Oxford Science Publications, 22-24.
- Hartwig, W., Jimenez, R.E., Fernandez-del Castillo, C., Kelliher, A., Jones, R., Warshaw, A.L., 2001. Expression of the adhesion molecules Mac-1 and L-selectin on neutrophils in acute pancreatitis is protease- and complement-dependent. *Ann Surg*, 233 (3), 371-378.
- Hasanoğlu, E., Altan, N., Sindel, P., Ongun, C.Ö., Bali, M., Altıntaş, E., 1994. The Relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al,Cu,Zn) of dialysis patients. *General Pharmacology*, 25 (1), 107-110.
- Heineke, E.W., Johnson, M.B., Dillberger, J.E., Robinson, K.M., 1993. Antioxidant MDL 29,311 prevents diabetes in nonobese diabetic and multiple low-dose STZ-injected mice. *Diabetes*, 42 (12), 1721-1730.
- Henson, D.E., Block, G., Levine, M., 1991. Ascorbic acid: Biologic functions and relation to cancer. *J. Natl. Cancer Inst*, 83, 547.
- Howard, J.M., 1987. Panceatitis; Multiple diseases with multipl causes and varying natural histories.A progress report based on a clinical review. *Surgical diseases of the pancreas*, JM Howard, Washington, Leo& Febiger, 171-228.
- Hye Kyung, J., Kyung Eun, L., Sang Hui, C., Sun Young, Y., 2001. Helicobacter pylori infection reactive oxygen species activity, mucosal lipoperoxidation and glutathione in helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16, 1336-1340.
- Imamura, M., Mikami, Y., Takahashi, H., Yamauchi, H., 1998. Effect of a specific synthetic inhibitor of neutrophil elastase (ONO-5046) on the course of acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 5 (4), 422-428.
- Iskusnykh, I.Y., Popova, T.N., Agarkov, A.A., Pinheiro de Carvalho, M.Â., Rjevskiy, S.G., 2013. Expression of Glutathione Peroxidase and Glutathione Reductase and Level of Free Radical Processes under Toxic Hepatitis in Rats. *J Toxicol*, 2013:870628.
- İpek, E., Tüylü-Ayaz, B., Zeytinoğlu, H., 2003. Effects of carvacrol on sister chromatid exchanges in human lymphocyte cultures, *Cytotechnology*, 43, 145-148.

- Jaworek, J., Jachimczac, B., Tomaszewska, R., Konturek, P.C., Pawlik, W.W., Sendur, R., Hahn, E.G., Stachura, J., Konturek, S.J., 2000. Protective action of lipopolysaccharides in rat cerulein-induced pancreatitis: Role of nitric oxide. *Digestion*, 62 (1), 1-13.
- Jha, R.K., Ma, Q., Sha, H., Palikhe, M., 2010. Emerging role of resveratrol in the treatment of severe acute pancreatitis. *Frontiers in Bioscience*, 2, 168–175.
- Jin, C., Li, J.C., 2002. A mouse model of severe acute pancreatitis induced by caerulein plus lipopolysaccharide. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 24 (4), 393-396.
- Jo, I.J., Bae, G.S., Park, K.C., Choi, S.B., Jung, W.S., Jung, S.Y., Cho, J.H., Choi, M.O., Song, H.J., Park, S.J., 2013. *Scolopendra subspinipes mutilans* protected the cerulein-induced acute pancreatitis by inhibiting high-mobility group box protein-1. *World J Gastroenterol*, 19 (10), 1551-1562.
- Johansson, M., Carlsson, P.O., Jansson, L., 2003. Caerulein-induced pancreatitis and islet blood flow in anesthetized rats. *J Surg Res*, 113, 13-20.
- Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O., 1998. *Temel Histoloji*; 8. Baskı, Barış Kitapçılık, İstanbul.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O., 2003. *Basic Histology*. 10nd Ed. by Appletonand Lange, 332-350.
- Kadioğlu, M.B., 2005. Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Modelde Ursodeoksikolik Asit ve Glutamin'in Bakteriyel Translokasyon, Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Karaciğer Histopatolojisine Olan Etkileri. Uzmanlık Tezi, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Kaplowitz, N., 2001. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf*, 24 (7), 483-490.
- Kara, Y., 2009. Akut Pankreatit Tanısında Serum ve İdrarda Tripsinojen Aktivasyon Peptidinin Önemi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Karaöz, E., 2002. Özel Histoloji. Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları no: 29, Isparta.
- Karne, S., Gorelick, F.S., 1999. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am*, 79 (4), 699-710.
- Kehrer, J.P., Smith, C.V., 1994. Free radicals in biology: Sources, reactivities and role in the aetiology of human disease. Feri B.(Ed) *Natural antioxidants in human health and disease*. Academic Press. San Diego, 25-62.
- Kelly, E.D., Wood, LR., 1984. *Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy*. Williams-Enders 18. Baskı, 582-90, Londra.
- Kesler, O., 2008. Akut Pankreatit Tedavisinde Erken Kolesistektominin Yeri. Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Koçkar, M.C., Nazıroğlu, M., Çelik, O., Tola, H.T., Bayram, D., Koyu, A., 2010. N-acetylcysteine modulates doxorubicin-induced oxidative stress and antioxidant vitamin concentrations in liver of rats. *Cell Biochem Funct*, 28 (8), 673-677.
- Kojo, S., 2004. Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stres. *Curr med chem*, 11, 1041-1064.
- Köse, K. ve Dogan, P. 1992. Lipid peroksidasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi*, 340- 350.
- Kösedağ, A., 2005. *Sideritis Stricta* Boiss & Heldr Bitkisinin Fitokimyasal Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.

- Krinsky, N.I., 1988. Membrane Antioxidants. *Ann NY Acad Sci*, 551, 17-27.
- Krowka, M.J., 2012. Portopulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*, 33 (1), 17-25.
- Kuno, A., Yamada, T., Masuda, K., Ogawa, K., Sogawa, M., Nakamura, S., Nakazawa, T., Ohara, H, Nomura, T., Joh, T., Shirai, T., Itoh, M., 2003. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology*, 124 (4), 1010-1019.
- Kunta, J.R., Goskonda, V.R., Brotherton, H.O., Khan, M.A., Reddy, I.K., 1997. Effect of Menthol and Related Terpenes on the Percutaneous Absorption of Propranolol Across Excised Hair-Less Mouse Skin, *J. Pharm. Sci*, 86, 1369-1373.
- Lagouri, V., Blekas, G., Tsimidou, M., Kokkını, S., Boskou, D., 1993. Composition and antioxidant activity of essential oils from oregano plants grown wild in greece, *Z. Lebensm. Unters. Forsch, A* 197, 20-23.
- Lampel, M., Kern, H.F., 1977. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch Path Anat Histol*, 373 (2), 97-117.
- Landis, G.N., Tower, J., 2005. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Ech ageing dev*, 126, 365-379.
- Larson, S.D., Nealon, W.H., Evers, B.M., 2006. Management of gallstone pancreatitis. *Adv Surg*, 40, 265-284.
- Lawrence, R.A., Burk, R.F., 1976. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 71, 952-958.
- Lee, K.G. and Shibamoto, T., 2001. Inhibition Malonaldehyde Formation From Blood Plasma Oxidation by Aroma Extracts and Aroma Components Isolated From Clove and Eucalyptus, *Food Chem. Toxicol.*, 39, 1199-1204.
- Lee, S.Y., Jin, H.H., 2008. Inhibitory activity of natural antimicrobial compounds alone or in combination with nisin against *Enterobacter sakazakii* *Journal compilation. The Society for Applied Microbiology, Letters in Applied Microbiology*, 47, 315-321.
- Leeson, T., Leeson, R., Paparo, A., 1985. *Textbook of Histology, Fifth Edition. Philadelphia Company, USA*, 357-364.
- Liu, Q., Djuricin, G., Nathan, C., Gattuso, P., Weinstein, R.A., Prinz, R.A., 1997. The effect of epidermal growth factor on septic complication of acute pancreatitis. *J Surg Res*, 69, 171-177.
- Luck, H., 1965. Catalase, In: *Methods of Enzymatic Analysis*, Bergmeyer, H.U. (Ed.), Academic Press, New York, USA, 885-888.
- Luthen, R., Niederau, C., Grendell, J.H., 1995. Intrapancreatic zymogen activation and levels of ATP and glutathione during caerulein pancreatitis in rats. *Am J Physiol*, 268, 592-604.
- Manuel, A., Manso, P.D., Jose, I., San, R., 1992. Caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Dig Dis Sci*, 37 (3), 364-368.
- Marshall, J.B., 1993. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. intern. Med*, 153, 1185-1198.
- Mates, J.M., Perez-Gomez, C., Castro, I.N., 1999. Antioxidant enzymes and human disease. *Clin. Biochem*, 32, 595-603.
- Maxwell, S.R.J., 1995. Prospect for use of antioxidant therapies. *Drugs*. 49 (3), 345-61.

- McClave, S.A., Spain, D.A., Snider, H.L., 1998. Nutritional management in acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 27, 421-434.
- McIntyre, M., Bohr, D.F., Dominiczak, A.F., 1999. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension*, 34, 539-545.
- Meister, A., Anderson, M.E., 1983. Glutathione. *Annu Rev Biochem*, 52, 711-760.
- Mihara, M., Uchiyama, M., 1978. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*, 86, 271-278.
- Minutoli, L., Altavilla, D., Marini, H., Passaniti, M., Bitto, A., Seminara, P., Venuti, F.S., Famulari, C., Macrì, A., Versaci, A., Squadrito, F., 2004. Protective effects of SP600125 a new inhibitor of c-jun N-terminal kinase (JNK) and extracellular-regulated kinase (ERK1/2) in an experimental model of cerulein-induced pancreatitis. *Life Sci*, 75 (24), 2853-2866.
- Miura, K., Kikuzaki, H. ve Nakatani, N., 2002. Antioxidant Activity of Chemical Components From Sage (*Salvia officinalis*) and Thyme (*Thymus vulgaris*) Measured by the Oil Stability Index Method, *J. Agric. Food Chem*, 50, 1845-185.
- Moore, K.L., 1985. The Abdomen. In: Gardner J, editor. *Clinically Oriented Anatomy*. 2nd ed. Williams & Wilkins, 220-224.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., 1998. *Harper's Biochemistry*. Ed: Dikmen, N., Özgünen, T., Harper'ın Biyokimyası, Barış Kitabevi, 127-799 s, İstanbul.
- Nafees, S., Ahmad, S., Arjumand, W., Rashid, S., Ali, N., Sultana, S., 2013. Carvacrol ameliorates thioacetamide-induced hepatotoxicity by abrogation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in liver of Wistar rats. *Hum Exp Toxicol*, 32 (12), 1292-1304.
- Nakatani, N., 2000. Phenolic Antioxidants From Herbs and Spices, *Biofactors*, 13, 141-146.
- Nakazawa, H., Genka, C., Fujishima, M., 1996. Patological aspects of active oxygens/free radicals. *Japan J. Physiol*, 46, 15-32.
- Natarajan, S.K., Thomas, S., Ramamoorthy, P., Basivireddy, J., Pulimood, A.B., Ramachandran, A., Balasubramanian, K.A., 2006. Oxidative stress in the development of liver cirrhosis: a comparison of two different experimental models. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21 (6), 947-957.
- National Research Council (NRC), 1999. International Committee of the Institute for Laboratory Animal Research. *Microbial Status and Genetic Evaluation of Mice and Rats*. Proceedings of the 1999 US/Japan Conference. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.p.166. ISBN-10: 0-309-07195-X
- Niederau, C., Luthen, R., Niederau, M.C., Grendell, J.H., Ferrell, L.D., 1992. Acute experimental hemorrhagic-necrotizing pancreatitis induced by feeding acholine-deficient, ethionine-supplemented diet. *Eur Surg Res*, 24(1), 40-54.
- Niki, E., 1987. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem. Phys. Lip*, 44, 227-253.
- Njie-Mbye, Y.F., Kulkarni-Chitnis, M., Opere, C.A., Barrett, A., Ohia, S.E., 2013. Lipid peroxidation: pathophysiological and pharmacological implications in the eye. *Front Physiol*, 4, 366.
- Norman, J., 1998. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg*, 175 (1), 76-83.

- O'Donovan, D.A., Kelly, C.J., Abhid, H., 1995. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg*, 82, 1122-1125.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 95, 351-358.
- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, ET., 2002. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, 519-778, Ankara.
- Onek, T., Erkan, N., Zeytunlu, M., Sağol, O., Coker, C., Coker, A., 2005. Effects of selected antibiotics on pancreatitis induced liver and pulmonary injury, 11 (1), 3-10.
- Osman, M.O., Jensen, S.L., 1999. Acute pancreatitis: The pathophysiological role of cytokines and integrins. *Dig Surg*, 16, 347-362.
- Özdem, S.S., Sadan, G., 1994. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Ü. Tıp Fak. Derg*, 11, 63-71.
- Özenirler, S., Tuncer, C., Ongun, C.Ö., Altan, N., Kandilci, U., 1994. Activity of Superoxide dismutase in erythrocyte of nonalcoholic chronic liver diseases. *General Pharmacology*, 25 (7), 1349-1351.
- Özkan, S., 2008. Deneysel Akut Pankretit Modelinde Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ve Hesperidin'in Koruyucu Etkisi ve L-arginin'e Üstünlüğü. Uzmanlık tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Pakdechote, P., Bunbupha, S., Kukongviriyapan, U., Prachaney, P., Khrisanapant, W., Kukongviriyapan, V., 2014. Asiatic acid alleviates hemodynamic and metabolic alterations via restoring eNOS/iNOS expression, oxidative stress, and inflammation in diet-induced metabolic syndrome rats. *Nutrients*, 6 (1), 355-3570.
- Paker, Ş., 1993. Histoloji. Uludağ Univ. Basımevi, 374-377, Bursa.
- Park, B.K., Chung, J.B., Lee, J.H., Suh, J.H., Park, S.W., Song, S.Y., Kim, H., Kim, K.H., Kang, J.K., 2003. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World JGastroenterol*, 9 (10), 2266-2269.
- Petrovova, E., Purzyc, H., Mazensky, D., Luptakova, L., Torma, N., Sopoliga, I., Sedmera, D., 2013. Morphometric alterations, steatosis, fibrosis and active caspase-3 detection in carbamate bendiocarb treated rabbit liver. *Environ Toxicol*, doi: 10.1002/tox.21887. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23836410.
- Prinzen, L., Keulemans, J.C., Bekers, O., 2013. The diagnostic benefits of lipase values in acute pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneesk*, 157 (0), A6432.
- Qi, W., Tan, D.X., Reiter, R.J., Kim, S.J., Manchester, L.C., Cabrera, J., Sainz, R.M., Mayo, J.C., 1999. Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci*, 44 (11), 2257-2262.
- Rajasekaran, N.S., Sathyanarayanan, S., Devaraj, N.S., Devaraj, H., 2005. Chronic depletion of glutathione (GSH) and minimal modification of LDL in vivo: its prevention by glutathione mono ester (GME) therapy. *Biochim Biophys Acta*, 1741 (1-2), 103-112.
- Ranson, H.J.L., 1997. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. *Maingot's Abdominal Operations*. 10th ed. Appleton& Lande;. p. 1899-1905.
- Ranson, J.H., Rifkind, K.M., Roses, D.F., Fink, S.D., Eng, K., Spencer, F.C., 1974. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 139 (1), 69-81.

- Rattner, D.W., Legermate, D.A., Lee, M.J., Mueller, P.R., Warshaw, A.L., 1992. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg*, 163 (1), 105-110.
- Rau, B., Poch, B., Gansauge, F., Bauer, A., Nussler, A.K., Nevalainen, T., Schoenberg, M.H., Beger, H.G., 2000. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg*, 231 (3), 352-360.
- Rau, B.M., A. Bothe, M. Kron, and H.G. Beger. 2006. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4 (8), 1053–1061.
- Reber, H.A., 1994. Pancreas. Principles of surgery, S Schwartz 1994, New York, Mc Graw Hill, 1401-1432.
- Reber, H.A., Roberts, C., Way, L.W., 1979. The pancreatic mucosal duct barrier. *Am J Surg*, 137, 128-134.
- Reilly, P.M., Schiller, H.J., Bulkley, G.B., 1991. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg*, 161, 488-503.
- Repetto, M., Semprine, J., Boveris, A., 2012. In: Lipid Peroxidation. Catala A, editor. Intech, Lipid Peroxidation: Chemical mechanism, biological implications and analytical determinations, 1-28.
- Rios, E.C., Moretti, A.S., Velasco, I.T., Souza, H.P., Abatepaulo, F., Soriano, F., 2011. Hypertonic saline and reduced peroxynitrite formation in experimental pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)*, 66 (3), 469-476.
- Robinson, S.M., Mann, J., Vasilaki, A., Mathers, J., Burt, A.D., Oakley, F., White, S.A., Mann, D.A., 2013. Pathogenesis of folfox induced sinusoidal obstruction syndrome in a murine chemotherapy model. *J Hepatol*, 59 (2), 318-326.
- Rodeberg, D.A., Chaet, M.S., Bass, R.C., Arkovitz, M.S., Garcia, V.F., 1995. Nitric oxide: an overview. *Am J Surg*, 170, 292-303.
- Roscher, R., Beger, H.G., 1987. Bacterial infection of pancreatic necrosis. In: Beger, H.G., Buchler, M., eds. *Acute pancreatitis*, New York:Springer-Verlag, 314-320.
- Ross, M.H., Kaye, G.I., Pawlina, W., 2003. *Histology: A text and atlas*. 4th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 533-551.
- Roth, E., Manhart, N., Wessner, B., 2004. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 7, 161-168.
- Rumevleklioglu, Y., Cep Telefonunun Karaciğer Gelişimi Üzerine Teratojenik Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.
- Sacchi, T.B., Bani, D., 1985. New views on the identifications of the various cell types in the pancreatic islets of rat. *Acta Anat*, 122, 1-17.
- Sağdıç, O., Özcan, M. 2003. Antimicrobial activity of Turkish spice hydrosols. *Food Control* 14, 141-143.
- Saluja, A.K., Steer, M.L., 1999. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and inflammatory mediators. *Digestion*, 60(1), 27-33.
- Sanches-Silva, A., Costa, D., Albuquerque, T.G., Buonocore, G., Ramos, F., Castilho, M.C., Machado, A.V., Costa, H.S., 2014. Trends in the use of natural antioxidants in active food packaging: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, PubMed PMID: 24405324.

- Sanfey, H., Bulkley, G.B., Cameron, J.L., 1984. The role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of acute pankreatitis. *Ann Surg*, 200, 405-443.
- Sang, G., Du, J.M., Chen, Y.Y., Chen, Y.B., Chen, J.X., Chen, Y.C., 2014. Plasma copeptin levels are associated with prognosis of severe acute pancreatitis. *Peptides*, 4-8.
- Sanz, N., Fernandez, C.D., Simon, L.F., Alvez, A., Cascalez, M., 1998. Necrogenic and regenerative responses of liver of newly weaned rats against a subnetal dose of thioacetamid, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1384 (1), 66-78.
- Sarles, H., 1985. Revised classification of pancreatitis-marseilles. *Dig Dis Sci*, 30, 573-574.
- Sarles, H., Adler, G., Dani, R., Frey, C., Gullo, L., Harada, H., Martin, E., Norohna, M., Scuro, L.A., 1989. Classifications of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. *Digestion*, 43, 234-236.
- Schoenberg, M.H., Birk, D., Beger, H.G., 1995. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr*, 62, 1306-1314.
- Schoenberg, M.H., Buchler, M., Gaspar, M., Stinner, A., Younes, M., Melzner, I., 1990. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut*, 31 (10), 1138-1143.
- Schoenberg, M.H., Büchler, M., Beger, H.G., 1994. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol*, 41, 313-319.
- Schulz, H.U., Niederau, C., 1994. Oxidative stress-induced changes in pancreatic acinar cells: insights from in vitro studies. *Hepato-Gastroenterol*, 41, 309-312.
- Schwartz, S.I., 1999. *Pancreas*. Reber H A. *Principles of Surgery*. MvGraw-Hill Co 7th ed. 1467-1499.
- Scott, F.G., Colleen E.J., Michel M.M., 2007. In: Charles J.Yeo, ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 6th ed. 1296-1309.
- Senninger, N., 1992. Bile-Induced Pancreatitis. *Eur Surg Res*, 24 (1), 68-73.
- Seshiah, P.N., Weber, D.S., Rocic, P., Valppu, L., Taniyama, Y., Griendling, K.K., 2002. Angiotensin II Stimulation of NADPH Oxidase Activity: Upstream Mediators. *Circulation Research*, 91, 406-413.
- Seven, A., Candan, G., 1996. Antioksidan Savunma Sistemleri. *Cerrahpasa J Med*, 27, 41-50.
- Sevinç, M.M., 2006. Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen - 2 kalitatif ölçümünün değeri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Birinci Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul*.
- Skandalakis, J.K.E., Gray, S.W., et al. 1987. Surgical anatomy of the pancreas, in Howard, J.M., Jordan, G.L., Reber, H.A., (eds): *Surgical diseases of the pancreas*. Philadelphia, Lea & Febiger, 11-36.
- Slater, T.F., 1984. Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochemistry*, 222, 1-5.
- Sliwinska, A., Blasiak, J., Drzewoski, J., 2006. Effect of gliclazide on DNA damage in human peripheral blood lymphocytes and insulinoma mouse cells, *Chemico-Biological Interactions*, 162, 259-267.
- Smotkin, J., Tenner, S., 2002. Labortaoary diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 34(4), 459-462.
- Snell, R., 1992. *The Gastrointestinal Tract*. In: Snell R, editor. *Clinical Anatomy*. 4th ed. Little: Brown, 254-255.
- Solomakos, N., Govaris, A., Koidis, P., Botsoglou, N., 2008. The antimicrobial effect of thyme essential oil, nisin and their combination against *Escherichia coli*

- O157:H7 in minced beef during refrigerated storage. *Meat Science*, 80, 159-166.
- Solomon, E.P., 1997. İnsan anatomisi ve fizyolojisine giriş. Birol Kitabevi, İstanbul.
- Sözmen, E.Y., 2002. Yaşlanma biyokimyası. Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y., (Eds) İnsan Biyokimyası, Palme yayıncılık, Ankara, 665-674.
- Stahl, W., Sies, H., 2002. Introduction: Reactive oxygen species. *Research Monographs*, 1-2.
- Steenken, S., Sundquist, A.R., Jovanovic, S.V., Crockett, R., Sies, H., 1992. Antioxidant activity of the pyridoindole stobadine: pulse radiolytic characterization of one-electron oxidized stobadine and quenching of singlet molecular oxygen. *Chem. Res. Toxicol*, 5, 355-360.
- Steer, M.L., 1987. Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med*, 316, 144-150.
- Steer, M.L., 1989. Classification and pathogenesis of pancreatitis. *The surgical clinics of North America*, HA Reber, Philadelphia, Saunders Company, 467-480.
- Steer, M.L., Rutledge, P.L., Powers, R.E., Saluja, M., Saluja, A.K., 1991. The role of oxygen-derived free radicals in two models of experimental acute pancreatitis: Effects of catalase, superoxide dismutase, dimetil sulfoxide and allopurinol. *Klin Wochenschr*, 69, 1012-1017.
- Stocker, R., 2004. Antioxidant Activities of Bile Pigments. *Antioxidants & redox signaling*, 6, 5.
- Strowski, M.Z., Sparmann, G., Weber, H., Fiedler, F., 1997. Cerulein pancreatitis increase mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. *AJP Gastrointestinal and liver physiology*, 273, 937-945.
- Su, K.H., Cuthbertson, C., Christophi, C., 2006. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB Oxford*, 8 (4), 264-286.
- Sun, Y., Oberley, L.W., Y, Li., 1988. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34 (3), 497-500.
- Szabolcs, A., Reiter, R.J., Letoha, T., Hegyi, P., Papai, G., VArgininea, I., Jarmay, K., Kaszaki, J., Sarı, R., Rakonczay, Z., Lonovics, J., Takacs, T., 2006. Effect of melatonin on the severity of LArgininee-induced experimental acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol*, 12 (2), 251-258.
- Taysı, S., Gül, M., Sarı, R.A., Akçay, F., Bakan, N., 2002a. Oxidant/antioxidant status in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med*, 40, 684-688.
- Taysı, S., Polat, F., Gül, M., Sarı, RA., Bakan, E., 2002b. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 21 (5), 200-204.
- Taysı, S., Polat, F., Gül, M., Sarı, R.A., Bakan, E., 2002. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 21 (5), 200-204.
- Tekeli, H., 2012. Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Karaciğer Hasarında Glutasyon (GSH) ve Glutasyon S-Transferaz (GST) Aktivitesi Üzerine N-Asetil Sisteinin Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın.
- Tekin, S., 2006. Akut Pankreatit Tedavisinde İnfliximab Kullanımı. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul.

- Telek, G., Ducroc, R., Scoazec, J., Pasquier, C., Feldman, G., Rose, C., 2001. Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stress in acute pancreatitis. *J Surg Res*, 96 (1), 56-67.
- Thannickal, V.J., Fanburg, B.L., 2000. Reactive Oxygen Species in Cell Signaling. *American Journal of Physiology. Lung Cell Molecular Physiology*, 279, 1005-1028.
- Thomas, M.J., 1995. The role of free radicals and antioxidants. *Crit rev food sci nutr*, 35 (1-2), 21-39.
- Tian, R., Wang, R.L., Xie, H., Jin, W., Yu, K.L., 2013. Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 19 (45), 8282-8291.
- Tutcu, S., 2007. Deneysel Akut Pankreatit Modelinde Hepatik Perfüzyon Değişiklikleri. *Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa.*
- Türkez, H., Aydın, E., 2013. Investigation of cytotoxic, genotoxic and oxidative properties of carvacrol in human blood cells. *Toxicol Ind Health*, PubMed PMID: 24215060.
- Ultee, A., Kets, E.P.W., Smid E.J., 1999. Mechanisms of Action of Carvacrol on the Food-Borne Pathogen *Bacillus cereus* Applied and Environmental Microbiology, 0099-2240/99/\$04.0010. p. 4606-4610.
- Uyanoğlu, M., Canbek, M., Aral, E., Hüsnü Can Baser, K., 2008. Effects of carvacrol upon the liver of rats undergoing partial hepatectomy. *Phytomedicine*, 15 (3), 226-229.
- Ünal, H., 1991. Akut Pankreatit. Minkari, T., Ünal, G., Kafadar, Y., editor. *Pankreas Cerrahisi*. Logos, İstanbul, 119-137.
- Vaddi, H.K., Ho, P.C., Chan, Y.W., Chan, S.Y., 2002. Terpenes in Ethanol: Haloperidol Permeation and Partition Through Human Skin and Stratum Corneum Changes, *Journal of Controlled Release*, 81, 121-133.
- Vieira, A.C., Rubiolo, J.A., López-Alonso, H., Cifuentes, J.M., Alfonso, A., Bermúdez, R., Otero, P., Vieytes, M.R., Vega, F.V., Botana, L.M., 2013. Oral toxicity of okadaic acid in mice: study of lethality, organ damage, distribution and effects on detoxifying gene expression. *Toxins (Basel)*. 5 (11), 2093-2108.
- Viterbo, D., Callender, G.E., DiMaio, T., Mueller, C.M., Smith-Norowitz, T., Zenilman, M.E., Bluth, M.H., 2009. Administration of anti-Reg I and anti-PAPII antibodies worsens pancreatitis. *JOP*, 10 (1), 15-23.
- Waldner, H., 1992. Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis. *Eur Surg Res*, 24 (1), 62-67.
- Wallach, J., 2000. *Interpretation of Diagnostic Tests: 7th edition*, Lippincott Williams Wilkins, 8, 199-235.
- Wang, Y., Guo, W., Li, Y., Pan, X., Lv, W., Cui, L., Li, C., Wang, Y., Yan, S., Zhang, J., Liu, B., 2013a. Hypothermia Induced by Adenosine 5'-Monophosphate Attenuates Injury in an L-Arginine-induced Acute Pancreatitis Rat Model. *J Gastroenterol Hepatol*, doi: 10.1111/jgh.12448.
- Wang, Y.Z., Zhang, Y.C., Cheng, J.S., Ni, Q., Li, P.J., Wang, S.W., Han, W., Zhang, Y.L., 2013b. BML-111, a lipoxin receptor agonist, ameliorates 'two-hit'-induced acute pancreatitis-associated lung injury in mice by the upregulation of heme oxygenase-1. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*,

(doi:10.3109/21691401.2013.794355).

- Watanabe, O., Baccino, M., Steer, M.L., Meldorasi, J., 1984. Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic aciner cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis. *Am J Physiol*, 246, 457-467.
- Weber, H., Merkord, J., Jonas, L., Wagner, A., Schroder, H., Kading, U., Werner, A., Dummler, W., 1995. Oxygen radical generation and acute pancreatitis: effects of dibutyltin dichloride/ethanol and ethanol on rat pancreas. *Pancreas*, 11, 382-388.
- Weber, H., Roesner, J.P., Nebe, B., Rychly, J., Werner, A., Schroder, H., Jonas, L., Leitzmann, P., Schneider, K.P., Dummler, W., 1998. Increased cytosolic Ca²⁺ amplifies oxygen radical-induced alterations of the ultrastructure and the energy metabolism of isolated rat pancreatic acinar cells. *Digestion*, 59, 175-185.
- Willemer, S., Ellsasser, H.P., Adler, G., 1992. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res*, 24, 29-39.
- Woods, J.R., Canavaugh, J.L., Narkus, E.P., Plessinger, M.A., Miller, R.K., 2002. The Effect of Labor on Maternal and Fetal Vitamins C and E. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 185, 5-10.
- Wu, L., Li, H., Zheng, S.Z., Liu, X., Cai, H., Cai, B.C., 2013. Da-Huang-Fu-Zi-Tang attenuates liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *J Ethnopharmacol*, 150 (3), 960-966.
- Xiao, B., Zhang, X.M., Jiang, Z.Q., Tang, W., Huang, X.H., Yang, L., Feng, Z.S., 2012. Fatty liver in acute pancreatitis: characteristics in magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 36 (4), 400-405.
- Xu, K., Morgan, K.T., Todd Gehris, A., Elston, T.C., Gomez, S.M., 2011. A whole-body model for glycogen regulation reveals a critical role for substrate cycling in maintaining blood glucose homeostasis. *PLoS Comput Biol*, 7 (12), e1002272.
- Xu, P., Wang, J., Yang, Z.W., Lou, X.L., Chen, C., 2013. Regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis. *PLoS One*, 8 (11), e81767.
- Xue, J., Habtezion, A., 2014. Carbon monoxide-based therapy ameliorates acute pancreatitis via TLR4 inhibition. *J Clin Invest*, 124 (1), 437-447.
- Yamauchi, J., Sunamura, M., Shibuya, K., Takeda, K., 1999. A novel diamino-pyridine derivate prevents excessive leukocyte infiltration in aggravation of acute necrotising pancreatitis. *Digestion*, 60 (1), 40-47.
- Yang, L.J., Wan, R., Shen, J.Q., Shen, J., Wang, X.P., 2013. Effect of L-cysteine on remote organ injury in rats with severe acute pancreatitis induced by bile-pancreatic duct obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 12 (4), 428-435.
- Yang, Z.Y., Ling, Y., Yin, T., Tao, J., Xiong, J.X., Wu, H.S., Wang, C.Y., 2008. Delayed ethyl pyruvate therapy attenuates experimental severe acute pancreatitis via reduced serum high mobility group box 1 levels in rats. *World J Gastroenterol*, 14 (28), 4546-4550.
- Yardımcı Akaydın, S., Sepici, A., Özkan, Y., Şimşek, B., Sepici, V., 2006. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35 (1), 61-64.
- Yardımcı Akaydın, S., Sepici, A., Özkan, Y., Torun, M., Şimşek, B., Sepici, V., 2004. Oxidation of uric acid in rheumatoid arthritis: Is allantoin a marker of oxidative stress? *Free Radical Research*, 38 (6), 623-628.
- Yavuz, N., Ergüney, S., 1998. Akut Pankreatitte serum elastaz 1'in tanısal ve prognostik

- değeri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 263-264.
- Yeo, C.J., Cameron, J.L., 1997. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. *Textbook of Surgery*. 15th ed. W.B. Saunders Company, 1156-1165; 1152-1186.
- Yıldırım, A.O., İnce, M., Eyi, Y.E., Tuncer, S.K., Kaldırım, U., Eroğlu, M., Öztaş, E., Çaycı, T., Kılıç, A., İnal, V., Yamanel, L., Yaşar, M., 2013. The effects of glycyrrhizin on experimental acute pancreatitis in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 (22), 2981-2987.
- Yip, P.K., Pizzasegola, C., Gladman, S., Biggio, M.L., Marino, M., Jayasinghe, M., Ullah, F., Dyall, S.C., Malaspina, A., Bendotti, C., Michael-Titus, A., 2013. The omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid accelerates disease progression in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*, 8 (4), e61626.
- Yoshino, T., Yamaguchi, I., 1997. Possible involvement of 5-HT₂ receptor activation in aggravation of diet induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 83, 1495-1502.
- Young, I.S., Woodside, J.V., 2001. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 54, 176-186.
- Zechner, D., Sempert, K., Genz, B., Timm, F., Bürtin, F., Kroemer, T., Butschkau, A., Kuhla, A., Vollmar, B., 2013. Impact of hyperglycemia and acute pancreatitis on the receptor for advanced glycation endproducts. *Int J Clin Exp Pathol*, 6 (10), 2021-2029.
- Zhang, D.Q., Feng, H., Chen, W.C., 2013. Effects of hydrogen-rich saline on taurocholate-induced acute pancreatitis in rat. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013;2013:731932. doi: 10.1155/2013/731932.
- Zhang, X.P., Tian, H., 2007. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute encephalopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 6, 134-140.
- Kayalı, H., 1992. *Özel Histoloji*; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 140-151.
- Clara, M., Maskar, Ü., 1970. *Histoloji 2*. Sermet Matbaası 353-8, İstanbul.
- Kalaycı, Ş., 1986. *Histoloji*. Uludağ Üniversitesi Basımevi, 374-377, Bursa.
- Bradley, E.L., 1993. 3rd A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, 1992. *Arch Surg*, 128, 586-590.
- Anonim, 2012. <http://puradini.wordpress.com/2010/06/15/insulin-mekanisme-sekresi/> (erişim tarihi 26.09.2012).
- Tekelioğlu, M., 2002. *Özel Histoloji*; Antıp A.S. Yayınları, 3, 53-54.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Bingöl'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Bingöl'de tamamladı. 2002 yılında yerleştiği Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümü'nden Tezsiz Yüksek Lisans derecesi alarak mezun oldu. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Doktora eğitimine başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.