

**T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**AKUT PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA β -
GLUKAN'IN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Merve SÖNMEZ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERZİNCAN
2017**

Her Hakkı Saklıdır

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir Şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.



Adı-Soyadı: Merve SÖNMEZ

“Akut Pankreatit Oluşturulan Sıçanlarda β -Glukan’ın Karaciğer Üzerine Etkileri” adlı yüksek lisans tezi, Erzincan Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Merve SÖNMEZ

Tezi Hazırlayan



Prof. Dr. Salih DOĞAN

Danışman



Prof. Dr. Salih DOĞAN

Biyoloji ABD Başkanı

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Salih DOĞAN ve Doç. Dr. Suat ÇOLAK'ın danışmanlığında Merve SÖNMEZ tarafından hazırlanan bu çalışma 27/04/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Salih DOĞAN



Üye : Doç. Dr. Suat ÇOLAK



Üye : Doç. Dr. Murat ÇANKAYA



Üye : Yrd. Doç. Dr. Osman Nuri KELEŞ



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

27/04/2017



Prof. Dr. Paşa YALÇIN

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AKUT PANKREATİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA β -GLUKAN'IN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

Merve SÖNMEZ

Erzincan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışmanlar

Prof. Dr. Salih DOĞAN

Doç. Dr. Suat ÇOLAK

Şiddetli akut pankreatit (AP) genellikle yüksek oranda çoklu organ yetmezliği sendromuna neden olmaktadır. AP ile ilgili henüz etkili bir tedavi yönteminde bulunmamaktadır. Bu çalışmada β -glukanların akut pankreatit ile teşvik edilmiş karaciğer hasarına karşı faydalı etkilerinin olup olmadığını belirlemeyi amaçlandı. Bu maksatla, 42 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan (250-300 g) rastgele altı gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibi belirlendi: (I) Kontrol grubu (%0,9'luk serum fizyolojik intraperitoneal (İP) uygulandı); (II) AP grubu (50 μ g/kg serulein (SER) 1 saat arayla dört İP enjeksiyonla uygulandı); (III ve IV) β -glukan (BG) grupları (50 ve 100 mg/kg BG, İP enjeksiyonla uygulandı); (V ve VI) AP +BG grupları (SER enjeksiyonundan 2 saat sonra BG dozları uygulandı). İlk olarak hayvanların karaciğerlerinin ağırlığı tespit edildi. Sonraki aşamada, 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 ile süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri değerlendirildi. Tek başına uygulanan BG, gruplarda herhangi bir olumsuz etkiye sebep olmadı. Tek başına serulein uygulaması, kontrol grubuna göre daha yüksek amilaz ve lipaz düzeylerine sebep olduğu gözlemlendi. Düşük doz BG, AP grubuna kıyasla bu enzim düzeylerini düşürmeyi başardı. MDA düzeyleri AP grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. BG uygulamasıyla (50 mg/kg) artmış oksidatif stres (MDA) normal değerlere dönebildi; ayrıca karaciğer ağırlık artışı ile AST, ALT ve LDH plazma aktivitelerinin de normale yaklaştığı gözlemlendi. Buna ek olarak, SOD ve CAT değerleri düşük doz BG uygulamasıyla kontrol seviyelerine yaklaştığı gözlemlendi. Sonuç olarak, araştırma bulguları düşük dozda BG uygulamasının AP'ye bağlı karaciğer hasarlarını modüle ettiğini ortaya koydu.

2017, 75 sayfa

Anahtar kelimeler: Deneysel Akut Pankreatit, Karaciğer Hasarı, β -Glukan, Oksidatif Stres, Antioksidan

ABSTRACT

Master Thesis

THE EFFECTS ON THE LIVER OF β -GLUCAN IN ACUTE PANCREATITIS-INDUCED RATS

Merve SÖNMEZ

Erzincan University
Institute of Science
Department of Biology

Supervisors

Prof. Dr. Salih DOĞAN

Assoc. Prof. Dr. Suat ÇOLAK

Severe acute pancreatitis (SAP) commonly causes in multiple-organ dysfunction syndrome with high mortality. There is no effective therapy for SAP. For this purpose, our study aimed to determine if the β -glucans has a positive effect against liver injury- induced by AP or not. With this aim, 42 Sprague-Dawley rats weighing between 250 and 300 g were randomly divided into six groups. The groups are specified as follows: (I) Control group (%0.9 of saline solution was administered intraperitoneally (IP)); (II) AP (50 μ g/kg of caerulein at 1-h intervals was given by four IP injection); (III and IV) β -glucan (BG) groups (50 and 100 mg/kg BG were administered by one IP injection); (V and VI) AP +BG groups (BG doses were given after 2 h of caerulein injection). Firstly, liver weights of animals were measured. Next, the serum amylase and lipase levels were determined 12 h later. The liver injury was detected by alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) levels. Oxidative stress was measured by determining malondialdehyde (MDA) levels as an indicator of lipid peroxidation. In addition, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzymes activities were assayed in liver tissue. The groups receiving increasing doses of BG do not cause any detrimental effect. Alone administration of caerulein resulted in higher amylase and lipase levels than control group. Low-dose of BG reduced this enzyme levels when compared to AP. MDA levels were significantly higher in AP group. With BG administration (50 mg/kg), increased oxidative stress (MDA) were normalized and observed raisinh of liver weight gain and also the plasma activities of AST, ALT and LDH. In addition to, the SOD and CAT activities were returned to control levels by low dose BG administration. Consequently, the results of our work revealed that low dose of BG treatment modulated the liver damages caused by AP.

2017, 75 pages**Keywords:** Experimental Acute Pancreatitis, Liver Damage, β -Glucan, Oxidative stress, Antioxidant

TEŞEKKÜR

Çalışmalarında kıymetli yardımlarını esirgemeyentez danışmanım Sayın Prof. Dr. Salih DOĞAN'a ve lisans eğitimimin ilk günü itibariyle doğaya bilime bakış açımı değiştiren ve yönelmemi sağlayan, çalışma disiplini ve başarılarıyla her zaman örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Suat ÇOLAK'a en içten şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında yaptığı çalışmalarından ve önerilerinden yararlandığım Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU'na ve çalışma ekibine teşekkür ederim.

Bilgi birikimlerinden, deneyimlerinden ve tavsiyelerinden yararlandığım Erzincan Üniversitesi Biyoloji Bölümü Anabilim Dalı'nın birbirinden değerli öğretim elemanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımında, her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım abim Öğr. Gör. Adem Ruhan SÖNMEZ'e, desteklerini her zaman hissettiğim, mutlulukları en büyük başarımlarım olan sevgili aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Merve SÖNMEZ

Nisan, 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Pankreas.....	1
1.2. Pankreas Fizyolojisi	1
1.2.1. Akut pankreatit	4
1.2.2. Akut pankreatit etiyolojisi	5
1.2.3. Akut pankreatit patogenezi	8
1.2.4. Deneysel akut pankreatit modelleri	9
1.3. Deneysel Hayvanlarda Akut Pankreatit Oluşturulması.....	10
1.4. Serulein.....	12
1.4.1. Serulein'in yapısı	12
1.5. Serbest Radikaller.....	13
1.5.1. Serbest radikallerin etkileri.....	16
1.5.2. Serbest radikallerin membran lipidleri üzerine etkileri (lipid peroksidasyonu).....	16
1.5.3. Proteinler üzerine etkileri.....	18
1.5.4. Nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri	19
1.5.5. Karbonhidratlar üzerine etkileri.....	19

1.6. Antioksidan Savunma Sistemi.....	19
1.6.1. Enzimatik antioksidanlar	20
1.6.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	23
1.7. Oksidatif Stres	24
1.8. Akut Pankreatit ve Oksidatif Stres	25
1.9. Karaciğer	26
1.9.1. Karaciğer anatomisi	26
1.9.2. Karaciğer hücreleri	28
1.9.3. Karaciğer fizyolojisi	30
1.10. β -Glukan.....	31
1.10.1. β -glukanın yapısı ve kaynakları.....	31
1.10.2. β -glukanın fonksiyonları.....	32
1.10.3. β -glukanın antioksidan özelliği.....	33
1.10.4. β -glukanın yan etkileri.....	33
2. KAYNAK ÖZETLERİ	35
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	40
3.1. Materyal.....	40
3.1.1. Araştırmanın yapıldığı yer	40
3.1.2. Deneklerin seçimi	40
3.1.3. Kullanılan aletler ve cihazlar	41
3.2. Yöntem	41
3.2.1. Deney gruplarının belirlenmesi	41
3.2.2. Sıçanlarda deneysel pankreatit modelinin oluşturulması.....	42
3.2.3. β -glukan	42
3.2.4. Karaciğer yaş/kuru ağırlık oran tespiti.....	42
3.2.5. Serum amilaz ve lipaz düzeylerinin ölçümü.....	42

3.2.6. AST, ALT ve LDH düzeylerinin ölçümü	43
3.2.7. Antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyinin belirlenmesi.....	43
3.2.7.1. Doku homojenatlarının hazırlanması.....	43
3.2.7.2. Malondialdehit (MDA) düzeyinin belirlenmesi	43
3.2.7.3. Süperoksid dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi	44
3.2.7.4. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi	44
3.2.8. Verilerin analizi	45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	46
4.1. Karaciğer Yaş/Kuru Ağırlık Oranı	46
4.2. Serum Amilaz ve Lipaz Değerleri	46
4.3. Serum ALT, AST ve LDH Değerleri	48
4.4. Karaciğer Dokusuna Ait SOD, CAT ve MDA Değerleri.....	50
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
6. KAYNAKÇA	60
ÖZGEÇMİŞ	75

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Santigrat Derece
AP	: Akut Pankreatit
BG	: Beta Glukan
CAT	: Katalaz
Cm	: Santimetre
Cu	: Bakır
Dk	: Dakika
Fe	: Demir
GPX	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
Gr	: Gram
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S Transferaz
IG	: İmmüoglobülün
Kg	: Kilogram
MDA	: Malondialdehit
METS	: Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi
ml	: Mililitre
Mn	: Mangan
MPO	: Miyeloperoksidaz
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NK	: Doğal Öldürücü
nm	: Nanometre

nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik Oksit
RNA	: Ribonükleik Asit
Rpm	: Santrifüj İşleminde Dakikadaki Devir Sayısı
SER	: Serulein
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SR	: Serbest Radikal
UV	: Ultraviyole
Zn	: Çinko
α	: Alfa
β	: Beta
μg	: Mikrogram
μM	: Mikromolar

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Pankreastaki langerhans adacıkları (Ahren and Karlsson, 1997).	2
Şekil 1.2. Asiner ve kanal hücreleri (Bardeesy and De Pinho, 2009).....	3
Şekil 1.3. Serulein'in kimyasal yapısı (wikipedia)	13
Şekil 1.4. Serbest radikal kaynakları (Türkez, 2007).....	16
Şekil 1.5. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (Murray <i>et al.</i> , 1998).	18
Şekil 1.6. Karaciğer anatomisi (Anonim 2013)	26
Şekil 1.7. Klasik lobül tanımlaması: (1) periportal, (2) ara bölge ve (3) santral bölge (Hernandez-Gea <i>et al.</i> , 2011)	27
Şekil 1.8. Normal karaciğer parenkiması (Puche <i>et al.</i> , 2013)	29
Şekil 4.1. Deney gruplarına ait serum amilaz değerleri.....	47
Şekil 4.2. Deney gruplarına ait serum lipaz değerleri.....	48
Şekil 4.3. Deney gruplarına ait serum ALT değerleri.....	49
Şekil 4.4. Deney gruplarına ait serum AST değerleri.....	49
Şekil 4.5. Deney gruplarına ait serum LDH değerleri	50
Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularına ait SOD değerleri.....	51
Şekil 4.7. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularına ait CAT değerleri.....	51
Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularına ait MDA değerleri	52

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1.1. Akut pankreatit sınıflandırılması (Bradley, 1992).	4
Tablo 1.2. Akut pankreatitin etiyolojik faktörleri (Carroll <i>et al.</i> , 2007; Scott <i>et al.</i> , 2007; Atayoğlu, 2008)	6
Tablo 1.3. AP’de deneysel modeller (Özkan, 2008).	11
Tablo 1.4. Reaktif oksijen türleri (Cross <i>et al.</i> , 1984; Cochrane, 1991).	14
Tablo 1.5. Enzimatik antioksidan ve enzimatik olmayan antioksidan (Halliwell, 1995; Altan vd.,2006).	20
Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar.....	41
Tablo 4.1. Karaciğer dokularına ait yaş/kuru ağırlık oranı	46

1. GİRİŞ

Bu çalışmada akut pankreatit oluşturulmuş sıçanlarda β -glukan'ın karaciğer üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu bölümde, tez çalışmasının içeriğine uygun olacak şekilde öncelikle pankreas, akut pankreatit, deneysel akut pankreatit modelleri ele alınmış, daha sonra antikosidan, oksidatif stres, serulein, karaciğer, β -glukan konuları üzerinde durulmuştur.

1.1 Pankreas

Pankreas yaklaşık 80-90 gr ağırlığında, 10-15 cm uzunluğunda, ince bir zar ile kaplı olup karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında retroperitona yerleşik olarak bulunmaktadır. Sarımtırak ve hafif kırmızı renkte olan pankreası önemli organ haline getiren özelliği ise hem endokrin hem de ekzokrin bez olarak görev yapmasıdır (Kesler, 2008). Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 ayrı bölümden oluşmaktadır (Skandalakis *et al.*, 2004). Baş bölümü on iki parmak bağırsağının oluşturduğu kavisin içinde yerleşiktir. Boyun bölümü, baş kısma kıyasla kısmen daralmıştır ve ön tarafı periton ile kaplı olarak bulunmaktadır (Skandalakis *et al.*, 2004). Gövde bölümü, pankreasın süperior mezenterik arter ve vena portanın sol tarafında kalan kısmıdır. Bu bölümün de ön yüzü periton ile kaplı bulunmaktadır (Larsson, 1998). Kuyruk, pankreas gövdesinin devamı olmakla birlikte dalak hilusuna kadar uzanmaktadır (Balbaloğlu, 2006).

1.2. Pankreas Fizyolojisi

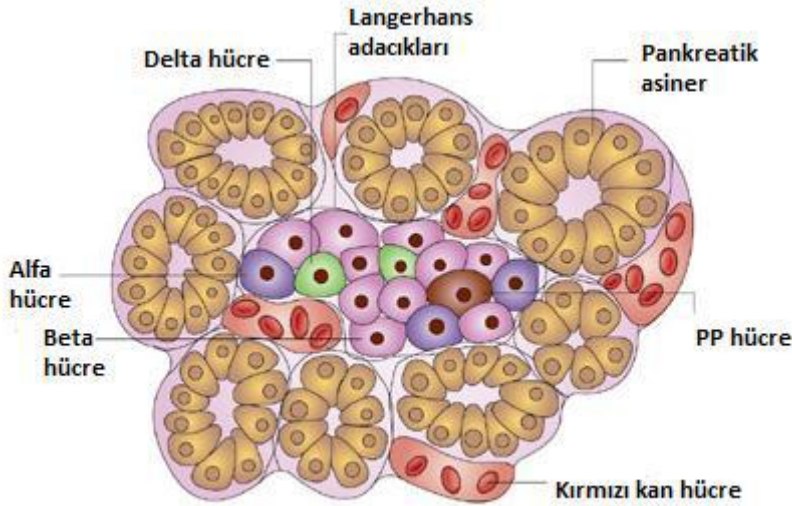
Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan karma bir bezdir. Genel anlamda, ekzokrin kısım sindirim enzimlerinin salgılanmasında, endokrin kısım ise şeker metabolizmasının temel unsurlarından olan insülin ve glukagon hormonlarının salgılanmasından sorumludur. Endokrin bölüm olarak bilinen langerhans adacıkları dört farklı hücre grubundan oluşmaktadır. Bunlar:

β hücreleri:Langerhans hücrelerinin %60-80'ini β hücreleri oluşturmakta olup görevleri ise insülin salgılamaktır.

α hücreleri:Langerhans hücrelerinin %10-20'si alfa hücrelerinden meydana gelmektedir.Görevi ise glukagon salgılamaktır (Guyton,2001; Elkan, 2007). Ayrıca β hücrelerinden besinlerle uyarılmaya bağlı olarak insülin ile birlikte amilin salgılamaktadır. Amilin, özellikle kemirgenlerde mide boşalmasını yavaşlatarak besin alınımını azaltmaktadır.

Delta hücreleri: Hücrelerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Leeson *et al.*,1985; Paker, 1993). Bu hücreler somatostatin salgılanmasından sorumludur.

F hücreleri: %2-3 pankreatik polipeptit salgılamakla sorumlu hücrelerdir (Guyton *et al.*,2006).

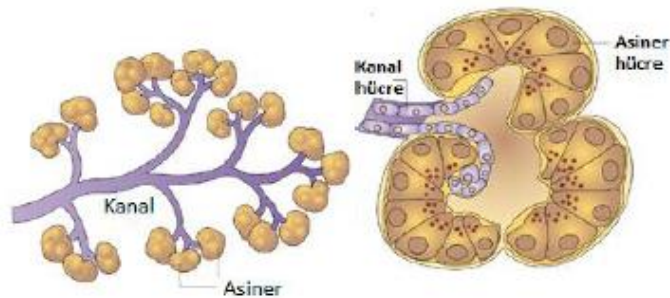


Şekil 1.1. Pankreastaki langerhans adacıkları (Ahren and Karlsson, 1997).

Ekzokrin sekresyonunun salgı birimi asinüs hücreleridir. Asinüsler, günde yaklaşık 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8,0-8,3) yapıda sindirim enzimlerini içeren ekzokrin salgısı salgılamaktadır. Ekzokrin salgıdaki başlıca katyonlar; sodyum

ve potasyumdur. Başlıca anyonlar ise klor ve magnezyumdur. Pankreasın ekzokrin salgısı protein, karbonhidrat ve yağların sindirimini sağlayan enzimleri içermekte olup sayılan biyomoleküllerin sindirimini sağlamaktadır. Bu enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleazdan ibarettir (Slack, 1995). Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalamakla görevli iken karboksipolipeptidaz polipeptidleri aminoasitlere kadar parçalamaktadır. Nükleazlar, nükleik asitleri, amilaz enzimi ise karbonhidratları parçalamaktadır. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu ekzokrin enzimleri lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır (Guyton and Hall,2006).

Ekzokrin salgı, hormonal ve sinir iletimi olarak iki şekilde kontrol edilmekte olup hormonal kontrolde duodenum ve proksimal jejunumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin rol oynamaktadır. Sinirsel uyarıdan ise sağ nervus vagus sorumludur. Vagal uyarı sekretin ve kolesistokinin salgısını arttırmaktadır. Vagus, mideden asit salınımı sayesinde dolaylı olarak ekzokrin pankreas salgısı üzerine de etki etmektedir (Guyton and Hall, 2006). Proteolitik enzimlerle tripsin arasında aktivasyon olduğu bilinmektedir. Bu sebepten dolayı pankreas salgılarındaki proteolitik enzimler barsağa dökülünceye kadar aktif olmamaları önemlidir, aksi takdirde tripsin ile etkileşerek tümünün aktivasyonunu engellemektedir. Bununla beraber, pankreasın ağır bir şekilde hasara uğraması veya tozla salgılanan proteolitik enzimlerin pankreası sindirmesiyle akut pankreatit olgusu gelişebilmektedir (Guyton and Hall, 2006).



Şekil 1.2. Asiner ve kanal hücreleri (Bardeesy and De Pinho, 2009).

1.2.1. Akut pankreatit

Akut Pankreatitin (AP) ilk tanımlanması 1889 yılında Fitz tarafından yapılmıştır (Guercioni *et al.*, 2009). AP, enzim aktivasyonu, sızmalar ve pankreasın kendi enzimleri ile kendini sindirmesiyle oluşan (otodigestyon), karın ağrısı şikâyeti ile başlayan, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yükselmesi ile oluşan iltihaplı bir durum olarak tanımlanmaktadır (Andersen *et al.*, 2001). Hafif interstisyel ödemden ağır kanamalı gangren veya nekroza kadar devam eden geniş bir klinik tablo izlenmektedir (Yeo and Cameron, 1997).

AP'de başta pankreas olmak üzere uzak organlarda da değişik derecelerde etki gösterebilmektedir. Hastalık genellikle hafif bir şiddette ortaya çıkarken; bazen şiddetli sıvı kaybına, hipotansiyona, metabolik dengesizliklere, sepsis hatta multipli organ yetmezliğine de neden olduğu bildirilmiştir (Armstrong and Taylor, 1986; Osman and Jensen, 1999).

Günümüzde akut pankreatit hakkında en kullanışlı ve yaygın kabul edilmiş sınıflandırma 1992 yılında yapılan Atlanta sınıflandırmasıdır (Tablo 1.1) (Bradley, 1992).

Tablo 1.1. Akut pankreatit sınıflandırılması (Bradley, 1992).

Atlanta Sınıflandırması

- 1) Hafif tip
 - 2) Şiddetli tip
 - a) Steril
 - b) İnfekte
 - 3) Pankreas Apsesi
 - 4) Pseudokist
 - 5) Peripankreatik sıvı
-

Akut pankreatit patolojik olarak ise ödematöz akut pankreatit, fokal yağ nekrozu veya nekroz içeren ödematöz pankreatit, nekrotik hemorajik pankreatit, süpüratif pankreatit olarak sınıflandırılmaktadır (Steer *et al.*, 1984). Bu sınıflandırma dikkate alındığında akut pankreatit, komşu bölge dokuları ya da uzak bölge organları da

kapsamakta olan pankreasın akut inflamatuvar prosesi şeklinde tanımlanmıştır (Sarles *et al.*,1989; Bradley, 1993). Akut pankreatit, pankreatik enzim seviyelerinin yükselmesine, karın ağrısına, kusma ateş ve taşikardi rahatsızlıklarına neden olmaktadır. Bulgular, pankreatik parenkimanın mikroskopik interstisyel ödem ve yağ nekrozundan, makroskopik pankreatik ve peripankreatik nekroz ve hemorajiye kadar değişiklik göstermektedir (BassiandButturini2007; Steer, 1989).

1.2.2. Akut pankreatit etiyolojisi

AP oluşturan temel nedenlerinin başındasafra taşları ve alkolizm gelmektedir. Bu nedenler, akut pankreatit vakalarının yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır. Akut pankreatitin etiyolojik faktörleri aşağıdaTablo 1.2'de özet olarak sunulmuştur (Carroll *et al.*,2007; Scott *et al.*, 2007; Atayoğlu, 2008).

Tablo 1.2. Akut pankreatitin etiyolojik faktörleri (Carroll *et al.*,2007; Scott *et al.*,2007; Atayoğlu, 2008)

Akut Pankreatitin Etiyolojik Faktörleri

- 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
 - Kardiyovaskuler: 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
-

a- Safra taşları (bilier pankreatit):

Akut pankreatite neden olan safra taşları Opie tarafından 1901'de 'ortak kanal teorisi' ile açıklanmıştır. Bu teoriye göre açılan ortak kanala safra taşlarının pankreatik kanalı tıkaması sonucu safra reflüsünü oluşturması ve safranın pankreatik enzimleri aktif hale geçirmesi ya da doğrudan pankreas hücrelerine etki etmesi akut pankreatite neden olduğu bildirilmiştir (Howard, 1987; Özkan, 2008). Ülkemizde biliyer pankreatit sıklığı %80 olmakla birlikte geri kalan %20'lik oran ise alkol, idiyopatik ve ilaçlara bağlı gelişen vakalar olduğu gözlemlenmiştir (Larson, 2006; Sevinç, 2006).

b- Alkolizm (alkolik pankreatit):

Akut pankreatite önemli derecede etken olan bir diğer neden kronik alkoldür(Steer, 1989). Ancak AP'ye nasıl etki ettiği tam belirtilmemiş olmakla birlikte bazı teorilerle açıklanmaktadır. Kronik alkol kullanımı, pankreasta bulunan protein salgısını artmasını sağlayarak proteinden kaynaklanan tıkaçların ve bunların kalsifiye hallerinin birikimine neden olmaktadır(Banks, 1995). Oluşan bu tıkaçlar küçük pankreatik kanallarında asiner hücrelerin hasar görmesine ve asiner fibrosise yol açabilmektedir (Gorelick, 2003).

c- Travma:

Abdominal travmalar, ameliyatlara ve pankreasın küt ve delici travmaları pankreasın sıkışması nedeniyle pankreatik yaralanmalara neden olabilmektedir (Özkan, 2008).

d- Hiperkalsemi:

Genellikle paratiroid bezlerinin aşırı çalışması sonucu gereğinden fazla parathormon salınmasına bağlı olarak kalsiyum eksikliği pankreatite neden olduğu bilinmektedir. Kalsiyum taşlarının pankreasta intraduktal çökmesine bağlı olarak kalsiyum bazı pankreas enzimlerini aktif hale getirmektedir. Böylece asiner hücrelerde sentez ve sekresyon fazındaki etkileri sonucu pankreatit olgusu gelişmektedir (Prinz and Aranha, 1985).

e- Hiperlipidemi:

Pankreas lipazı pankreas içinde ve çevresinde yüksek miktarda bulunan trigliseridleri serbest yağ asitlerine dönüştürmektedir. Serbest yağ asitleri toksik maddeler halindedir. Asiner hücrelerini ve kapillerleri tahrip ederek AP'ye yol açmaktadır (Reberet *al.*,1994).

f- İlaçlar

İlaçlar da bulunan kimyasal maddeler direkt veya indirekt etki nedeniyle pankreatite neden olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlardan bazıları tiazid türevi diüretikler, furosemid, azatiopirin, östrojenler, östrojen içeren doğum kontrol hapları, metildopa, kortikosteroidler, kalsiyum, histamin, rifampisin, isoniazid, salisilat, kontrast maddeler, parasetamol ve indometazindir(Steer, 1989).

1.2.3. Akut pankreatit patogenezi

Akut pankreatitin, inaktif halde bulunan pankreatik enzimleri aktif hale geçerek bezin kendi enzimleri tarafından sindirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. AP patogenezinin sorumlu çeşitli teoriler sunulmuştur. Bu teoriler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (Sevinç, 2006).

Obstrüksiyon-sekresyon teorisi:Pankreasta damarlarda basınç artışı ve buna bağlı duktal yırtılma nedeniyle pankreatik enzimlerin parankime sızması olarak tanımlanmaktadır (Yeo and Cameron, 1991).

Ortak kanal teorisi:Safra reflüsü sonucu safrada bulunan lesitin ve safra tuzları nedeniyle pankreas kanalında mukozal tabakanın bozulmasına neden olmaktadır (Yeo and Cameron, 1991).Bu nedenle hem pankreatik enzimler aktive olmakta hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artmaktadır (Minkari *etal.*,1991).

Duodenal reflü teorisi:Duodenum içi basıncın arttığı durumlarda Oddi sfinkterinde de yetersizlik mevcutsa aktif enzimler pankreas kanalını geçerek akut pankreatit oluşturabilirler (Schwartz *et al.*,1994).

Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması:Yapılan bazı deneysel çalışmalarda etanol alımı, kanalın dekonjuge safra tuzlarına doğrudan maruz kalması, obstrüksiyon

varlığı ve hiperkalsemi pankreatik kanalların geçirgenliğinin arttığını, pankreatik enzimlerinde dışarı sızabileceğini göstermektedir (Yeo and Cameron, 1991).

Enzim otoaktivasyonu:Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında serulein ile pankreas salgısı uyarıldığında enzim aktivasyonu sonucu pankreatit oluşmaktadır (Schwartz *et al.*,1994). Bununla beraber insanlardaki enzim aktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır (Marshall, 1993; Schwartz, 1999).

Pankreas hücrelerinden salınmakta olan trombosit aktive edici faktör, SOR ve sitokinler mevcut bulunmaktadır (Hartwig *et al.*, 2001; Telek *et al.*,2001). Akut pankreatit nedeniyle salgılanan SOR miktarı fazla olması hücre zarında, organellerde ve çekirdekte lipid peroksidasyonuna neden olarak hasara yol açmaktadır (Qi *et al.*, 1999). Oluşan bu hasar sonucunda asiner hücrelerine ait membran parçalanmasına, ödeme ve hücre sel nekroza neden olmakla beraber inaktif halden aktif hale geçen enzimlerin dokudan SOR ve sitokinlerin salınımını arttırmakta olup pankreatit oluşumuna neden olmaktadır(Waldner, 1992; Bone, 1996; Karne and Gorelick, 1999).

1.2.4. Deneysel akut pankreatit modelleri

Akut pankreatitin farklı özelliklerini ve tedavi yöntemlerini ortaya koyan birçok deneysel model tanımlanmaktadır (Aho *et al.*, 1983; Friess *et al.*, 1992). Deneysel model olarak ilk kez kullanılan intraduktal safra ve diğer maddelerin enjeksiyonu yöntemi ile 1855 yılında köpeklerde gerçekleştirilmiştir (Frey, 1986). Günümüze dek hangi yöntem veya model kullanılırsa kullanılsın etiyoloji, morfoloji, fonksiyonlar, komplikasyon ve tedaviye cevap yönünden akut pankreatit oluşturulacak hayvan modelleri insan pankreatitine benzer özellikte olmalıdır.Bu modeller Tablo 1.3'de gösterilmektedir (Özkan, 2008).

1.3. Deneysel Hayvanlarda Akut Pankreatit Oluşturulması

Akut pankreatit oluşturulurken birçok model kullanılmakta olup günümüze dek mevcut olan AP oluşturma teknik ve yöntemleri aşağıda belirtilmektedir.

Kapalı Duodenal Loop Tekniği:Duodenunun, pankreatit kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Aktif pankreas enzimleri içeren duodenal salgının, intraduodenal basınç artışıyla pankreatik kanala reflü olmasıyla pankreatit oluşturulur (Mc Cutcheon, 1964).

Diyetle Oluşturulan Pankreatit:Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile sıçanlarda pankreatit oluşturulabilir. Etiyonin pankreasın asiner hücrelerine karşı toksik etki göstermektedir (Yoshino and Yamaguchi, 1997).

Duktus Obstrüksiyonu:Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan pankreas asiner hücrelerinin atrofisine neden olmaktadır. Ancak beraberinde sekretin ile stimlasyon olursa ileri düzeyde dem ve yağ nekrozu görülmektedir.

Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi:Akut pankreatiti 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 bozulabilir (Reber *et al.*, 1979; Liu *et al.*, 1997).

Tablo 1.3.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 diyet	Fare zengin	Nekrotizan	Yok
Etiyoninden diyet	zengin 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	Yok
Pankreatik duktus	Opossum	Hipersekretuar Ödematöz,	Yok
Safra ve pankreatik duktus	Köpek, Sıçan	Hipersekretuar 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			
Arteryel oklüzyon	Köpek	Nekrotizan	Yok
Venöz 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

Sekresyonun Artırılması: Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda, SER ile intrapankreatik pankreas salgısının uyarılması ve enzim aktivasyonu sonucunda pankreatite neden olduğu saptanmıştır (Atayoğlu, 2008). Sıçanlarda akut pankreatit oluşturulabilmesi için iki saat ara ile toplam doz 100 µg/kg (v.a) olacak şekilde iki kez intraperitoneal olarak uygulanan 50 µg/kg (v.a) serulein (Sigma, USA) ile sağlanır. Çözücü olarak % 0.9'luk serum fizyolojik kullanılmaktadır (Halliwell, 1991).

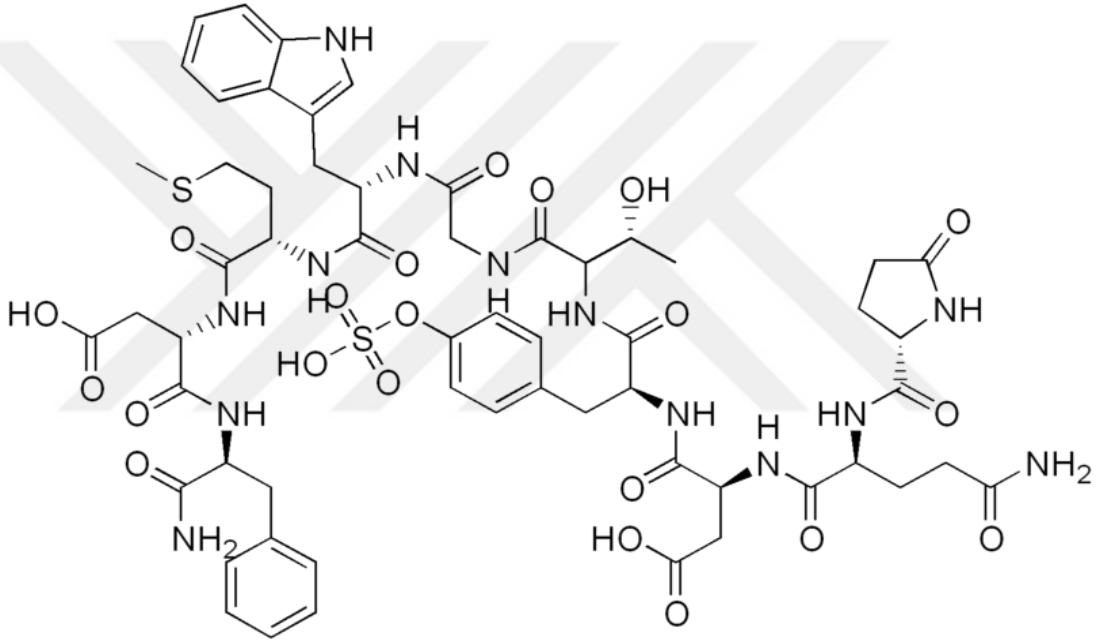
1.4. Serulein

Serulein, sekresyonları artıran, oddi sfinkterinde kasılma ve safra kesesinde kontraksiyonlara neden olarak pankreas kanalına safra reflüsüne ve pankreatite yol açan bir kolesistokinin analogudur (Anastasi *et al.*, 1967; Akçakanat vd., 1997). İlk defa Lampel ve Kern (1977) tarafından sıçanlarda deneysel akut pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır. Serulein; intraperitoneal, intravenöz veya subkutan uygulama ile deneysel pankreatit modeli oluşturmak üzere yaygın olarak kullanılmıştır (Manuel *et al.*, 1992; Akçakanat vd., 1997). Deneysel hayvan modellerinde, serulein ile oluşturulan pankreatit en çok tercih edilen yöntem olup, insan ödematöz pankreatite benzerlik göstermektedir (Adler *et al.*, 1979). Serulein, sindirim enzimleri üretimindeki bozukluk ve sitoplazmik vakuolizasyon yoluyla da pankreatiti indükleyebilmektedir (Baxter and Jenkins, 1985; Willemer *et al.*, 1992).

1.4.1. Serulein'in yapısı

Serulein, on aminoasitlik bir oligopeptit olmakla beraber aminoasit sekansı Pglu-Gln-Asp-Tyr[SO₃H]-Thr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ şeklindedir. SER kolesistokinin analogu olduğundan bazı düz kaslar ile gastrik ve pankreatik sekresyon üzerine uyarıcı etki göstermektedir (De Caro *et al.*, 1968). Çalışılan deneysel hayvan modellerinde, serulein ile oluşturulmuş pankreatit en çok tercih edilen yöntem olmakla beraber insan ödematöz pankreatite benzerlik göstermektedir. Nükleer faktör kappa B (NF-κB) transkripsiyon faktörü olarak bilinmektedir. SER,

bilinen bu faktörün aktivasyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda, pankreatik asiner hücrelerde ve interselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) olan proteinlerinin artışı görülmektedir. Yüzey ICAM-1, pankreatik inflamasyonu arttıran asiner hücrelere nötrofil adezyonunu desteklemektedir (Zaninoviç *et al.*, 2000). SER, sindirim enzimleri üretimindeki bozukluğa neden olduğundan pankreatiti indükleyebilmektedir. İndükleme sonucunda, asiner hücre ölümüne ve pankreatik ödeme sebep olmaktadır. Aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin bir kaynağı olan NADPH oksidazı da aktive etmektedir.



Şekil 1.3. Serulein'in kimyasal yapısı (wikipedia)

1.5. Serbest Radikaller

Serbest radikaller (SR), genellikle bir elektronunu kaybetmiş bir oksijen atomu içeren moleküller olarak kabul edilmektedir (Woods *et al.*, 2002). Bu durum onları kararsız hale getirmektedir. Bu sebepten başka moleküllerin elektronlarına bağlanarak kararlı bir yapı haline gelmektedir (Thannickal and Fanburg, 2000).

SR' ler eşleşmemiş olan elektronlarından dolayı yüksek enerjilidirler ve eşleşmiş olan elektronları da ayırıp onların fonksiyonlarına engel teşkil etmektedirler. Bu

özellikleri nedeniyle SR' ler tehlikeli olmakla beraber kullanışlı hale de getirmektedir. Bu nedenle yaşamı etkilemektedirler (Akkuş, 1995).

Ayrıca SR'ler pek çok metabolik olayların önemli ürünleridir. Ancak serbest radikal 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).

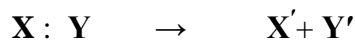
Hücre içinde en sık görülen serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit gibi değişik kimyasal yapılara sahip moleküllerdir (Tablo 1.4) (Halliwell, 1996). Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikaller ise oksijenden türetilen radikallerdir ki bunlara oksijenin kendisi (Singlet Oksijen), süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallere iyonları ve hidroksil grupları örnek olarak verilmektedir (Cross *et al.*, 1984; Cochrane, 1991).

Tablo 1.4. Reaktif oksijen türleri (Cross *et al.*, 1984; Cochrane, 1991).

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit	Hidrojen Peroksit
Hidroksil	Singlet Oksijen
Peroksil	Hipoklorik Asit
Alkoksil	Hipobromik Asit
Perhidroksi	Ozon
Nitrikoksit	Lipit Hidroperoksit
AzotDioksit	Peroksinitrit

Serbest radikaller 3 farklı yolla ortaya çıkmaktadır (Bast *et al.*, 1997; Stahl and Sies, 2002);

1. Kovalent bağlı bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birinin kalarak homolitik bölünmesi ile



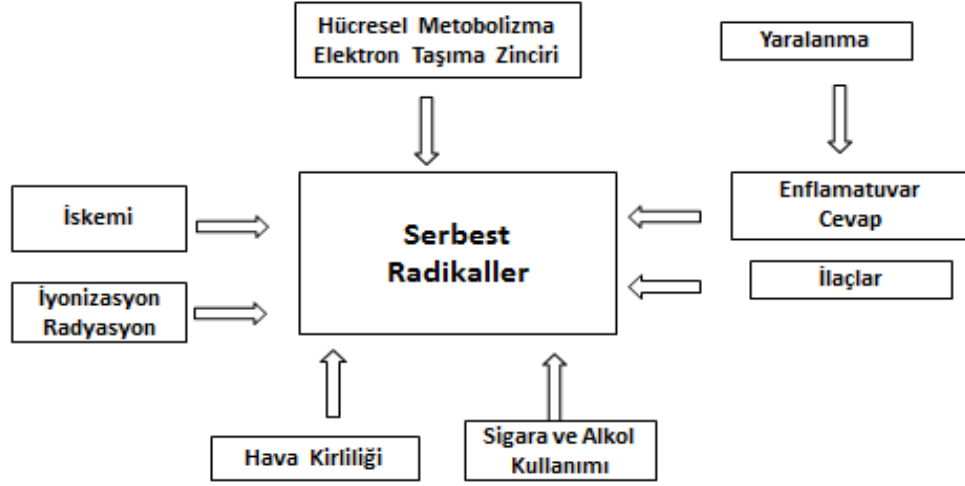
2. Kovalent bağına sahip bir molekülden tek bir elektron kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi ile kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atom veya atom gruplarının birinde kalarak serbest radikaller yerine iyonlar meydana gelmektedir.



3. Herhangi bir moleküle tek bir elektron transferi ya da eklenmesiyle de serbest radikal oluşmaktadır.



Hücre içinde endojen veya eksojen kaynaklı ortaya çıkan serbest radikaller organik veya inorganik formda bulunmaktadır (Mercan, 2004). Serbest radikallerin eksojen kaynakları arasında ilaçlar, metal iyonları, radyasyon gibi faktörler sayılmaktadır (Abdollahi *et al.*, 2004). Endojen kaynaklar arasında ise küçük moleküllerin otooksidasyonu, enzim ve proteinler, mitokondriyal elektron taşıma sistemi, mikromozal membran elektron transferi zincirleri, peroksizomlar ve fagositik hücre plazma membranı enzimleri (NADPH oksidaz) sayılmaktadır (Lachance *et al.*, 2001; Willcox *et al.*, 2004).



Şekil 1.4. Serbest radikal kaynakları (Türkez, 2007)

1.5.1. Serbest radikallerin etkileri

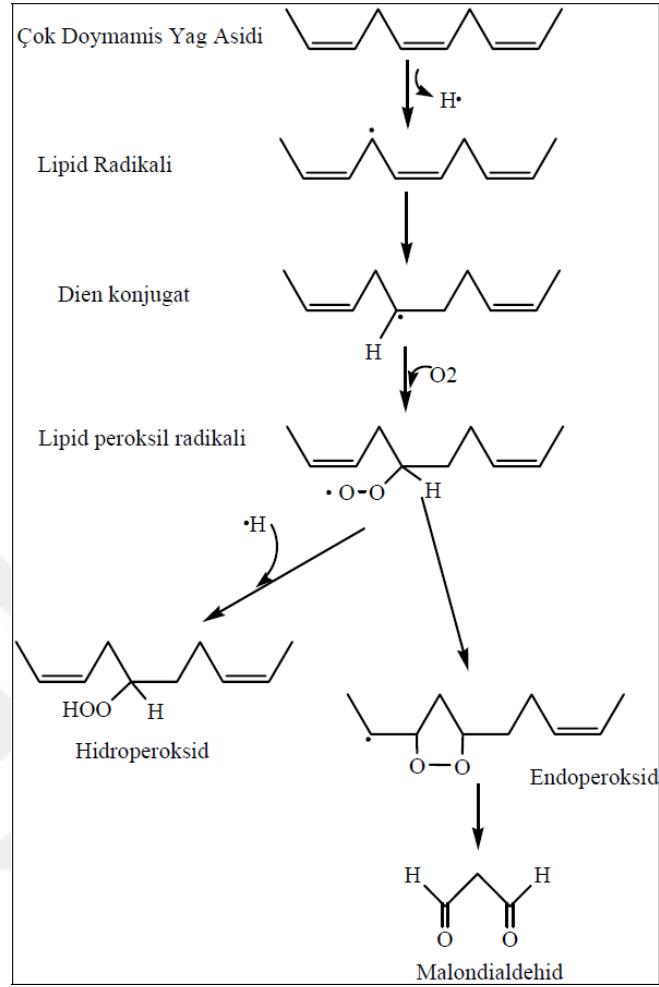
Serbest radikaller genel olarak hücrelerin lipid, protein, DNA ve karbonhidratlar gibi yapısal bileşenlerine etki ederek yapısal bozulmalarına neden olmaktadır (Altan vd.,2006).

1.5.2. Serbest radikallerin membran lipidleri üzerine etkileri (lipid peroksidasyonu)

Serbest radikaller çoğu biyomoleküllere etki etmesine karşın bu moleküller arasında en çok hassas olanı lipitlerdir.Serbest radikallerle kolayca reaksiyona giren hücre membran yapısında bulunan kolestrol ve yağ asitleridir. Palmitik asit, stearik asit, linoleik asit, araşidonik asit, gliserol, sfingozin ve inozitol membran yapısına katılan başlıca yağ asitleridir (Halliwell and Gutteridge,2001). Serbest radikaller bu moleküller ile reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluşturmaktadır (Comporti, 1985). Öncelikle yağ asidi radikalinin oksijenle birleşmesi ile lipid peroksit radikali (ROO[•]) oluşmaktadır. Oluşan lipit peroksit, yağ asidi ile reaksiyona girerek hidroperoksitleri oluşturmaktadır. Bu peroksit ürünlerinden olan Fe ve Cu

gibi iyonların katalizörlüğünde malondialdehidlerin (MDA) içinde bulunduğu aldehitler ile etan ve pentan gibi yıkım ürünleri de meydana gelmektedir (Onat vd.,2002; Eken, 2003). Oluşan MDA ve aldehid yapıdaki diğer ürünlerin mutajenik ve karsinojenik etkilere sahip oldukları belirlenmiştir (Esterbauer *et al.*, 1991; Chaudhary *et al.*,1994).

Peroksidasyon sonucu oluşan MDA membran bileşiklerinin çapraz bağlanmasına neden olabilmektedir. Çapraz bağlanma sonucunda ise enzim bozuklukları ve hücre deformasyonu ortaya çıkmaktadır (Halliwell and Chirico, 1993). MDA seviyelerinin ölçülmesi lipid peroksidasyonlarının belirlenmesinde sıklıkla tercih edilmektedir (Şekil 1.5) (Candan, 2002).



Şekil 1.5.Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (Murray *et al.*, 1998).

1.5.3. Proteinler üzerine etkileri

Serbest radikallere karşı proteinler lipidler kadar duyarlı değildir. SR'lerden etkilenen proteinlerin etkilenme oranları aminoasitlerin içeriğine ve kompozisyonuna bağlı olarak değişmektedir. Serbest radikal sonucu deformasyona uğrayan proteinlerde sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller oluşarak hasara neden olmaktadır (Rice-Evans *et al.*, 1991; Akkuş, 1995). Oluşan hasar Albumin ve immunoglobulin G gibi fazla sayıda disülfid bağı içeren proteinleri etkilemekte olup üç boyutlu yapılarının da deformasyona uğramasına neden olmaktadır.

1.5.4. Nükleik asitler ve DNA üzerine etkileri

Serbest radikaller DNA üzerinde önemli etkiler yapmakta olup nükleik asitlerdeki pürin ve pirimidin baz modifikasyonları, tek veya çift dal kırıkları, çapraz bağlanmalar yaparak mutasyonlara neden oldukları belirlenmiştir (Halliwell and Gutteridge 2001; Cooke *et al.*,2003; Evans, 2004).

1.5.5. Karbonhidratlar üzerine etkileri

Serbest radikaller karbohidratlar ile etkileşerek monosakkaritleri hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitleri oluşturabilmektedir. Okzoaldehitler DNA, RNA veya proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özellikleri ile kanser ve yaşlanma gibi fizyolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır (Maxwell, 1995).

1.6. Antioksidan Savunma Sistemi

Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bu mekanizmalara ‘antioksidan savunma sistemleri’ adı verilmektedir (Çavdar vd.,1997; Ayas, 2007). Antioksidanlar, oluşan radikalleri ortadan kaldırma ve hasarlı molekülleri tamir etme ve temizleme gibi çeşitli mekanizmalarla etki etmektedirler. Antioksidanların etki mekanizmaları aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (Akkuş, 1995; Yıldırım, 2003);

1. Scavenging (temizleme) etkisi: Enzimler aracılığıyla oksidanlar zayıf bir moleküle çevrilmektedir.

2. Quencher (baskılama) etkisi: Vitaminler ve flavonoidler aracılığı ile oksidanlara bir hidrojen aktarılarak etkisiz hale getirilmektedir.

3. Onarma etkisi: Hasar sonrası oluşan moleküllerin tamiri veya temizlenmesini gerçekleştirmektedir.

4. Zincir koparma etkisi: Metal iyonlarının bağlanması ile radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesini sağlamaktadır.

Antioksidanlar enzimatik antioksidan ve enzimatik olmayan antioksidan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 1.5) (Halliwell, 1995; Altan vd.,2006).

Tablo 1.5. Enzimatik antioksidan ve enzimatik olmayan antioksidan (Halliwell, 1995; Altan vd.,2006).

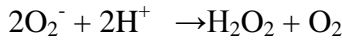
Enzimatik Antioksidanlar			Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Mitokondrial	Sitokrom	Oksidaz	E vitamini (α - tokoferol)
Sistemi			β -Karoten
SOD			Bilurubin
CAT			Ubikinon
GPx			Flavonoidler
GR			Melatonin
GST			C Vitamini (askorbik asit)
			GSH
			Ürik asit
			Albumin

1.6.1. Enzimatik antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD)

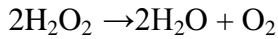
İlk defa 1968 yılında McCord ve Fridovic adlı araştırmacılar tarafından eritrositlerden izole edilen bu enzim, süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemektedir.SOD, antioksidan enzimlerin en önemlisidir. Antioksidan enzimi olan SOD eritrosit, hepatosit ve beyin hücrelerinin mitokondri

matriksinde mevcuttur (McIntyre *et al.*, 1999). SOD süperoksit radikallerine karşı hücrenin enzimatik antioksidan savunmasında en etkili enzimdir (Powers and Lennon, 1999). SOD' un üç tane izoenzimi bulunmaktadır. İlki mitokondride lokalize Mn-SOD, diğeri sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve sonuncusu ise Cu içeren plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD'dur (Candan, 2002).



Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi 1901'de ilk kez O. Leew tarafından tespit edilmiştir. Summer ve Dounce 1937'de ilk defa karaciğerden kristal formda izole etmiştir. Katalaz enzimi peroksizomlarda, lizozomlarda ve mitokondride bulunmaktadır. Ayrıca insan eritrositleri CAT yönünden oldukça zengindir (Murray *et al.*, 1998). Yapısında Fe⁺³ bulunduran dört hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. Peroksizomlarda lokalizedir. Hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizlemektedir (Rachmilewitz *et al.*, 1994; Memişoğulları, 2005; Valko *et al.*, 2006).



Glutasyon peroksidaz (GPx)

GPx enziminin yapısında dört selenyum (Se) atomu yer alır. Bu yapı sayesinde GPx'in hücreleri çeşitli hasarlara karşı savunan bir soloenzim olduğu düşünülmektedir (Mannervik, 1985). GPx hayvansal dokularda bulunmakla birlikte çoğunlukla karaciğer ve eritrositlerde bulunmaktadır. %60-75'i sitoplazmada, %25-40'ı mitokondride lokalizedir (Steenken *et al.*, 1992). Hidrojen peroksit ile hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlamaktadır. Zar fosfolipitlerinden, fosfolipaz A2 tarafından salınan lipit hidroperoksitlere etki etmekte olup fagositik hücrelerde

önemli bir fonksiyonu bulunmaktadır (Stryer, 1988). Solunum patlaması sırasında serbest radikal hasarı sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engellemektedir. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksit birikmesine ve hücre hasarına neden olabilmektedir. GPx, hem lipit peroksidasyonunun başlamasını önler hem de lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitlerin metabolizmasını sağlar (Fang *et al.*, 2002).

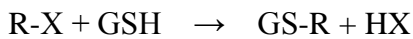
Glutasyon reduktaz (GR)

GR enzimi okside glutasyonun (GSSG) glutatona (GSH) indirgenmesi reaksiyonu katalizlemektedir. İndirgenme gerçekleşirken NADPH'dan gelen elektronlar FAD'ye transfer edilmektedir. Daha sonra 2 sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek üzere okside glutatona aktarılmaktadır (Akkuş, 1995; Valko *et al.*, 2006).



Glutasyon S – Transferaz (GST)

GST'ler, sisteinin sülfür atomu üzerinden, glutatyondan elektron aktaran proteinlerdir. Sitozolde bulunmaktadır. Toksik metabolitlerle GSH'nin konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi, toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir (Akkuş, 1995; Memişoğulları, 2005).



1.6.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

C vitamini (Askorbik asit)

Suda çözünebilen ve turunçgiller, patates, domates ile yeşil yapraklı sebzelerde yer alan antioksidandır. Suda çözünebilen - zincir kıran bir antioksidan olması nedeniyle özellikle detoksifikasyon metabolizması esnasında meydana gelen serbest radikalleri ve ROS'ları etkisiz hale getirmektedir (Carr and Frei, 1999; Kojo,2004).

E vitamini (α -tokoferol)

Hücrelerde bulunan, yağda çözünen ana antioksidandır. Tabiatta doğal olarak 8 adet bulunmaktadır. Ana fonksiyonu membran fosfolipitlerinin peroksidasyonunun ve hücre membranlarının hasar görmesinin önlenmesidir (Akkuş, 1995).

β -Karoten

Karotenoidler, sebze ve meyveler renk veren maddelerdir ve vitamin A öncülleri olarak antioksidan etkileri bulunmaktadır. En önemlileri α - karoten, β -karoten, likopen, krosetin, kantaksantin ve fukoksantindir. β -karotenin antioksidan etkisi singlet oksijeni yakalaması, serbest radikalleri temizlemesi ve hücre membranı lipitlerini oksidatif dejenerasyona karşı korumaktadır(Niki, 1987).

Biluribin

Reaktif oksijen ve nitrojen türevlerini baskımlarken, peroksil radikallerine karşın hidrojen donörü olarak davrandığından lipid peroksidasyonunun zincir devam ettirici radikalini de etkisiz hale getirmektedir (Stocker, 2004).

Ubikinon

Mitokondriyal lipidlerin yapıtaşı olarak bilindiğinden membran fosfolipidlerini oksidatif hasara karşı koruduğu ve singlet oksijeni temizlediği düşünülmektedir (Krinsky, 1988).

Flavonoidler

Bitkilere sarı, kırmızı ve mavi renk pigmentlerinin oluşturan polifenollerdir. Flavonoidler sayesinde peroksidasyonu başlatan radikalleri tutarak, metal iyonlarını bağlayarak ve radikal oluşturuvcu enzimleri inhibe ederek lipid peroksidasyonunu engellemektedirler (Niki, 1987).

Ürik asit

Normal plazma konsantrasyonunda reaktif oksijen ve nitrojen türevlerini temizlemekte olup, C vitamininin oksidasyonunu engellemektedir (Henson *et al.*, 1991).

Melatonin

Güçlü bir antioksidan olduğundan en zararlı radikallerden olan hidroksil radikalini ortadan kaldırmaktadır. Lipofilik olması nedeniyle hücrenin bütün organellerine ve çekirdeğine ulaştığından peroksidasyonu kolaylıkla engelleyebilmektedir (Niki, 1987).

1.7. Oksidatif Stres

Serbest radikaller (reaktif oksijen türleri) kararsız yapıda olup kararlı halde bulunabilmesi için hücrelere saldırma durumuna geçerek hasar oluşturabilmektedirler

(Thannickal and Fanburg, 2000). Hasarın oluşmaması için antioksidanlar serbest radikalleri etkisiz hale getirmektedirler. Antioksidanlar hasar koruyucu görev yaparak organizmada oksidatif dengeyi sağlamaktadır (Altan vd.,2006; Sliwinska *et al.*, 2006). Serbest radikal ve antioksidan arasında oluşabilecek dengesizlik durumunda serbest radikaller hücrelerde hasara neden olarak oksidatif stresi oluşturmaktadır (Çelik ve Yılmaz, 1999; Atalay and Laaksonen, 2002; Bhor *et al.*, 2004; Coşkun *et al.*, 2005)

1.8. Akut Pankreatit ve Oksidatif Stres

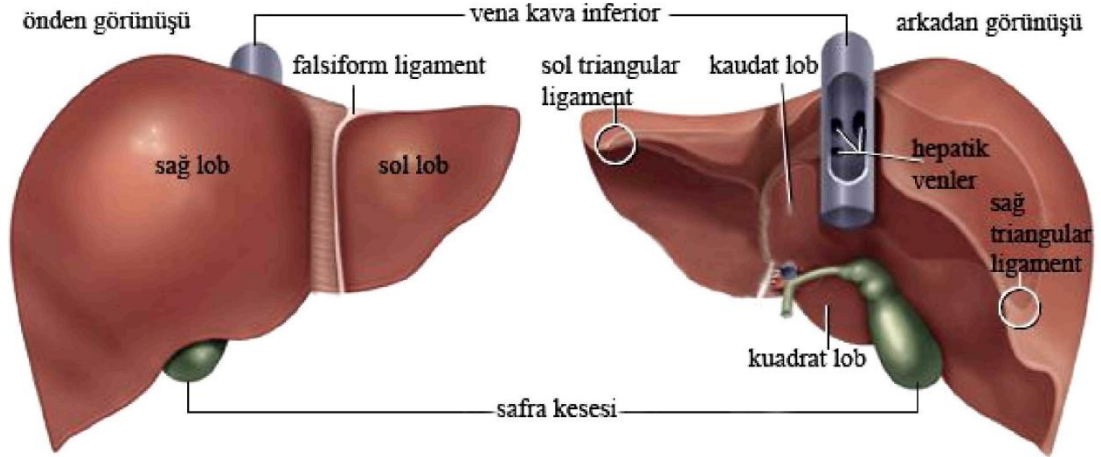
Oksidatif stres akut pankreatit patogeneğinde önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (Hasanoğlu *et al.*, 1994). Oksidatif strese neden olan serbest radikaller biyolojik membranlarda lipid ve proteinleri direkt olarak etkilemekte olup patofizyolojik etki yapmaktadır ve fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Özenirler *et al.*, 1994; Engin and Altan, 2005). Bu durumun belirtileri akut pankreatitin başlangıcında gözlenmektedir. 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 ile yapılan deneysel çalışmalarda hem akut pankreatitin ilk saatlerinde hem de nötrofillerin aktivasyonunda ve inflamatuvar yanıtın ortaya çıkışında etkili olduğu bildirilmektedir. SOR ile oluşturulan akut pankreatit çalışmalarında lipid peroksidasyonun ürünü olan malondialdehid (MDA) düzeyinin arttığı gözlemlenirken glutatyon (GSH) ve serbest oksijen radikallerinden koruyucu enzimler olan glutatyon peroksidaz (Gpx), katalaz ve süperoksid dismutazın (SOD) azaldığı gözlemlenmiştir(Schoenberg *et al.*, 1990; Luthen *et al.*, 1995). Yapılan çalışmalar sonucunda oksidatif strese neden olan serbest radikaller akut pankreatit ve birçok rahatsızlığa neden olduğu günümüze dek yapılan çalışmalarda kanıtlanmaktadır (Özenirler vd., 1994; Engin ve Altan, 2005).

1.9. Karaciğer

1.9.1. Karaciğer anatomisi

Karaciğer, yaklaşık 1,5 kg ağırlığında olup vücudun en büyük organıdır. İki lobdan oluşan karaciğer dokusal olarak milyonlarca hücreden oluşmaktadır. Karaciğerin bir kısmı karın boşluğunun sağ üst kısmında diyaframın altında mide ve bağırsakların üzerinde bulunurken, diğer kısmı arka sağda ve önde kaburgaların altında yerleşik bulunmaktadır. Karaciğerin diyaframa değen bölümü dışında kalan diğer kısımları periton zarı ile örtülmüştür. (Kadıoğlu, 2005).

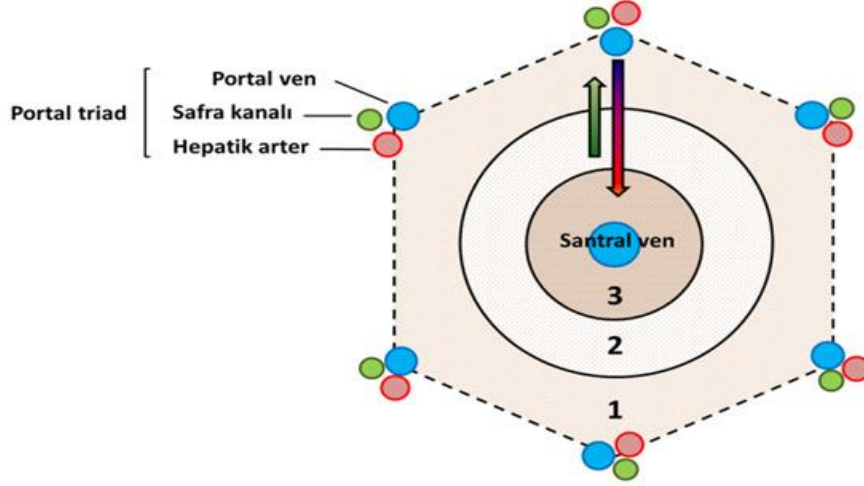


Şekil 1.6. Karaciğer anatomisi (Anonim 2013)

Karaciğer yapısal olarak; ön kenarı ince, arka kenarı ise kalın ve künt bir yapıdadır. Karaciğerin dış yüzü ince bir zarla çevrili olmakla birlikte bu ince zara glisson kapsülü denilmektedir. Karaciğerin anatomik yapısı; üst kısmı kubbe şeklindedir ve diyafragma yapışık halde bulunmaktadır. Glisson kapsülü; damar ve sinir kollarıyla karaciğer parankimi için destekleyici bir yapı sağlamakta ve parankimi ikiye ayırmaktadır (Aslan, 2005; Tekeli, 2012).

Karaciğerin yapısal ve fonksiyonel birimleri karaciğer lobülleridir. Çokgen şeklindeki lobülün, köşelerinde hepatik arter, vena porta ve safra kanalından oluşan

ve portal triad olarak tanımlanan yapı bulunmakta olup merkezinde ise santral ven yer almaktadır. Kan akımı periferden merkeze, safra akımı ise merkezden perifere doğru işlemektedir (Şekil 1.7) (Hernandez-Gea *et al.*, 2011).



Şekil 1.7. Klasik lobül tanımlaması: (1) periportal, (2) ara bölge ve (3) santral bölge (Hernandez-Gea *et al.*, 2011)

Karaciğer vücutta dolaşan toplam kanın %15'ini içermektedir (Guyton *et al.*, 2001). Karaciğer portal ven ve hepatic arter olmak üzere iki kan damarından beslenmektedir (William *et al.*, 1992). Karaciğere dakikada gelmekte olan yaklaşık 1500 ml kanın %25'i hepatic artere %75'i ise portal vene ait olmaktadır (Gürbüz, 2004; Çelik, 2012). Hepatic arter karaciğer dokusunun ihtiyaçları doğrultusunda birçok düzenleyici ajana benzer cevap vermekte olup karaciğer kanlanmasının %20'sini oksijenlenmenin ise %50'sini sağlamaktadır (William *et al.*, 1992).

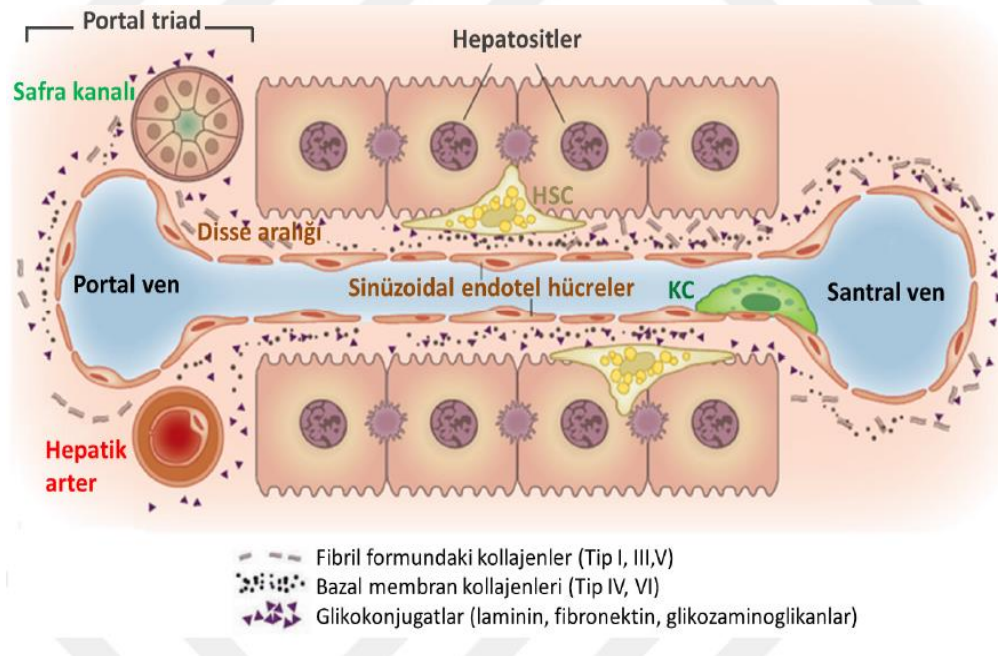
İçerisinde kapak bulunmayan bir damar olan portal ven, mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve dalaktan gelen kanı karaciğere taşımaktadır. Portal ven, vena mezenterika superior ile vena lienalisin birleşmesinden oluşmaktadır (Ratych *et al.*, 1996). Portal ven, gastrointestinal emilim sonrası emilen sıvıların karaciğer kapillerine doğru taşımakta olup karaciğer kanlanmasının %80'ini, oksijenlenmesinin ise %50'sini sağlamaktadır (William *et al.*, 1992).

Fonksiyonel olarak üç farklı karaciğer lobülü tanımlanmaktadır. Bunlar klasik karaciğer lobül kavramı, portal lobül kavramı ve karaciğer asinusu kavramı olarak bilinmektedir (Bataller and Brenner, 2005). Klasik karaciğer lobül kavramı; ortada santral ven ve santral venden ışınal biçimde perifere uzanan karaciğer hücre kordonları ve bu kordonların arasında yer alan sinüzoidlerden oluşmaktadır. Portal lobül kavramı; hepatositler tarafından salgılanan safranın salgılanışı göz önünde bulundurularak tasarlanmıştır. 3 klasik karaciğer lobülünün vena sentralislerinin birleştirilmesiyle oluşan üçgenden oluşmaktadır. Bu modele göre, bu üç lobülde oluşan safra ortada yer alan portal alandaki safra kanalına ortak olarak akmaktadır (Aksoy, 2007). Son model ise karaciğer asinusu modelidir. Bu modele göre, bir lobüldeki hepatositler, dağıtıcı damarlardan aldıkları farklı içerik ve miktardaki kanlanma durumuna 3 zona ayrılmaktadır. Periferik zon (Zon I); kan damarları lobülün periferinden merkezine doğru ilerlediğinden, oksijenden ve besin maddelerinden en zengin kanla karşılaşan hücrelerden oluşmaktadır. Fonksiyonel olarak lobüldeki en aktif hücreler olarak bilinmektedir. Ara zon (Zon II), orta bölgedeki hücrelerdir. Orta düzeyde aktivite gösterirler. Santral zon (Zon III), santral veni çevreleyen en içte kalan hücre gruplarından oluşur. Periferik zondaki hücrelere göre daha az aktiftirler.

1.9.2. Karaciğer hücreleri

Karaciğer parenkimal, sinüzoidal ve perisinüzoidal hücrelerden oluşmaktadır. Parenkimal hücreler (hepatositler) karaciğer ağırlığının büyük bir kısmını hepatositler oluşturmakta olup sinüzoidlere bakan tarafında mikrovilliler bulunmaktadır (Tekelioğlu, 2002). Mikrovillilerin bulunduğu yüzeyi ile sinüzoidler arasında bulunan ince aralığa disse aralığı olarak adlandırılmaktadır. Bu kısımda tip IV kollajen ve diğer proteinlerden oluşan ince bir çatı bulunmaktadır (Hernandez-Gea *et al.*, 2011). Hepatositler karaciğerin, endokrin ve ekzokrin görev yapan fonksiyonel hücreleri olarak bilinmektedir. Ekzokrin fonksiyonu; safra salgılamaktadır. Endokrin fonksiyonu; albumin, globulin, fibrinojen, lipoprotein, protrombin gibi proteinlerin ve glikozun sentezlenip sinüzoidlerine salgılanmaktadır (Aksoy, 2007). Sinüzoidal

hücreler ise geniş porlar taşıyan endotel hücreleri ve Kupffer hücrelerinden oluşmaktadır. Endotel hücrelerindeki porlardan sinüzoidal kanalda mevcut olan makro moleküller, disse aralığına geçer ve mikrovilliler aracılığı ile hepatositlerle temas sağlamaktadır. Endotel hücreleribarsaklardan gelen makromoleküllerin hepatositlere geçişine olanak sağlamaktadır (Jones, 2014).Hepatik makrofajlar olarak da bilinen ve aynı zamanda fagositoz özelliğine sahip Kupffer hücreleri de periportal alanda yerleşik olarak bulunmaktadır.Kupffer hücreleriyaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek, immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamak ve kalın bağırsaktan portal kana geçen bakterileri ortadan kaldırmakla görevli olduğu bilinmektedir.Perisünizoidal hücreler ise vitamin A ve lipit depolayan karaciğer stellat hücrelerinden oluşmaktadır ve İto hücreleri veya yağ hücreleri olarak da adlandırılmaktadır (Rumevleklioğlu, 2007). Sonuç olarak, karaciğerde yer alan bu hücrelerin her biri karaciğer fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde yürütülmesinde büyük önem arz etmektedir(Şekil 1.8) (Puche *et al.*, 2013).



Şekil 1.8. Normal karaciğer parenkiması (Puche *et al.*, 2013)

1.9.3. Karaciğer fizyolojisi

Karaciğer, bağırsaklardan gelen besin maddelerini metabolize etmek ve depolamak üzere vücudun dolaşım sistemi içinde oluşmuş bir organ olduğu bilinmektedir(Junqueira *et al.*, 2003). Karaciğerin birçok metabolik ve yaşamsal fonksiyonu bulunmaktadır. Sindirilen besinleri işleyip vücutta kullanılmak üzere depolamaktadır. Bu sebepten kan ile sindirim sistemi bağlantılı olarak görev yapmaktadır (Junqueira *et al.*, 2003).

Karbonhidrat metabolizmasında; glikoz, fruktoz ve galaktozu glikojene çevirerek depo etmekle birlikte (glikogenez) lipidlerin gliserol parçaları ve aminoasitlerden glikoz yapmaktadır (glikoneogenez) (Wallach, 2000).

Protein metabolizmasında; aminoasitlerin deaminasyonu, amonyağın uzaklaştırılması, esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezi, albumin ve globulin gibi plazma proteinlerinin sentezi, pıhtılaşma faktörlerinden fibrinojen, protrombin, faktör V, faktör VII, faktör IX ve faktör X'un sentezini yapmaktadır(Arıncı, 1995; Solomon, 1997; Rumevlekioglu, 2007).

Lipit metabolizmasında; yağ asitlerinin βoksidasyonu, safra tuzu yapımı, fosfolipit sentezi, kolesterol yapımı ve diğer steroidlere dönüşümü, östrojenlerin metabolize ve inaktive edilmesi ve testosteronun parçalanmasını sağlamaktadır. Lipit metabolizmasının bir diğer görevi doğrudan kana emilen vitaminlerin işlenmesi; A, D, B₁₂ gibi vitaminlerin ve demirin depolanmasını sağlamaktır (Guytonand Hall, 2006).

Karaciğerin karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması haricinde ilaçların, hormonların, endojen atık ürünlerin, zararlı ksenobiyotiklerin ve diğer zararlı ajanların detoksifiye edilip atılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda karaciğer safranın sentezlenip salgılanması, kanın depo edilmesi ve filtrasyonu, hematopoez,

toksinler ve steroidlerin etkisizleştirilmesi, bağışıklık, bilirübinin metabolize edilmesi ve atılımışeklinde çeşitli görevleri bulunmaktadır(Aksoy, 2007).

1.10. β -Glukan

Glukoz polimerinin kimyasal ismi olarak bilinen β -glukanlar (BG), doğada mantarlarda, bitkilerde ve bazı mikroorganizmalarda bulunmakta olup, birbirine bağlı glukoz ünitelerinden doğal olarak oluşan polisakkarit polimerleridir (Dietrich-Muszalska *et al.*,2011, Novak and Vetvicka 2008, Byun *et al.*,2008). Polimerler heterojen yapıda olmalarına karşın isimlendirilmeleri β -glukan olarak belirtilmektedir. Biyolojik cevap değiştirici olarak bilinen β -glukanlar, sitokinler ve immünomodülatörler olmak üzere etki özelliklerine göre iki sınıfa ayrılmakta olup immün sistem hücreleri ve sistemin düzenlenmesi arasındaki ilişki açısından önemli derecede sorumlu olmaktadır (Demir *et al.*,2007). İmmünomodülatörler immün destekleyici veya immün baskılayıcı olarak immün sisteme etki edebilirler. Bilinen İmmünomodülatörler üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar mikrobiyal hücre komponentleri, normal bir immün sistemin doğal komponentleri ve sentetik bileşikler olduğu bildirilmektedir (Novak and Vetvicka, 2008).

1.10.1. β -glukanınyapısı ve kaynakları

Doğal kaynakları bulunan BG, tahıl, mantar, alg, maya ve bakterilerden elde edilebilmektedir (Cheung *et al.*,2002, Novak and Vetvicka, 2008). Kereviz, havuç ve turp gibi besin kaynaklarının karbonhidrat miktarının neredeyse %20'si ve soyanın kuru ağırlığının ise %0.8'inin β -glukan olduğu belirlenmiştir (Babicek *et al.*, 2007). Farklı besin kaynaklarında bulunan β -glukanlar yapısal olarak birbirinden oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar ise fizyolojik olarak fonksiyonlarını da etkilemektedir (Volman *et al.*, 2008). BG'nin üç boyutlu moleküler yapısı organizmalar arasında zincir uzunluğuna, dallanma tipine ve özel bir BG'nin dallanma sıklığına göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık immün uyarıcı aktiveler üzerinde önemli etkiler gösterebilmektedir (Babicek *et al.*, 2007).

Yaygın olarak incelenen BG, *Saccharomyces cerevisiae*'den (ekmek mayası) izole edilmekte olup hemen hemen her maya türünde bulunmaktadır. *S. Cerevisiae*'de bulunan β -glukan, yaklaşık olarak %85 (1-3) β D-glukan ve %3 (1-6) β D-glukandan oluşmaktadır (Kim and Yun, 2006).

1.10.2. β -glukanın fonksiyonları

BG fonksiyonel çalışmaları 1940lardan beri yürütülmektedir. Çalışmalarla elde edilen bulgular üzerine β -glukanın antitümör, antibakteriyel ve yara iyileşmesinde etkileri olduğu gözlenmiştir (Kassai *et al.*,2001). Etkinin işleyişi ise β -glukanın makrofaj reseptörlerine bağlanarak konak savunmasını artırdığı ve makrofajları aktif hale getirdiği tespit edilmiştir (Liu *et al.*,2008).

Çok güçlü bir immün sistem uyarıcısı olan BG vücudu bakteriyel, mantar, tümör, radyasyon ve viral enfeksiyon nedeniyle vücut direncini düşüren durumlara karşı korumaktadır (Kim and Yun, 2006). IgA ve salgılanmasını artırarak yara iyileşmesine yardımcı olmaktadır (Sandvik *et al.*, 2007). Bir diğer özelliği ise güçlü antioksidandır (Kogan *et al.*,2005, Sandvik *et al.*,2007). Antioksidan özelliği sayesinde antibiyotik etkinliğini artırarak vücutta lipoprotein (LDL) seviyesini azaltmaktadır. Bu etkiyi özellikle maya hücre duvarından izole edilen BG göstermektedir (Kim and Yun, 2006). Ayrıca kozmetikte, farmakoloji, tıpta immünomodülatör olarak ve endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır (Kassai *et al.*,2001). Besin endüstrisindeki kullanım amacı ise jel kapasiteleri ve sulu solüsyonların vizkozitesini artırmak amacıyla doğal hidrokloroidler olarak kullanılmaktadır (Byun *et al.*,2008).

1980lerden bu yana özellikle Japonya'da kanser tedavisi için BG kullanılmaktadır. BG'nin hematopoezi uyardığı, hem bakteri hem de protozoanın neden olduğu enfeksiyonlara karşı antibiyotik etkinliği gösterdiği tespit edilmiştir (Novak and Vetvicka, 2008). BG'ler, barsak hareketliliğini kolaylaştırarak barsak problemlerinin iyileştirilmesinde kullanıldığı bilinmektedir. BG'ler merkezi sinir sistemine etki

ederek mikroglia hücrelerini aktive etmektedir. Böylece bu hücreler alzheimer, AIDS ve çoklu sklerozis de pozitif yönde rol oynamaktadır (Novak and Vetvicka, 2008).

1.10.3. β -glukanın antioksidan özelliği

Son yıllarda BG'lerinde içinde yer aldığı polisakkarit orijinli antioksidanlara olan ilgi artmıştır (Kogan *et al.*,2005). Polisakkaritlerin antioksidan etkisi, iç zincir bağlarının tipi, moleküler ağırlık veya polimerin dallanma derecesi ile korelasyon göstermez. Aktivite daha çok polimerin monosakkarit kompozisyonu ile ilgilidir ve konsantrasyon bağımlıdır. 1 mg/mL konsantrasyondaki her karbohidrat antioksidan aktiviteye sahiptir. Polimerik yapı ek serbest radikal süpürücü etkinliğini ifade eder. Glukozun antioksidan mekanizması ve ayrıca polimerlerin neden daha etkili antioksidan olduğu açık değildir (Kassai *et al.*,2001). Bununla beraber monosakkaritlerin serbest radikal süpürme etkinliği, anomerik hidrojenin uzaklaştırılması ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Polimerlerin artan antioksidan aktivitesi ise indirgen uçtan ziyade iç monosakkarit ünitelerinin birinden anomerik hidrojenin uzaklaştırılmasının daha kolay olması ile açıklanabilmektedir (Tsiapali *et al.*,2001).

Dietrich-Muszalska vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada antioksidan olarak BG'in etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Fakat BG etkisinin, hidroksil gruplarının bulunması ve pozisyonuna bağlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca BG'lerin antioksidan etkisi, klasik serbest radikal süpürücülerle karşılaştırıldığında zayıf olduğu bildirilmiştir (Tsiapali *et al.*, 2001).

1.10.4. β -glukanın yan etkileri

BG'lerin, farmakolojik etkileri pozitif olabilirken, istenmeyen yan etkilerin de olabileceği bildirilmiştir (Volman *et al.*,2008). Nitrik oksit (NO), uyarılabilir nitrik oksit sentaz (NOS) ile makrofajlarda üretilebilir. Bu enzimin sentezi, makrofaj yüzeyinde klonal olmayan reseptörlerine (PRR) BG'nin bağlanması ile harekete

geçmektedir. Oluşan NO, tümör hücrelerinde sitotoksik etki göstermekte ve pek çok patojen üzerinde farklı etkiler ortaya çıkarmaktadır. Diğer yandan NO, doku ve DNA'ya hasar verebilir ve yüksek konsantrasyonlarda septik şoka neden olabilmektedir. Artan NO oluşumu, toplardamarlarda damar genişlemesi ile sonuçlanmıştır. Damar genişlemesi, damar direnci ve kan basıncının aşırı düşüşüne neden olmaktadır. Fakat henüz BG'nin böyle bir etkisi tanımlanmamıştır (Son *et al.*,2005). BG verilmesi insan vücudunda inflamatuvar olayları meydana getirmesi yüzünden anti inflamatuvar ilaçlarla kompetitif etkileşimleri olasıdır. Farelerde steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç ve BG'nin kombinasyonu ile ortaya çıkan uyarılan lethal toksisite tanımlanmıştır. Sonuçlar güçlü bir şekilde böyle bir kombinasyonun sistemik inflamasyon cevap sendrom (SIRS) ve ölüme yol açan sitokin ağının tehlikeye atılması ile öldürücülüğe neden olduğunu göstermektedir (Novak and Vetvicka, 2008).

Mantar ve maya hücrelerinin veya hücrel tortularının solunması (ev veya farklı tarımsal ve endüstri tozlarının içerikleri), pnemoni, öksürük, kronik bronşit, baş ağrısı, göz ve boğazın irritasyonu ve burun iltihabını içeren akciğer reaksiyonları ile karakterize edilen toksik organik toz sendromuna (STOD) neden olmaktadır. Bu şikâyetlerin nedeni ise BG'dir(Rice *et al.*,2005).

Yukarıda tez çalışmasıyla ilişkili genel bilgilere yer verilmiştir. Bu çalışmada, akut pankreatit geliştirilmiş sıçanlar üzerinde β -1,3-D-glukanın öncelikli olarak dozlarının hedef organ karaciğer üzerindeki etkileri biyokimyasal metotlarla kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. AP geliştirilmiş sıçanlarda karaciğer hasarları tespit edilerek, β -1,3-D-glukanın doku üzerinde tedavici edici etkilerinin bulunup bulunmadığının aydınlatılması çalışmanın amaçları arasındadır. Bu konuda şimdiye kadar kaydedilmiş herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Böylece, bu araştırma ile AP modelinde β -1,3-D-glukanın karaciğer dokusu üzerindeki etkileri ilk defa çalışılmıştır. Olumlu sonuçların alınması halinde bu maddeden ilaç kaynağı olarak güvenli ve yeterli bir şekilde faydalanılması mümkün olabilecek ve bu durum ülkemiz ekonomisi açısından önemli bir fırsat haline dönüşecektir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Akut pankreatit oluşturulmuş sıçanlarda BG'nin karaciğer üzerine etkisini konu edinen bu çalışma kapsamında derlenen literatür bilgisi kronolojik olarak aşağıda sunulmuştur.

Ranson (1974), akut pankreatitin seyrinde önemli olabilecek 11 parametreyi içeren Ranson kriterlerini oluşturmuştur.

Lombardi (1975), deneysel akut pankreatit modelinde diyet ile oluşturulan modelde kolinden fakir etyoninden zengin olduğuna dair çalışmalar yapmıştır.

Ohkawa *et al.*(1979) MDA'nın asidik ortamda TBA oluşturduğu rengin 532 nm'de dalga boyunda ölçülmesi prensibini oluşturmuştur.

Sanfey (1984), 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.

Dabrowski *et al.*(1988), sıçanların pankreaslarından alınan dokuların SER uygulamasıyla 3. saatinde SOD aktivitesinin azaldığını ve MDA konsantrasyonunun arttığını kaydetmişlerdir.

Alhan *et al.*(1995), AP üzerine tedavi etki olarak tiroid salınımının etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında salınan tiroid hormonunun AP sonucu oluşan komplikasyonlarda serum amilaz ve pankreatik hasar üzerinde önemli derece iyileştirme yapmadığını ancak laktaz dehidrogenazı azalttığını kaydetmişlerdir.

Kaiser (1995), deneysel akut pankreatit modelinde duktus ligasyon modelini oluşturarak, safra taşlarının etki ettiği çalışmaları mevcuttur.

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

Jaworek *et al.*(2000), serulein verilerek pankreatit oluşturulmuş sıçanlarda, lipopolisakkaritlerin karaciğerde koruyucu aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Abdollahi *et al.* (2004), gerçekleştirdiği çalışma ile piyasalarda sıklıkla kullanılan pestisitlerin yapısı ve sınıflandırılmasının yanında canlı vücudunda başta lipid peroksidasyonu olmak üzere diğer antioksidan enzimlerin durumunu özet olarak sunmuştur.

Alhan *et al.* (2004), AP'li sıçanlar üzerinde tedavi edici madde olarak melatoninin etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada meydana gelen pankreatik nekroz ve serum amilaz, ALT, LDH düzeylerinde ve MDA aktivitelerinde artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu artışlara karşı melatonin uygulandığında MDA'da görülen değişikliklerin engellendiği görülmekle beraber diğer serum amilaz, ALT, LDH ve pankreatik hasarda önemli derecede değişiklik olmadığı anlaşılmıştır.

Şener vd. (2005) tarafından basınç ülseri ve metotreksatın karaciğer hasarına karşı BG'nin etkileri araştırılmıştır. Çalışmada BG'nin yükselmiş olan MDA düzeyini azalttığı ve kontrol seviyelerine yaklaştığı bildirilmiştir.

Balbaloğlu (2006), tarafından yapılan akut pankreatit oluşturulmuş deneysel çalışmada oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünlerinin incelemesinde MDA, amilaz, ALT ve AST düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tekin (2006), akut pankreatit modelinde şiddetli nekrotizan oluşumuna karşı monoklonal TNF- α antikoru olan inflixima'nın tedavi edici etkisini araştırmıştır.

Pankreatit grubuyla karşılaştırıldığında MDA, karbonil içerik ve amilaz aktivitesinin önemli derecede azaldığı saptanmıştır. AP'li sıçanlardan alınan doku kesitlerinde ise yaygın olarak oluşan asinüs hücre ünitesindeki hücre nekrozu, kan sızmaları ve inflamasyonların düzeldiği, buna karşın ödemde düzelme olmadığı kaydedilmiştir.

Toklu vd.(2006),oksidatif stres nedeni ile oluşan yüksek MDA seviyeleri üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda yanma ve oksidatif karaciğer hasarına karşı BG'nin MDA düzeyini azalttığı ve kontrol seviyelerine yaklaştırdığı belirlenmiştir.

Gültekin vd.(2007), SER indükte edilerek oluşturulan akut pankreatit sıçanlarda görülen akciğer hasarı üzerine tedavi edici yöntemi olarak leptin uygulamışlar ve sonunda görülen etki inflamasyona uğramış olan sitokinleri, nitrik oksit seviyesini ve CD40 salınımını azalttığını saptamışlardır.

Tutcu (2007), arafından akut pankreatit oluşturulan sıçanlarda düzenli çalışan karaciğerde inflamasyon, karaciğer hücrelerinde genişleme ve parankim hücrelerinin dejenerasyon sonucu histopatolojik değişiklikler olduğu saptanmıştır.

Atayoğlu (2008), deneysel akut pankreatitte N-asetilsisteinin nötrofil fonksiyonları üzerine olan etkisini incelemiştir. Pankreatit grubunda yer olan hayvanların nötrofil fonksiyonlarının tümünde bozulma olduğu görülmüştür. Tedavi grubunda ise fagositoz, kemotaksis ve opsonizasyonda önemli derecede düzelme olduğu belirtilmiştir.

Elkan (2007), serulein indüklenerek oluşturulan akut pankreatitin sıçanlarda akciğer komplikasyonları üzerine etkisini araştırdığı çalışmada, pankreatit olan sıçanların dokularında ödem, kanama ve önemli derecede sızmalar görmüştür. Aynı zamanda karaciğer kuru/yaş ağırlığının kontrol grubuna göre daha ağır olduğu belirlenmiştir. Tedavi yöntemi olarak kullandığı metilprednisolon ve N-asetilsisteinin ise kısa zamanda metilprednisolon ve N-asetilsisteinin pankreatitte önemli derecede tedavi edici yönünü saptanmıştır.

Özkan (2008), deneysel akut pankreatit modelinde düşük molekül ağırlıklı heparin ve hesperidinin koruyucu etkisi ve L-Arginine üstünlüğünü araştırdığı çalışmasında düşük molekül ağırlıklı heparinin ve hesperidinin deneysel akut pankreatit gelişiminde, en az L-Arginin kadar önleyici olduğunu ortaya koymuştur.

Kesler (2008), akut pankreatit modelinin tedavisinde erken kolesistektominin yeri üzerine olumlu bulgular saptamıştır

Dietrich-Muszalska *et al.* (2011)'nin yaptığı çalışmada antioksidan olarak β -glukanın etki mekanizması tam olarak belirlenemedi. Fakat β -glukan etkisinin, hidroksil gruplarının bulunması ve pozisyonuna bağlı olabileceği gösterilmiştir.

Yıldırım vd.(2013) yaptıkları çalışmada taurokolat verilerek AP oluşturulan sıçanlarda tedavi amaçlı verilen glisirizinin etkileri incelenmiş, sonuç olarak; serum amilaz, lipaz, AST ve MPO değerlerinde azalma kaydedilmiştir. Yapılan çalışmada AP+glisirizinin grubunda asinüs hücre ünitesindeki hücre nekrozunun, kan sızmaları ve ödemin önemli derecede düştüğü bildirilmiştir.

Keleş vd.(2014), relaps multiple miyelom tedavisi için bortezomid indüklenen sıçanlarda BG'nin karaciğere olan etkisi gözlenmiştir. Deneylerin bitiminden sonra SOD ve MDA miktarlarında değişiklik gözlenmiştir. BG verilen sıçanlarda tüm karaciğer dokularında MDA değişikliklerinin normalize ettiğini ve azalmış olan SOD değerlerinin normal seviyeye geldiğini bildirmekle birlikte bortezomid grubunda BG'nin tedavi edici nitelikte olduğunu saptamışlardır.

Bakır *et al.*(2016) tarafından serulein ile AP oluşturulmuş sıçanlarda carvacrol maddesinin karaciğer üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada AP'li sıçanlarda yükselmiş olan ALT, AST, LDH enzimleri carvacrolun belirlenen dozlar ile uygulanması sonucu tedavi gruplarındaki sıçanların bu enzimlerinde azalma olduğu bildirilmiştir.

Çolak *et al.*(2016b) kanserli hastalara tedavi amaçlı uygulanan cisplatin maddesinin karaciğer hasarına karşın oleuropein uygulayarak tedavisini gözlemlemişlerdir. Çalışmada, erkek sıçanlarda cisplatin ile indüklenen karaciğer hasarlarında,oleuropeinin normalin üzerinde yükselmiş olan ALT, AST, LDH enzim değerlerini azaltarak normal seviyeye ulaştırdığını bildirmişlerdir. Bu bilgiler ışığında oleuropeinin, cisplatin indüklenen karaciğer hasarını zayıflatmada etkili olduğu ortaya konmuştur.

Çalışma kapsamında derlenen literatürler ışığında, akut pankreatit geliştirilmiş sıçanlar üzerinde β -1,3-D-glukanın etkisinin araştırılmamış olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle, tez çalışmasında AP geliştirilmiş sıçanlarda karaciğer hasarları tespit edilerek, β -1,3-D-glukanın doku üzerinde tedavici edici etkilerinin bulunup bulunmadığı araştırılmaktadır. Bu konudaşimdiye kadar kaydedilmiş herhangi bir veriye rastlanmaması, çalışmanın özgün boyutunun güçlü olduğunu ortaya koymaktadır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırmanın yapıldığı yer

Bu deneysel çalışma Erzincan Üniversitesi ve Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Fizyoloji ve Histoloji Laboratuvarlarında, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyle Yel Etik Kurulunun 55885869-576/3-72 sayılı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Deneklerin seçimi

Bu araştırmada 200-250 g ağırlık aralığında Sprague-Dawley tipi erkek sıçanlar kullanıldı. Ortama adaptasyonlarının sağlanması açısından tüm hayvanlar, deneye başlamadan önce, aynı koşullarda çeşme suyu ve standart palet yem ile beslendi. Altlık olarak talaş kullanıldı. Hayvanlar rahat edebilecekleri büyüklükte ve hava alabilecekleri şekilde kapatılmış olan metal kafeslerde tutuldu. 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda oda ısısı 20-24 °C olacak şekilde standart koşullar sağlandı. Kafes bakımları düzenli olarak yapıldı. Ayrıca gelişimlerinin kontrolü ve sağlıklı olanların ayrımı için düzenli olarak tartımları gerçekleştirildi. Uygulama gruplarına uygulanan koşulların aynısı kontrol gruplarına da uygulandı.

3.1.3. Kullanılan aletler ve cihazlar

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar

Alet ve Cihazlar	Temin Edildiği Firma
Etüv	Heraeus FB 420, Germany
Hassas terazi	Sartorius AG, Germany
Otomotik 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 otoanalizatör
Derin dondurucu	Sanyo Ultra Low, Japan

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney gruplarının belirlenmesi

Çalışma da 42 adet hayvan kullanılarak, her bir grupta 7 adet hayvan olacak şekilde deney planı hazırlandı. (I) Kontrol; (II) AP grubu; (III ve IV) β -glukan ile muamele edilmiş gruplar (2 farklı dozda); (V ve VI) β -glukan ile muamele edilmiş AP grupları.

I. Grup: Kontrol

II. Grup: AP

III. Grup: 50 mg/kg β -glukan

IV. Grup: 100 mg/kg β -glukan

V. Grup: AP+50 mg/kg β -glukan

VI. Grup: AP+100 mg/kg β -glukan

3.2.2. Sıçanlarda deneysel pankreatit modelinin oluşturulması

1 ml serum fizyolojik içerisinde 50 µg/kg SER eklenerek çözüldü ve hayvanlara birer saat aralıklarla İP yolla dört kez verilerek deneysel pankreatit oluşturuldu. Kontrol gruplarına ise eş zamanda yalnızca serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.

3.2.3. β-glukan

β-glukan etkilerini değerlendirmek için öncelikle madde serum fizyolojik içinde çözüldü ve hayvan gruplarına 50 ve 100 mg/kg'lık dozlarda İP yolla tek doz halinde verildi. Terapötik muameleler SER enjeksiyonundan iki saat sonra uygulandı. Sıçanlar β-glukan alımından 12 saat sonra izofluran ile anestezi edildi ve kan serum örnekleri alınarak sakrifiye edildi. BG'ye ait dozlar literatür taramaları sonucu belirlendi.

3.2.4. Karaciğer yaş/kuru ağırlık oran tespiti

Karaciğer dokusunun akut pankreatitte ödeme bağlı ağırlık artışı göstereceği düşünülerek dokuya ait yaş ağırlık tespiti yapıldı. Daha sonra 90 °C pastör fırınına konularak 24 saat bekletildi. Bu işlem tamamlandıktan sonra karaciğer dokusunun kuru ağırlığı tespit edilerek kuru/yaş ağırlık oranları kaydedildi.

3.2.5. Serum amilaz ve lipaz düzeylerinin ölçümü

Ölçümü gerçekleştirebilmek için deney hayvanlarından diseksiyon sırasında kalpten kan örnekleri alınarak jelli tüplere aktarımı gerçekleştirildi. Daha sonra alınan kan örnekleri santrifüjde 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi (Sanz *et al.*, 1998; Aktay vd.,2000). Polietilen tüplere aktarılan serumlar analizleri yapılana kadar -80 °C'de derin dondurucuda bekletildi (Fruta *et al.*, 2000). Abbott Aeroset (IL, USA marka)

marka otoanalizör ile karaciğer fonksiyonlarının değerine ulaşabilmek amacıyla lipaz ve amilaz enzimleri ölçüldü.

3.2.6. AST, ALT ve LDH düzeylerinin ölçümü

Karaciğer hücrelerinde fonksiyon bozukluğu olup olmadığı tespiti için oto analizörde AST, ALT ve LDH enzim seviyeleri ölçüldü.

3.2.7. Antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyinin belirlenmesi

3.2.7.1. Doku homojenatlarının hazırlanması

Bir havan içerisine 0,5 g karaciğer dokusu alınarak sıvı azot eklenmesiyle ezildi. Bu işlemden sonra 4,5 ml tampon ilave edilerek homojenize edildi. Homojenatlar soğutmalı santrifüj yardımıyla her enzim için literatürde belirtilen hızlarda +4°C'de santrifüj edildi. Daha sonra üstte kalan berrak kısım enzim aktivitelerinin belirlenmesi için kullanıldı (Alarcón de la Lastra *et al.*,2002).

3.2.7.2. Malondialdehit (MDA) düzeyinin belirlenmesi

Ölçüm prensibi: Serbest radikaller hücre zarının lipid peroksidasyonunun son ürünü MDA'dır. Karaciğer homojenatlarının MDA tayini tiyobarbitürik asit (TBA) testi kullanılarak yapılmaktadır. Ölçüm prensibi gereği MDA sıcak ve asidik koşullarda TBA ile reaksiyona girerek pembe-kırmızı renk oluşturmaktadır. LPO tayini, Ohkawa *et al.* (1979) tarafından belirlenen yöntemle göre MDA'nın asidik ortamda TBA oluşturduğu rengin 532 nm'de dalga boyunda ölçülmesi prensibine dayanarak yapıldı.

MDA ölçümü: MDA değeri Mihara ve Uchiyama yöntemine göre belirlendi (Mihara and Uchiyama, 1978). Bu yöntemle göre 3 ml H₃PO₄ çözeltisi ile 0,5 ml homojenat

karıştırılarak 1 ml TBA solüsyonu ilave edildi ve 95°C’de 45 dk süreyle su banyosu içinde ısıtılarak karıştırıldı. Elde edilen bu karışıma n- bütanol eklenerek 532 nm’de absorbans değeri ölçüldü. TBA reaktif maddesi, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitlerin miktarı sayesinde belirlendi ve nmol/mg protein olarak rapor edildi.

3.2.7.3. Süperoksid dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Ölçüm prensibi: Ksantin oksidaz enziminin ksantini ürik asite dönüştürmesiyle oluşan süperoksit radikalleri, ortamda nitro blue tetrazolium (NBT) bulunmasıyla NBT ile reaksiyona girmekte ve formazon boyası oluşturmaktadır. Oluşan bu bileşiğin absorbans değeri 560 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermektedir. Şayet ortamda SOD enzimi bulunuyorsa, bu enzim süperoksit radikallerini H₂O₂’ye dönüştürmektedir. Buna bağlı olarak formazon oluşumu düşmekte ve absorbans değeri azalmaktadır. Azalan absorbans değeri ise SOD aktivitesini göstermektedir.

SOD ölçümü: Bu aktivite Sun *et al.*(1988) tarafından belirlenen yöntemle göre ölçüldü (Akt: Champe *et al.*, 1997).Homojenize edilen dokular 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 eklendi. Bu işlemten sonra karıştırılarak 20 dk süreyle inkübasyona yerleştirilerek 1000 µl CuCl₂ ilave edildi ve reaksiyon sonlandırıldı.

3.2.7.4. 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: Spektrofotometre yardımıyla, H₂O₂ tüketimi nedeniyle 240 nm’de absorbans değerinde düşüş görüldü. Bu yöntem Luck (1965) yöntemine göre yapıldı. 66 mM sodyum fosfat tamponu (pH: 7,0) ve %30 H₂O₂ kullanılarak 3 ml’lik reaksiyon karışımı kullanıldı. CAT aktivitesi mg protein başına birim olarak ifade edildi.

3.2.8. Verilerin analizi

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 ± ortalamanın standart sapması olarak verildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Karaciğer Yaş/Kuru Ağırlık Oranı

AP oluşturulmuş hayvanların karaciğer dokusuna ait yaş/kuru ağırlık oranı ölçülmüş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4.1). Yaş/kuru ağırlık oranı sağlıklı hayvanlara 50 ve 100 mg/kg BG dozları uygulandığında kontrol grubundaki değerlere benzerdi. Tek başına verilen BG sağlıklı hayvanların karaciğer dokusunda herhangi bir olumsuz etkiye sahip değildi. Diğer taraftan, AP oluşturulmuş hayvanlara 50 mg/kg BG verildiğinde karaciğer yaş/kuru ağırlık oranında belirgin bir düşüş gözlemlendi ve değerler kontrole yaklaştı ($p<0,05$). 100 mg/kg BG dozunda ise bu oran hasta kontrol grubuna benzerdi.

Tablo 4.1. Karaciğer dokularına ait yaş/kuru ağırlık oranı

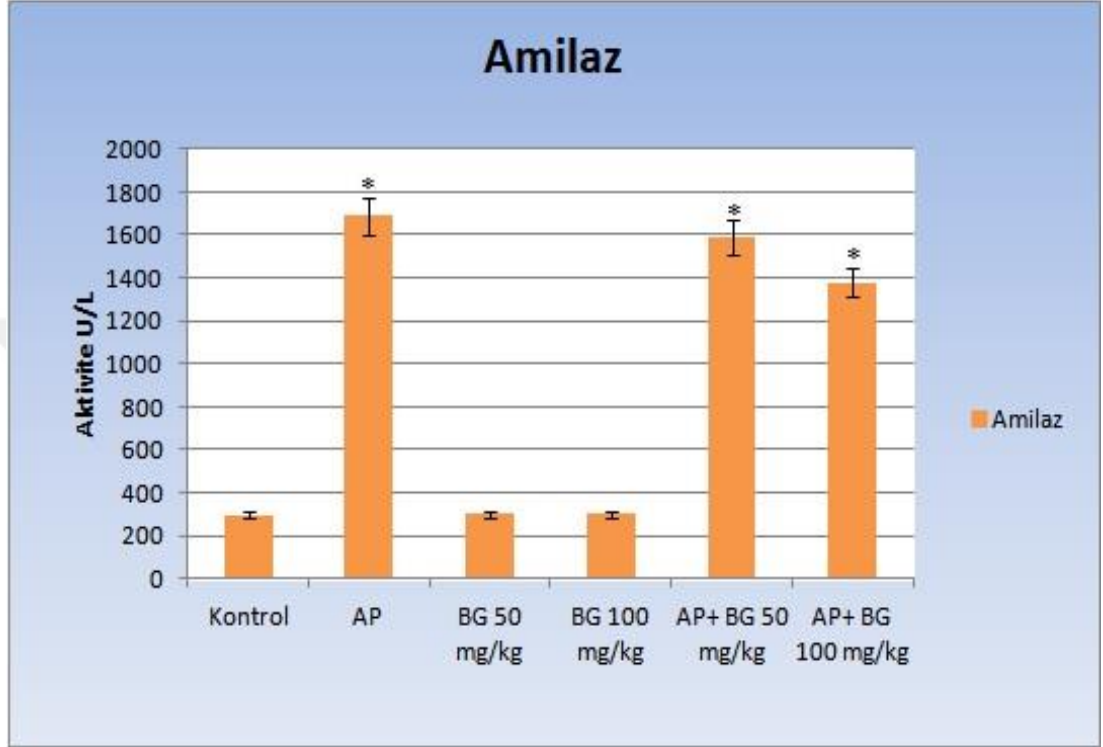
Gruplar	Karaciğere ait ortalama yaş/kuru ağırlık oranı (gr)Ort±SD
Kontrol	3,95±0,31 ^a
Hasta Kontrol (AP)	8,14±0,86* ^c
BG 50 mg/kg	4,02±0,51 ^a
BG 100 mg/kg	3,98±0,27 ^a
AP+ BG 50 mg/kg	5,74±0,49 ^{a,b}
AP+ BG 100 mg/kg	7,93±0,64* ^c

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

4.2. Serum Amilaz ve Lipaz Değerleri

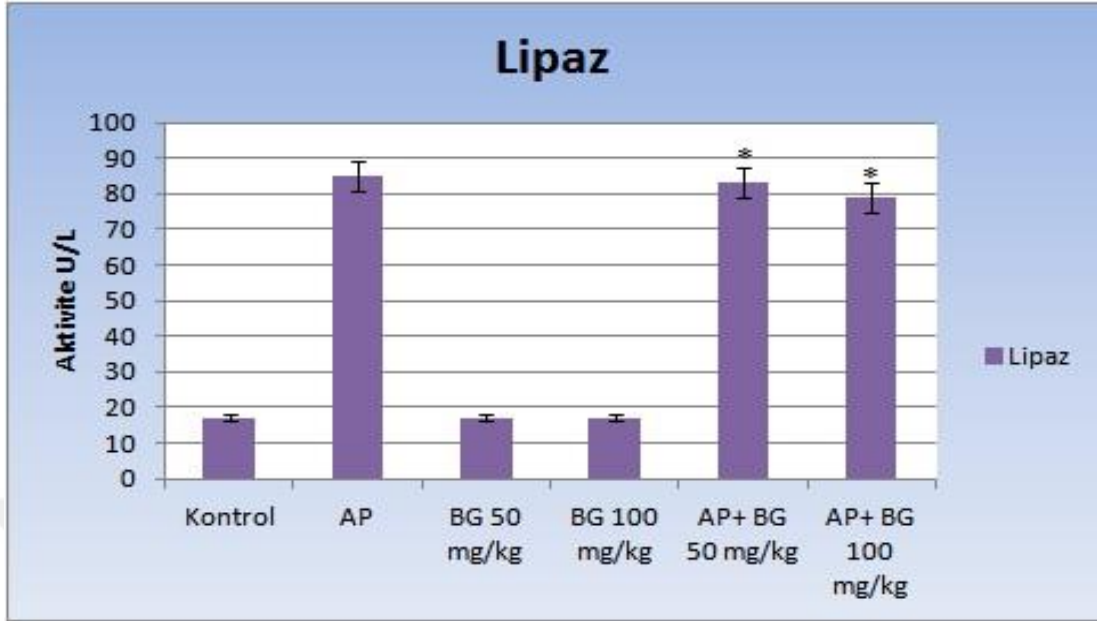
AP oluşturulan sıçanların serum lipaz ($p<0,05$) ve amilaz ($p<0,05$) değerleri kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artış gösterdi (Şekil 4.1-2). Amilaz seviyesi 297,35±4,18 U/L'den 1687,87±24,01 U/L değerine yükseldi. Benzer bir şekilde lipaz seviyeside 17,72±0,88 U/L'den 85,19±3,47U/L'ye arttığı gözlemlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 50-100 mg/kg dozlarında BG'nin tekbaşına enzim seviyeleri üzerine herhangi bir etkiye sahip olmadığı tespit edildi. Hasta hayvanlara

uygulanan BG'nin artan dozları AP grubu ile kıyaslandığında lipaz ve amilaz seviyeleri üzerinde olumlu etkiler gösterdi; ancak sonuçlar anlamsızdı ($p>0,05$).



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

Şekil 4.1. Deney gruplarına ait serum amilaz değerleri

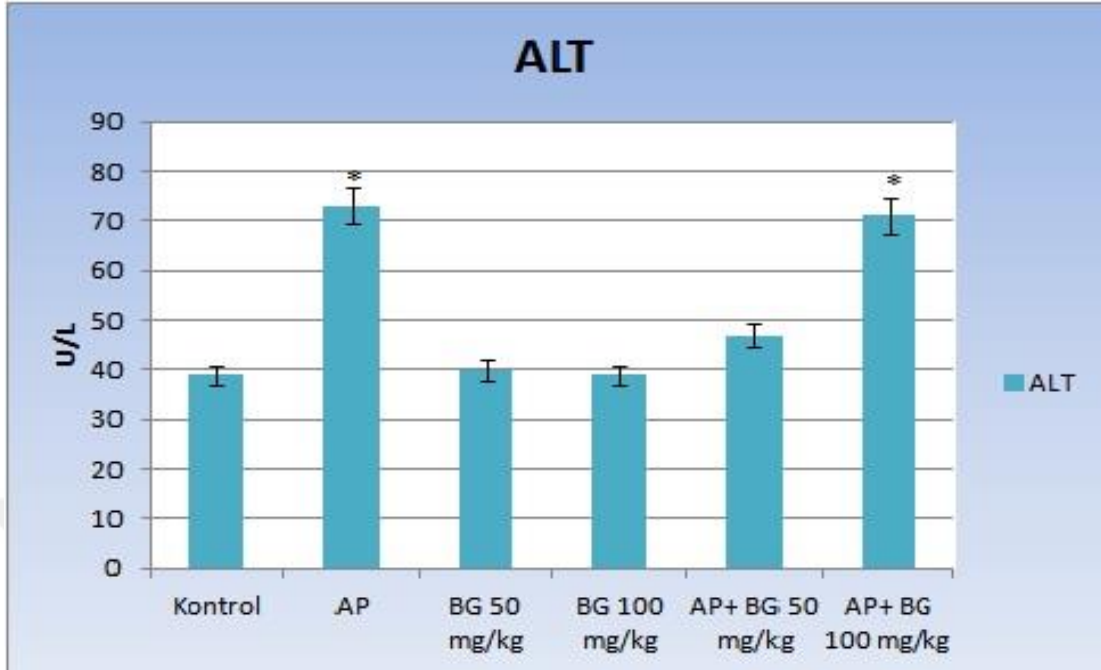


*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

Şekil 4.2. Deney gruplarına ait serum lipaz değerleri

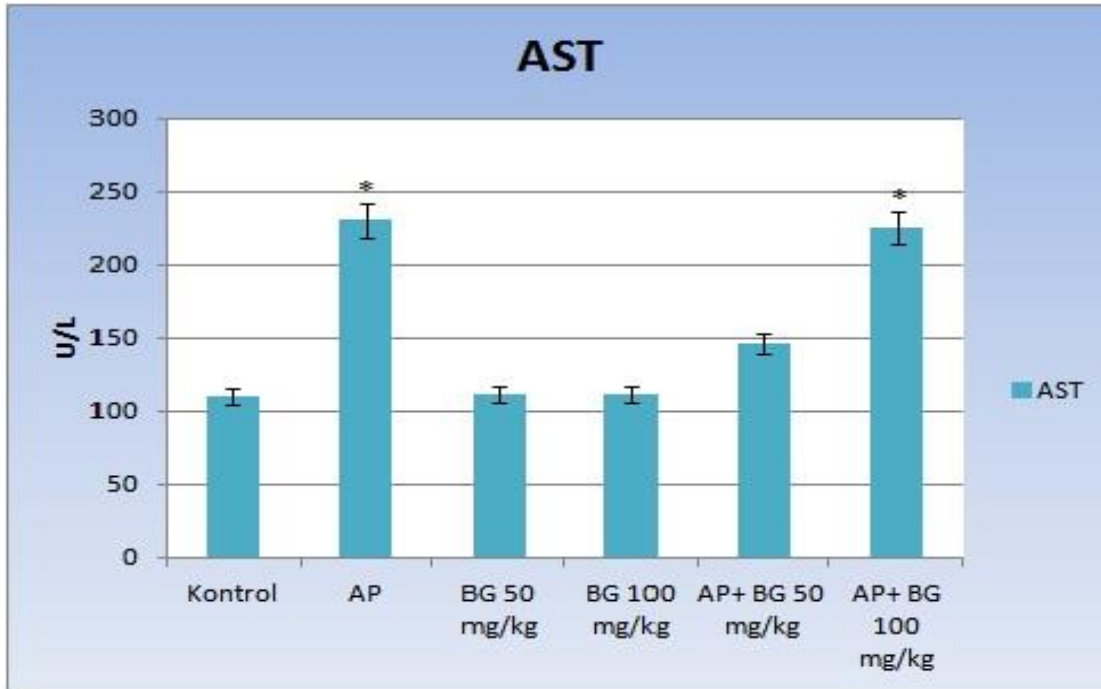
4.3. Serum ALT, AST ve LDH Değerleri

AP (hasta) grubuna ait sıçanların karaciğer dokularında mevcut hasarın göstergesi olan ALT, AST ve LDH gibi önemli enzimlerin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında net artışların olduğu izlendi. Bu artışlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,05$) (Şekil 4.3-5). Diğer taraftan, kontrol grubu ile kıyaslandığında her iki BG dozlarında enzim seviyesinde herhangi bir doku hasarı tespit edilmedi. BG'nin 50 ve 100 mg/kg dozlarının uygulandığı AP'li gruplarda ise doza bağımsız olarak enzim değerlerinde azalma söz konusuydu. 50 mg/kg BG her üç enzim parametresi üzerine daha etkili olurken ($p < 0,05$), 100 mg/kg BG, AP ile teşvik edilerek karaciğer hasarı oluşturulmuş gruba kıyasla BG ALT, AST ve LDH enzim seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildi ($p > 0,05$).



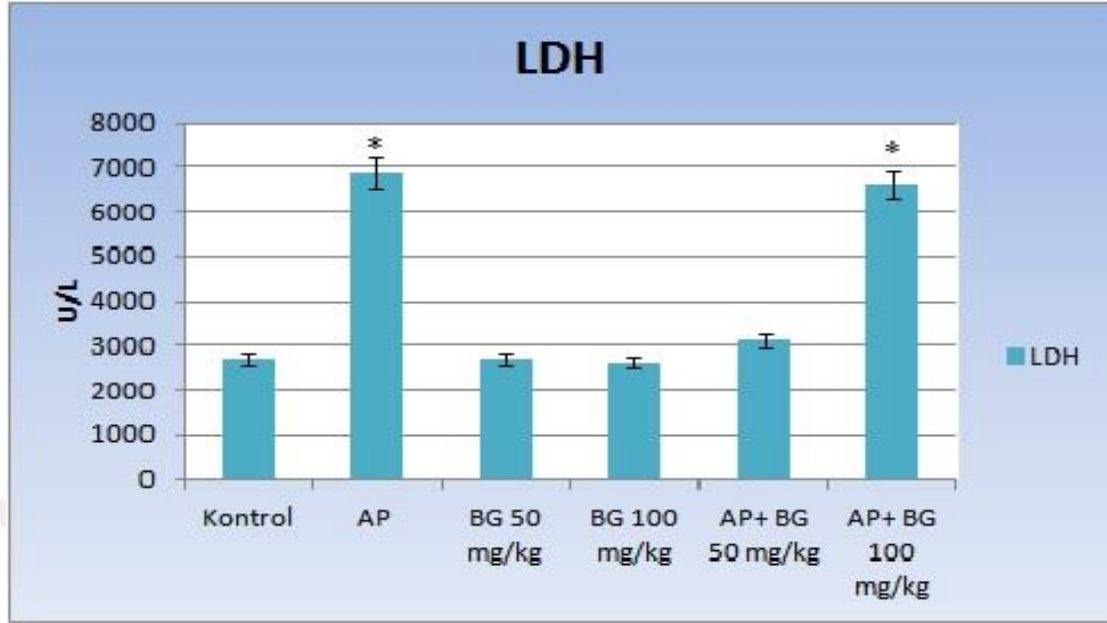
*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı gösterir ($p < 0,05$).

Şekil 4.3. Deney gruplarına ait serum ALT değerleri



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

Şekil 4.4. Deney gruplarına ait serum AST değerleri

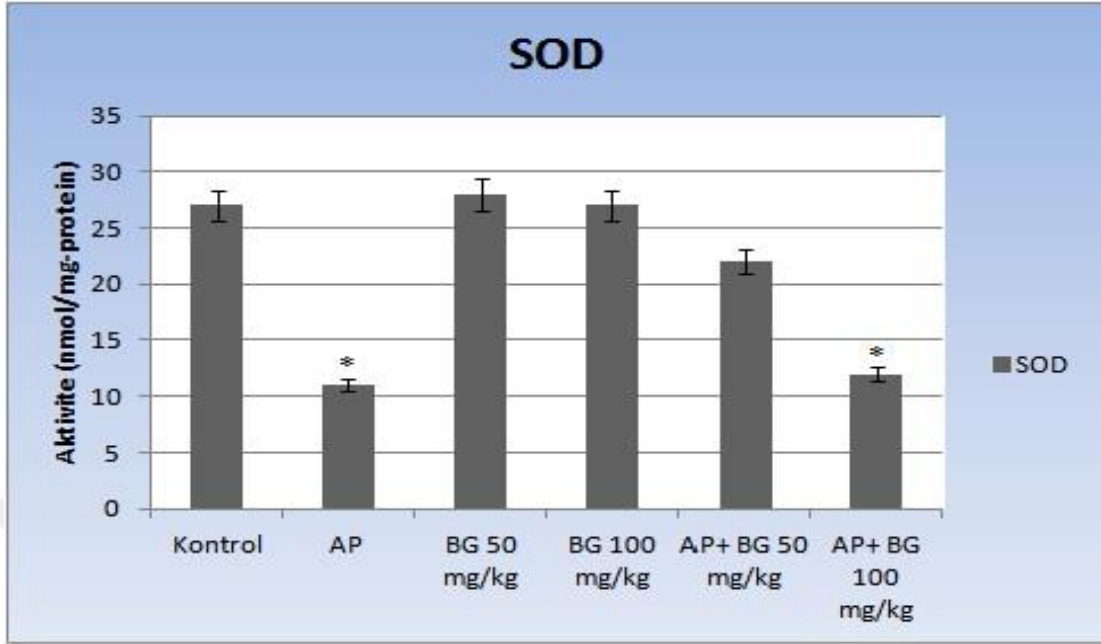


*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p<0,05$).

Şekil 4.5. Deney gruplarına ait serum LDH değerleri

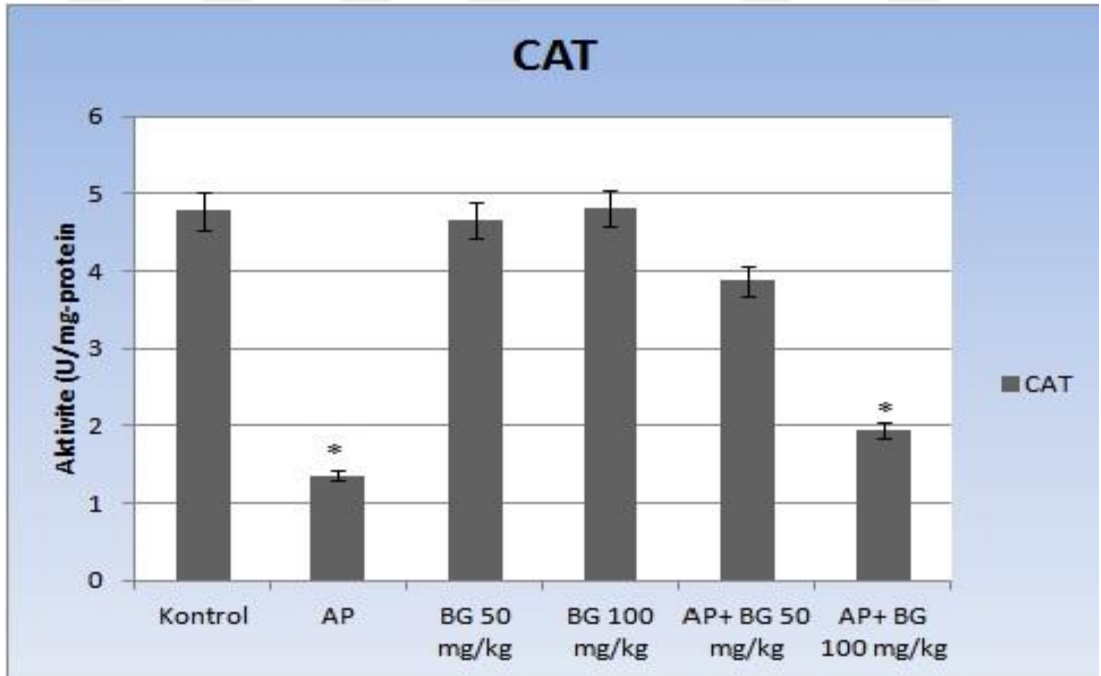
4.4. Karaciğer Dokusuna Ait SOD, CAT ve MDA Değerleri

Biyokimyasal yöntemler kullanılarak hayvanların karaciğer homojenatlarında önemli antioksidan enzimlerden olan SOD ve CAT aktiviteleri değerlendirildi. Oksidatif stresi belirlemek için de karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA seviyesi ölçüldü. Kontrol gruplarıyla kıyaslandığı zaman AP oluşturulmuş hayvanlarda antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin bir azalma gözlemlendi. Bu düşüşler kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Bununla birlikte, hasta grupta (AP) kontrol grubu ile mukayese edildiğinde MDA seviyesinde önemli bir artış belirlendi. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$). Tek başına BG'nin 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarının uygulandığı gruplarda antioksidan enzim seviyelerinde artışlar gözlemlendi. AP+50 mg/kg BG grubunda antioksidan enzim aktivitesinde AP grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede artış tespit edildi ($p<0,05$). BG'nin 100 mg/kg dozunun uygulandığı AP'li grupta ise antioksidan enzim seviyelerindeki artış 50 mg/kg dozu kadar etkili olmadığı gözlemlendi (Şekil 4.6-8).



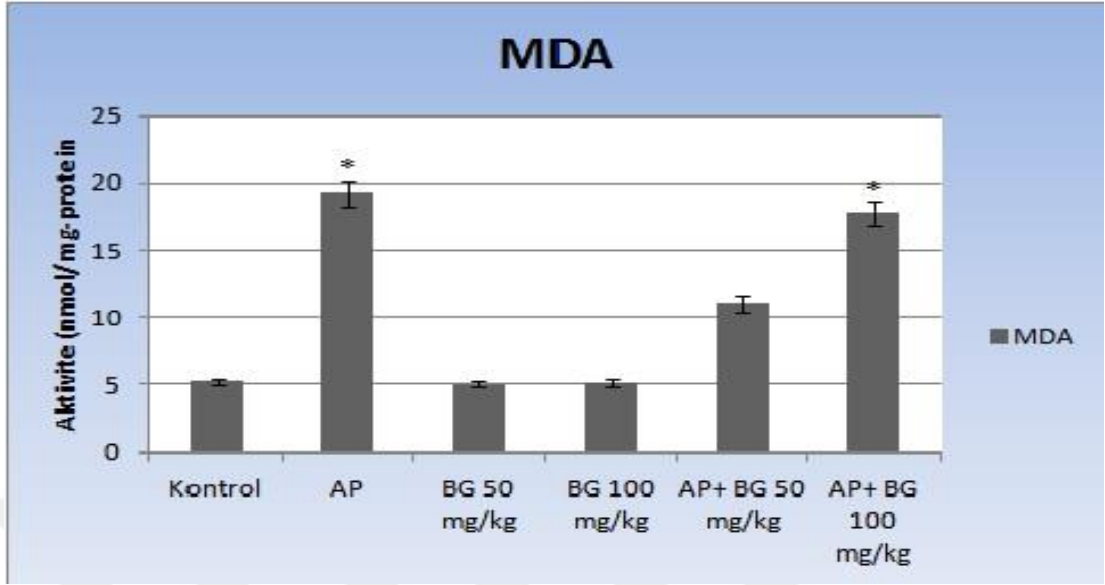
*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki belirgin farklılığı ifade eder ($p < 0,05$).

Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularına ait SOD değerleri



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

Şekil 4.7. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularına ait CAT değerleri



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

Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularına ait MDA değerleri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut pankreatit (AP), pankreatik enzimlerin yüksekliği ve ani karın ağrısı şikâyetleri ile başlayan pankreasın akut inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (Andersen *et al.*, 2001). AP’de inaktif enzimler aktif hale geçerek bezin kendi kendini sindirmesine bağlı olarak pankreas hasarına neden olmaktadır. AP hastalık seyrinde görülen başlıca semptomlar kardiyak aritmilere, solunum ve böbrek yetmezliğine, pıhtılaşma bozukluğu vb. olarak karşımıza çıkmaktadır (Sevinç, 2006). AP’nin hafif formdan şiddetli forma ilerlemesiyle çevre doku ve sistemlere tahribat vererek ölüme kadar değişik formlarda sonuçlanan birçok olumsuz fizyolojik süreçte eşlik etmektedir (Sarles, 1985; Fidan, 2011; Akyazı *et al.*, 2013).

Deneysel pankreatit modelleri, başta insan pankreatitine benzerlik göstermesi nedeniyle bu hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması, tedavisi ve diğer yan etkilerine karşı etkili yöntem ve materyallerin geliştirilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır (Akpınar, 2009). AP patofizyolojisine en uygun ve en çok tercih edilen yöntemlerden biri olarak sekresyonun arttırılmasına yardımcı olan SER, deneysel pankreatit modellerinde başarı ile kullanılmaktadır (Dobrowski *et al.*, 1988; Schoenberg *et al.*, 1990; Akyazı *et al.*, 2013). SER, ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern (1977) tarafından Avustralya kurbağasının (*Hyla caerulea*) derisinden izole edilerek, sıçanlarda pankreatit oluşturmak amacıyla deneysel olarak kullanılmıştır. SER, pankreatit dokusuna ait kolesistokini uyararak dokuda ödem, hücreler içerisinde sıvı dolu vakuollerin oluşmasına ve serum amilaz düzeyinde artma ile pankreatite yol açabildiği kaydedilmiştir (Adler *et al.*, 1979; Baxter and Jenkins 1985; Willemer *et al.*, 1992). SER deneysel olarak intravenöz, subkutan veya intraperitoneal olarak kullanılabilir (Manuel *et al.*, 1992; Akçakanat vd., 1997).

Bu çalışmada literatür taraması sonucunda, AP modeli oluşturmak için 50 µg/kg SER hayvanlara birer saatlik aralıklarla dört kez İP yoldan uygulanmıştır (Qi *et al.*, 1999; Minutoli *et al.*, 2004; Gültekin *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2011). Daha sonra BG’nin tek başına AP oluşturulmuş sıçanların karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri doza bağlı

olarak biyokimyasal yöntemlerin kullanılmasıyla araştırılmıştır. β -glukanlar (BG), doğada mantarlarda, bitkilerde ve bazı mikroorganizmalarda bulunmakta olup birbirine bağlı glukoz ünitelerinden doğal olarak oluşan bir polisakkarit polimerleridir (Dietrich-Muszalska *et al.*, 2011, Novak and Vetvicka, 2008; Byun *et al.*, 2008). Yaygın olarak incelenen BG, ekmek mayasından (*Saccharomyces cerevisiae*) izole edilmekte olup hemen hemen her maya türünde bulunmaktadır. Literatür taramaları sonucunda elde edilen bulgular üzerine β -glukanın antitümör, antibakteriyal ve yara iyileşmesinde görülen etkileri olduğu anlaşılmıştır (Kassai *et al.*, 2001). Görülmekte olunan etkinin işleyişi ise β -glukanın makrofaj reseptörlerine bağlanarak konak savunmasını artırdığı ve makrofajları aktif hale getirdiği tespit edilmiştir (Liu *et al.*, 2008). Ancak literatürde BG'nin AP üzerindeki etkinlikleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Amilazın nişastanın sindiriminde rol oynayan protein yapılı bir enzim olduğu bilinmekle birlikte en önemli oluşum yeri pankreasır. Pankreasın yanı sıra karaciğer, tükürük bezleri, yumurtalık ve böbreklerde az miktarda da olsa amilaz üretilmektedir. Pankreasta oluşan bir diğer enzim lipazdır. Lipaz besinlerle alınan yağların sindiriminde görev alan enzimdir. Bu enzim değerinin yüksekliği pankreas ile ilgi sorunlar olduğu doğrultusunda sonuç verebilmektedir. SER etkisi oluşturulmuş AP modelinde serum lipaz düzeylerinin normal seviyeden yüksek olduğu Cao and Liu (2013) taraflarından da rapor edilmiştir. Serum amilaz ve serum lipaz düzeyleri AP için önemli bir tanı olduğu kaydedilmiştir (Dembinski *et al.*, 2000; Jaworek *et al.*, 2000). Yürütülen çalışmada literatüre uygun olarak, AP oluşturulmuş sıçanlarda, kontrol grubuna kıyasla serumlarındaki lipaz ve amilaz değerlerinde oldukça artış gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4.1). Enzimlerin yüksek değerler göstermesi sıçanların SER nedeniyle akut pankreatit olduğunu göstermektedir. Yine bulgularımızla paralel olarak, Tutcu (2007) tarafından pankreatit oluşturulmuş sıçanlarda amilaz değerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamda oldukça yüksek olduğunu bildirmiştir. Öte yandan Balbaloğlu (2006), kontrol grupları ile karşılaştırıldığında pankreatit oluşturulmuş sıçanların serum amilazlarındaki artışın karaciğer fonksiyonlarında etki gösteren enzimlerde de

anlamli düzeyde artiş olduğunu tespit etmiştir.Bu bilgiler ışığında yaptığımız bu çalışma ile AP'li sıçanlara ait artan amilaz ve lipaz enzimlere karşın uygulanan BG'nin artan dozları AP grubuna kıyasla lipaz ve amilaz seviyelerini kısmen azaltmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak önemli düzeyde değildi($p>0,05$).

Hücre içindeki kimyasal reaksiyonları katalizleyen enzimler aminotransferazlardır. Aminotransferazlar, Tıp biliminde transaminazlar olarak tanımlanmaktadır. AST, ALT enzimleri kanda normal seviyelerde bulunurken karaciğer dokusunda meydana gelen hasara bağlı olarak bu enzimler yüksek seviyelere çıkmaktadır (Yıldırım vd., 2013).AST karaciğerde, beyin, böbrek ve kaslarda da bulunmaktadır. Dokuların hasara uğraması neticesinde kanda bu enzimlerin seviyelerinde yükselme meydana geldiği bildirilmiştir(Gressner *et al.*, 2007).AST karaciğere özgül bir enzim olmadığından değerinun yükselmesi sadece karaciğerde meydana gelen hasarı belirtmemektedir. ALT enzimi çoğunlukla karaciğerde konsantre edildiğinden bu enzimin yüksekliği karaciğer hasarının açık bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. AST artışıının karaciğer sebepli olup olmadığına karar verebilmek için ALT düzeyleri ile birlikte bakılmaktadır (Mathur *et al.*, 2014). Yıldırım vd.(2013)glisirizin maddesi (meyan kökü) kullanarak taurokolat indüklenmiş AP'li sıçanlarda etkilerini gözlemlemiştir. Yıldırım vd.(2013) glisirizini belirli dozlarda uygulayarak, yükselmiş olan serum amilaz, lipaz ve AST enzim düzeylerininönemli oranda azaldığısonucuna varmışlardır. Bakır *et al.*(2016) serulein ile AP oluşturulmuş sıçanlarda carvacrol maddesinin karaciğer üzerindeki etkisini araştırdıklarıçalışmalarında, AP'li sıçanlarda yükselmiş olan ALT, AST, LDH enzimleri carvacrolun belirlenen dozlar ile uygulanması sonucu tedavi gruplarındaki sıçanların bu enzimlerinde azalma gözlemlişlerdir. Çolak *et al.*(2016b) kanserli hastalara tedavi amaçlı uygulanan cisplatin maddesinin karaciğer hasarına karşın oleuropein uygulayarak tedavisini araştırmışlardır.Çalışmada, erkek sıçanlarda cisplatin ile indüklenen karaciğer hasarlarında oleuropeinin normalin üzerinde yükselmiş olan ALT, AST, LDH enzim değeriini azaltarak normal seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir. Bu bilgiler ışığında oleuropeinin, cisplatin indüklenen karaciğer hasarını zayıflatmada etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmaya paralel olarak,SER modeli uygulanarak

oluşturduğumuz akut pankreatit sıçanlarda ALT, AST, LDH enzim değerleri kontrol grubu sıçanlarına nazaran kanda oldukça yüksek olarak gözlemlendi. AP'li sıçanlara uygulanan BG dozları sayesinde ALT, AST, LDH enzim değerlerinde azalma oldu. Yapılan karşılaştırma sonucunda ise net artışların olduğu izlendi. Bu artışlar istatistiksel olarakda önemli idi ($p < 0,05$) (Şekil 4.3-5). ALT, AST ve LDH gibi enzimler karaciğer dokusunda mevcut hasarın göstergeleri olduğundan, AP (hasta) grubuna ait sıçanların enzim düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırma sonucunda net artışların olduğu izlendi. Bu artışlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,05$) (Şekil 4.3-5).

Dokularda oksidatif hasarı oluşturmasında rol oynayan serbest radikaller, hücre membranındaki fosfolipitlerle reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksidasyonunun oluşmasına neden olduğu bilinmektedir (Cordeiro, 2013). Oluşan peroksidasyon, membran parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açmaktadır (Hartwig *et al.*, 2001). Lipid peroksidasyonun belirlenmesinde genellikle kullanılan yöntem, lipid peroksidasyonun yan ürünlerinden biri olan MDA seviyesinin ölçülmesidir (Nielsen *et al.*, 1997). Ayrıca MDA düzeyinin artması lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olduğu kaydedilmiştir. Oksidatif stres nedeni ile oluşan yüksek MDA seviyeleri Toklu vd.(2006)'nın yaptıkları çalışmalarda yanma ve oksidatif karaciğer hasarına karşı BG'nin MDA düzeyini azalttığı ve kontrol seviyelerine yaklaştığı belirlenmiştir. Şener vd.(2005) tarafından basınç ülseri ve metotreksatın karaciğer hasarına karşı BG'nin etkilerinin araştırıldığı farklı bir çalışmada ise BG'nin yükselmiş olan MDA düzeyini azalttığı ve kontrol seviyelerine yaklaştığı bildirilmiştir. Çolak *et al.*(2016a) akut pankreatit oluşturulmuş sıçanlarda carvacrolun koruyucu ve iyileştirici etkisini incelemişlerdir. Çalışmada SER uygulanarak AP oluşturulmuş sıçanlarda tedavi grubuna carvacrol maddesi uygulanarak AP'li gruplarda yükselmiş olan MDA seviyeleri tedavi grubunda azaldığını bildirmişlerdir. Böylece karaciğer yetmezliği ile ilişkili hastalıkların tedavisinde carvacrolun güvenli ve güçlü bir ilaç adayı olabileceğini kaydetmişlerdir.

Bu çalışmada AP'li hayvanlarda oksidatif strese karşın MDA seviyeleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre göre MDA seviyeleri istatistiksel olarak önemli derecede anlamlıydı. AP'li hayvanların karaciğerlerindeki MDA seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli derecede artış olduğu anlaşıldı ($p<0,05$) (Şekil 4.8). Tek başına 50 mg/kg 100 mg/kg BG uygulanan hayvan gruplarına ait karaciğer hücrelerindeki MDA seviyesinde herhangi bir etkilenme olmadığı gözlemlendi. AP oluşturulmuş hayvanlara tedavi amaçlı uygulanan BG dozlarının MDA seviyelerini düşürdüğü gözlemlendi. AP oluşturulmuş sıçanlara 50 mg/kg BG verildiğinde yükselmiş olan MDA seviyesi oldukça düşüş gösterdi. Tespit edilen bu düşüş doğrultusunda 50 mg/kg BG dozu tedavi olarak kullanılabilceği düşünöldü. Diğer taraftan AP'li sıçanlara 100 mg/kg BG uygulandıktan sonra, yükselmiş olan MDA seviyesinin düşmediğini ve tedavi amaçlı olarak kullanılabilen bir doz olmadığı tespit edildi.

Güneş ışığına maruz kalma, hava kirliliğı gibi faktörler stres, alkol ve sigara tüketimi, çevresel toksinler, radyasyon ya da sağlıksız yiyecekler serbest radikallerin oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (Memişoğulları, 2005). Serbest radikaller sağlıklı hücreleri hedef alarak hücrelerin deformasyonuna neden olmakla birlikte özellikle DNA'yı proteinleri ve yağları hedef almaktadır. Gerçekleşen bu deformasyonlar bağışıklık fonksiyonlarını zayıflatarak birçok doku ve organda hasara neden olmaktadır. Oluşabilecek bu hasarlara karşın vücut içerisinde antioksidan enzimler bulunmaktadır. Bu enzimlerin serbest radikallere bağlanarak zararlı moleküllerin yıkıcı etkisini ortadan kaldırmakla görevli olduğu bilinmektedir. Antioksidanlar, zarar görmüş hücrelerin tamirini de sağlamaktadır. Hayati önem taşıyan bu enzimler SOD, CAT ve GPx'dir. Süperoksit dismutaz (SOD), oksidanların yapısını değıştirmekle birlikte onları hidrojen peroksite çevirmektedir (McIntyre vd., 1999). Katalaz, hidrojen peroksiti H_2O_2 'ye ve O_2 'ye ayırmaktadır (Rachmilewitz *et al.*, 1994; Memişoğulları, 2005; Valko *et al.*, 2006). Glutatyon ise farklı toksin maddelerle bağlanarak bunların yapısını değıştirmekle birlikte oluşan maddeleri vücuttan atık olarak dışarı atabilmektedir (Mannervik, 1985). Aynı zamanda bu enzimler oksidatif strese karşın karaciğer hasarında koruyucu etki göstererek hücresel dayanıklılığı arttırdığı bildirilmiştir (Iskusnykh *et*

al., 2013).Günümüzün en önemli immun sistem destekleyicileri olarak kabul edilen β -glukanın, antioksidan özelliğe sahip olduğu ve bu özelliğine bağlı olarak kanser sağaltımında kullanıldığı ileri sürülmektedir (Babincova *et al.*, 2002). Yapılan bir diğer çalışma iserelaps multiple miyelom tedavi etmek için bortezomid indüklenen sıçanlarda BG'nin karaciğere olan etkisi gözlenmiştir (Keleş *et al.*,2014). Deneylemin bitiminden sonra SOD ve MDA miktarlarında değişiklik gözlenmiştir. BG verilen sıçanlarda tüm karaciğer dokularındaMDA değişiklerinin normalize ettiğini ve azalmış olan SOD değerlerini normal seviyeye geldiğini bildirmesinin yanında bortezomid grubunda BG'nin tedavi edici nitelikte olduğu bildirmiştir (Keleş *et al.*,2014). Bakır *et al.*(2016),serulein ile AP oluşturulmuş sıçanlarda carvacrol maddesinin karaciğer üzerindeki etkisini araştırmak için SOD, CAT ve GSH-Px enzim değerlerini gözlemlemiştirlerdir. Oksidatif strese karşı koruyucu olan bu enzim seviyelerinin AP'li sıçanlarda düştüğü belirlenmiştir. Carvacrolun AP'li sıçanların karaciğerindeki SOD, CAT ve GSH-Px enzimlerinin seviyelerini yükselterek karaciğer hasarına karşı tedavi edici orak güvenli bir şekilde kullanılabilceğini bildirmişlerdir. Bu bilgiler ışığında yapmış olduğumuz çalışmada AP'li sıçanlarda düşük seviyelere gelen antioksidan enzimlerine karşı belirli dozlarla uygulanan BG'nin etkisi incelendi. Biyokimyasal metotlar kullanarak yaptığımız çalışmada karaciğer homojenatlarında önemli antioksidan enzimlerinden biri olan SOD ve CAT enzimlerinin aktiviteleri değerlendirildi. AP oluşturulmuş sıçanlar ile kontrol grubu kıyaslandığında AP'li sıçanlarda antioksidan enzim aktivitelerinde önemli bir azalma gözlemlendi SOD aktivitesi değerlendirildiğinde; kontrol grubunda mevcut olan SOD etkisi AP'li sıçanlara göre yüksek antioksidan değeri göstermektedir. Kontrol grubuna verilen BG, SOD aktivitesini artırarak kontrol grubuna aynı değere yakın artışlar gösterdi. AP'li sıçanlardaki SOD aktivitesi oldukça düşük olduğu gözlemlendiğinde 50 mg/kg BG verilerek SOD enziminin önemli derecede artış gösterdiği anlaşıldı ($p<0,05$). Yapılan aynı çalışmada BG'nin 100 mg/kg dozu AP'li sıçana verildiğinde ki artış 50 mg/kg verildiğinde ki artışa oranla daha az olarak gözlemlendi. Kontrol ve BG grubu arasındaki sıçanlarda CAT enzim aktiviteleri değerlendirilerek önemli artışlar olduğu belirlenmedi. Ancak AP'li sıçanlara verilen 50 mg/kg BG düşük seviyede olan CAT seviyesini önemli derecede arttırarak antioksidan enzim aktivitesini etkilediği tespit edildi ($p<0,05$). Yine aynı yöntemle

verilen 100 mg/kg BG, sıçan karaciğerindeki enzim aktivitesini önemli derecede etkilemediği 50 mg/kg BG'nin göstermiş olduğu önemli derecedeki artışı gösterdiği anlaşıldı. Arumugam *et al.*(1997)'nin yaptıkları çalışmada AP oluşturulmuş sıçanların karaciğerinde kontrole göre SOD enzim aktivitesinin arttırdığını kaydedilmiştir. Bu çalışma,bulgularımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak, β -1,3-D-glukanın karaciğer doku hasarı ve karaciğer enzimleri üzerine yapmış olduğu etki ile karaciğer hasarını azaltıcı etkisi olduğu görüldü. Edindiğimiz olumlu sonuçlardan hareketle, bu maddeden ilaç kaynağı olarak güvenli ve yeterli bir şekilde faydalanılmasının mümkün olmasının yanında, ileri düzeyde yapılan çalışmalara ışık tutacağını ve bu durumun ülkemiz ekonomisi açısından önemli bir fırsat haline dönüşeceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKÇA

Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaie, A., “Pesticides and oxidative stress: a review”, *Med Sci Monitor*, 10: 141-147 (2004).

Adler, G., Hupp, T., Kern, H.F., “Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat”, *Virchows Arch Path Anat Histol*, 382: 31-36 (1979).

Aho, H.J., Nevalainen, T.J., Aho, A.J., “Experimental pancreatitis in the rat (Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal sodium taurocholate injection)”, *Eur Surg Res*, 15: 28-36 (1983).

Ahren, B., Karlsson, S., “In: Insulin Secretion and Pancreatic B-Cell Research”, Flatt, R. And Lenzen, S, Eds., *Smith-Gordon*, London, 313-318 (1994).

Akçakanat, A., Hamaloğlu, E., Özenç, A., “Deneysel akut pankreatit modelleri”, *Klin Deneysel Cerrah Dergisi*, 5: 185-198 (1997).

Akkuş, I., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimoza Yayınları*, Konya, 1-95 (1995).

Akpınar, A., “Ratlarda Cerulein ile Oluşturulan Akut Pankreatit Modelinde Adalimumab’ı Düşük ve Yüksek Dozlarda Etkisi”, Uzmanlık Tezi, *Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*, Ankara, 10-12 (2009).

Aksoy, A., “Alkolik Sıçan Karaciğeri Üzerine Karvakrolün Etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*, Eskişehir, 1-112 (2007).

Aktay, G., Deliorman, D., Ergun, E., Ergun, F., Yeşilada, E., Çevik, C., “Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury”, *Journal of Ethnopharmacology*, 73 (1-2): 121-129 (2000).

Akyazı, I., Eraslan, E., Gülçubuk, A., Ekiz, E.E., Çıraklı, Z.L., Haktanır, D., Bala, D.A., Özkurt, M., Matur, E., Özcan, M., “Long-term aspirin pretreatment in the prevention of cerulein-induced acute pancreatitis in rats”, *World J Gastroenterol*, 19 (19): 2894-2903 (2013).

Alarcón de la Lastra, C., Nieto, A., Martín, M.J., Cabré, F., Herrerías, J.M., Motilva, V., “Gastric toxicity of racemic ketoprofen and its enantiomers in rat: oxygen radical generation and COX-expression”, *Inflammation Research*, 51 (2): 51-57 (2002).

Alhan, E., Kalyoncu, N.I., Vanizor, B., Erçin, C., “Effects of melatonin on acute pancreatitis in rats”, *Z Gastroenterol*, 42 (9): 967-972 (2004).

Alhan, E., Küçüktülü, U., Çalık, A., Cinel, A., “Influence of thyrotropin-releasing hormone on experimental pancreatitis in rats”, *Res Exp Med*, 195: 243-248 (1995).

Altan, N., Dinçel, S.A., Koca, C., “Diabetes mellitus ve oksidatif stres”, *Turk J Biochem*, 31 (2): 51-56 (2006).

Anastasi, A., Erspamer, V., Endean, R., “Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*”, *Experientia*, 23 (9): 699-704 (1967).

Andersen, V., Sonne, J., Andersen, M., “Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999” *Eur J Clin Pharmacol*, 57 (6-7): 517-521 (2001).

Anonim, 2013. <http://www.britannica.com/EBchecked/media/68633/Anterior-and-posterior-views-of-the-liver> (erişim tarihi 22.07.2016).

Arıncı, K., “Sindirim Sistemi”, *Güneş Kitapevi Ltd Şti*, Ankara, 1-110 (1995).

Armstrong, C.P., Taylor, T.V., “Pancreatic-duct reflux and acute gallstone pancreatitis”, *Ann Surg*, 204 (1): 59-64 (1986).

Arumugam, N., Sivakumar, V., Thanislass, J., Devaraj, H., “Effects of acrolein on rat liver antioxidant defense system”, *Indian Journal Experimental Biology*, 35(12): 1373-1374 (1997).

Aslan, D., “Klinik kimyada temel ilkeler”, 5. Baskıdan Çeviri, *Palme Yayıncılık*, Ankara, 748-760 (2005).

Atalay, M., Laaksonen, D.E., “Diabetes, oxidative stress and physical exercise”, *Journal of Sports Science and Medicine*, 1: 1-14 (2002).

Atayoğlu, K., “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, 1-74 (2008).

Ayas, B.K., “Deneysel olarak ülser oluşturulan ratlarda *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm isimli likenden elde edilen metanol ekstraktlarının antioksidant enzim aktiviteleri üzerine etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü*, Erzurum, 1-126 (2007).

Aytekin, Y., Solakoglu, S., “Temel Histoloji”, *Nobel Tıp Kitapları*, Ankara, 328-347, (2006).

Babícek, K., Cechová, I., Simon, R.R., Harwood, M., Cox, D.J., “Toxicological assessment of a particulate yeast (1,3/1,6)- β -D-glucan in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 45: 1719-1730 (2007).

Babincova, M., Bacova, Z., Machova, E., Kogan, G., “Antioxidant properties of carboxymethyl glucan: Comparative analysis”, *J Med Food*, 5 (2): 79-83 (2002).

Bakır, M., Geyikoğlu, F., Çolak, S., Türkez, H., Bakır, T.O., Hosseinigouzdagani, M., “The carvacrol ameliorates acute pancreatitis- induced liver injury via antioxidant response”, *Cytotechnology*, 68 (4): 1131-1146 (2016).

Balbaloğlu, H., “Deneysel akut pankreatitte oksidatif stres ve lipid peroksidasyon ürünlerinin incelenmesi”, Uzmanlık Tezi, *Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*, Zonguldak, 1-59 (2006).

Banks, P.A., “Acute pancreatitis”. Bockus Gastroenterology; Ed: Haubrich, W. S., Schaffner, F., Berk, J.E., *Saunders Com*, Philadelphia, 2888-2917. (1995).

Bardeesy, N., De Pinho, R.A., “Pancreatic Cancer Biology and Genetics”, *Nature Reviews Cancer*, 2 (12): 897-909 (2009).

Bassi, C., Butturini, G. “Definition and classification of pancreatitis”, L.H. Blumgart (Ed.). Surgery of the liver, biliary tract and pancreas, *Saunders Press*, Philadelphia, 1: 685-691 (2007).

Bast, A., Haenen, G.R.M.M., Cees, J.A.D., “Oxidants and antioxidants: State of the art”, *The American Journal of Medicine*, 91(3): 2-13 (1997).

Bataller, R., Brenner, D.A., “Liver fibrosis”, *J Clin Invest*, 115: 209-31 (2005).

Baxter, J.N., Jenkins, S.A., “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 (1985).

Bhor, V.M., Raghuram, N., Sivakami, S., “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 (2004).

Bone, R.C., “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 (1996).

Bradley, E.L. “A clinically based classification system for acute pancreatitis”, *Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis*, Atlanta, 128 (5): 586-90 (1992).

Bradley, E.L., “3rdA clinically based classification system for acute pancreatitis”, *Arch Surg*, 128: 586-590 (1993).

Bulkley, G.B., “The role of oxygen free radicals in human disease processes”, *Surgery*, 94: 407-411 (1983).

Byun, E.H., Kim, J.H., Sung, N.Y., Choi, J., Lim, S.T., Kim, K.H., Yook, H.S., Byun, M.W., Lee, J.W., “Effects of gamma irradiation on the physical and structural properties of β -glucan”, *Radiation Physics and Chemistry*, 77: 781-786 (2008).

Candan, S., "Nikel ve oksidatif stres", Uzmanlık Tezi, **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya anabilim Dalı**, Ankara, 1-79 (2002).

Carr, A., Frei, B., "Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions", **FASEB J**, 13: 1007-1024 (1999).

Carroll, J.K., Herrick, B., Gipson, T., Lee, S.P., "Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment", **Am Fam Physician**, 75 (10): 1513-1520 (2007).

Champe, P.C., Harvey, R.A., "Lippincott's illustrated review", Türkçe: Tokulligil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Illustrated Reviews serisinden biyokimya, **Nobel Tıp Kitapevi**, İstanbul, 300-350 (1997).

Chaudhary, A.K., Nokubo, M., Reddy, G.R., Yeola, S.N., Morrow, J.D., Blair, I.A., "Detection of endogenous malonaldehyde-deoxyguanosine adducts in human liver", **Science**, 265: 1580-1582 (1994).

Chen, L.H., Zhou, Z.G., Jiang, J.J., Zhou, B., Wang, L., Li, Y., Yan, H., Liu, Y., Li, Y., "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 (2011).

Cheung, N.K.V., Modak S., Vickers, A., Knuckles, B., "Orally administered β - glucans enhance anti-tumor effects of monoclonal antibodies", **Cancer Immunology, Immunotherapy**, 51: 557-564 (2002).

Cochrane, C.G., "Cellular injury by oxidants", **The American Journal of Medicine**, 91 (3): 23-30 (1991).

Comporti, M., "Lipid peroxidation and celluler damage in toxic liver injury", **Lab Invest**, 53: 599-622 (1985).

Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroğlu, M., Lunec, J., "Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease", **FASEB J**, 17 (110): 1195-1214 (2003).

Cordeiro, R.M., "Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: Distribution, mobility and permeation", **Biochim Biophys Acta**, 1838 (1): 438-444 (2013).

Coşkun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., Oter, S., "Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat panceas", **Pharmacol Res**, 51: 117-123 (2005).

Cross, C.E., Halliwell, B., Allen, A., "Antioxidant protection: a function of tracheobronchial and gastro-intestinal mucus", **The Lancet**, 323 (8390): 1328-1330 (1984).

Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., "Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma", **J Turk Nephrol**, 3 (4): 92-95 (1997).

Çelik, S., “Streptozotosin 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, 1-63 (2012).

Çelik, S., Yılmaz, Ö., “Diyabetik ratlarda vitamin E'nin serum lipidleri ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi”, **Tr J Biology**, 23: 39-46 (1999).

Çolak, S., Bakır, M., Geyikoğlu, F., Türkez, H., Bakır, T.O., Hosseinigouzdagani, M., “The carvacrol ameliorates acute pancreatitis- induced liver injury via antioxidant response”, **Cytotechnology**, 68 (4): 1131-1146 (2016a).

Çolak, S., Çeriğ, S., Geyikoğlu, F., Bakır, M., Sönmez, M., Koç, K., “Hepatoprotective Effect of Oleuropein against Cisplatin-Induced Liver Damage in Rat”, **World Academy of Science**, 10 (5): 255-262 (2016b).

De Caro, G., Endean, R., Erspamer, V., Roseghini, M., “Occurrence of caerulein in extracts of the skin of *Hyla aerulea* and other Australian hylids”, **Br J Pharmac Chemother**, 33: 48-58 (1968).

Dembinski, A., Warzecha, Z., Konturek, P.C., Konturek, S.J., “Epidermal growth factor accelerates pancreatic recovery after cerulein induced pancreatitis”, **Euro J Pharm**, 398(1): 159-168 (2000).

Demir, G., Klein, H.O., Mandel-Molinas, N., Tüzüner, N., “Beta glucan induces proliferation and activation of monocytes in peripheral blood of patients with advanced breast cancer”, **International Immunopharmacology**, 7: 113-116 (2007).

Dietrich-Muszalska, A., Olas, B., Kontek, B., Rabe-Jablonska, J., “Beta-glucan from *Saccharomyces cerevisiae* reduces plasma lipid peroxidation induced by haloperidol”, **International Journal of Biological Macromolecules**, 49: 113-116 (2011).

Dobrowski, A., Gabryelewicz, A., Wereszczynska, U., Chyczewski, L., “Oxygen-derived free radicals in cerulein induced Acute Pancreatitis”, **Scand J Gastroenterol**, 23 (10): 1245-1249 (1988).

Eken, A., “Hiberbarik oksijen tedavisi, oksidatif stres ve genetik toksisite arasındaki ilişkinin araştırılması”, Yüksek Lisans tezi, **Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, 1-119 (2003).

Elkan, H., “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, 1-61 (2007).

Engin, A., Altan, N., Işık, E., “Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism”, **Drugs R D**, 6 (1): 35-40 (2005).

Esterbauer, H., Schaur, R.J., Zollner, H., "Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes", *Free Radical Biol Med*, 11: 81-128 (1991).

Evans, M.D., Cooke, M.S., "Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids", *Bioassays*, 26 (5): 533-42 (2004).

Fang, YZ., Yang, S., Wu, G., "Free radicals, antioxidants and nutrition", *Nutrition*, 18: 872-9 (2002).

Fidan, S., "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 13-14 (2011).

Frey, C.F., "Classification of Pancreatitis: State of the Art", *Pancreas*, 1 (1): 62-68 (1986).

Friess, H., Weber, A., Büchler, M., "Standards in monitoring acute experimental Pancreatitis", *Eur Surg Res*, 24 (1): 1-13 (1992).

Fruta, K., Kakita, A., Takahashi, T., Tomiya, T., Fujiwara, K., "Experimental study on liver regeneration after simultaneous partial hepatectomy and pancreatectomy", *Hepatology Research*, 17 (3): 223-236 (2000).

Gorelick, FS., "Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell", *Pancreas*, 27 (4): 305-310 (2003).

Gressner, O.A., Weiskirchen, R., Gressner, A.M., "Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests", *Clinica Chimica Acta*, 381 (2): 107-113 (2007).

Guercioni, G., Siquini, W., Senati, E., "Epidemiology, classification, etiopathogenesis and diagnosis of acute pancreatitis", In: Siquini Walter (ed), *Surgical Treatment of Pancreatic Diseases*, Springer, Newyork, 31-63 (2009).

Guyton, AJ., Hall, JE., "Tıbbi Fizyoloji, 10. Baskı", Çeviri Editörü, *H Çavuşoğlu* İstanbul, 724-52 (2001).

Guyton, AC., Hall, JE., "Textbook of Medical Physiology", 11th ed. Elsevier, *Library of Congress Cataloging in Publication Data*, Philadelphia, 799-802. (2006).

Gültekin, F.A., Kerem, M., Tatlıcıoğlu, E., Arıcıoğlu, A., Ünsal, C., Bukan, N., "Leptin treatment ameliorates acute lung injury in rats with cerulein-induced acute pancreatitis", *World J Gastroenterol*, 13 (21): 2932-2938 (2007).

Gürbüz, H., "Karaciğerin damar sistemi", *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21: 31-35 (2004).

Haas, G.S., Warshaw, A.L., Daget, W.M., Aretz, H.T., "Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass", *Am J Surg*, 149: 508-515 (1985).

Halliwell, B., "Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans", *Free Radical Research*, 25: 57-74 (1996).

Halliwell, B., "Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease", *American J Med Sciences.*, 91: 14-22 (1991).

Halliwell, B., Chirico, Z., "Lipid Peroxidation, its mechanism, measurement and significance", *American Journal Of Clinical Nutrition*, 57: 715-725 (1993).

Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., "Free radicals in biology and medicine", Third Edition, *Oxford Science Publications*, 22-24 (2001).

Hartwig, W., Jimenez, R.E., Fernandez-del Castillo, C., Kelliher, A., Jones, R., Warshaw, A.L., "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 (2001).

Hasanoğlu, E., Altan, N., Sindel, P., Ongun, C.Ö., Bali, M., Altıntaş, E., "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 (1994).

Henson, D.E., Block, G., Levine, M., "Ascorbic acid: Biologic functions and relation to cancer", *J Natl Cancer I*, 83 (8): 547-550 (1991).

Hernandez-Gea, V., Friedman, S.L., "Pathogenesis of liver fibrosis", *Annu Rev Pathol Mech*, 6: 425-456 (2011).

Howard, J.M., "Pancreatitis; Multiple diseases with multiple causes and varying natural histories", A progress report based on a clinical review. Surgical diseases of the pancreas, JM Howard, *Leo & Febiger*, Washington, 171-228 (1987).

Hye Kyung, J., Kyung Eun, L., Sang Hui, C., Sun Young, Y., "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 (2001).

Iskusnykh, I.Y., Popova, T.N., Agarkov, A.A., Pinheiro de Carvalho, M.Â., Rjevskiy, S.G., "Expression of Glutathione Peroxidase and Glutathione Reductase and Level of Free Radical Processes under Toxic Hepatitis in Rats", *J Toxicol*, 62 (1):1-13 (2013).

Jaworek, J., Jachimczak, B., Tomaszewska, R., Konturek, P.C., Pawlik, W.W., Sendur, R., Hahn, E.G., Stachura, J., Konturek, S.J., "Protective action of

lipopolysaccharides in rat cerulein-induced pancreatitis: Role of nitric oxide”, *Digestion*, 62 (1): 1-13 (2000).

Jones, AF., “Role of the liver in metabolism 4nd ed.”, Çeviri Editörleri, *JW Baynes, MH Dominiczak, Saunders Elsevier*, Edinburgh, .393-406 (2014).

Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O., “Basic Histology”, 10nd Ed., *Appletonand Lange*, 332-350 (2003).

Kadioğlu, M.B., “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, 1-48 (2005).

Kaiser, P., “Diazotrophic mixed cultures of Azospirillum brasilense and Enterobacter cloacea”, *NATO ASI Ser. Ser. G*, 37: 207-212 (1995).

Karne, S., Gorelick, F.S., “Etiopathogenesis of acute pancreatitis”, *Surg Clin North Am*, 79 (4): 699-710 (1999).

Kassai, Z., Bauerová, K., Koprda V., Šandula, J., Harangozó, M., “Penetration of radionuclides across the skin:Glucans as possible inhibitors of metals permeation”, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 250 (1): 189-191 (2001).

Keleş, O.N., Can, S., Çiğşar, G., Çolak, S., Erol, H.S., Akaras, N., Erdemci, B., Bilgin, B.Ç., Can, İ., Ünal, B., Halıcı, M.B., “Hepatoprotective Effects of B-1,3-(D)-Glucan on BortezomibInduced Liver Damage in Rats”, *Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 20 (6): 929-938 (2014).

Kesler, O., “Akut pankreatit tedavisinde erken kolesistektominin yeri”, Uzmanlık Tezi, *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Genel Cerrahi Kliniği*, İstanbul, 1-58 (2008).

Kim, K.S., Yun, H.S., “Production of soluble-glucan from the cell wall of *Saccharomyces cerevisiae*”, *Enzyme and Microbial Technology*, 39: 496-500 (2006).

Kogan, G., Staškob, A., Bauerova, K., Polovkab, M., Šoltésc, L., Brezova, V., Navarova, J., Mihalova, D., “Antioxidant properties of yeast (1/3)β-Dglucan studied by electron paramagnetic resonance spectroscopy and its activity in the adjuvant arthritis”, *Carbohydrate Polymers*, 61:18-28 (2005).

Kojo, S., “Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stres”, *Curr med chem*, 11: 1041-1064 (2004).

Krinsky, N.I., “Membrane Antioxidants”, *Ann NY Acad Sci*, 551: 17-27 (1988).

Lachance, P.A., Nakat, Z., Jeong, W.S., “Antioxidants: an integrative approach”, *Nutr*, 17: 835-838 (2001).

- Lampel, M., Kern, H.F., "Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue", *Virchows Arch Path Anat Histol*, 373 (2): 97-117 (1977).
- Larson, S.D., Nealon, W.H., Evers, B.M., "Management of gallstone pancreatitis", *Adv Surg*, 40: 265-284 (2006).
- Larsson, L.I., "On the development of the islets of Langerhans", *Microsc Res Tech*, 43: 284-291 (1998).
- Leeson, T., Leeson, R., Paparo, A., "Textbook of Histology", Fifth Edition, *Philadelphia Company*, USA, 357-364 (1985).
- Liu, Q., Djuricin, G., Nathan, C., Gattuso, P., Weinstein, R.A., Prinz, R.A., "The effect of epidermal growth factor on septic complication of acute pancreatitis", *J Surg Res*, 69: 171-177. (1997).
- Liu, X.Y., Wang, O., Cui, S.W., Liu, H.Z., "A new isolation method of β -D-glucans from spent yeast *Saccharomyces cerevisiae*", *Food Hydrocolloids*, 22: 239-247 (2008).
- Lombardi, D., Sccheithauer, B., Meyer, B.F., Forbes G.S., "Symptomatic subependymoma; A clinicopathological and flow cytometric study", *J Neurosurg*, 75: 583-88 (1975).
- Luthen, R., Niederau, C., Grendell, J.H., "Intrapancreatic zymogen activation and levels of ATP and glutathione during caerulein pancreatitis in rats", *Am J Physiol*, 268: 592-604 (1995).
- Mannervik, B., "Glutathione peroxidase", *Methods Enzymol*, 113: 5-490 (1985).
- Manuel, A., Manso, P.D., Jose, I., San, R., "Caerulein induced acute pancreatitis in the rat", *Dig Dis Sci*, 37 (3): 364-368 (1992).
- Marshall, J.B., "Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments", *Arch intern Med*, 153: 1185-1198 (1993).
- Mathur, T., Manadan, AM., Thiagarajan, S., Hota, B., Block, JA., "Serum transaminases are frequently elevated at time of diagnosis of idiopathic inflammatory myopathy and normalize with creatine kinase", *J Clin Rheumatol.*, 20: 130-132 (2014).
- Maxwell, S.R.J., "Prospect for use of antioxidant therapies", *Drugs*, 49 (3): 345-61 (1995).
- Mc Cutcheon, AD., "Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis", *Gut* 5:260-265 (1964).

McIntyre, M., Bohr, D.F., Dominiczak, A.F., “Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion”, *Hypertension*, 34: 539-545 (1999).

Memişoğulları, R., “Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi”, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3: 30-9 (2005).

Mercan, U., “Toksikolojide serbest radikallerin önemi”, *YYU Vet Fak Dergisi*, 15 (1-2): 91-96 (2004).

Mihara, M., Uchiyama, M., “Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test”, *Anal Biochem*, 86: 271-278 (1978).

Minkari, T., Ünal, G., Kadafar, Y., “Pankreas Cerrahisi”, *İstanbul Logos*, 119-37 (1991).

Minutoli, L., Altavilla, D., Marini, H., Passaniti, M., Bitto, A., Seminara, P., Venuti, F.S., Famulari, C., Macrì, A., Versaci, A., Squadrito, F., “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 (2004).

Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., “Harper’s Biochemistry”, Ed: Dikmen N, Özgünen T, Harper’ın Biyokimyası, *Barış Kitabevi*, İstanbul, 127-799 (1998).

Nielsen, F., Mikkelsen, B.B., Nielsen, J.B., Andersen, H.R., Grandjean, P., “Plasma Malondyaldehyde as a Biomarker for Oxidative Stress: reference interval and effects of life style factors”, *Clinical Chemistry*, 43(7): 1209-1214 (1997).

Niki, E., “Antioxidants in relation to lipid peroxidation”, *Chem Phys Lip*, 44: 227-253 (1987).

Novak, M., Vetvicka, V., “Glucans, history, and the present: Immunomodulatory aspects and mechanisms of action”, *Journal of Immunotoxicology*, 5: 47-57 (2008).

Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., “Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction”, *Anal Biochem*, 95: 351-358 (1979).

Osman, M.O., Jensen, S.L., “Acute pancreatitis: The pathophysiological role of cytokines and integrins”, *Digest Surg*, 2 (16): 347-362 (1999).

Özenirler, S., Tuncer, C., Ongun, C.Ö., Altan, N., Kandilci, U., “Activity of Superoxide dismutase in erythrocyte of nonalcoholic chronic liver diseases”, *General Pharmacology*, 25 (7): 1349-1351 (1994).

Özkan, S., “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, 1-83 (2008).

- Paker, Ş., “Histoloji”, *Uludağ Üni Basımevi*, Bursa, 374-377 (1993).
- Powers, S.K., Lennon, S.L., “Analysis of cellular response to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle”, *Proc Nutr Soc*, 58 (1): 1025-1033 (1999).
- Prinz, R.A., Aranha, G.V., “The association of primary hyperparatiroidism and pancreatitis”, *Am Surg*, 51: 325-329 (1985).
- Puche, JE., Saiman, Y., Friedman, SL., “Hepatic stellate cells and liver fibrosis”, *Compr Physiol*, 3: 1473-1492 (2013).
- Qi, W., Tan, D.X., Reiter, R.J., Kim, S.J., Manchester, L.C., Cabrera, J., Sainz, R.M., Mayo, J.C., “Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein-induced acute pancreatitis in rats”, *Dig Dis Sci*, 44 (11): 2257-2262 (1999).
- Rachmilewitz, D., Karmeli, F., Okan, E., Samuni, A., “A novel antiulserogenic stable radical prevents gastric mucosal lesions in rats”, *Gut*, 35: 1181-1188 (1994).
- Ranson, H.J.L., “Acute Pancreatitis Maingot’s Abdominal Operations 10nd ed.”, Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, *Appleton*, 1899-1905 (1997).
- Ranson, J.H., Rifkind, K.M., Roses, D.F., Fink, S.D., Eng, K., Spencer, F.C., “Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis”, *Surg Gynecol Obstet*, 139 (1): 69-81 (1974).
- Ratych, ER., Smith, WG., “Surgery of the Alimentary Tract, 4nd ed.” Çeviri Editörleri, *George, D, Zuidema, GE.*, Philedelphia, 357-74 (1996).
- Reber, H.A., Schwartz S.I., Shires G.T., Spencer F.C., “Pancreas”, Principles of surgery, 6th ed., *McGraw Hill Inc*, New York, 1401-1432 (1994).
- Reber, H.A., Roberts, C., Way, L.W., “The pancreatic mucosal duct barriier”, *Am J Surg*, 137: 128-134 (1979).
- Rice-Evans, C., Dıpllock, A.T., Symons, M.C.R., “Tecniques in free radicals research”, *Elsevier*, Amsterdam, 1-290 (1991).
- Rice, P.J., Adams, E.L., Ozment-Skelton, T., Gonzalez, A.J., Goldman, M.P., Lockhart, B.E., Barker, L.A., Breuel, K.F., DePonti, W.K., Kalbfleisch, J.H., Ensley, H.E., Brown, G.D., Gordon, S., Williams, D.L., “Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge”, *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 314: 1079-1086 (2005).
- Rumevleklioğlu, Y., “Cep telefonunun karaciğer gelişimi üzerine teratojenik etkileri”, Yüksek Lisans Tezi, *Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*, Gaziantep, 1-49 (2007).

- Sandvik, A., Wang, Y.Y., Morton, H.C., Aasen, A.O., Wang, J.E., Johansen, F.E., "Oral and systemic administration of β -glucan protects against lipopolysaccharide induced shock and organ injury in rats", *Clinical and Experimental Immunology*, 148: 168-177 (2007).
- Sanfey, H., Bulkley, G.B., Cameron, J.L., "The role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis", *Ann Surg*, 200 (4): 405-443 (1984).
- Sanz, N., Fernandez, C.D., Simon, L.F., Alvez, A., Cascalez, M., "Necrogenic and regenerative responses of liver of newly weaned rats against a sublethal dose of thioacetamid", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1384 (1): 66-78 (1998).
- Sarles, H., "Revised classification of pancreatitis-marseilles", *Dig Dis Sci*, 30: 573-574 (1985).
- Sarles, H., Adler, G., Dani, R., Frey, C., Gullo, L., Harada, H., Martin, E., Norohna, M., Scuro, L.A., "Classifications of pancreatitis and definition of pancreatic diseases", *Digestion*, 43: 234-236 (1989).
- Schoenberg, M.H., Birk, D., Beger, H.G., "Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis", *Am J Clin Nutr*, 62: 1306-1314 (1995).
- Schoenberg, M.H., Buchler, M., Gaspar, M., Stinner, A., Younes, M., Melzner, I., "Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat", *Gut*, 31 (10): 1138-1143 (1990).
- Schoenberg, M.H., Büchler, M., Beger, H.G., "Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis", *Hepato Gastroenterol*, 41: 313-319 (1994).
- Schwartz, S.I., Reber H.A., "Pancreas", Principles of Surgery, 7th ed., *McGraw Hill Co*, New York, 1467-1499 (1999).
- Schwartz, S.I., Shires, G.T., Spencer, F.C., "Principles of Surgery 2th ed. *McGraw Hill*, 1401-48, 1994.
- Scott, F.G., Colleen E.J., Michel M.M., "Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract", In: Charles J.Yeo, ed., 6th ed., *Expert Consult*, 1296-1309 (2007).
- Sevinç, M.M., "Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen - 2 kalitatif ölçümünün değeri", Uzmanlık Tezi, *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Birinci Genel Cerrahi Kliniği*, İstanbul, 1-74 (2006)
- Skandalakis, J.E., Colborn, G.L., Weidman, A.W., "The embryologic and anatomic basis of modern surgery", *McGraw Hill Professional Publishing*, Toronto, 1157-1221. (2004)
- Slack, J.M., "Developmental biology of the pancreas", *Development*, 121: 1569-1580(1995).

Sliwinska, A., Blasiak, J., Drzewoski, J., “Effect of gliclazide on DNA damage in human peripheral blood lymphocytes and insulinoma mouse cells”, *Chemico-Biological Interactions*, 162: 259-267 (2006).

Solomon, E.P., “İnsan anatomisi ve fizyolojisine giriş”, *Biol Kitabevi*, İstanbul, 1-316 (1997).

Son, H.J., Bae, H.C., Kim, H.J., Lee, D.H., Han, D.W., Park, J.C., “Effects of β -glucan on proliferation and migration of fibroblasts”, *Current Applied Physics*, 5: 468-471 (2005).

Stahl, W., Sies, H., “Introduction: Reactive oxygen species”, *Research Monographs*, 1-2 (2002).

Steenken, S., Sundquist, A.R., Jovanovic, S.V., Crockett, R., Sies, H., “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 (1992).

Steer, M.L., “Classification and pathogenesis of pancreatitis”, *Surgical Clinics of North America*, 69 (3): 467-480 (1984).

Steer, M.L., Meldolesi, J., Figarella, C., “Pancreatitis: the role of lysosomes”, *Dig Dis Sci*, 1 (29): 934-938 (1989).

Stocker, R., “Antioxidant activities of bile pigments”, *Antioxidants & redox signaling*, 6 (5): 9-841 (2004).

Stryer, L., “Biochemistry”, WH. Freeman Third Edition, *Springer*, New York, 437-439 (1988).

Sun, Y., Oberley, L.W., Y, Li., “A simple method for clinical assay of superoxide dismutase”, *Clinical Chemistry*, 34 (3): 497-500 (1988).

Şener, G., Toklu, H., Ercan, F., Erkan, G., “Protective effect of β -glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis”, *International Immunopharmacology*, 5: 1387-1396 (2005).

Tekeli, H., “Karbon tetraklorür ile oluşturulan karaciğer hasarında glutatyon (GSH) ve glutatyon S-Transferaz (GST) aktivitesi üzerine N-Asetil sisteinin etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı*, Aydın, 1-87 (2012).

Tekelioğlu, M., “Özel Histoloji”, *Antup A.S. Yayınları*, 3: 53-54 (2002).

Tekin, S., “Akut Pankreatit Tedavisinde İnfliximab Kullanımı”, Uzmanlık tezi, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*, İstanbul, 10-15 (2006).

Telek, G., Ducroc, R., Scoazec, J., Pasquier, C., Feldman, G., Rose, C., “Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stress in acute pancreatitis”, *J Surg Res*, 96 (1): 56-67 (2001).

Thannickal, V.J., Fanburg, B.L., “Reactive oxygen species in cell signaling”, *American Journal of Physiology*, 279: 1005-1028 (2000).

Tsiapali, E., Whaley, S., Kalbfleisch, J., Ensley, H.E., Browder, I.W., Williams, D.L., “Glucans exhibit weak antioxidant activity, but stimulate macrophage free radical activity”, *Free Radical Biology & Medicine*, 30(4): 393-402 (2001).

Tutcu, S., “Deneyisel Akut Pankreatit Modelinde Hepatik Perfüzyon Değişiklikleri” Uzmanlık Tezi, *Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*, Manisa, 11-12 (2007)

Türkez, H., “Bazı bor bileşiklerinin in vitro şartlarda periferik insan kanı üzerine genetik ve biyokimyasal etkileri”, Doktora Tezi, *Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 1-206 (2007).

Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., “Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer”, *Chem Biol Interact.*, 160 (1): 1-40 (2006).

Volman, J.J., Ramakers, J.D., Plat, J., “Dietary modulation of immune function by β -glucans”, *Physiology & Behavior*, 94: 276-284 (2008).

Waldner, H., “Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis”, *Eur Surg Res*, 24 (1): 7-62 (1992).

Wallach, J., “Interpretation of Diagnostic Tests, 7th edition”, *Lippincott Williams Wilkins*, 8: 199-235 (2000).

Warshaw, A.L., Bellini C.A., Lesser P.B., “Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia”, *Ann Surg*, 1 (182): 72-76 (1975).

Weber, A., Friess, H., Sill, U., Buchler M., “The closed duodenal loop technique”, *Gallstones and acute hepatitis*, (1): 675-677 (1981).

Wikipedia, “Chemical structure of Ceruletide”, www.wikipedia.org/wiki/File:Ceruletide.png (Erişim tarihi 06/09/2016)

Willcox, J.K., Sarah, L.A., George, L.C., “Antioxidants and prevention of chronic disease”, *Crit Rev In Food Sci Nut*, 44 (4): 275-295 (2004).

Willemer, S., Ellsasser, H.P., Adler, G., “Hormone induced pancreatitis”, *Eur Surg Res*, 24: 29-39. (1992).

William, A., Sodeman, JR., Thomas, M., “Vakfi Sodeman’s Fizyopatoloji, 1. Baskı”, Çeviri editörü, *Hekimler Birliği* Ankara, 2: 954-56 (1992).

Woods, J.R., Canavaugh, J.L., Narkus, E.P., Plessinger, M.A., Miller, R.K., “The effect of labor on maternal and fetal vitamins C and E”, *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 185: 5-10. (2002).

Yeo, C.J., Cameron, J.L., “Acute pancreatitis”, Sabiston DC., 15th ed. W.B. Saunders Company, *Textbook of Surgery*, 1156-1165 (1997).

Yeo, C.J., Cameron, J., “Acute pancreatitis”, Shackelford's surgery of the alimentary tract, *Saunders Company*, Philadelphia, 19-36 (1991).

Yıldırım, A., “İntakt ve adrenaletomili sıçanların eritrosit ve mide dokularında oksidan ve antioksidan parametrelerin araştırılması”, Uzmanlık Tezi, *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*, Erzurum, 1-61 (2003).

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., “The effects of glycyrrhizin on experimental acute pancreatitis in rats”, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 (22): 2981-2987 (2013).

Yoshino, T., Yamaguchi, I., “Possible invoşvemeb of 5-HT2 receptore activation in aggregation of diet induced acute pancreatitis in mice”, *J Parmacol Exp Ther*, 83: 1495-1502 (1997).

Zaninoviç, V., Gukovskaya, A.S., Gukovsky, I., Mouria, M., Pandol, S.J., “Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells”, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 279: 666-676 (2000).

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Erzincan'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzincan'da tamamladı. 2013 yılında Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi İşletme Bölümünde, 2014 yılında ise Artvin Çoruh Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde lisans öğrenimini tamamladı. 2014 yılı güz döneminde Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.

