



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA TIKANMA SARILIĞI OLUŞTURULAN MODELDE
KARVAKROL'ÜN KARACİĞER, BARSAK HASARI VE
BAKTERİYEL TRANSLOKASYONUN ENGELLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUHAMMET FATİH KEYİF

BOLU - 2020



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA TIKANMA SARILIĞI OLUŞTURULAN MODELDE
KARVAKROL'ÜN KARACİĞER, BARSAK HASARI VE
BAKTERİYEL TRANSLOKASYONUN ENGELLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

DR. MUHAMMET FATİH KEYİF

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MUSTAFA ŞİT

Bu tez Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince
2020.08.11.1437 proje numarası ile desteklenmiştir.

BOLU – 2020

Etik İlkelerle Uyulduğuna İlişkin Beyan

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum, **Ratlarda Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Modelde Karvakrol'ün Karaciğer, Barsak Hasarı ve Bakteriyel Translokasyonun Engellenmesi Üzerine Etkisi** başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

21/07/2020

Dr. Muhammet Fatih KEYİF



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında tecrübe ve bilgileri ile yol gösteren, eğitim ve idari sorumlum olan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL'a,

Hem sabrı, azmi, tecrübe ve bilgisiyle cerrahi eğitimim konusunda bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan hem de anlayışı, samimiyeti ve yardımseverliği ile yeri gelir bir baba yeri gelir bir abi gibi yakın hissettiğim, her türlü sorunumda ona danıştığım, çok ama çok sevdiğim değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Mustafa ŞİT'e,

Kendime örnek aldığım, tecrübe ve bilgilerinden oldukça fazla faydalandığım, onun gibi cerrah olmayı hayal ettiğim, yılların eskitemediği, hemşehrisi olduğum için de ayrıca çok sevdiğim ve değer verdiğim sayın hocam Prof. Dr. Nuri Aydın KAMA'ya,

Cerrahi eğitimim süresince bilgisinden yararlandığım Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL ile bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hoşgörülü hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Bahri ÖZER ve tezimde yardımlarını eksik etmeyen Dr. Öğretim Üyesi Oğuz ÇATAL'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, uzmanlık hayatımda da yanımda görmek istediğim ve gerçek dostum olarak gördüğüm Dr. Ferdi BOLAT başta olmak üzere cerrahi kliniğimizdeki saygılarını eksik etmeyen tüm asistan arkadaşlarım'a,

Ameliyathanede başta Nurtaze YAMAN, Ayşe GÜZEY, Nuray ŞEN ve Nurdan ÇAKIR ile serviste başta Semra AYTÖP olmak üzere görevli tüm hemşireler ve kliniğimizin olmazsa olmazı olan personelimiz Asiye DEMİREL'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve tüm sorunları çözme becerisi olan güzel yürekli ablam sekreter Arzu UZUNÖZ'e,

Tezimin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Dr. Öğretim Üyesi Mustafa BEHÇET ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından Uzm. Dr. Songül PELTEK ÖZER'e,

Tez çalışmamda yardımlarını eksik etmeyen Fizyoloji Anabilim Dalından Dr. Öğretim Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA ve BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden Veteriner Enes EĞİLMEZ'e,

Tüm ömrüm boyunca maddi ve manevi desteklerini benden hiç esirgemeyen, bana hep güvenen annem Rahime KEYİF ve babam Mehmet KEYİF'e,

Hayatımın her noktasında gizli dokunuşları olan, her zaman yanımda ve her türlü konuda beni en iyisini yapmam konusunda yönlendiren ve destekleyen, annem ve babamdan sonra hakkını ödeyemeyeceğim sevgili ablam Op. Dr. Betül KEYİF'e,

Hayatıma girip gönül gözümü sadece kendisine kapatan ve çok şükür ki kalbimin bir benzerine rastladığım sevgili nişanlım Dr. Elif ŞATIROĞLU'na,

Çok ama çok teşekkür ederim.

Dr. Muhammet Fatih KEYİF

BOLU - 2020

ÖZET

RATLARDA TIKANMA SARILIĞI OLUŞTURULAN MODELDE KARVAKROL'ÜN KARACİĞER, BARSAK HASARI VE BAKTERİYEL TRANSLOKASYONUN ENGELLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Tıkanma sarılığı, safra yollarındaki bir obstrüksiyona sekonder barsağa safra akımının azalması veya tamamen engellenmesi olup vücuttan safra ile uzaklaştırılan maddelerin kanda artması ile sonuçlanmaktadır. Vücutta biriken bu maddeler ise birçok sistemi etkilemekte ve patolojik değişikliklere neden olmaktadır.

Karvakrolün antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antialerjik, hepatoprotektif ve analjezik etkilerinin olduğu pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda karvakrolün bakteriyel translokasyonu başarı ile engellediği, morbidite ve mortalitede azalmayı sağladığı gösterilmiştir. Dimethyl sulfoxide (DMSO) ise renksiz ve sıvı halde olan bileşik önemli polar çözücüdür. Kraft hamurundan elde edilir ve dimethyl sulfite'nin bir yan ürünüdür. Dimethyl sulfite'nin oksijen ya da azot dioksitle oksidasyonu kimyasal reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılan DMSO'yu vermektedir.

Bu çalışmada ratlarda tıkanma sarılığı oluşturulmuş ve karvakrolün karaciğer ve barsak hasarı ile bakteriyel translokasyonun engellenmesi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr olan 36 adet Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar; kontrol grubu (grup1, n=6), kontrol+karvakrol grubu (grup2, n=6), kontrol+dimethyl sulfoxide (DMSO) grubu (grup3, n=6), tıkanma sarılığı (TS) grubu (grup4, n=6), TS+DMSO grubu (grup5, n=6) ve TS+karvakrol tedavi grubu (grup6, n=6) olarak rastgele altı eşit gruba ayrıldı. Grup 2 ve 6'daki ratlara DMSO ve karvakrol verildi. Grup 3 ve 5'teki ratlara ise sadece karvakrol 0,2 ml intraperitoneal olarak 3 gün boyunca uygulandı. Postoperatif 3. günde denekler sakrifiye edilerek kanda total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), total protein (TP), albümin (Alb), total bilirubin (T.bil), direkt bilirubin (D.bil), alkalen fosfataz (ALP) ve malondialdehit (MDA) değerleri, kan kültürü, karaciğer, dalak,

mezenterik lenf nodu (MLN) ve ileum doku kültürleri, karaciğer ile barsak histopatolojisi çalışıldı.

Bulgular: TS ve TS+karvakrol grubunda kan, ileum, MLN, karaciğer ve dalak doku kültürlerindeki üremeler değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.005$) artış olduğu görüldü. Karvakrolün TS oluşturulan ratlarda biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir istatistiksel iyileşme sağladığını saptayamadık. Karaciğer hasarını gösteren histopatolojik incelemelerde karvakrolün TS olan ratlarda karaciğer hasarı üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç: Tıkanma sarılığının bakteriyel translokasyon ve hepatositler üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile karaciğer hasarı olduğu görülmektedir. Ucuz ve kolay temin edilebilir bir madde olan karvakrolün güçlü bir antioksidan etkiye sahip olmasına rağmen tıkanma sarılığı oluşturulduktan sonra bakteriyel translokasyon ile karaciğer hasarı üzerine olumlu etkisi saptanamamıştır. Ayrıca tıkanma sarılığının patolojik bulgularında da iyileşmeyi sağlayamamıştır. Biyokimyasal parametreler üzerine de anlamlı etkisi saptanamamıştır.

Anahtar kelimeler: Bakteriyel translokasyon, karaciğer hasarı, karvakrol, tıkanma sarılığı

ABSTRACT

THE EFFECT OF CARVACROL ON REDUCING BACTERIAL TRANSLOCATION, LIVER AND INTESTINAL DAMAGE IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE MODELS OF RATS

Background ve Aim: Obstructive jaundice is a decrease or complete inhibition of bile flow to the intestine secondary to an obstruction occurring in the biliary tract, resulting in increased level of substances that are excreted from the blood by bile. These substances accumulating in the body affect many systems and cause pathological changes.

There are studies that shows carvacrol has antibacterial, antifungal, antioxidant, antiallergic, hepatoprotective and analgesic effects. In these studies, carvacrol has been shown to successfully prevent bacterial translocation and decrease morbidity and mortality.

In this study, obstructive jaundice was created in rats and it was aimed to investigate the effects of carvacrol on liver and intestinal damage and inhibition of bacterial translocation.

Materials and methods: In the study, 36 piece of Wistar Albino rats (weight 200-250 g) were used. Rats were randomly divided into six equal groups as control group (group1, n = 6), control + carvacrol group (group2, n = 6), control + dimethyl sulfoxide (DMSO) group (group3, n = 6), obstructive jaundice (TS) group (group4, n = 6), TS + DMSO group (group5, n = 6) and TS + carvacrol treatment group (group6, n = 6). In Group2 and 6, DMSO and carvacrol were given, in Group3 and 5, only carvacrol was given to rats. Carvacrol and DMSO injections applied 0,2 ml intraperitoneally for 3 days. On the third postoperative day, subjects were sacrificed, total antioxidant capacity (TAS), total oxidant capacity (TOS), oxidative stress index (OSI), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), total protein (TP), albumin (Alb), total bilirubin (T.bil), direct bilirubin (D.bil), alkaline phosphatase (ALP) and malondialdehyde (MDA) values, blood culture, liver, spleen, mesenteric lymph node (MLN) and ileum tissue cultures, liver and intestinal histopathology were studied.

Results: Evaluation of the growths in blood, ileum, MLN, liver and spleen tissue cultures in TS and TS + carvacrol groups shows that there was a significant increase ($p < 0.005$) compared to the control group. We did not find that carvacrol provides a statistically

significant improvement in the TS models of rats in terms of biochemical parameters. Histopathological examinations of the rats that have liver damage showed that carvacrol had no effect on liver damage in rats with TS.

Conclusions: The study shows that negative effects of obstructive jaundice on bacterial translocation and hepatocytes causes liver injury. Although carvacrol, which is an inexpensive and easily available substance and normally has a strong antioxidant effect, there were no positive effects on bacterial translocation after the creating of obstruction jaundice. It also failed to provide improvements at the pathological findings of obstructive jaundice. No significant effect was found on biochemical parameters.

Keywords: Bacterial translocation, liver damage, carvacrol, obstructive jaundice

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Safra Yollarının Anatomi ve Histolojisi	7
2.3. Safra Fizyolojisi	15
2.4. Bilirubin Metabolizması	19
2.5. Tıkanma Sarılığı	21
2.5.1. Tıkanma sarılığında meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler	22
2.6. Bakteriyel Translokasyon	23
2.6.1. İntestinal Flora ve Bakteriyel Translokasyonda Rol Oynayan Mekanizmalar	24
2.6.2. Tıkanma Sarılığında Bakteriyel Translokasyon	25
2.7. Karvakrol	26
3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem	30
3.2. Biyokimyasal İnceleme	34
3.3. Histopatolojik İnceleme	35
3.4. Mikrobiyolojik İnceleme	35
3.5. İstatistiksel analizler	36
4. BULGULAR	37
4.1. Biyokimyasal bulgular	37
4.1.1. Total antioksidan kapasite (TAS)	37
4.1.2. Oksidatif stres indeksi (OSI)	38
4.1.3. Aspartat aminotransferaz (AST)	39
4.1.4. Alanin aminotransferaz (ALT)	39
4.1.5. Gama glutamil transferaz (GGT)	40

4.1.6. Total bilirubin (T.bil).....	41
4.1.7. Alkalen fosfataz (ALP)	42
4.1.8. Malondialdehit (MDA)	42
4.1.9. Total protein (TP)	43
4.1.10. Direkt Bilirubin (D.bil)	44
4.1.11. Laktal dehidrogenaz (LDH), Albümin (Alb) ve Total oksidan kapasite (TOS)	45
4.2. Histopatolojik bulgular	49
4.3. Mikrobiyolojik bulgular	53
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
7. KAYNAKLAR	71



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Couinaud'e göre karaciğerin segmenter anatomisi	3
Şekil 2 Karaciğeri sabitleyen ligamentler.....	4
Şekil 3 Çölyak aks ve hepatik arteriyel sistemin anatomisi (A) ve hepatik arterin portal ven ile koledok ilişkisi (B).....	5
Şekil 4 Portal ven ve hepatik ven	5
Şekil 5 Karaciğerin histolojik yapısı. Hepatik lobül (a), hepatosit ve sinuzoid (b).....	7
Şekil 6 Biliyer sistem anatomisi ve çevre oluşumlarla olan ilişkisi gösterilmiştir.	8
Şekil 7 Ana safra kanalı bölümleri	9
Şekil 8 Ekstrahepatik safra ağacının vasküler anatomisi.....	10
Şekil 9 Ekstrahepatik safra ağacının vasküler anatomisi.....	11
Şekil 10 Hepatik arter varyasyonları	12
Şekil 11 Ana hepatik ve sistik kanal birleşim yerindeki varyasyonlar	13
Şekil 12 Sistik arter varyasyonları.....	14
Şekil 13 Enterohepatik sirkülasyon	16
Şekil 14 Safra taşının oluşumu	17
Şekil 15 Safranin salgılanması ile safra kesesinin boşalımı	18
Şekil 16 Bilirubinin metabolizması. Hem'den bilirubin oluşumu (A) ve Hem'in katabolizması (B)	21
Şekil 17 Karvakrolün kimyasal yapısı.....	26

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Tıkanma sarılığının nedenleri	22
Tablo 2 Karvakrolün kimyasal özellikleri.....	26
Tablo 3 Biyokimyasal parametrelerin dağılımını değerlendirmede kullanılan kurtosis (sivrilik) ve skewness (basıklık) değerleri.....	37
Tablo 4 Homojen dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre değerleri ‘mean ve p’	45
Tablo 5 Bonferroni düzeltme testine göre TAS parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	46
Tablo 6 Bonferroni düzeltme testine göre OSI parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	47
Tablo 7 Bonferroni düzeltme testine göre AST parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	47
Tablo 8 Bonferroni düzeltme testine göre ALT parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	47
Tablo 9 Bonferroni düzeltme testine göre GGT parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	48
Tablo 10 Bonferroni düzeltme testine göre T.bil parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	48
Tablo 11 Bonferroni düzeltme testine göre ALP parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	48
Tablo 12 Bonferroni düzeltme testine göre MDA parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı ‘p’ değerleri	49
Tablo 13 Karaciğer kesitlerindeki histopatolojik bulguların gruplarda görülme oranları.....	50
Tablo 14 İnce barsak kesitlerindeki histopatolojik bulguların gruplarda görülme oranları	51
Tablo 15 Kültürlerdeki üreme oranları.....	53
Tablo 16 Kan kültürlerinde üreme saptanan bakteri tiplerinin dağılımı	55
Tablo 17 Kan kültüründe bakteri varlığına göre gruplar arası karşılaştırmalar	55
Tablo 18 Organlara göre üreyen bakteriler	56
Tablo 19 (devamı) Organlara göre üreyen bakteriler	57
Tablo 20 Gruplarda doku gram başına üreme olan ortalama bakteri sayıları (cfu/g)	58

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 Ratların 4 ekstremiteden kesim tahtasına tespiti	30
Resim 2 Uygun saha örtümü	31
Resim 3 Ana safra kanalının diseke edilmesi ve dönülmesi	32
Resim 4 Ana safra kanalının bağlanması	32
Resim 5 İnsizyonun primer sütürasyon ile kapatılması.....	33
Resim 6 Postoperatif 3. gündeki relaparotomi hali	34
Resim 7 TS+DMSO grubunda karaciğer kesitinde safra kanalı proliferasyonu ve inflamasyon odağı (H&E x200)	52
Resim 8 TS+Karvakrol tedavi grubunda karaciğer kesitinde hepatosellüler zedelenme ve inflamasyon odağı (H&E x100).....	52
Resim 9 TS+Karvakrol tedavi grubunda karaciğer kesitinde safra kanalı proliferasyonu ve inflamasyon odağı (H&Ex100 (A) H&E x200 (B))	53

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1 Homojen dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırmalı mean değerleri...	46
Grafik 2 Kültürlerdeki üreme grafiğinin gruplara göre gösterimi	54



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Alb	: Albümin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CCK	: Kolesistokinin
D.bil	: Direkt bilirubin
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
E. coli	: Escherichia coli
GGT	: Gama glutamil transferaz
H&E	: Hematoksilen – Eozine
IgA	: İmmunglobulin A
i.m.	: İntramüsküler
i.p.	: İntraperitoneal
LDH	: Laktat dehidrogenaz
m	: mean
MDA	: Malondialdehit
MLN	: Mezenterik lenf nodu
M-W	: Mann – Whitney U
OH	: Hidroksil
OSI	: Oksidatif stres indeksi
RES	: Retikülo endotelial sistem
sIgA	: Salgısal immunglobulin A
TAS	: Total antioksidan kapasite
T.bil	: Total bilirubin
TOS	: Total oksidan kapasite
TP	: Total protein
TS	: Tıkanma sarılığı
TSB	: Triptik soy broth
UDP	: Uridin difosfat

1. GİRİŞ

Tıkanma sarılığı, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının tıkanması ile barsağa safra akımının engellenmesi sonucu meydana gelen safra birikimidir (1). Tıkanma sarılığı oluşturulması ile beraber safra bileşiminde en fazla bulunan ürün olan safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı bozulmaktadır. Enterohepatik dolaşımın bozulmasıyla birlikte safranin antibakteriyel ve deterjan etkileri kaybolmakta, barsak duvarında oksidatif hasar gelişmekte, barsakta mukozal yapı ve fonksiyonlarda da birtakım değişiklikler meydana geldiği görülmektedir. Ayrıca retiküloendotelyal sistem (RES) fonksiyonlarında bozulma, immün sistemin baskılanması ve morbidite ile mortaliteden esas sorumlu olup tıkanma sarılığında patolojik olayların başlamasında ana etken olan endotoksemi gibi bazı patolojik değişiklikler görülmektedir (2,3).

Tıkanma sarılığı sonrası kanda bilirubin değeri artar. Karaciğer fonksiyon testlerinin akut dönemde normal olduğu gözlenirken, tıkanıklığın devam etmesi halinde yükseldiği görülmektedir. Tıkanma sarılığı olduğunda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde normalin 2-3 katı olacak şekilde yükselme olduğu; gama glutamil transferaz (GGT) değerinde normalin 2-4 katı, alkalen fosfataz (ALP) değerinde ise normalin 10 katı miktarda artış olduğu görülür (4).

Bakteriyel translokasyon barsağın bariyer fonksiyonunun bozulması sonucu barsak içindeki bakterilerin barsak lümeninden karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları ile sistemik dolaşıma yayılması olarak adlandırılmaktadır.

Tıkanma sarılığında karaciğerden alınan biyopsilerde görülen en erken bulgu kolestaz olup ilerleyen safhalarda safra kanalı proliferasyonu, portal ödem ve portal inflamasyon geliştiği görülür. Eğer bu durum ilerler ve müdahale edilmezse fibrozis ve sonunda siroz gelişebilmektedir (5).

Tıkanma sarılığı cerrahinin önemli konularından biri olmakla beraber bakteriyel translokasyonu azaltıp mortalite ve morbiditede olumlu katkı sağlamak için araştırmacılar tarafından çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antialerjik, hepatoprotektif ve analjezik gibi birden fazla etkilerinden dolayı monoterpenoid fenollerden olan karvakrolün tıp, beslenme, tarım ve kozmetik gibi alanlarda kullanımı önemli bir hal almıştır (6-8).

Bu çalışmada tıkanma sarılığı modeli oluşturulmak üzere ratlarda ana safra kanalı bağlandı. Deneyssel oluşturulmuş bu modelde karvakrolün bakteriyel translokasyon, barsak ve karaciğer hasarı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

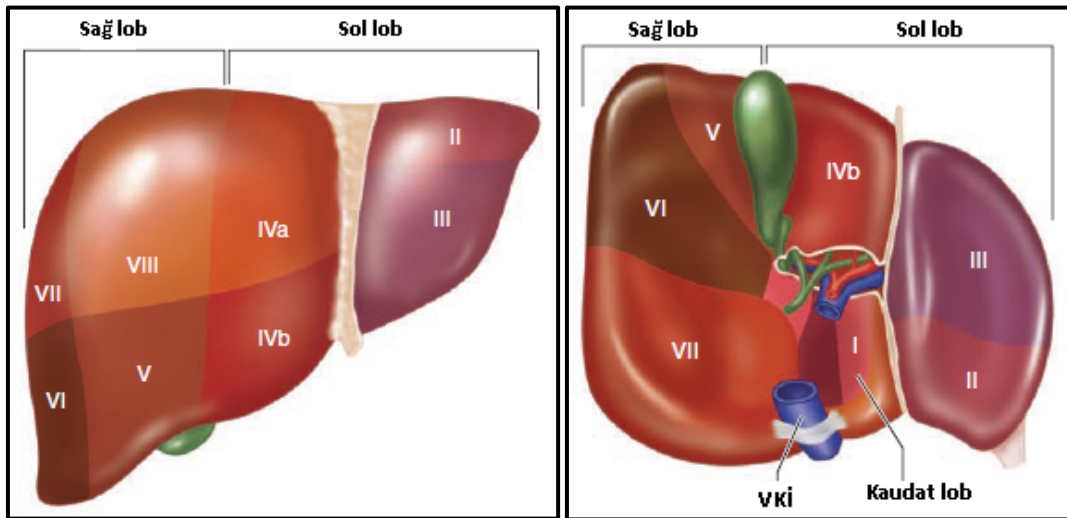


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi

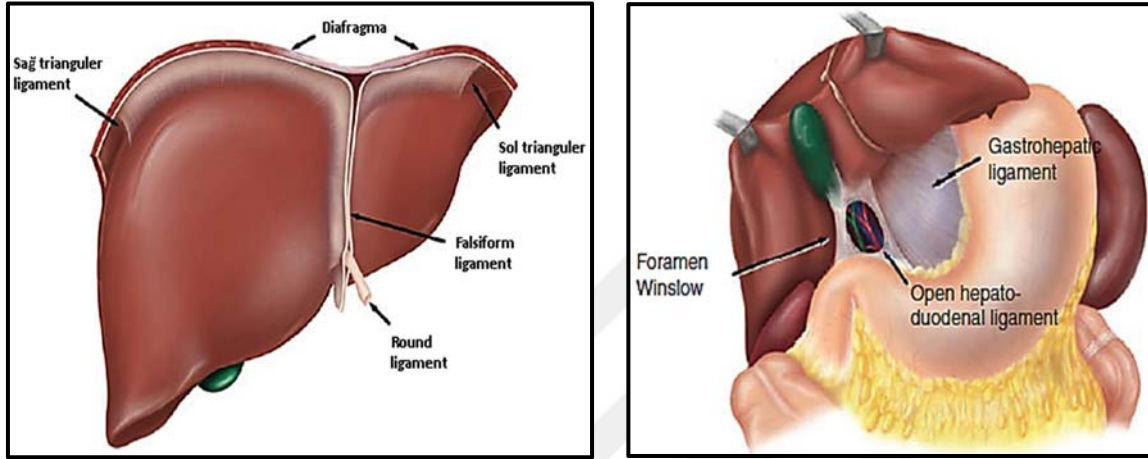
Karaciğer vücuttaki en büyük solid gastrointestinal organdır ve erkeklerde yaklaşık olarak 1400-1600 gr iken kadınlarda 1200-1400 gr ağırlığındadır (9). Karaciğer karın boşluğunun sağ üst kadranda ve diafragmanın altında, sağ 7 ile 11. kostalar arasında bulunmaktadır. Karaciğer sağ hipokondriak ve epigastrik bölgeden sol hipokondriak bölgeye doğru uzanır (10). Süperiorde diafragma, inferiorde transvers kolon, duodenum, sağ sürrenal bez, sağ böbrek, medialde mide ve özefagus ile komşudur. Arka yüzü ise vena kava inferioru örter. Ayrıca arka yüzde diafragmaya değinmiş haldeki area nuda adlı bir alan dışında tamamıyla periton ile örtülüdür (11).

Safra kesesinden vena kava inferiorun sol tarafına uzanan portal fissür ya da Cantlie çizgisi olarak bilinen düzlem karaciğeri sağ ve sol olmak üzere 2 ana loba ayırmakta olup aksesuar olarak kaudat ve kuadrat lobları da eklersek karaciğer toplam 4 loba ayrılır. Ancak bu sınıflama karaciğerin gerçek segmenter anatomisini açıklayamamaktadır. 1957 yılında Fransız cerrah ve anatomist olan Couinaud tarafından bu segmenter anatomi tarif edilmiştir ve karaciğer saat yönünde 8 segmente bölünmüştür (12). Segment 2 ve 3 sol lateral segmenti, segment 4 (kuadrat lob) ise sol medial segmenti oluşturmaktadır. Segment 4, 4a ve 4b olarak iki alt gruba ayrılır. Segment 5 ve 8 sağ anterior lobu oluştururken segment 6 ve 7 sağ posterior lobu oluşturur (Şekil 1) (13,14).



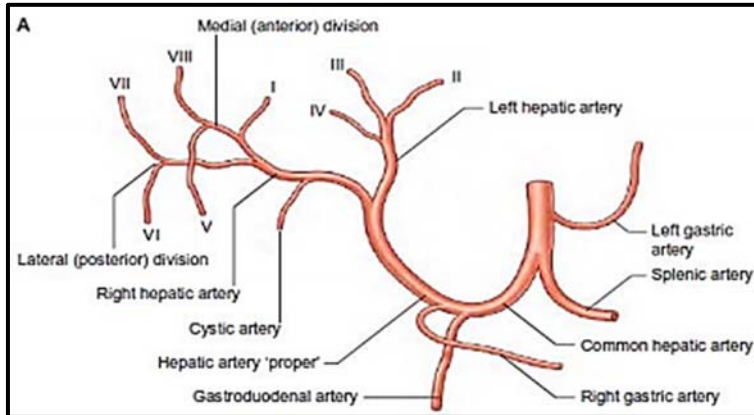
Şekil 1 Couinaud'e göre karaciğerin segmenter anatomisi

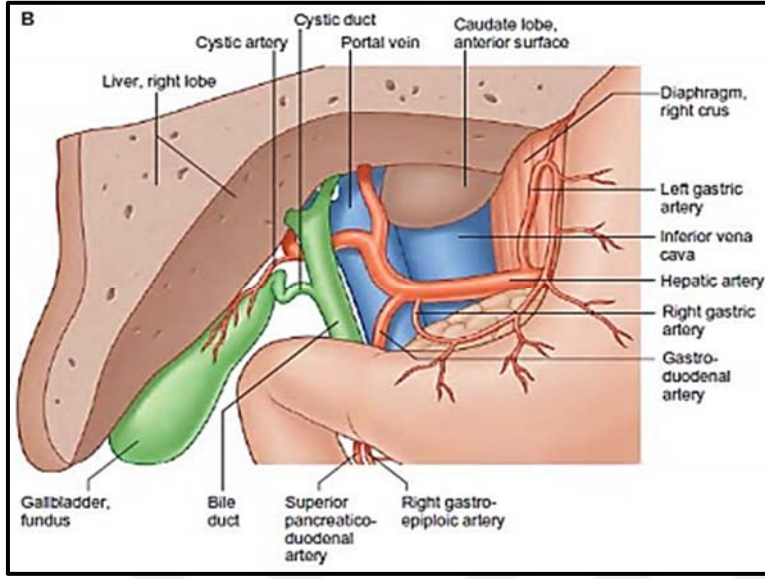
Karaciğeri bulunduğu yerde sabit tutan bazı ligamentler vardır. Bu ligamentler karaciğeri karın ön duvarına asan ve umbilikal fissür boyunca sol lateral ve sol medial segmentleri ayıran falsiform ligament, karaciğer hilusuna soldan giren ve falsiform ligamentin önünde yer alan round ligamenti, trianguler ligamentlerden çıkıp karaciğerin ön yüzü boyunca seyreden koroner ligament ve içerisinde portal ven, hepatik arter ve ana safra kanalı portal triadını bulunduran hepatoduodenal ligamenttir (Şekil 2) (14).



Şekil 2 Karaciğeri sabitleyen ligamentler

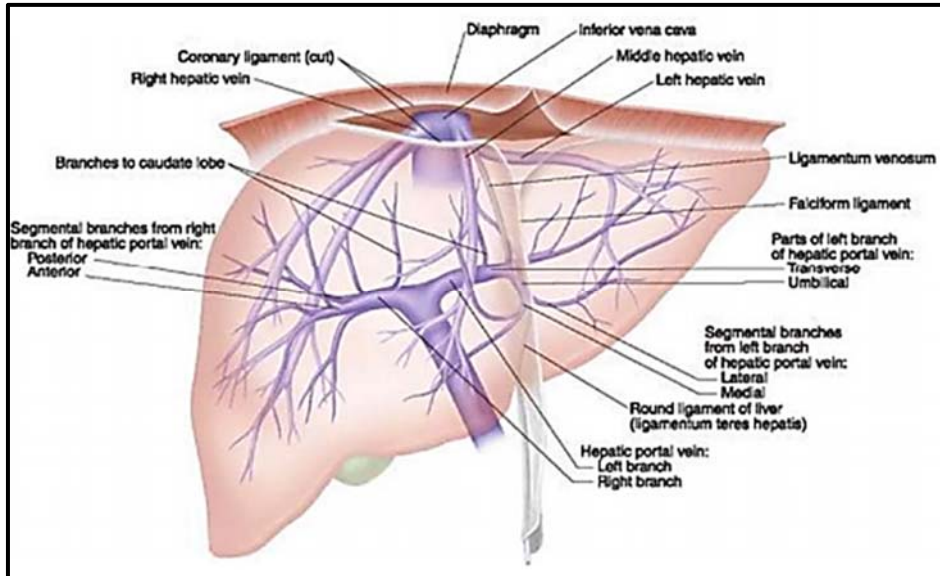
Karaciğer kan akımının %75 kadarını portal ven sağlamakta iken %25 kadarını ise hepatik arter karşılar. Arteria hepatica communis (ana hepatik arter), trunkus çölyakustan çıkar ve karaciğer hilusuna doğru yukarı çıkarken hilusta gastroduodenal arter ve sağ gastrik arteri verir. Ana hepatik arter gastroduodenal arterin çıkışından sonra adını arteria hepatica propria olarak değiştirir ve hilusta karaciğere sağ ve sol hepatik arter olarak girmektedir (Şekil 3) (15,16).





Şekil 3 Çölyak aks ve hepatik arteriyel sistemin anatomisi (A) ve hepatik arterin portal ven ile koledok ilişkisi (B)

Portal ven, pankreas boynu arkasında splenik ven ile superior mezenterik venin birleşmesi sonucu oluşur. İnsanların çoğunda genelde bu birleşmenin daha aşağısında inferior mezenterik ven splenik vene dökülür. Portal ven içinde kapakçık yoktur. Böylece düşük basınçta yüksek kan akımı sağlanabilmektedir. Porta hepatisi geçip sağ ve sol dallara ayrılır (Şekil 4) (17,18).

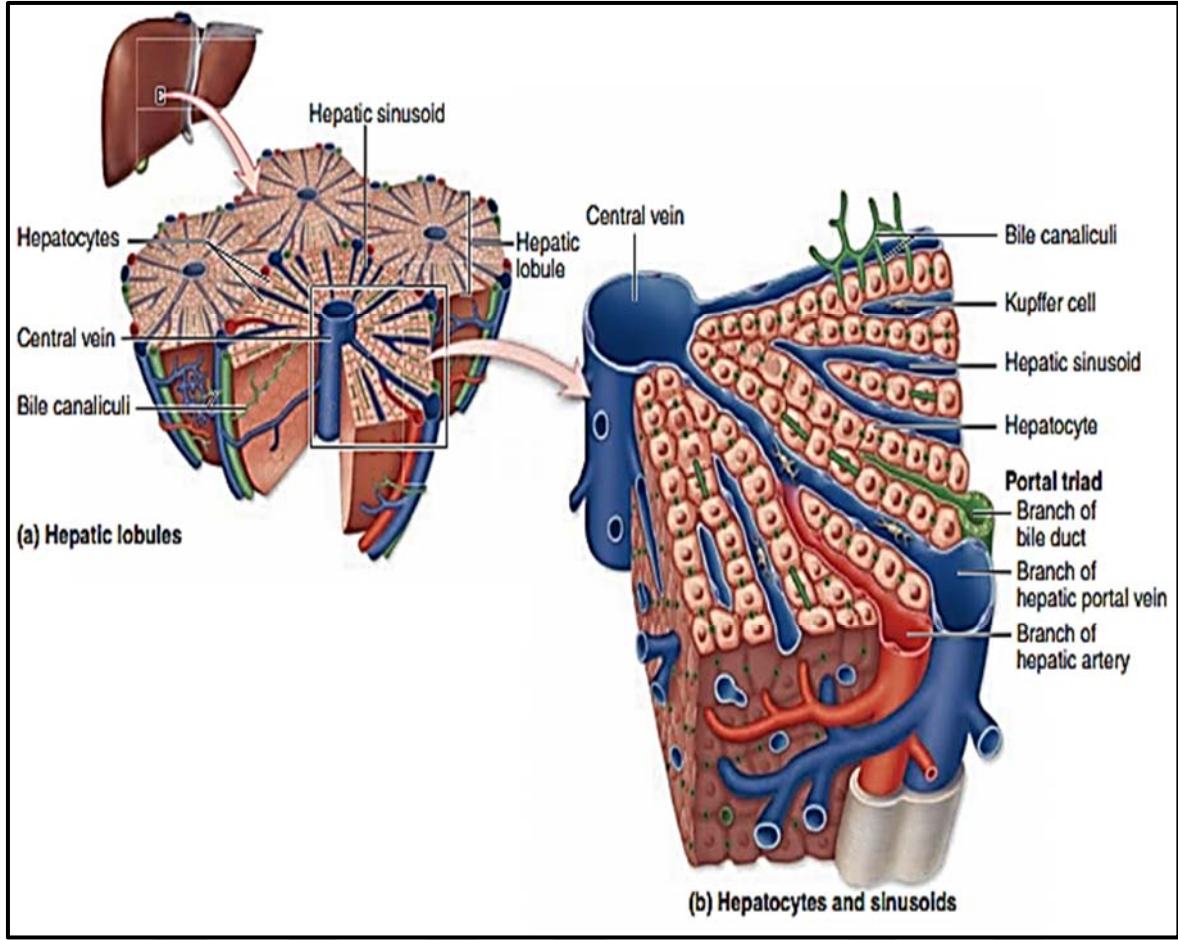


Şekil 4 Portal ven ve hepatik ven

Karaciğerde sağ, orta ve sol olmak üzere üç ana hepatik ven vardır. Sol hepatik ven segment 2 ve 3'ü drene eder ve segment 4, 5 ve 8'i drene eden orta hepatik ven ile birleşip vena kava inferiora boşalır. Sağ hepatik ven ise segment 5, 6, 7 ve 8'i drene eder ve direkt vena kava inferiora boşalır (15).

Yüzeyel hepatik lenfatikler lobüllerin yüzeyinden başlar ve diafragma ve karaciğerin asıcı ligamentleri yolu ile posterior mediastene girerken derin lenfatikler ise hepatik venleri takip eder ve vena kava inferior boyunca ilerler ya da vena porta ile beraber porta hepatis'e ulaşarak sisterna şiliye oradan da duktus torasicus'a dökülebilir. Karaciğerin innervasyonu medulla spinalisten (T9-L1) gelen sempatik lifler ve vagus yoluyla da gelen parasempatik lifler yoluyla olmaktadır (19).

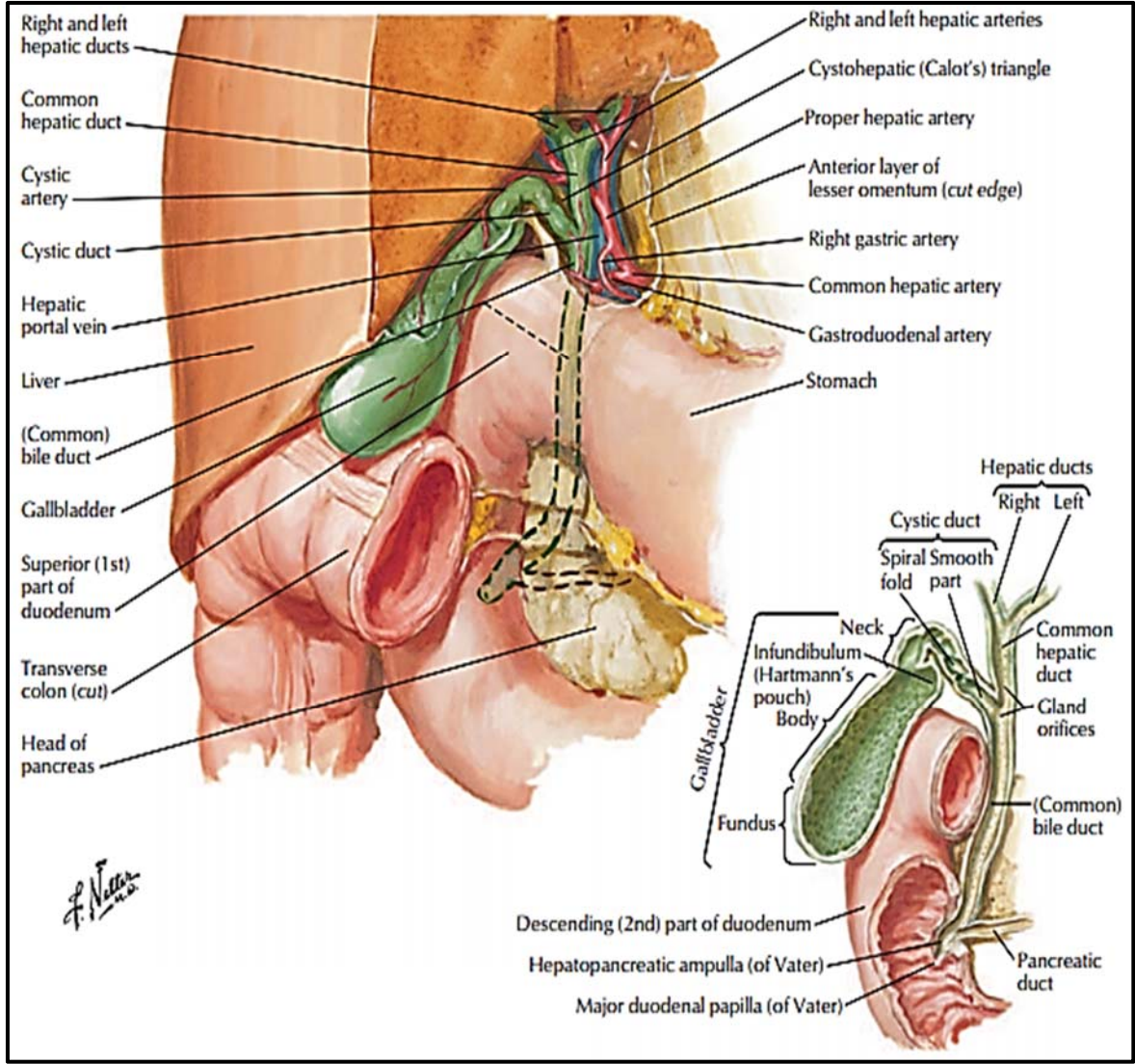
Karaciğerin temel yapısını epitelyal kökenli olan hepatositler oluşturur. Hepatositler karaciğerin en küçük yapısal birimi olan altıgen şeklinde lobülleri oluşturur. Lobüller arası yakındır ancak her bir lobül çevresinde bir adet portal boşluk vardır ki bu boşlukta her bir lobül için 3 ile 6 adet v. porta, a. hepatica ve safra kanalliküllerinden oluşan portal triad bulunur. Lobül ortasında ise bir adet santral ven vardır ve bu venden portal boşluğa doğru ışınal dizilim göstermektedir. Lobüller periferden santrale doğru 3 zona ayrılır. Hepatosit ile endotel tabaka arasında makromolekül transferi gerçekleşen disse aralığı vardır. Burada karaciğerin lenf sıvısı oluşmaktadır. Disse aralığında ayrıca A vitamini metabolizması ve depolanmasında etkinliği olan yağ depolayıcı hücreler olarak da bilinen İto hücreleri bulunur. Hepatositler arasında endotel hücrelerinden oluşan boşluklara sinuzoid denir, sinuzoid duvarlarında ise doku makrofajları olan Kupffer hücreleri vardır (Şekil 5) (20,21).



Şekil 5 Karaciğerin histolojik yapısı. Hepatik lobül (a), hepatosit ve sinuzoid (b)

2.2. Safra Yollarının Anatomi ve Histolojisi

Ekstrahepatik safra yolları; sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği yer, ana hepatik kanal, ana safra kanalı (coledok), sistik kanal ve safra kesesinden oluşur (Şekil 6) (22).



Şekil 6 Biliyer sistem anatomisi ve çevre oluşumlarla olan ilişkisi gösterilmiştir.

Safra kesesi karaciğerin alt yüzünde uzanmış ve karaciğere yapışmış olan kısmı haricinde peritonla kaplı bir safra deposudur. Karaciğer günde yaklaşık 1 litre kadar safra üretir. Safra kesesi yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda ve 3-5 cm genişliğinde, ortalama 30-60 ml kapasitede armut şeklinde bir kesedir (15).

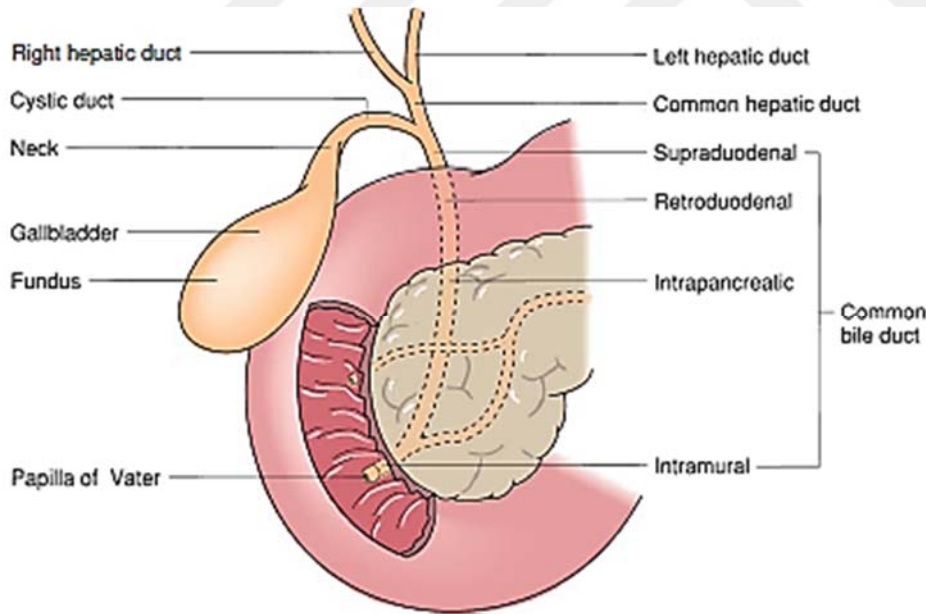
Safra kesesi dört anatomik kısma ayrılmaktadır; fundus, korpus, infundibulum (hartman poşu) ve boyun. Fundus yuvarlak olup künt sonlanır ve karaciğer kenarından 1-2 cm kadar hafif öne sarkar. Korpus asıl depolama yeri olup fundustan boyuna doğru daralarak ilerler. Boyun, sistik kanal ile infundibulum arası kısımdır (15). Safra kesesi boynu ile sistik kanal spiral yerleşmiştir ve Heister valvleri denilen mukoza katlantıları bulundurmaktadır (23).

Sistik kanalın uzunluğu değişken olup ortalama 3-5 cm uzunlukta ve 2-4 mm genişliktedir. Sağ posterior (segment 6 ve 7) ve sağ anterior (segment 5 ve 8) hepatik kanalların birleşmesiyle ekstrahepatik yaklaşık 1 cm kadar kısa bir seyir izleyen sağ hepatik kanal oluşur. Sol hepatik kanal segment 2, 3 ve 4'ten gelen safra kanallarından oluşur ve sol hepatik kanal ekstrahepatik uzunluğu 2-5 cm'e kadar değişebilir (24).

Ana hepatik kanal 1-4 cm uzunluğunda ve 4 mm genişliğindedir. Portal ven önünde ve arteria hepaticanın sağında bulunur. Sistik kanal ana hepatik kanal (duktus hepaticus communis) ile birleşerek ana safra kanalını (koledok) oluşturur. Ana safra kanalı yaklaşık 6-8 cm uzunluğunda ve 5-8 mm genişliğindedir. Duodenumun ikinci kıtasına açılır (25).

Ana safra kanalı dört bölümde incelenmektedir:

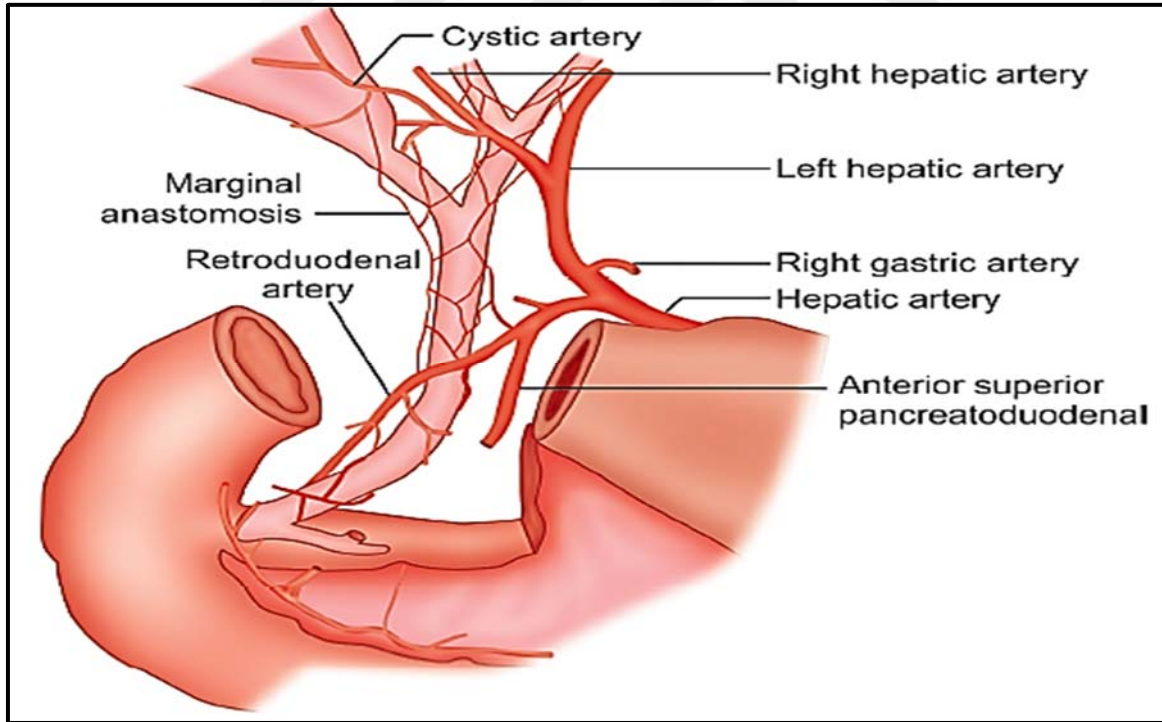
1. Supraduodenal bölüm
2. Retroduodenal bölüm
3. İntrapankreatik bölüm
4. İntramural bölüm (Şekil 7) (26).



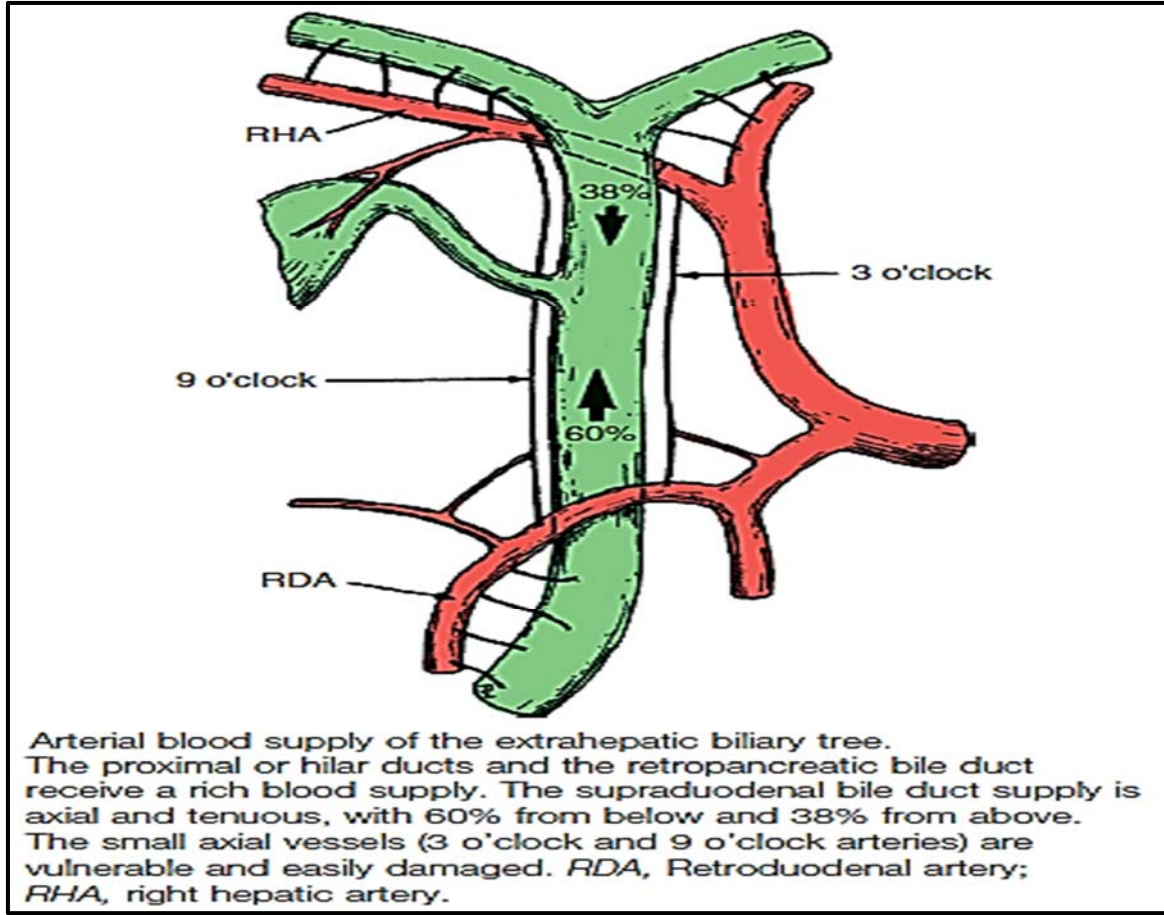
Şekil 7 Ana safra kanalı bölümleri

Ana safra kanalı insanların büyük bir kısmında pankreatik kanal ile duodenuma açılmadan önce birleşir ve 1 cm kadar ortak bir kanal meydana getirirler. Bu kanal ampulla çevresinde dairesel kas liflerinin oluşturduğu oddi sfinkteri ile çevrilmiştir. Oddi sfinkteri safra ve pankreatik sıvının duodenuma akmasında görevli olup duodenal içeriğin safra yollarına geri gelmesini engeller ve lifler sayesinde koledok kapatılıp safrayı keseye göndererek depo edilmesini sağlar (27).

Safra kesesinin kanlanması %90 oranında sağ hepatic arterden çıkan sistik arterle sağlanır. Sistik arterin seyri farklılık gösterse de genelde hepatosistik üçgen içinde; sistik kanal, ana hepatic kanal ve karaciğerin kenarı arasında bulunur. Ekstrahepatik safra yollarının kanlanması ise distalde gastroduodenal, retroduodenal ve posterior superior pankreatikoduodenal arterlerden, proksimalde sağ hepatic ve sistik arterlerden gelir. Bu arterler saat 3 ve 9 hizasında dallar vererek ana hepatic ve ana safra kanalını kanlandırmaktadır (Şekil 8 ve 9) (28-30).



Şekil 8 Ekstrahepatik safra ağacının vasküler anatomisi

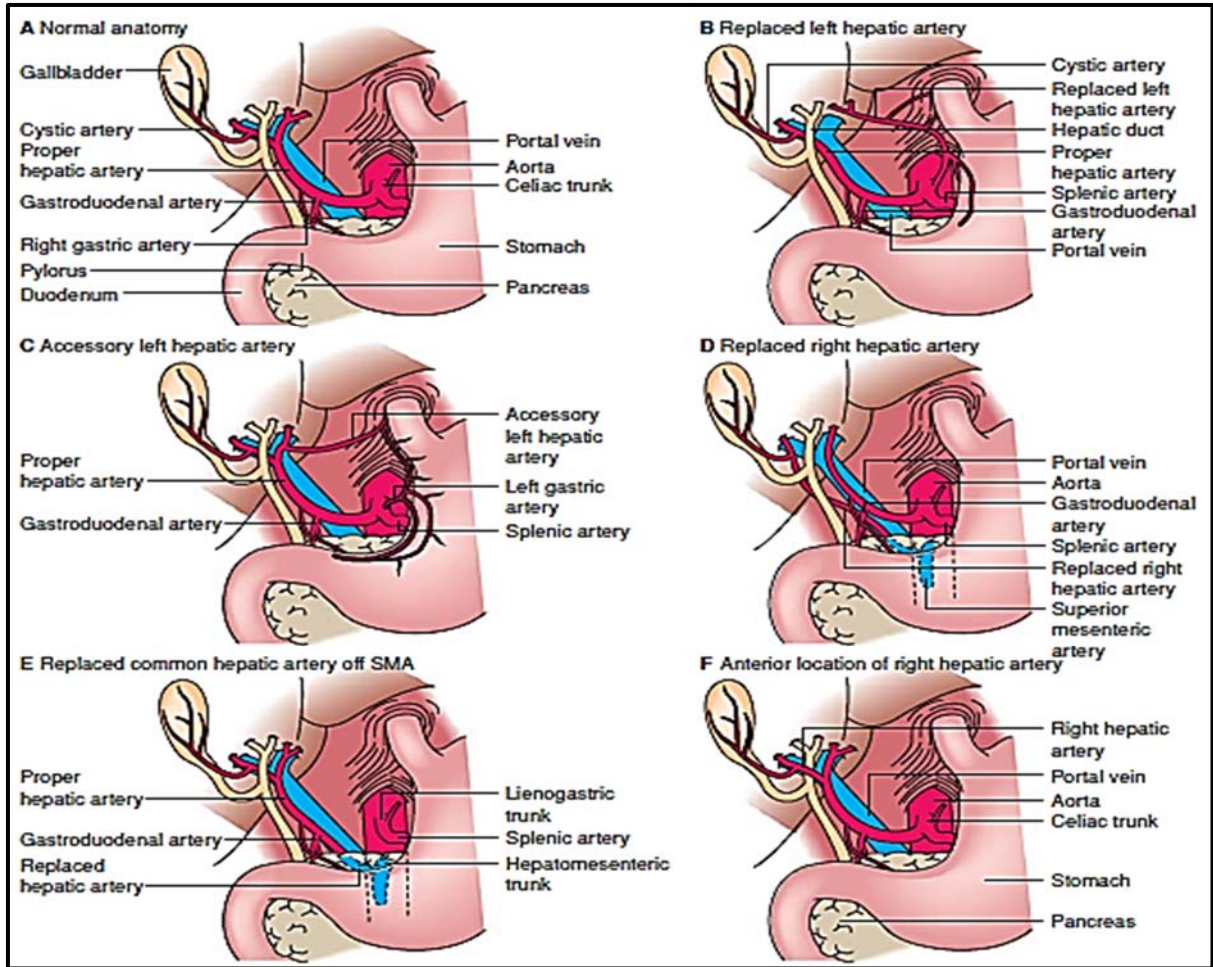


Şekil 9 Ekstrahepatik safra ağacının vasküler anatomisi

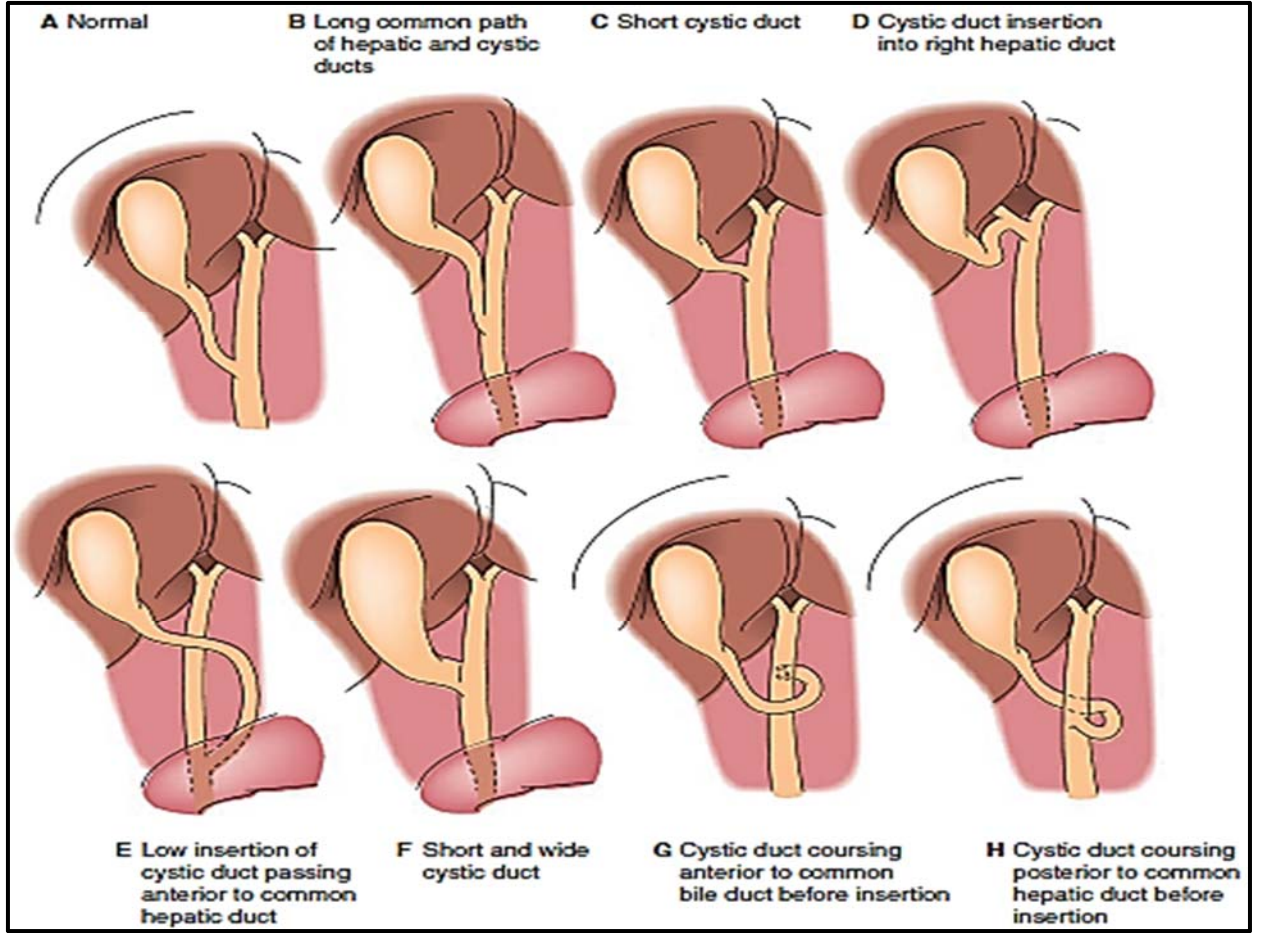
Karaciğere doğrudan giren venler veya daha nadir portal vene dökülen büyük bir sistik ven ile venöz dönüş olabilir. Safra kesenin lenfatiklerinin bir kısmı hepatik yüzeyden karaciğer içi lenfatiklerine akarken, bir kısmı da sistik kanal ve ana hepatik kanalın birleşim yerinde olan Calot ganglionu üzerinden hepatik lenf ganglionlarına, buradan da hepatik arter boyu ilerler ve çölyak ganglionlara ulaşır (31).

Safra kesesi lenfatikleri karaciğer içine, portal ven ile ana safra kanalı boyunca yüzeyde olan Lund'ın sistik lenf noduna drene olur. Burası sistik kanalın ana safra kanalı ile birleşim yerindedir. Bu noddan çıkan afferent lenfatikler karaciğer hilusuna ve çölyak lenf nodlarına drene olur (32).

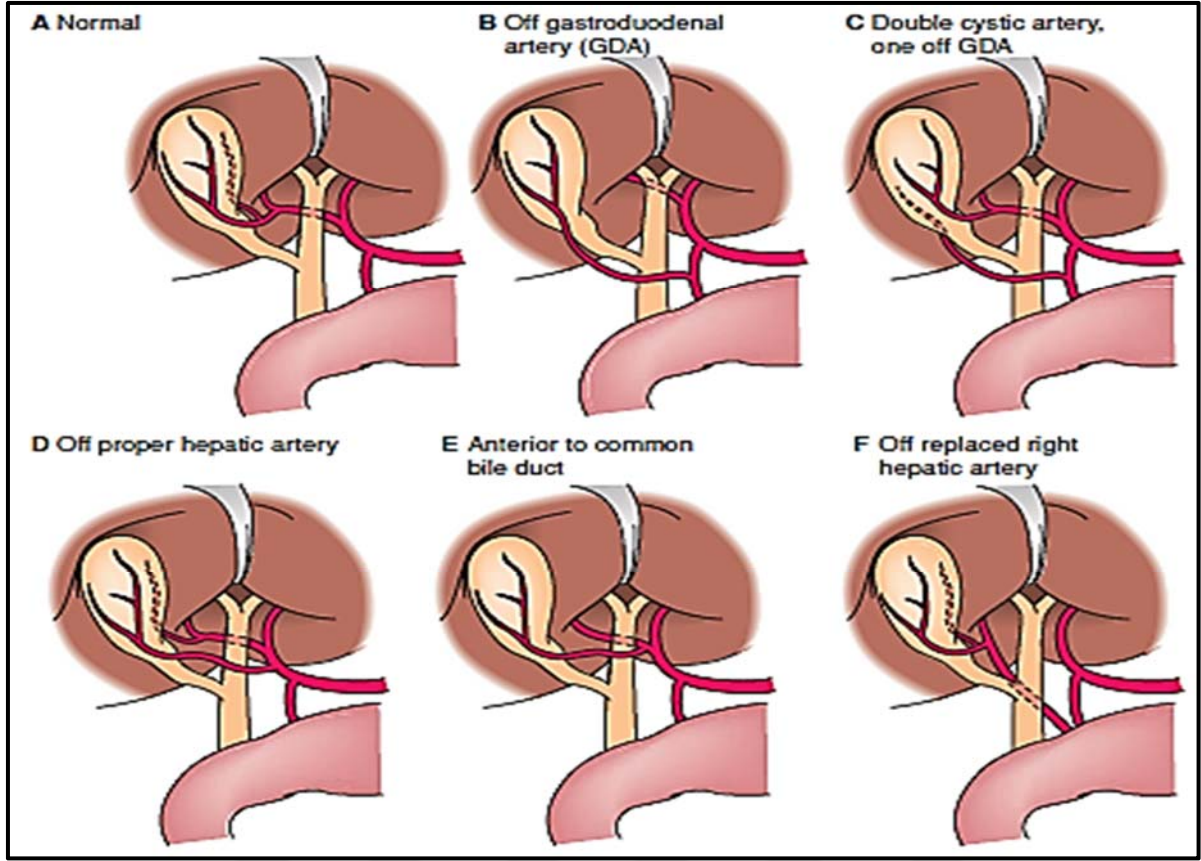
Safra yollarının anatomik varyasyonları ise aşağıdaki şekillerde olduğu gibidir (Şekil 10-12) (26).



Şekil 10 Hepatik arter varyasyonları



Şekil 11 Ana hepatik ve sistik kanal birleşim yerindeki varyasyonlar



Şekil 12 Sistik arter varyasyonları

Safra kesesi duvarı 4 tabakadan oluşmaktadır.

1. **Tunika mukoza:** Safra kesesinin boş olduğu durumda Heister valvleri görülürken, kese gerilince kaybolurlar. Mukoza silindirik epitelle örtülüdür. İnce apikal mikrovillüslerce su ve klorür kese lümeninden alınıp epitel altındaki kan damarına yollar ve safra yoğunlaştırılır. Epitel altındaki lamina propria, sadece boyun kısmına yakın bulunur ve safradaki mukusun kaynağını oluşturur.
2. **Tunika muskularis:** Özellikle sirküler olmak üzere her yönde seyreden düz kas fibrilleri ağ yapısı yapar. İnce barsaktaki tunika muskularis hücrelerden salgılanan kolesistokinin bu tabakada kas kasılmasına sebep olup kesenin boşalmasını sağlamaktadır.
3. **Lamina perimuskularis**
4. **Seroza:** Dış tabakayı oluşturur (33).

2.3. Safra Fizyolojisi

Karaciğerin normal günlük 600 ila 1000 ml safra salgısı salgılaması önemli fonksiyonlarından biridir. Safra iki tane önemli görevi vardır. Bunlardan ilki yağların sindirim ve emilimindeki önemli rolüdür. Safra içindeki enzimler yağın sindiriminde görev almazken safra içindeki safra asitleri iki etki gösterir. Safra asitleri yağların pankreas sıvısındaki lipaz tarafından çok sayıda küçük parçalara ayrılmasını sağlarlar ve yağların sindirim ürünlerinin barsak mukozasından taşınma ve emilimine yardım ederler. Diğer görevi ise, bilirubin ve kolesterol gibi yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynamasıdır (34).

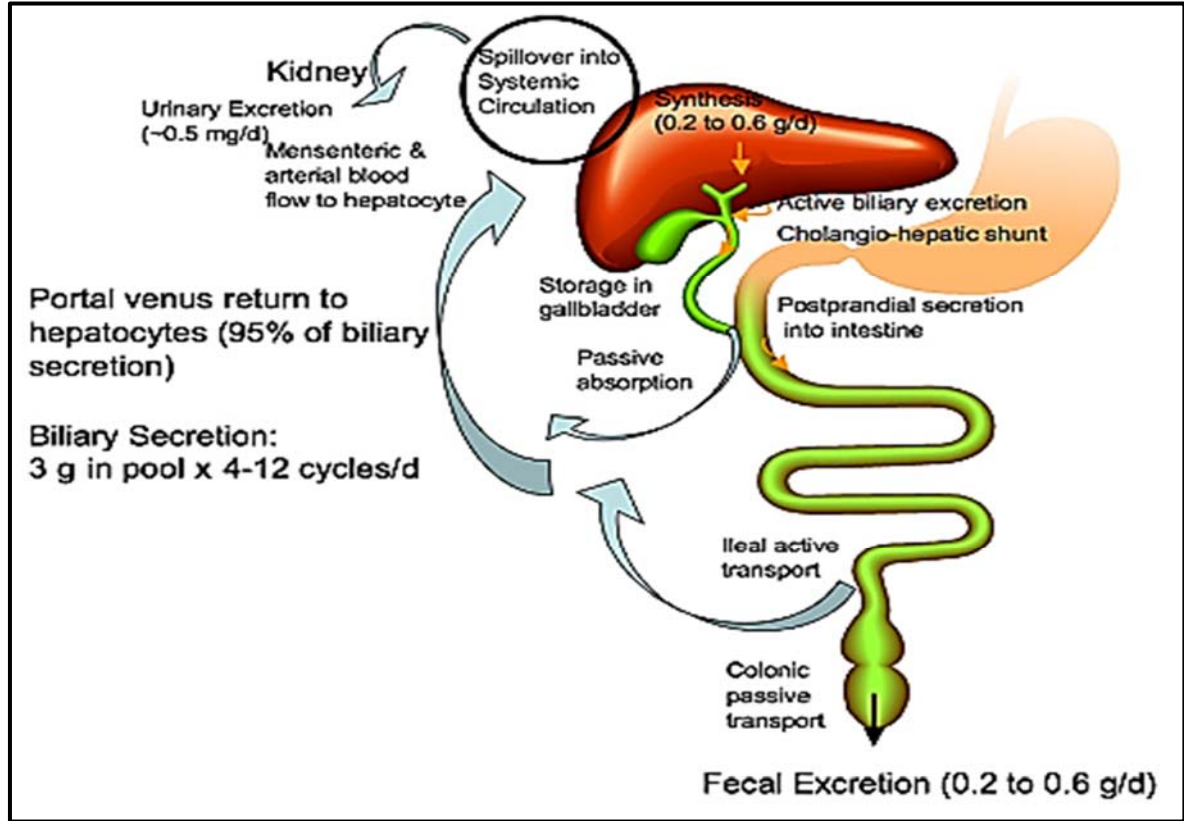
Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada olur. İlk olarak hepatositlerce safra üretilir ve bu salgı safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeleri içermektedir. Sonraki aşama ise üretilmiş olan safra interlobüler septumlara, buradan da terminal safra kanallarına doğru gitmesidir (35).

Safra bileşiminde en fazla safra tuzları bulunurken safraya salgılanan diğer ürünler de kolesterol, bilirubin, lesitin ve plazma proteinleridir. Safra kesesinde su ve elektrolitler büyük oranda safra kesesi mukozasından geri emilir. Karaciğer hücreleri günlük 6 gram kadar safra tuzu sentezler. Safra tuzları safra asitlerinin konjuge olmuş olan tuz halleridir. İlk olarak kolesterolden primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit sentezlenir. Bunlar sonra glisin ve daha az miktarda da taurin ile birleşip gliko ve tauro konjuge safra asitlerini oluştururlar ve suda eriyebilirlikleri artırılır. Safra tuzlarının bileşenleri olan kolesterol ile lesitin ise geri emilmez ve böylece safra yoğunlaşmış olur (34).

Bu primer safra asitleri kolonda bakterilerin etkisi ile deoksikolik asit ve litokolik asit olan sekonder safra asitlerine dönüştürülürler. Litokolik asit suda erimez ve dışkıyla atılırken diğer safra tuzları tekrar emilerek safraya katılırlar (35).

Safra tuzlarının barsak kanalında iki etkisi vardır. Birincisi, büyük yağ partiküllerinin pankreas sıvısındaki lipaz tarafından parçalanabilecek boyutta küçük parçalara deterjan etkisiyle emülsifiye edilmesine yardım ederken; ikincisi ise yağ asitleri, monoglisserit, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimine yardımcı olurlar. Bunu lipidlerle miçel denilen küçük kompleksler oluşturup yaparlar. Miçeller safra tuzlarının elektriksel yükleri yüzünden çözünebilen maddeler olup bu yapı intestinal mukozadan geçebilir ve lipid emilimi sağlanmış olur. Barsakta safra tuzları olmadığında lipidlerin %40'ı barsaktan absorbe olmadan dışkı ile atılır ve kişide malabsorbsiyon gelişir.

Safra tuzlarının %94-95 kadarı ince barsaktan emilir. Yarısı ince barsağın başlangıcında difüzyonla, diğer yarısı da distal ileumda aktif transport ile gerçekleşir. Vena porta ile karaciğere geçerler, sonra ise tekrar safraya salgılanırlar. Böylece safra tuzları dışkı ile atılmadan önce 17 kez tekrar tekrar dolaşmış olur. Dışkı ile atılan az miktar safra tuzları da devamlı karaciğer hücrelerince yenilenir. Safra tuzlarının bu dolaşımına enterohepatik siklus denmektedir (Şekil 13) (34,36).

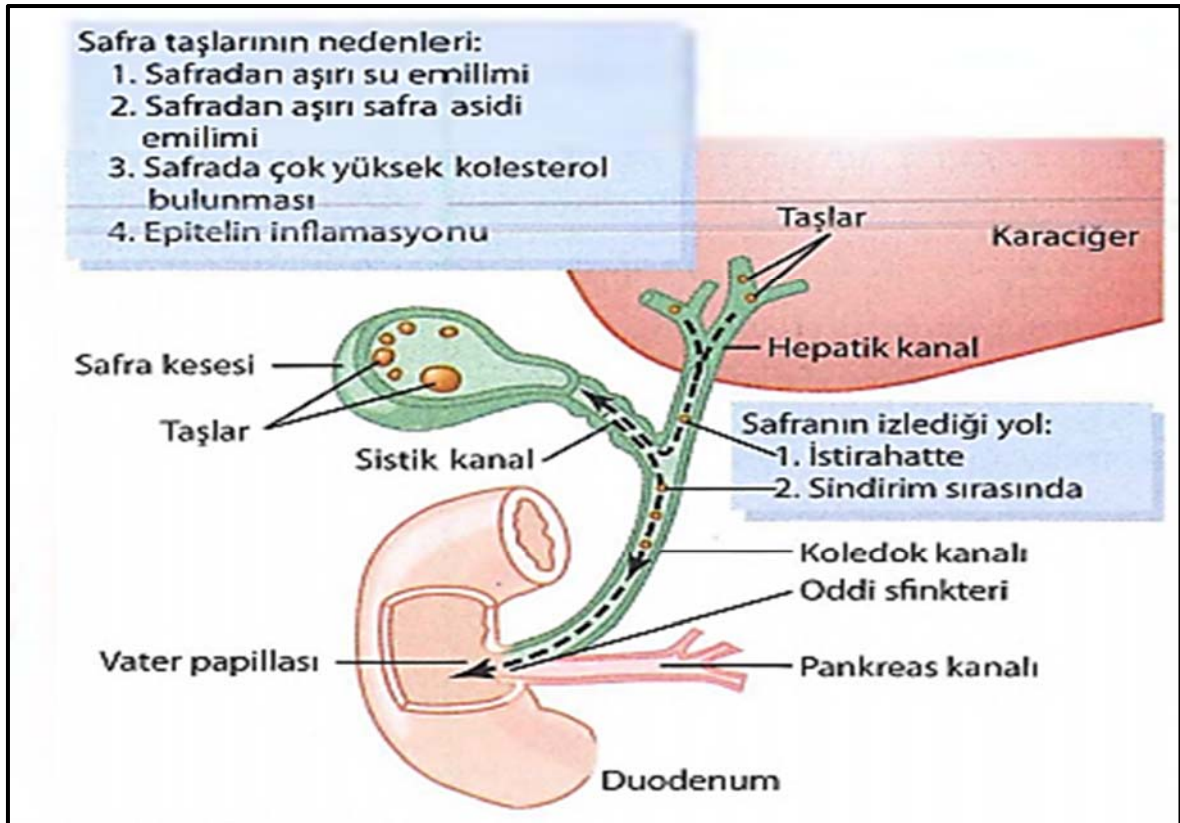


Şekil 13 Enterohepatik sirkülasyon

Safra tuzlarının salgılandığı esnada günlük 1-2 gram da kolesterol kandan safraya salgılanır. Kolesterol deiyonize yani saf suda çözünmez kabul edilir. Safradaki safra tuzları lesitinle ve kolesterolle birleşerek çözünür olan ultramikroskopik miçeller oluştururlar. Safra kesesinde safra yoğunlaştığında safra tuzları ve lesitin de kolesterolle beraber yoğunlaştırılır. Böylece kolesterol çözücü bir solüsyon içinde tutulmuş olur. Safradan çok miktarda suyun emilmesi, safradan çok miktarda safra tuzu ile lesitin emilmesi ve safraya çok miktarda kolesterol salgılanması gibi durumlarda safra kesesinde kolesterol çöker. Safradaki kolesterol miktarı aslında kişinin besinle aldığı yağ miktarı ile ilişki olduğu söylenebilir,

Çünkü hepatik hücreler kolesterolü yağ metabolizmasının bir ürünü olarak sentezler. Bundan dolayı uzun süre yağdan zengin diyetle beslenen kişilerde safra taşı gelişimi ihtimali fazladır.

Safra kesesinin inflamasyonu genelde düşük dereceli kronik enfeksiyona bağlıdır. Bu, safra kesesi mukozasının emilim özelliğini değiştirip su, safra tuzu ve diğer maddelerin aşırı emilmesine yol açar. Sonuç olarak da kolesterol çökmeye başlar ve inflamasyonlu yani bozulan mukoza yüzeyinde ilk çok sayıda küçük kolesterol kristalleri sonra da büyük safra taşları oluşur (şekil 14) (34).



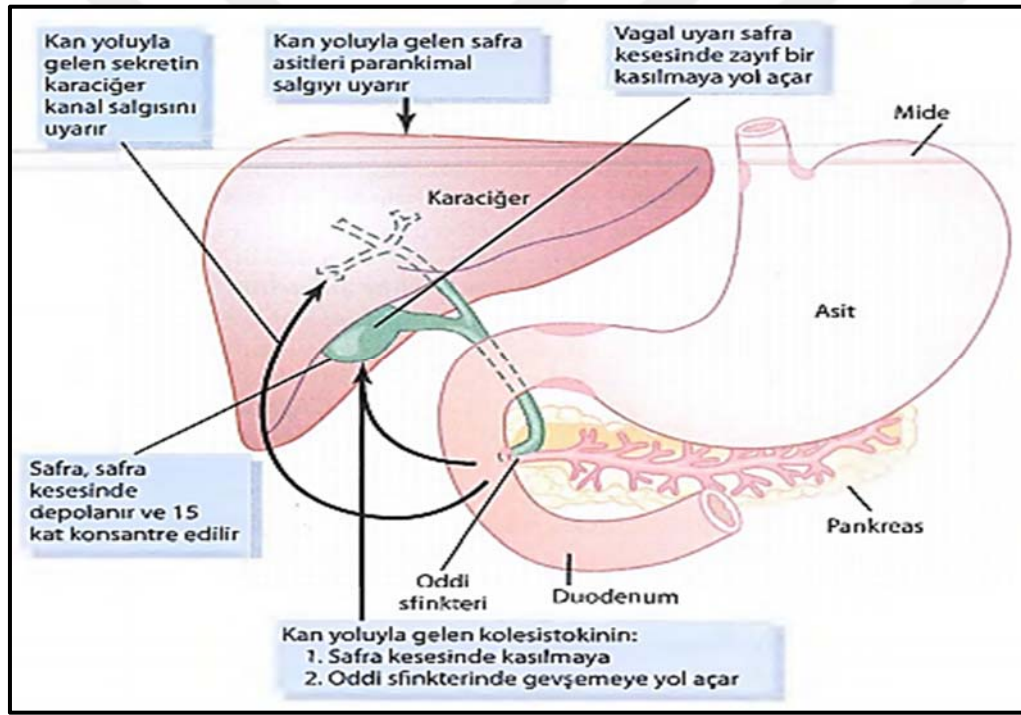
şekil 14 Safra taşının oluşumu

Karaciğer tarafından safra devamlı salgılanır. Safra duodenumda gerekli olana dek safra kesesinde depolanır. Ayrıca vagal uyarı ile beraber safranın bikarbonat ve su içeriğini artıran sekretin ile safra üretimi artar (35).

Safra kesesinin en fazla hacmi 60 ml kadardır. Ancak yaklaşık 450 ml kadar olan 12 saatlik safra salgısı safra kesesinde depolanabilmektedir. Bunun nedeni ise su, sodyum, klorür ve diğer elektrolitlerin çoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasından emilir ve safra tuzları, kolesterol, bilirubin ve lesitin gibi bileşenlerle safra içeriği yoğunlaşır. Emilimin çoğu safra kesesi epitelinde sodyumun aktif transportu ile olur. Bunu klorür, su ve diğer

çözünür maddelerin emilimi izlemektedir. Safra bu yol ile 5 kat yoğunlaştırılırken 20 kata kadar da yoğunlaştırılabilir (34,37).

Yemekten yaklaşık olarak yarım saat sonra yağ içerikli besinin duodenuma girmesiyle beraber safra kesesi duvarındaki ritmik kasılmalar nedeni ile safra kesesi boşalmaya başlar. Ama tam boşalma için eş zamanlı koledok ile duodenum arası bağlantıyı sağlayan Oddi sfinkterinin de gevşemesi gerekir. Safra kesesi kontraksiyonunu başlatan en önemli uyarıcı hormon kolesistokinindir (CCK). Duodenuma giren yağdan zengin olan besinler ile duodenum mukozasından kana CCK salgılanır. Safra kesesini kontraksiyonuna CCK'den başka vagal uyarı ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri de yardımcı olmaktadır (Şekil 15) (34).



Şekil 15 Safranın salgılanması ile safra kesesinin boşalımı

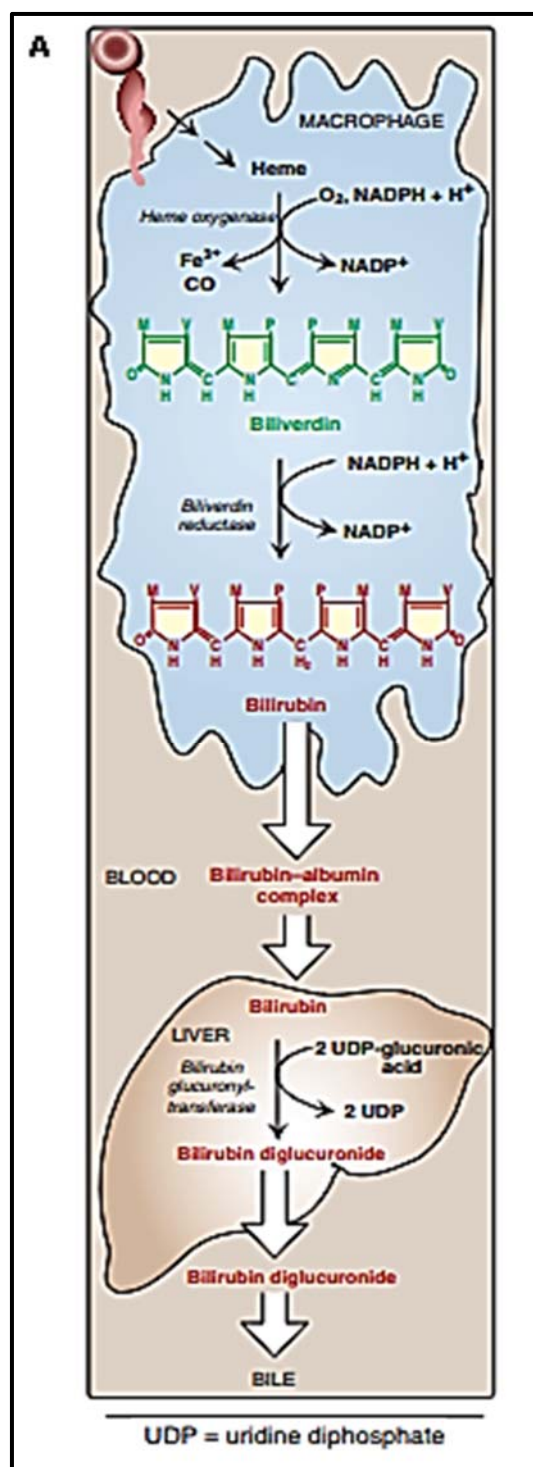
Karaciğerden safra 120-250 mm H₂O basıncı ile salgılanır. Ama 300 mm H₂O den olan fazla safra yolları basıncında karaciğerden safra salgılanması durur. Kolesterol ile beraber safra tuzları ve fosfolipitlerin karaciğerden salınımı azalır. Ancak tıkanma ortadan kalkarsa çok miktarda kolesterol salgılanması ile birlikte safra tuzları ve fosfolipit salgılanması için birkaç gün gereklidir. Normal bir safra akımı için ekstrahepatik safra yolu basıncının ise 100-150 mm H₂O olması gereklidir (38).

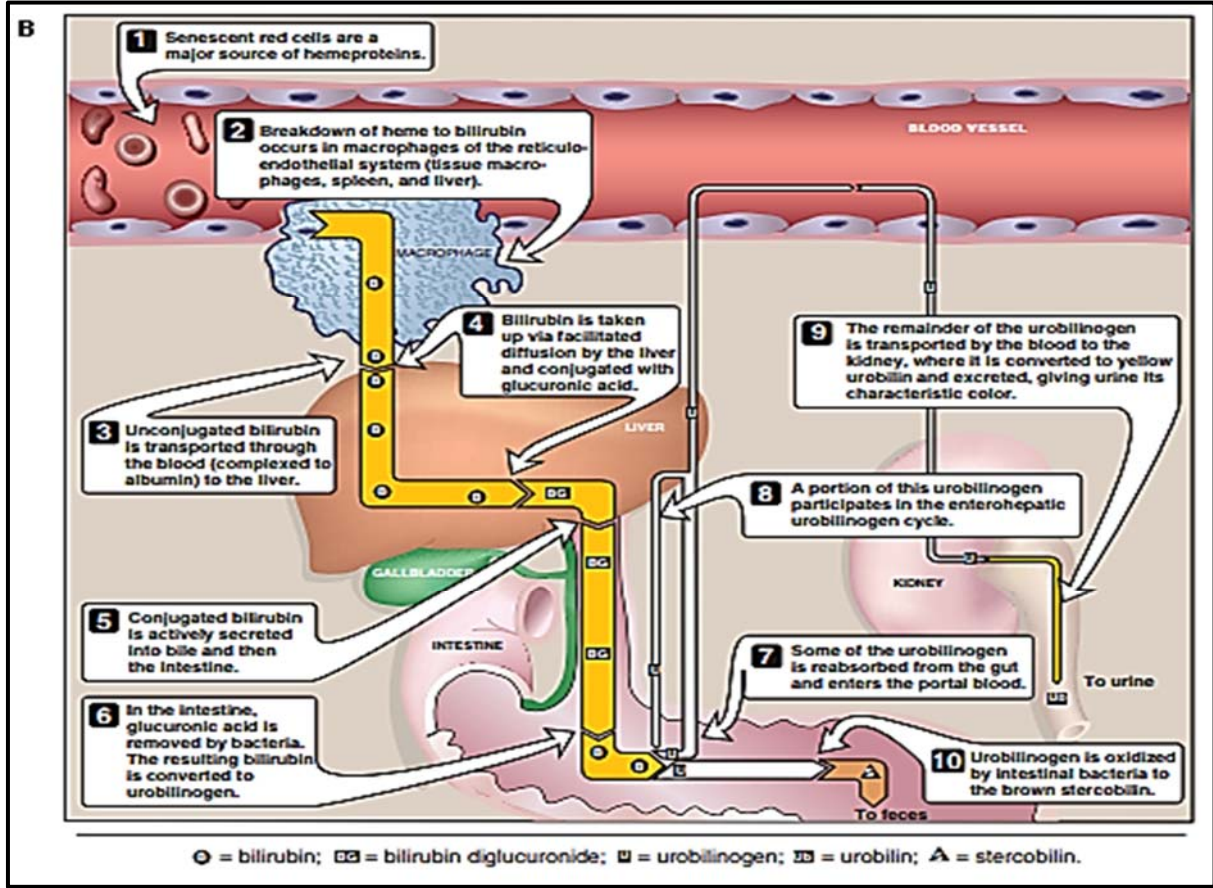
2.4. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin safa yolları ile atılması karaciğerin önemli görevlerindendir. Günlük 4 mg/kg bilirubin üretilir. Bilirubin %80 kadarı yaşlanmış eritrositlerin yıkımı sonucu meydana gelen hem kaynaklı iken %20 kadarı ise inefektif eritropoez ve sitokrom P-450 ve sitokrom-C gibi hemoproteinlerden oluşur. Dolaşımda 120 gün kadar kalan eritrositler karaciğer ve dalaktaki retikuloendotelial sistemde yıkılırlar. Yıkılan eritrositlerin serbest bıraktığı demir-porfirin veya hemoglobinin hem grubu, kanda transferrinle taşınan serbest demir ve tetrapirrol türevi olan bilirubini oluşturmak için redüklenir (indirgenir). Bu redüklenme hem halkasının mikrozomal hem oksijenaz ile bölünüp biliverdin oluşturulması ve biliverdinin ise biliverdin redüktaz ile bilirubine dönüştürülmesi ile olur. Redüklenme sonucu oluşan bu bilirubin unkonjuge yani indirekt bilirubindir. Unkonjuge bilirubin yağda eriyebilir. Böylece kan beyin bariyeri ve plasentayı geçebilir. Serum albüminine sıkıca bağlanarak pek çok organı bilirubin toksik etkilerinden korur.

Daha sonra plazmaya salınan bilirubin albümin ile bilirubin diglukuronide dönüşmek için karaciğere geçer. Karaciğerde bilirubin üç evresi vardır. Bunlar sırasıyla alım, konjugasyon ve safa içine atılımdır. Bilirubin ile albümin birleşimi disse aralığına gelip burada tekrar ayrışırlar. Sonra serbest bilirubin karaciğer hücresi plazma membranından geçip hücre içi bağlayıcı ligandin denilen proteine bağlanır. Hepatositlere alınan serbest bilirubin uridin difosfat (UDP) glukuronil transferaz vasıtasıyla glukuronik asit ile konjuge edilir. Böylece suda çözünebilir monoglukuronid ve diglukuronide dönüşmüş bilirubin bu formlarına konjuge yani direkt bilirubin denmektedir (39,40).

Konjuge bilirubin safraya atılımındaki bozuklukta pigment hepatositlerden plazmaya geri gelir. Konjuge bilirubin hem suda erir hem de unkonjuge bilirubine göre albümine daha gevşek bağlanır. Böylece plazmada yüksek oranda bulununca (tıkanma sarılığında olduğu gibi) idrar ile atılabilir. Ancak unkonjuge bilirubin glomerüllerden süzilemeyip idrar ile atılamaz. Safa ile atılan konjuge bilirubin barsaktan reabsorbe olmazken intestinal bakteriler etkisiyle suda kolay eriyen renksiz ürobilinojene çevrilir. Ürobilinojenin bir kısmı barsaktan geri emilerek portal dolaşıma geçerek tekrar safraya salınırlar. Reabsorbe olan okside ürobilinojenler idrara rengini veren ürobilin ve dışkıya rengini veren sterkobilindir (Şekil 16) (39,41).





Şekil 16 Bilirubinin metabolizması. Hem'den bilirubin oluşumu (A) ve Hem'in katabolizması (B)

2.5. Tıkanma Sarılığı

Sarılık, kan plazmasındaki bilirubin miktarının normal sınırın üzerine çıkması sonucu deri, mukoza ve skleraların sararması ile karşımıza çıkan tablodur. Normalde plazma bilirubin miktarı 0,5–1 mg/dl arasındadır. Bu miktarın 2,5 mg/dl üzerine çıkması ile de sarılık farkedilebilmektedir (42). Safra yollarının herhangi bir seviyesindeki tıkanıklığa bağlı safra akımının azalması veya durması sonucu meydana gelen tabloya ise tıkanma sarılığı veya posthepatik sarılık denir.

Tıkanma sarılığında iki temel patoloji vardır ki bunlar, safranin barsağa geçememesi sonucu enterohepatik siklusun bozulması ve safra kanallarındaki basınç artışına bağlı safra reflüsünün görülmesidir (43).

Çok sayıda patolojik durum tıkanma sarılığına neden olabilir (Tablo 1) (44).

A- Konjenital • Safra kanalı agenezisi veya stenozu • Koledok kisti • Koledok, pankreatik kanallar ve duodenum birleşim anomalileri
B- Akkiz • Safra kesesinde taş – Mirizzi sendromu • Koledok veya hepatik kanallarda taş • Safra kesesi, safra kanalı, ampulla vateri, pankreas ya da karaciğerin primer tümörleri • Safra kanallarına eksternal bir bası • Postoperatif (iatrojenik), posttravmatik, oddi sfinkteri ile ilişkili, sklerozan kolanjite bağlı, bilioenterik anastomoz disfonksiyonuna bağlı darlıklar
C- Parazit (Kist hidatik, Askaris), AIDS (kriptosporidyum), Kronik pankreatit, İntraabdominal tuberkülozis, Duodenum divertikülleri, Arteriyel anevrizmalar

Tablo 1 Tıkanma sarılığının nedenleri

2.5.1. Tıkanma sarılığında meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler

Tıkanma sarılığında birçok organ ve sistem etkilenmekte olup hayatı tehdit edebilecek ölçüde komplikasyonlara yol açabilir.

Tıkanma sarılığında protein, koagülasyon faktörleri ve albümin sentezi azalır. Barsakta safra olmadığından yağların %40 kadarı dışkıyla atılır ve kayıptan dolayı metabolik bozukluklar meydana gelir. Yağ emilimi yetersiz olduğundan yağda eriyen vitaminler yeterli emilemez. A, D ve E vitaminleri depo edilirken, K vitamini edilemez. Bu yüzden K vitamini bağımlı koagülasyon faktörleri (Faktör 2, 7, 9, 10) sentezlenemez. Hepatosit mikrozomal P-450 azalır. Karbonhidrat metabolizması da bozulur. Portal venöz basınç artar ancak total karaciğer kan akımı azalır (45).

Safra kesesi ve ana safra kanalı steril kabul edilirler. Tıkanma sarılığı olan kişilerde bakteriyel çoğalma sonrası kolanjit olur. Kolanjitte en sık görülen mikroorganizma E. coli'dir. Daha az olarak da klebsiella, psödomonas ve enterokoklar görülür (46).

İmmün sistem ise mekanizması tam bilinmemesine rağmen tıkanma sarılığında belirgin baskılanır. Safra, mukozal immunitenin önemli elemanlarından olan salgısal IgA'nın (sIgA) kaynaklarındandır. sIgA bakterilerin enterositler tarafından tutulmasını durdurur ve endotoksinlerin parçalanmasını sağlar. Tıkanma sarılığında ise safra ve sIgA barsak lümenine akamaz. Barsakta safra yokluğu endotoksemiye, buna bağlı da bakteriyel

translokasyon gelişimi kolaylaştırılmış olur. Bakteriyel translokasyon gelişimindeki immunité baskılanması, barsak lümeninde bakteri çoğalması ve barsağın mukozal bariyerinin harap olması tıkanma sarılığında da mevcuttur (45). Bununla ilgili yapılan deneysel bir çalışmada intestinal epitel hücrelerinde ödem ve villus atrofi geliştiğı gösterilmiştir. İleumdaki ödem hücreler arası lenfatik boşlukta genişlemeye neden olduğı ve bu boşluktan bakteri ve endotoksinlerin geçişinin arttığı ifade edilmiştir (47).

Tıkanma sarılığında intestinal mekanik bariyer bozulur ve buradaki hücresel değişimler sonucu oksidatif hasar oluşarak lipid peroksidasyonu artar. Serum bilirubini, ALT, GGT ve ALP yüksekliğı karaciğer hasarını gösterir ve tıkanma sarılığında artarlar. Ayrıca immün mediatörlerden olan TNF alfa, IL-6 ve IL-8 de arttığı bilinmektedir. Biyokimyasal değişimler tıkanma sarılığında oksidatif stresin arttığını en iyi gösteren ölçütlerdendir. Tıkanma sarılığındaki oksidatif stres intestinal atrofi ile bağlantılı bulunmuştur (48,49).

Tıkanma sarılığı sonrası cerrahi morbidite ve mortalitenin yüksek olmasının en önemli sebebi hiperbilirubinemi nedeniyle ortaya çıkan endotoksemdir. Oluşan endotokseminin ise iki sebebi vardır. Bunlardan ilki safra tuzlarının gastrointestinal sisteme sağladığı antiendotoksin etkinliğinin yokluğuna bağı portal ve sistemik dolaşıma endotoksin geçişi iken diğeri tıkanma sarılığında karaciğer kupffer hücrelerinin fagositik görevlerinin bozulması ile barsaktan kaynaklanan endotoksinin sistemik dolaşıma geçmesidir (50,51).

Özetleyecek olursak tıkanma sarılığında; barsaklardaki salgısal IgA miktar olarak azalır, kupffer hücrelerinin atılım yeteneğı azalır ve intestinal mukozal immunité değişime uğrar.

2.6. Bakteriyel Translokasyon

Normalde intestinal mukozanın mikrofloraya karşı bir bariyer sistemi mevcuttur. İntestinal lümendeki bakterilerin ve bu bakterilerin ürünleri olan endotoksinlerin intestinal mukozadaki bariyeri geçerek karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları ve kan dolaşımına geçmesi olayına bakteriyel translokasyon denmektedir (52). Safra yolu tıkanıklığı, açlık, yanık, mekanik intestinal tıkanıklık, cerrahi travma, şok, iskemi reperfüzyon hasarı gibi hallerde intestinal bariyer işlevinin ve mukozal bütünlüğün harap olması, bakteri emilimini artırıp intestinal sistemden dışarıya çıkmasına ve bakteriyel translokasyona neden olmaktadır (53).

2.6.1. İntestinal Flora ve Bakteriyel Translokasyonda Rol Oynayan Mekanizmalar

Vücudun herhangi bir yerindeki normal flora ile intestinal normal floranın, patojen olan mikroorganizmaların yerleşim ve yayılımına karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. İntestinal floradaki mikroorganizmalardan aeroplara anaeroplara oranı 1/1000 dir. Normal intestinal floranın %99'dan fazlasını anaerop bakteriler oluştururken anaeroplara içinde patojen olmayanlardan başka insanlarda hastalık etkeni olabilecek olan türler de vardır. Bifidobacterium türleri ve Bacterioides fragilis'in 1 gr gaytadaki miktarı $10^{10} - 10^{11}$ dir. Aeroplardan enterobakterlerin sayısı ise $10^6 - 10^7$ dir. İntestinal kanalın mideye yakın kısmında anaerop bakteri sayısı azalır. Jejunumda anaerop gram pozitif mikroorganizmalar vardır. İntestinal kanalın distaline doğru gittikçe mikroorganizma tür ve sayısında artış görülür. İleum başlangıcında aerop ve anaeroplara eşit sayıdadır. Canlı mikroorganizmaların canlılığını sürdürmesi için uygun ortam olan kolonda ise gayta içeriğinin %60 kadarı bakterilerden oluştuğundan dolayı yüksek konsantrasyonda bakteri vardır (54).

Translokasyona maruz kalan bakteriler hücre içi patojenler olup, bunlar fagositoya direnç gösterirler ve lökositlerin içinde çoğalabilirken lökositlerin dışında da canlılıklarını devam ettirebilirler. En sık translokasyona uğrayan bakteriler Escherichia coli (E. coli), Klebsiella pneumonia, diğer enterobakterler, Enterokok, Laktobasil, Psödomonas Aeruginosa ile stafilokoklardır (55). Normal flora patojenlerin intestinal kolonizasyonunu ve translokasyonunu engellemektedir. Mide asiditesi, safra salgısı, intestinal peristaltizm ve intestinal immünglobulin A (IgA) fonksiyonlarını bozan etkenler bakteriyel aşırı çoğalmayı sağlayıp bakteriyel translokasyona ortam hazırlarlar (56).

Bakteriyel translokasyon oluşması için çeşitli mekanizmaların hasara uğraması gerekir ki bunlar şu şekilde ifade edilebilir:

- Patojen olmayan anaeroplara tarafından oluşturulan intestinal işgal diğer bakterilerin mukozaya bağlanmasını engelleyip bakteriyel çoğalmayı azaltır. Antibiyotik kullanımı ve beslenme değişimi sonucu intestinal florada değişim olur ve translokasyon ile neticelenir (57).
- İntestinal mukoza ve mukus tabakası bariyer olarak normal şartlarda yeterlidir. Enterositlerde direkt hasar, intestinal kan akımında azalma, hemorojik şok, radyasyon, sepsis ve total parenteral nutrisyon sırasında intestinal mukozada atrofi oluşumu bu bariyeri geçirgen hale getirebilir (57).

- İmmun sistem baskılanınca fagositozdan bakteriler kaçır ve transloke olurlar (57).
- Atimik farelerde mezenterik lenf noduna %50 translokasyon olduğu gösterilmiş olup bu da T hücre bağımlı immunitenin bakteriyel translokasyonda rolü olduğunu göstermektedir (57).

2.6.2. Tıkanma Sarılığında Bakteriyel Translokasyon

Doku makrofajları olarak tanınan RES başlıca karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliğinde bulunurlar. Bakterilerin, endotoksinlerin, immün komplekslerin ve hücre debrislerinin yok edilmesinden sorumludurlar. Karaciğerdeki kupffer hücreleri RES aktivitesinin %80-90'ından sorumludur. Tıkanma sarılığı, travma ve sepsis gibi hallerde RES baskılanır. Böylece intestinal kaynaklı endotoksin emiliminde artış olur (58).

İntestinal bariyer fonksiyon bozukluğu sonucu bakteri ile toksinlerin portal dolaşıma geçmeleri ve fagositik fonksiyonlardaki bozukluk sonucu endoksin oluşmaktadır.

İntraluminal safra akımı olmayışı intestinal değişimler ve mukozal hasara yol açar. Enterositlerin bakteriler tarafından invazyonuna karşın safranin inhibe edici rolü olduğu bildirilmiştir. Salgısal IgA eksternal vücut sıvılarındaki predominant immünglobulindir. IgA selektif olarak safra içine verilir. Tıkanma sarılığı olan kişilerde endotokseminin nedenlerinden biri de bu fonksiyonun bozulmasıdır (59).

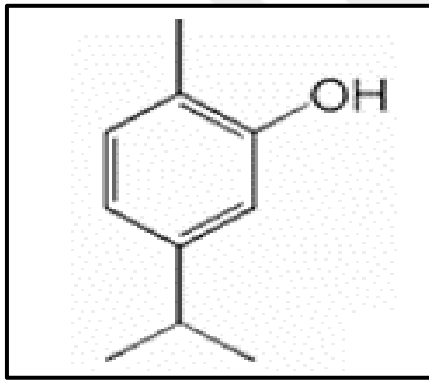
İntestinal duvarda oksidatif hasar, sempatik sinir sistem aktivasyonu ve nitrik oksit artışı intestinal motilitede bozukluğa neden olur. İnce barsaktan geçişte gecikme, intestinal motor fonksiyonlarda bozulma da bakteriyel çoğalmaya yol açar. Tıkanma sarılığında immün savunma sistemi bozuk olup bakteriyel translokasyonda artış izlenir. Böylece enterik bakteriler ile ürünleri olan endotoksinler kana geçer (60). Özetle tıkanma sarılığında; RES fonksiyonları bozulur, endotoksemi oluşur, intestinal mukozal yapı ve işlevleri değişir, barsak duvarında oksidatif hasar meydana gelir, immün savunma sistemi bozulur.

2.7. Karvakrol

Karvakrol doğada özellikle kekik adı ile bilinen çeşitli bitkilerde bulunan monoterpenler grubuna ait aromatik bir bileşiktir (61).

Karvakrol düşük konsantrasyonlarda gıda tatlandırıcı bileşeni ve koruyucu olarak kullanılmakta olup son zamanlarda, klinik çalışmalarda biyolojik etkilerini belirlemek için araştırmalar yapılmıştır. İn vivo ve in vitro elde edilen sonuçlarda karvakrolün antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antikanser, antiinflamatuar, hepatoprotektif ve spasmolitik gibi çok sayıda biyolojik ile farmakolojik özelliklerinin olduğunu gösterilmiştir (62).

Karvakrolün çeşitli aktiviteleri ile antioksidan özellikleri belirlendiğinden ve kimyasal yapısında hidroksil (-OH) grupları olmasından ötürü antioksidan olarak yorumlanabilir (Şekil 17) (Tablo 2) (63-65).



Şekil 17 Karvakrolün kimyasal yapısı

Adı	2-methyl-5-(1-methylethyl) phenol	Fiziksel Hali	Sıvı
CAS Kayıt No	499-75-2	Rengi	Açık sarı
Kapalı Formülü	C ₁₀ H ₁₄ O	Rat LD50 (oral)	810 mg/kg
Molekül Ağırlığı	150.22 g/mol	Rat LD50 (intraperitoneal)	73 mg/kg
Erime Sıcaklığı	0°C	Rat LD50 (subkutan)	680 mg/kg
Kaynama Sıcaklığı	236-237°C	Rat LD50 (intravenöz)	80 mg/kg
Yoğunluğu	0.976 g/cm ³	Saflık Düzeyi	%98
Suda Çözünürlüğü	1.25 g/l (25°C)		

Tablo 2 Karvakrolün kimyasal özellikleri

Aromatik bitkilerden elde edilen esansiyel yağların aktif bileşenleri olan fenollerin antimikrobiyal etkileri bilinmekte olup günümüzde dezenfektan maddeler olarak kullanılmaktadır. Karvakrolün antimikrobiyal etki mekanizması şu şekilde ifade edilmiştir. Karvakrol hidrofobik olup bakteri sitoplazmik membranını hasarlandırarak hücreden potasyum çıkışına neden olur. Hücre membran hasarında ilk olarak potasyum hücre dışına çıkmakta hücre içi pH azalmakta ve hücre zarı tüm özelliklerini kaybederek hücre içi tüm sentezlerin engellenmesine sebep olmaktadır (66,67).

Yapılan çalışmalar ile kekik ve kekik uçucu yağ bileşenlerinden olan karvakrolün antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir. Karvakrol lipofilik olup alkol ve eter ile kolayca çözünebilirken suda kolay çözünemez ve ciltten kolayca emilip hücre zarını da kolayca geçebilmektedir (68).

Karvakrolün hepatik cerrahide kullanılabilirliği için antibiyotik aktivitesinin olması önemlidir. Çünkü intraoperatif ve postoperatif yara bölgesinin enfeksiyonlara karşı korunması önemlidir. Hepatik cerrahi sonrası iyileşmeyi artıran ilaçlara ek olarak antibiyotiklerin de verilmesi yerine sadece karvakrol kullanımı, bundan sonra yapılacak daha geniş serilerdeki çalışmaların sonuçlarına göre olasılık taşımaktadır. Farelerde yapılan *in vivo* bir çalışmada ise akciğer kanserine karşı antitümöral özellik gösterdiği bulunmuştur. Karvakrol ve karvakrolce zengin kekik yağının gıda bozulmasına neden olan gram pozitif ve gram negatif bakteriler ile mantarlar üzerine ise antimikrobik etkileri vardır. Ayrıca karvakrol; yüksek miktarda uçucu yağ içermektedir ve uçucu yağın ana bileşiminin kekiğe kendine has olan kokusunu verir (69).

Ballıbabagiller (Labiatae) familyasına ait *Origanum onites*'in yağı ve ana bileşenlerinden olan karvakrol ile yapılan bir çalışmada karvakrolün önemli derecede antimutajenik aktivitesinin olduğu belirlenmiş olup ayrıca genotoksik maddelere karşı insan sağlığını da koruyabileceği ifade edilmiştir (70).

Farelerde yapılmış olan izole intestinal deneylerde karvakrolün antispazmotik etkileri görülmüştür (71).

Karvakrol, hücresel membranın oksidatif hasarına yol açan lipid peroksidasyonunun azaltılmasında doğal antioksidan olarak rol almaktadır (72).

Karvakrolün tıkanma sarılığı modelinde barsak, karaciğer hasarı ve bakteriyel translokasyonun engellenmesi üzerine olumlu sonuçlarının görülmesi durumunda bu maddenin ilaç kaynağı olarak kullanılabileceği ve ülkemiz ekonomisi açısından önemli bir fırsat haline gelebileceği düşünülmektedir.



3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun onayı (06/11/2019 tarih ve 2019/42 numaralı kararı) alındıktan sonra Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr olan 36 adet Wistar Albino cinsi 2-4 aylık dişi rat kullanıldı. Ratlar çalışma öncesi ve çalışma süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ve nispi nemi %60-70 olan ortamda tutuldu. Ratlar ad libitum ile beslendi.

Deney hayvanlarının herbiri 6 rattan oluşturulmuş 6 gruba ayrıldı.

Sham (kontrol) grubu (Grup1, n=6): Ratlara anestezi altında laparotomi yapıldı. Ana safra kanalı bulundu ancak tıkanma sarılığı oluşturulmadan batın uygun teknikle kapatıldı.

Kontrol + Karvakrol grubu (Grup2, n=6): Ratlara anestezi altında laparotomi yapıldı. Ana safra kanalı bulundu, tıkanma sarılığı oluşturulmadan 100 mg/kg dozunda karvakrol %5'lik DMSO içinde çözülerek 0,2 ml intraperitoneal (i.p.) verildi. Batınları uygun teknikle kapatıldı. Bu gruptaki ratlara 3 gün boyunca günde 1 kez olacak şekilde belirtilen ekstrat verildi.

Kontrol + DMSO grubu (Grup3, n=6): Ratlara anestezi altında laparotomi yapıldı. Ana safra kanalı bulundu, tıkanma sarılığı oluşturulmadan %5'lik DMSO 0,2 ml i.p. verildi. Batınları uygun teknikle kapatıldı. Bu gruptaki ratlara 3 gün boyunca günde 1 kez olacak şekilde belirtilen ekstrat verildi.

Tıkanma Sarılığı (TS) grubu (Grup4, n=6): Ratlara anestezi altında laparotomi yapılması sonrası ana safra kanalı bulunup diseke edildi ve 4,0 ipekle bağlanıp kesildi, tıkanma sarılığı oluşturuldu. Batınları uygun teknikle kapatıldı.

TS + DMSO grubu (Grup5, n=6): Ratlara anestezi altında laparotomi yapılması sonrası ana safra kanalı bulunup diseke edildi ve 4,0 ipekle bağlanıp kesildi, tıkanma sarılığı oluşturuldu. %5'lik DMSO 0,2 ml i.p. verildi. Batınları uygun teknikle kapatıldı. Bu gruptaki ratlara 3 gün boyunca günde 1 kez olacak şekilde belirtilen ekstrat verildi.

TS + Karvakrol tedavi grubu (Grup6, n=6): Ratlara anestezi altında laparotomi yapılması sonrası ana safra kanalı bulunup diseke edildi ve 4,0 ipekle bağlanıp kesildi, tıkanma sarılığı oluşturuldu. 100 mg/kg dozunda karvakrol %5'lik DMSO içinde çözülerek 0,2 ml i.p.

verildi. Batınları uygun teknikle kapatıldı. Bu gruptaki ratlara 3 gün boyunca günde 1 kez olacak şekilde belirtilen ekstrat verildi.

3.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Cerrahi işlemde genel anestezi için ratların sağ arka bacağından 10 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun®, Bayer pharma, Germany) ve 90 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketasol®, Richter pharma, Austria) intramüsküler (i.m.) uygulandı. Daha sonra ratlar 4 ekstremitelerinden kesim tahtasına tespit edilip batın ön duvarlarının traşları yapıldı ve %10'luk povidon iodine ile saha temizliği yapıldı (Resim 1). Steril olacak şekilde sadece insizyon bölgesi açık bırakılarak örtüldü (Resim 2).



Resim 1 Ratların 4 ekstremiteden kesim tahtasına tespiti

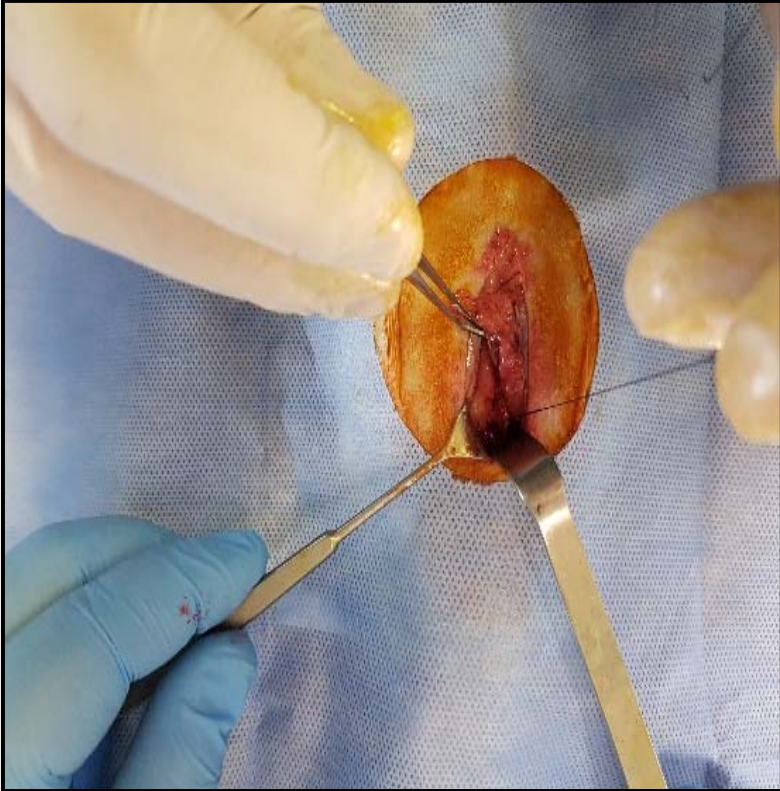


Resim 2 Uygun saha örtümü

Ksifoid çıkıntıdan aşağı doğru uzanan 2-3 cm lik bir orta hat insizyon ile cilt ciltaltı dokular geçilerek batına ulaşıldı. İlk üç grupta ana safra kanalı bulundu ve bırakıldı. Diğer gruplarda ise duodenuma doğru uzanmış olan ana safra kanalı bulunduktan sonra çevresindeki yağlı dokulardan tutulup asıldı ve ince uçlu bir penset ile disseke edildi (Resim 3). Ana safra kanalının proksimal ve distalinden dönülerek 4,0 ipek sütür ile bağlandı ve kesildi (Resim 4). Sonra katlar anatomiye uygun şekilde 4,0 ipek sütürle primer kapatılarak işleme son verildi (Resim 5). İşlem sonrası ratlar anestezi etkisinden kurtulduktan sonra kafeslerine alındılar ve postoperatif 6. saatte beslenmeye başladılar.



Resim 3 Ana safra kanalının diseke edilmesi ve dönülmesi



Resim 4 Ana safra kanalının bağlanması



Resim 5 İnsizyonun primer sütürasyon ile kapatılması

Postoperatif 3. günde ratların hepsine anestezi eşliğinde ve steril şartlarda eski insizyonlarından girilerek relaparotomi yapıldı (Resim 6). Eksploreyonda TS oluşturulan gruplarda ana safra kanalının dilate olduğu görüldü. Biyokimyasal inceleme ve kan kültürü için intrakardiyak olarak kan örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi. Ardından patolojik inceleme için karaciğer ve ileumdan doku örnekleri alınarak %10'luk formaldehitli kaplara konuldu. Mikrobiyolojik inceleme için de karaciğer, dalak, MLN ve ileumdan doku örnekleri alınarak triptik soy broth (TSB) içeren steril tüplere konuldu.



Resim 6 Postoperatif 3. gündeki relaparotomi hali

3.2. Biyokimyasal İnceleme

Tüm gruplardan intrakardiyak olarak alınan yaklaşık 8-10 cc kan örnekleri kontaminasyon riski nedeniyle önce kan kültürüne, geri kalanı ise biyokimyasal incelemeye verildi. Kan örnekleri silikonlu tüplere alındı ve 6500 devirde 5 dakika olacak şekilde santrifüğe edildi. Sonra serumlar ayrıldı. Ölçüm gününe kadar -80°C’de muhafaza edildi.

Kan örneklerinden TAS, TOS, OSI ve MDA parametreleri için AZD Bio Tech marka cihaz ve kitleri kullanıldı. AST, ALT, GGT, LDH, TP, Alb, T.bil, D.bil ve ALP parametreleri için BS300 model tam otomatik Mindray cihazı ve Relassay Turkey kitleri kullanıldı.

3.3. Histopatolojik İnceleme

Tüm gruplardan alınan karaciğer ve ileum doku örnekleri %10'luk formaldehit ile 24 saat fikse edildi. Standart laboratuvar takiplerinden sonra kesitler alınarak bloklandı. Parafin bloklardan beş mikrometre kalınlığında kesitler hazırlanarak hematoksilin-eozine (H&E) ve karaciğer hücre çatısı ve nekrotik alanları daha iyi görüntüleyebilmek için Retikülin boyası ile boyandı. Karaciğer kesitlerinde steatoz, portal inflamasyon, hepatoselüler zedelenme odağı, konjesyon, kolestazis ve proliferatif safra kanalı varlığı ile ince barsak kesitlerinde villus atrofi, kript epitel hasarı ve inflamasyon incelendi.

3.4. Mikrobiyolojik İnceleme

Steril bir şekilde ileum, karaciğer, dalak ve mezenter lenf nodlarından alınan doku örnekleri hassas terazide tartılarak (Precisa XB 220a, İsviçre) steril koşullarda parçalanıp ezilerek 4 ml'lik triptik soy broth (Becton Dickinson, Fransa) besiyerlerine aktararak laboratuvara ulaştırıldı. Vortekslelendikten sonra %0,9 izotonik serum fizyolojik ile seri 10'ar kat dilüsyonlar yapıldı. Aerob bakteri kültürleri için %5 koyun kanlı, eozin metilen blue ve çikolata agar besiyerlerine (Sanotema, Türkiye) ekim yapıldı. 35,5°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edildi. Aerob bakteri kültürlerinde her bakteri için koloni sayıları kaydedildi. Daha sonra geleneksel yöntemler ve Vitek 2 Compact System (BioMerieux, Fransa) otomatize tanımlama sistemi ile bakteri tanımlamaları yapıldı.

Anaerob kültür amacıyla doku örnekleri için Schaedler agar besiyeri kullanıldı. Ekim yapılan besiyerleri jar içerisinde BD GasPak EZ Anaerobe Container System (BD Diagnostic Systems) kullanılarak anaerobik ortam sağlandı.

Bakteri üremesi görülen dokularda bakteriyel translokasyon indeksi olarak aşağıdaki formül kullanılmıştır.

Doku gramı başına düşen koloni sayısı (cfu/gr) = (N x D x a x b) / W formülüne göre hesaplanmıştır (73,74).

N: Plaktaki koloni sayısı

D: inokulum sulandırım değeri.

a: Örneğin konduğu sıvı besiyeri miktarı (ml).

b: inokulum miktarı.

W: Örneğin ağırlığı (gr).

Ratlardan alınan kan örnekleri için BacT/ALERT® FA Plus (bioMérieux, Inc., Durham, NC, USA) kan kültür şişeleri kullanıldı ve BacT/ALERT 3D otomatize sistem ile üreme bakteri üreme takipleri yapıldı. Üreme sinyali veren kan kültürü örneklerinden %5 koyun kanlı, eozin metilen blue ve çikolata agar besiyerlerine ekim yapıldı ve 35,5°C’de 24-48 saat süreyle inkübe edildi. Bakteri üremesi olan besiyerlerinde geleneksel yöntemler ile Vitek 2 Compact System otomatize tanımlama sistemi ile bakteri tanımlamaları yapıldı.

3.5. İstatistiksel analizler

Değişkenlerin dağılımları summaries cases ile skewness (basıklık) ve kurtosis (sivrilik) değerleri incelenerek gerçekleştirildi. Homojen dağılım gösterenler univariate analizi ile değerlendirildi. Daha sonra grupların karşılıklı değerlendirilmesi tukey ve bonferroni düzeltme testi ile yapıldı. Nonhomojen dağılım gösteren değişkenler için Kruskal–Wallis testi uygulandı. Grupların karşılaştırılması istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametrelerin dağılımlarını görmek için crosstabs testi uygulandı. Bütün analizler Windows uyumlu Statistical Package for Sosial Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 25.0 ile gerçekleştirildi. P değeri 0.05’ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal bulgular

Değişkenlerin gruplar ile analizinde TOS, TP, D.bil'in nonhomojen; TAS, OSI, AST, ALT, GGT, LDH, Alb, T.bil, ALP, MDA'nın homojen dağılım gösterdiği saptanmıştır (Tablo 3).

	Kurtosis	Skewness		Kurtosis	Skewness
TAS	-,981	,423	TP	19,133	3,836
TOS	6,417	2,303	Alb	,739	,357
OSI	-,114	,594	T.bil	-,351	,614
AST	-1,596	,214	D.bil	3,070	1,320
ALT	-1,713	,238	ALP	-1,372	,151
GGT	-,590	,802	MDA	-1,350	,266
LDH	,266	,965			

Tablo 3 Biyokimyasal parametrelerin dağılımını değerlendirmede kullanılan kurtosis (sivrilik) ve skewness (basıklık) değerleri

4.1.1. Total antioksidan kapasite (TAS)

Uygulanan grupların TAS değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür ($F(5,30)=31.86$, $p=0.0001$, Eta Squared (etki büyüklüğü)=0.84).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında TAS değerleri açısından grup1 ($m=0.97$), grup2 ($m=0.85$) ve grup3 ($m=0.97$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$).

Grup4 ($m=1.83$), grup5 ($m=2.01$) ve grup6 ($m=1.94$) arasında da anlamlı fark çıkmamıştır ($p=1.00$).

Grup1 ($m=0.97$) ile grup4 ($m=1.83$), grup5 ($m=2.01$) ve grup 6 ($m=1.94$) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$).

Grup2 ($m=0.85$) ile grup4 ($m=1.83$), grup5 ($m=2.01$) ve grup6 ($m=1.94$) arasında anlamlı fark vardır ($p=0.0001$).

Grup3 ($m=0.97$) ile grup4 ($m=1.83$), grup5 ($m=2.01$) ve grup6 ($m=1.94$) arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.0001$).

TAS değerin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve TAS değerin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$) (Tablo 4,5).

4.1.2. Oksidatif stres indeksi (OSI)

Uygulanan grupların OSI değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ($F(5,30)=2.50$, $p=0.052$, Eta Squared=0.29).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında OSI değerleri açısından grup1 ($m=0.71$), grup2 ($m=0.76$) ve grup3 ($m=0.98$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$).

Grup4 ($m=0.40$), grup5 ($m=0.63$) ve grup6 ($m=0.59$) arasında da anlamlı fark çıkmamıştır ($p=1.00$).

Grup1 ($m=0.71$) ile grup4 ($m=0.40$), grup5 ($m=0.63$) ve grup6 ($m=0.59$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$).

Grup2 ($m=0.76$) ile grup4 ($m=0.40$), grup5 ($m=0.63$) ve grup6 ($m=0.59$) arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1.00$).

Grup3 ($m=0.98$) ile grup4 ($m=0.40$) arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.032$).

Grup3 ($m=0.98$) ile grup5 ($m=0.63$) ve grup6 ($m=0.59$) arasında anlamlı fark çıkmamıştır (sırası ile $p=0.794$, $p=0.472$).

OSI değerin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve OSI değerin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla düşük olduğu görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 4,6).

4.1.3. Aspartat aminotransferaz (AST)

Uygulanan grupların AST değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ($F(5,30)=12.15$, $p=0.0001$, Eta Squared=0.66).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında AST etkisi açısından grup1 ($m=124.00$), grup2 ($m=108.83$) ve grup3 ($m=158.00$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$).

Grup4 ($m=269.333$), grup5 ($m=221.50$) ve grup6 ($m=247.83$) arasında da anlamlı fark çıkmamıştır ($p=1.00$).

Grup1 ($m=124.00$) ile grup4 ($m=269.333$), grup5 ($m=221.50$) ve grup6 ($m=247.83$) arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırası ile $p=0.0001$, $p=0.018$, $p=0.001$).

Grup2 ($m=108.83$) ile grup4 ($m=269.333$), grup5 ($m=221.50$) ve grup6 ($m=247.83$) arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırası ile $p=0.0001$, $p=0.004$, $p=0.0001$).

Grup3 ($m=158.00$) ile grup4 ($m=269.333$) ve grup6 ($m=247.83$) arasında da anlamlı fark görüldü (sırası ile $p=0.005$, $p=0.038$).

Grup3 ($m=158.00$) ile grup5 ($m=221.50$) arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.401$).

AST değerinin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve AST değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla yüksek olduğu görüldü saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4,7).

4.1.4. Alanin aminotransferaz (ALT)

Uygulanan grupların ALT değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ($F(5,30)=78.17$, $p=0.0001$, Eta Squared=0.92).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında ALT etkisi açısından grup1 ($m=60.16$), grup2 ($m=49.50$) ve grup3 ($m=55.50$) arasında istatistiksel anlam saptanmadı ($p=1.00$).

Grup4 (m=289.50), grup5 (m=251.16) ve grup6 (m=298.16) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırası ile $p=0.94$, $p=1.00$, $p=0.36$).

Grup1 (m=60.16) ile grup4 (m=289.50), grup5 (m=251.16) ve grup6 (m=298.16) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$).

Grup2 (m=49.50) ile grup4 (m=289.50), grup5 (m=251.16) ve grup6 (m=298.16) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$).

Grup3 (m=55.50) ile grup4 (m=289.50), grup5 (m=251.16) ve grup6 (m=298.16) arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$).

ALT değerinin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve ALT değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$) (Tablo 4,8).

4.1.5. Gama glutamil transferaz (GGT)

Uygulanan grupların GGT değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ($F(5,30)=30.80$, $p=0.0001$, Eta Squared=0.83).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında GGT etkisi açısından grup1 (m=2.50), grup2 (m=2.83) ve grup3 (m=2.83) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$).

Grup4 (m=19.00) ile grup5 (m=17.83) arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=1.00$).

Grup4 (m=19.00) ile grup6 (m=29.50) arasında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.016$).

Grup5 (m=17.83) ile grup6 (m=29.50) arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır ($p=0.005$).

Grup1 (m=2.50) ile grup4 (m=19.00), grup5 (m=17.83) ve grup6 (m=29.50) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$).

Grup2 (m=2.83) ile grup4 (m=19.00), grup5 (m=17.83) ve grup6 (m=29.50) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$).

Grup3 (m=2.83) ile grup4 (m=19.00), grup5 (m=17.83) ve grup6 (m=29.50) arasında da anlamlı fark görüldü (p=0.0001).

GGT değerinin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve GGT değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0.0001) (Tablo 4,9).

4.1.6. Total bilirubin (T.bil)

Uygulanan grupların T.bil değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır (F(5,30)=43.34, p=0.0001, Eta Squared=0.87).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında T.bil etkisi açısından grup1 (m=0.38), grup2 (m=0.30) ve grup3 (m=0.47) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1.00).

Grup4 (m=9.32), grup5 (m=12.32) ve grup6 (m=11.83) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırası ile p=0.39, p=0.90, p=1.00).

Grup1 (m=0.38) ile grup4 (m=9.32), grup5 (m=12.32) ve grup6 (m=11.83) arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0001).

Grup2 (m=0.30) ile grup4 (m=9.32), grup5 (m=12.32) ve grup6 (m=11.83) arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.0001).

Grup3 (m=0.47) ile grup4 (m=9.32), grup5 (m=12.32) ve grup6 (m=11.83) arasında da anlamlı fark saptanmıştır (p=0.0001).

T.bil değerinin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve T.bil değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0.0001) (Tablo 4,10).

4.1.7. Alkalen fosfataz (ALP)

Uygulanan grupların ALP değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ($F(5,30)=23.67$, $p=0.0001$, $\text{Eta Squared}=0.79$).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında ALP etkisi açısından grup1 ($m=291.16$), grup2 ($m=238.66$) ve grup3 ($m=217.16$) arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p=1.00$).

Grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$).

Grup1 ($m=291.16$) ile grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırası ile $p=0.005$, $p=0.0001$, $p=0.0001$).

Grup2 ($m=238.66$) ile grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.0001$).

Grup3 ($m=217.16$) ile grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında da anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.0001$).

ALP değerinin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve ALP değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$) (Tablo 4,11).

4.1.8. Malondialdehit (MDA)

Uygulanan grupların MDA değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır ($F(5,30)=32.79$, $p=0.0001$, $\text{Eta Squared}=0.84$).

Bonferroni düzeltme testine göre, gruplar arasında MDA etkisi açısından grup1 ($m=0.20$), grup2 ($m=0.53$) ve grup3 ($m=0.22$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$).

Grup4 ($m=1.59$), grup5 ($m=2.22$) ve grup6 ($m=1.85$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırası ile $p=0.118$, $p=1.00$, $p=1.00$).

Grup1 (m=0.20) ile grup4 (m=1.59), grup5 (m=2.22) ve grup6 (m=1.85) arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.0001).

Grup2 (m=0.53) ile grup4 (m=1.59), grup5 (m=2.22) ve grup6 (m=1.85) arasında anlamlı fark izlenmiştir (p=0.0001).

Grup3 (m=0.22) ile grup4 (m=1.59), grup5 (m=2.22) ve grup6 (m=1.85) arasında da anlamlı fark izlenmiştir (p=0.0001).

MDA değerinin grup1, grup2, grup3 ile grup4, grup5, grup6 karşılaştırmalı mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve MDA değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p=0.0001) (Tablo 4,12).

4.1.9. Total protein (TP)

Nonhomojen dağılım gösteren TP Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel olarak etkili olduğu gösterilmiştir (p=0.0001).

TP değişkenine daha sonra gruplar arası etkisini görmek için Mann-Whitney U (M-W) testi uygulanmıştır.

Grup1 (m=16.17) ile grup5 (m=27.25) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W=5.0, p=0.037).

Grup1 (m=16.17) ile grup6 (m=25.92) arasında etkisi istatistiksel olarak marjinal olduğu görülmüştür (M-W =6.0, p=0.054).

Grup2 (m=6.67) ile grup4 (m=25.67) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W=1.00, p=0.006).

Grup2 (m=6.67) ile grup5 (m=27.25) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W=0.0001, p=0.004).

Grup2 (m=6.67) ile grup6 (m=25.92) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W=0.0001, p=0.004).

Grup3 (m=9.33) ile grup4 (m=25.67) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W=0.0001, p=0.004).

Grup3 (m=9.33) ile grup5 (m=27.25) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W=0.0001, p=0.004).

Grup3 (m=9.33) ile grup6 (m=25.92) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W=0.0001, p=0.004).

Bunların harici grup karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmamıştır.

4.1.10. Direkt Bilirubin (D.bil)

Nonhomojen dağılım gösteren D.bil Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel olarak etkili olduğu gösterilmiştir (p=0.0001).

D.bil değişkenine daha sonra gruplar arası etkisini görmek için Mann-Whitney U (M-W) testi uygulanmıştır.

Grup1 (m=9.08) ile grup4 (m=25.00) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup1 (m=9.08) ile grup5 (m=29.50) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup1 (m=9.08) ile grup6 (m=28.00) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup2 (m=6.58) ile grup3 (m=12.83) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =4.0, p=0.025).

Grup2 (m=6.58) ile grup4 (m=25.00) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup2 (m=6.58) ile grup5 (m=29.50) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup2 (m=6.58) ile grup6 (m=28.00) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup3 (m=12.83) ile grup4 (m=25.00) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup3 (m=12.83) ile grup5 (m=29.50) arasında etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Grup3 (m=12.83) ile grup6 (m=28.00) arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (M-W =0.0001, p=0.004).

Bunların harici grup karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmamıştır.

4.1.11. Laktal dehidrogenaz (LDH), Albümin (Alb) ve Total oksidan kapasite (TOS)

Uygulanan grupların LDH değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır (F(5,30)=0.41, p=0.833, Eta Squared=0.06).

Uygulanan grupların Alb değerleri üzerinde etkisinin istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır (F(5,30)=1.67, p=0.171, Eta Squared=0.21).

Uygulanan grupların TOS değerleri üzerinde de etkisinin istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.325).

	Grup 1 mean (m) değeri	Grup 2 mean (m) değeri	Grup 3 mean (m) değeri	Grup 4 mean (m) değeri	Grup 5 mean (m) değeri	Grup 6 mean (m) değeri	p
TAS	0.97	0.85	0.97	1.83	2.01	1.94	0.0001
OSI	0.71	0.76	0.98	0.40	0.63	0.59	0.052
AST	124.00	108.83	158.00	269.333	221.50	247.83	0.0001
ALT	60.16	49.50	55.50	289.50	251.16	298.16	0.0001
GGT	2.50	2.83	2.83	19.00	17.83	29.50	0.0001
LDH	1239.00	1226.16	1188.83	1291.33	1632.00	1232.83	0.833
Alb	3.74	3.51	3.70	3.47	3.61	3.72	0.171
T.bil	0.38	0.30	0.47	9.32	12.32	11.83	0.0001
ALP	291.16	238.66	217.16	468.00	554.33	525.66	0.0001
MDA	0.20	0.53	0.22	1.59	2.22	1.85	0.0001

Tablo 4 Homojen dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre değerleri ‘mean ve p’



Grafik 1 Homojen dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırmalı mean değerleri

TAS parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup2	1.00		1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup3	1.00	1.00		0.0001	0.0001	0.0001
Grup4	0.0001	0.0001	0.0001		1.00	1.00
Grup5	0.0001	0.0001	0.0001	1.00		1.00
Grup6	0.0001	0.0001	0.0001	1.00	1.00	

Tablo 5 Bonferroni düzeltme testine göre TAS parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

OSI parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Grup2	1.00		1.00	0.667	1.00	1.00
Grup3	1.00	1.00		0.032	0.794	0.472
Grup4	1.00	0.667	0.032		1.00	1.00
Grup5	1.00	1.00	0.794	1.00		1.00
Grup6	1.00	1.00	0.472	1.00	1.00	

Tablo 6 Bonferroni düzeltme testine göre OSI parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

AST parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	0.0001	0.018	0.0001
Grup2	1.00		1.00	0.0001	0.004	0.0001
Grup3	1.00	1.00		0.005	0.401	0.038
Grup4	0.0001	0.0001	0.005		1.00	1.00
Grup5	0.018	0.004	0.401	1.00		1.00
Grup6	0.0001	0.0001	0.038	1.00	1.00	

Tablo 7 Bonferroni düzeltme testine göre AST parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

ALT parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup2	1.00		1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup3	1.00	1.00		0.0001	0.0001	0.0001
Grup4	0.0001	0.0001	0.0001		0.943	1.00
Grup5	0.0001	0.0001	0.0001	0.943		0.367
Grup6	0.0001	0.0001	0.0001	1.00	0.367	

Tablo 8 Bonferroni düzeltme testine göre ALT parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

GGT parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup2	1.00		1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup3	1.00	1.00		0.0001	0.0001	0.0001
Grup4	0.0001	0.0001	0.0001		1.00	0.016
Grup5	0.0001	0.0001	0.0001	1.00		0.005
Grup6	0.0001	0.0001	0.0001	0.016	0.005	

Tablo 9 Bonferroni düzeltme testine göre GGT parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

T.bil parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup2	1.00		1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup3	1.00	1.00		0.0001	0.0001	0.0001
Grup4	0.0001	0.0001	0.0001		0.399	0.909
Grup5	0.0001	0.0001	0.0001	0.399		1.00
Grup6	0.0001	0.0001	0.0001	0.909	1.00	

Tablo 10 Bonferroni düzeltme testine göre T.bil parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

ALP parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	0.005	0.0001	0.0001
Grup2	1.00		1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup3	1.00	1.00		0.0001	0.0001	0.0001
Grup4	0.005	0.0001	0.0001		0.872	1.00
Grup5	0.0001	0.0001	0.0001	0.872		1.00
Grup6	0.0001	0.0001	0.0001	1.00	1.00	

Tablo 11 Bonferroni düzeltme testine göre ALP parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

MDA parametresi	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Grup1		1.00	1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup2	1.00		1.00	0.0001	0.0001	0.0001
Grup3	1.00	1.00		0.0001	0.0001	0.0001
Grup4	0.0001	0.0001	0.0001		0.118	1.00
Grup5	0.0001	0.0001	0.0001	0.118		1.00
Grup6	0.0001	0.0001	0.0001	1.00	1.00	

Tablo 12 Bonferroni düzeltme testine göre MDA parametresinin gruplar arasında karşılaştırmalı 'p' değerleri

4.2. Histopatolojik bulgular

Deneklerden alınan karaciğer örnekleri steatoz, portal inflamasyon, hepatosellüler zedelenme odağı, konjesyon, kolestazis, proliferatif safra kanalı ile ince barsak örnekleri villus atrofişi, kript epitel hasarı, inflamasyon açısından değerlendirildi.

Spesmenlerin gruplara göre değerlendirilmesi şu şekildedir:

- ✓ Sham grubunun tamamında steatoz görülmezken, TS+karvakrol grubunun %50'sinde steatoz bulunmuştur.
- ✓ TS+karvakrol ve TS gruplarında %100 oranında portal inflamasyon görülürken bu oranın sham grubunda %50 ye düştüğü görüldü.
- ✓ Sham ve karvakrol gruplarında hepatosellüler zedelenme odağı görülmezken TS ve TS+karvakrol gruplarında bu oran %50 olarak bulundu.
- ✓ Konjesyon açısından karvakrol grubunda %66,7 oranında konjesyon bulguları gözlenirken bu oran diğer gruplarda %83,3 olarak bulundu.
- ✓ Karvakrol ve TS gruplarında kolestazis %33,3 oranında görülürken TS+karvakrol grubunda bu oran %66,7 dir.
- ✓ Sham ve DMSO gruplarında proliferatif safra kanalı bulunmazken TS ve TS+karvakrol gruplarında %100 olarak görülür (Tablo 13).
- ✓ Villus atrofişi açısından bulgular sham, TS+karvakrol gruplarında %33,3 oranında izlenmiştir.

- ✓ Tıkanma sarılığı yapılmayan gruplarda %83,3 oranında kript epitel hasarı görülmezken bu oran tıkanma sarılığı yapılan gruplarda %100'e çıkmaktadır.
- ✓ Sham grubunda %83,3 oranında inflamasyon görülürken oran tıkanma sarılığı yapılan gruplarda %50'ye düştüğü bulunmuştur (Tablo 14).

Histopatolojik bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hepatosellüler zedelenme odağının tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.040$). Yine proliferatif safra kanalı'nın da tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$). Ancak steatoz ($p=0.489$), portal inflamasyon ($p=0.133$), konjesyon ($p=0.971$), kolestazis ($p=0.069$), villus atrofi ($p=0.913$), kript epitel hasarı ($p=0.658$) ve inflamasyon ($p=0.791$)'da ise anlamlı bir fark saptanmadı.

	Steatoz		Portal inflamasyon		Hepatosellüler zedelenme odağı	
	yok n (%)	var n (%)	yok n (%)	var n (%)	yok n (%)	var n (%)
Sham	6 (100)	0 (0)	3 (50)	3 (50)	6 (100)	0 (0)
Karvakrol	5 (83,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100)	0 (0)
DMSO	4 (66,7)	2 (33,3)	3 (50)	3 (50)	5 (83,3)	1 (16,7)
TS	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0)	6 (100)	3 (50)	3 (50)
TS+DMSO	4 (66,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	5 (83,3)	2 (33,3)	4 (66,7)
TS+Karvakrol	3 (50)	3 (50)	0 (0)	6 (100)	3 (50)	3 (50)

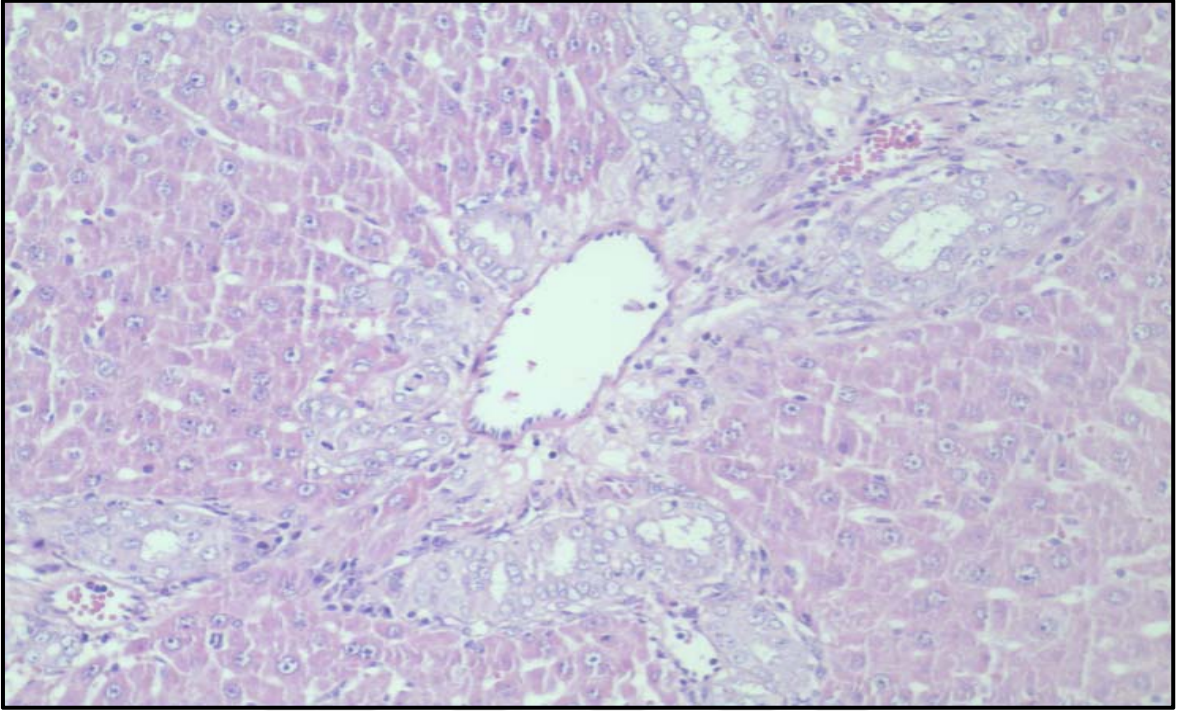
Tablo 13 Karaciğer kesitlerindeki histopatolojik bulguların gruplarda görülme oranları

	Konjesyon		Kolestazis		Proliferatif safra kanalı	
	yok n (%)	var n (%)	yok n (%)	var n (%)	yok n (%)	var n (%)
Sham	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
Karvakrol	2 (33,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	3 (50)	3 (50)
DMSO	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
TS	1 (16,7)	5 (83,3)	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0)	6 (100)
TS+DMSO	1 (16,7)	5 (83,3)	5 (83,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	4 (66,7)
TS+Karvakrol	1 (16,7)	5 (83,3)	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0)	6 (100)

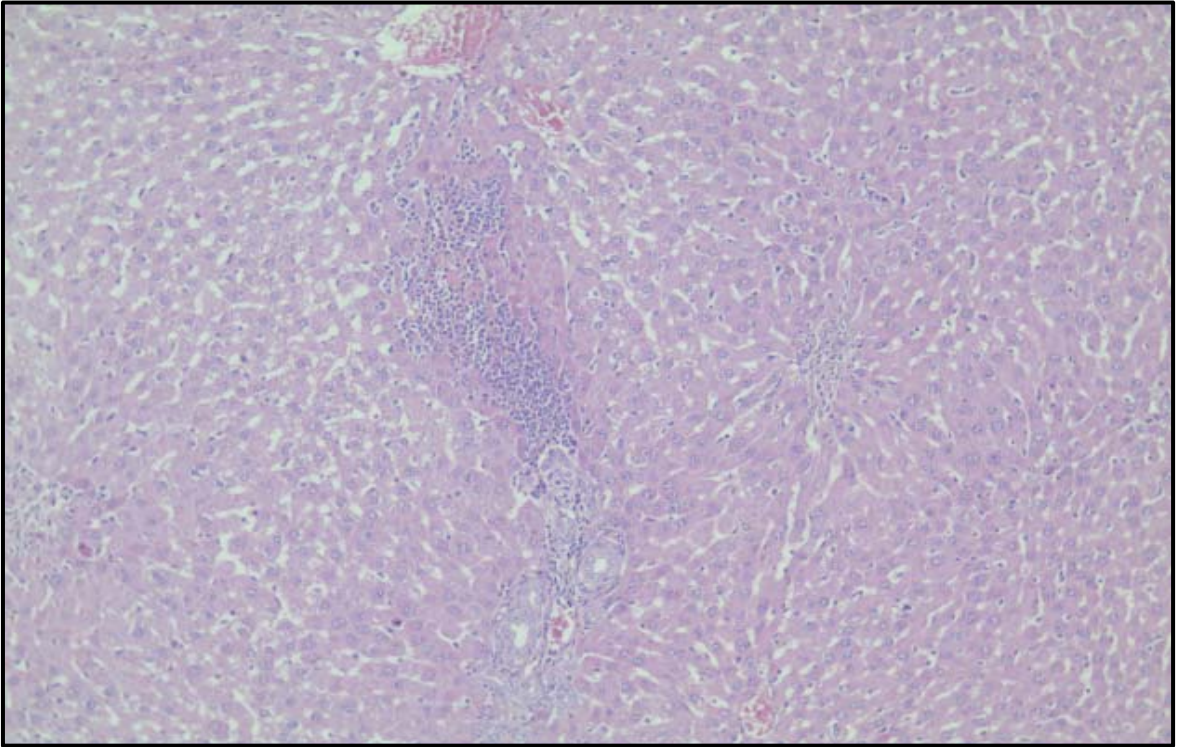
Tablo 13 (devamı) Karaciğer kesitlerindeki histopatolojik bulguların gruplarda görülme oranları

	Villus atrofi		Kript epitel hasarı		İnflamasyon	
	yok n (%)	var n (%)	yok n (%)	var n (%)	yok n (%)	var n (%)
Sham	4 (66,7)	2 (33,3)	5 (83,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	5 (83,3)
Karvakrol	5 (83,3)	1 (16,7)	5 (83,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	4 (66,7)
DMSO	4 (66,7)	2 (33,3)	5 (83,3)	1 (16,7)	3 (50)	3 (50)
TS	3 (50)	3 (50)	6 (100)	0 (0)	3 (50)	3 (50)
TS+DMSO	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)	0 (0)	3 (50)	3 (50)
TS+Karvakrol	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)	0 (0)	3 (50)	3 (50)

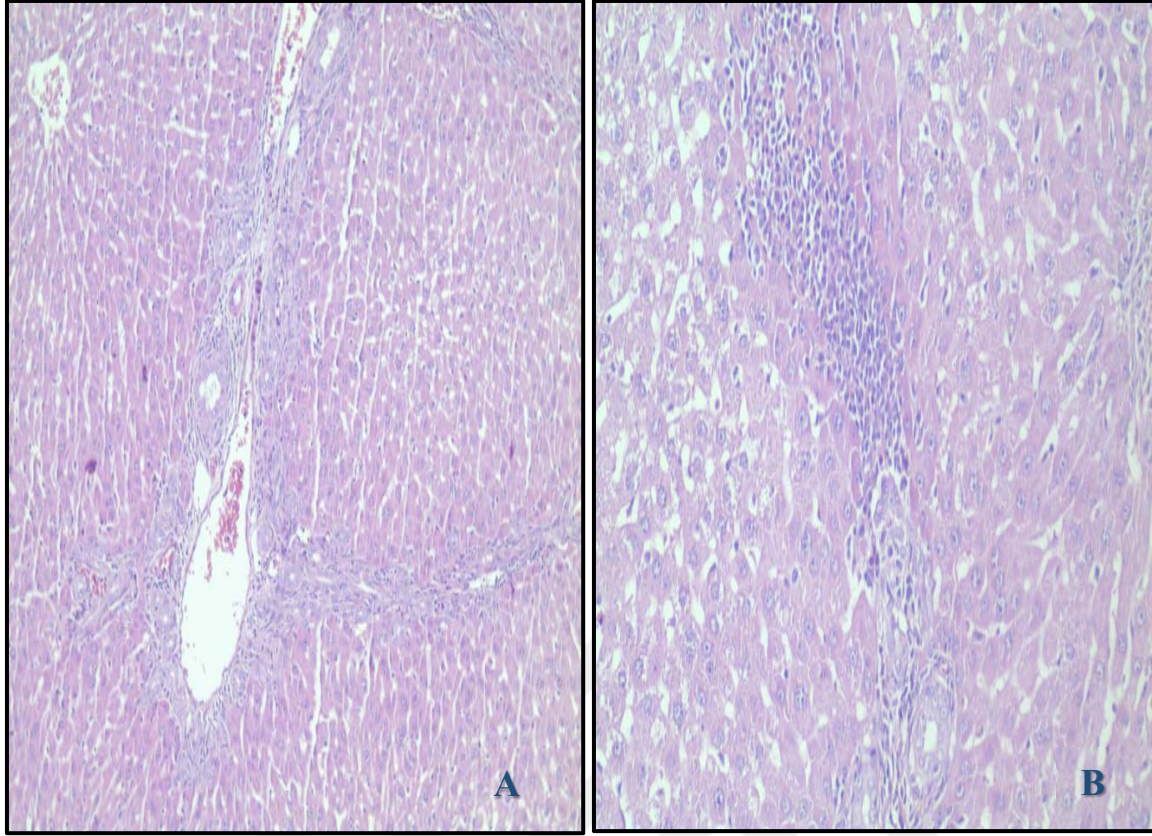
Tablo 14 İnce barsak kesitlerindeki histopatolojik bulguların gruplarda görülme oranları



Resim 7 TS+DMSO grubunda karaciğer kesitinde safra kanalı proliferasyonu ve inflamasyon odağı (H&E x200)



Resim 8 TS+Karvakrol tedavi grubunda karaciğer kesitinde hepatosellüler zedelenme ve inflamasyon odağı (H&E x100)



Resim 9 TS+Karvakrol tedavi grubunda karaciğer kesitinde safra kanalı proliferasyonu ve inflamasyon odağı (H&Ex100 (A) H&E x200 (B))

4.3. Mikrobiyolojik bulgular

Postoperatif 3. günde alınan kan, ileum, MLN, karaciğer ve dalak doku kültürleri değerlendirildi.

	Grup 1 n=6 (%)	Grup 2 n=6 (%)	Grup 3 n=6 (%)	Grup 4 n=6 (%)	Grup 5 n=6 (%)	Grup 6 n=6 (%)
Kan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	2 (33,3)	3 (50)
İleum	2 (33,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	5 (83,3)	6 (100)	6 (100)
MLN	0 (0)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	4 (66,7)	5 (83,3)
Karaciğer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,7)
Dalak	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	1 (16,7)	2 (33,3)

Tablo 15 Kültürlerdeki üreme oranları

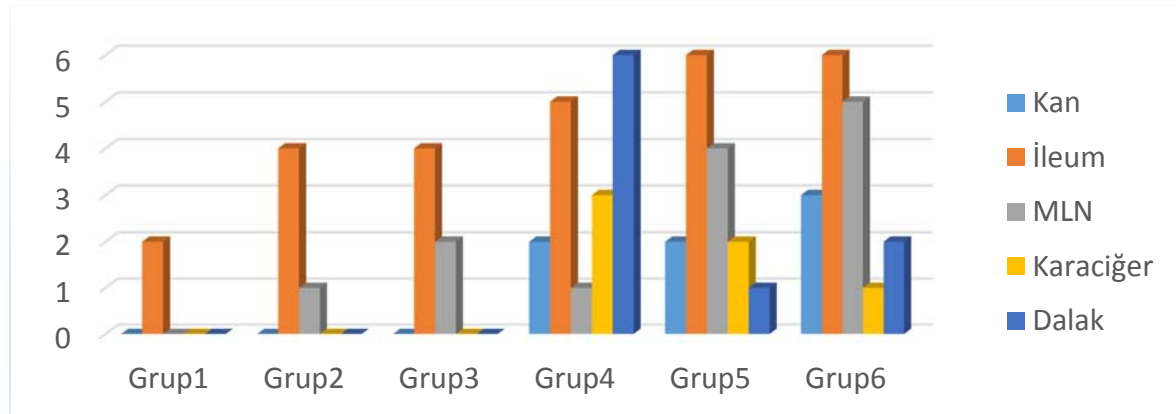
Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalara göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görülmemiştir ($p=0.094$). En fazla üreme grup6'da (%50) 3 ratta görülmekteyken, grup4'te (%33,3) 2 ve grup5'te (%33,3) 2 ratta üreme olduğu görülmektedir. Grup1, grup2 ve grup3 te ise hiç üreme olmadığı izlenmiştir. En fazla üreyen bakteri ise E. coli dir.

İleumdaki doku kültürlerindeki üreme oranları istatistiksel etkisi marjinaldir ($p=0.069$). En fazla üreme grup5'te (%100) 6 ve grup6'da (%100) 6 ratta görülmekte olup, grup4'te (%83,3) 5, grup2'de (%66,7) 4, grup3'te (%66,7) 4 ve grup1'de (%33,3) 2 ratta üreme olduğu görülmüştür. En fazla üreyen bakteri ise E. coli dir.

MLN doku kültürlerindeki üreme oranları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.018$). En fazla üreme grup6'da (%83,3) 5 ratta görülmekte olup, grup5'te (%66,7) 4, grup3'te (%33,3) 2, grup2'de (%16,7) 1 ve grup4'te (%16,7) 1 ratta üreme görülmüştür. Grup1'de ise hiç üreme olmamıştır. En fazla üreyen bakteri ise E. coli dir.

Karaciğerdeki doku kültürlerindeki üreme oranları istatistiksel anlamsızdır ($p=0.087$). En fazla üreme grup4'te (%50) 3 ratta görülmekte olup, grup5'te (%33,3) 2 ve grup6'da (%16,7) 1 ratta üreme olmuştur. Grup1, grup2 ve grup3'te ise hiç üreme olmadığı izlenmiştir. En fazla üreyen bakteri E. coli dir.

Dalaktaki doku kültürlerindeki üreme oranları istatistiksel anlamlıdır ($p=0.0001$). En fazla üreme grup4'te (%100) 6 ratta görülmekte olup, grup6'da (%33,3) 2 ve grup5'te (%16,7) 1 ratta üreme görülmüştür. Grup1, grup2 ve grup3'te hiç üreme olmadığı görülmüştür. En fazla üreyen bakteri ise E. coli dir.



Grafik 2 Kültürlerdeki üreme grafiğinin gruplara göre gösterimi

Kan kültüründe tüm gruplar karşılaştırıldığında grup4 ve grup5'te E. coli ürediği, grup6'da ise hem E. coli hem de Klebsiella pneumoniae ürediği görülmüştür (Tablo 16-19).

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6
Escherichia coli	-	-	-	2/6	2/6	2/6
Klebsiella pneumoniae	-	-	-	-	-	1/6

Tablo 16 Kan kültürlerinde üreme saptanan bakteri tiplerinin dağılımı

Kan kültürü	Grup 1 n=6 (%)	Grup 2 n=6 (%)	Grup 3 n=6 (%)	Grup 4 n=6 (%)	Grup 5 n=6 (%)	Grup 6 n=6 (%)
Üreme olan	- (0)	- (0)	- (0)	2 (33,3)	2 (33,3)	3 (50)
Üreme olmayan	6 (100)	6 (100)	6 (0)	4 (66,6)	4 (66,6)	3 (50)

Tablo 17 Kan kültüründe bakteri varlığına göre gruplar arası karşılaştırmalar

	İleum	MLN	Karaciğer	Dalak
Grup1 (rat1)				
Grup1 (rat2)	Escherichia coli			
Grup1 (rat3)	Escherichia coli			
Grup1 (rat4)				
Grup1 (rat5)				
Grup1 (rat6)				
	İleum	MLN	Karaciğer	Dalak
Grup2 (rat1)				
Grup2 (rat2)				
Grup2 (rat3)	Enterococcus faecalis			
Grup2 (rat4)	Escherichia coli			
Grup2 (rat5)	Escherichia coli	Escherichia coli		
Grup2 (rat6)	Escherichia coli			
	İleum	MLN	Karaciğer	Dalak
Grup3 (rat1)	Escherichia coli	Escherichia coli, Enterococcus faecalis		
Grup3 (rat2)	Escherichia coli	Escherichia coli		
Grup3 (rat3)				
Grup3 (rat4)	Enterobacter spp			
Grup3 (rat5)				
Grup3 (rat6)	Escherichia coli			

Tablo 18 Organlara göre üreyen bakteriler

	İleum	MLN	Karaciğer	Dalak
Grup4 (rat1)	Escherichia coli		Enterococcus faecalis	Enterococcus faecalis
Grup4 (rat2)	Proteus mirabilis			Enterococcus faecalis
Grup4 (rat3)			Enterococcus faecalis	Enterococcus faecalis
Grup4 (rat4)	Pseudomonas aeruginosa			Enterococcus faecalis
Grup4 (rat5)	Escherichia coli		Escherichia coli	Escherichia coli
Grup4 (rat6)	Escherichia coli	Escherichia coli		Escherichia coli
	İleum	MLN	Karaciğer	Dalak
Grup5 (rat1)	Escherichia coli			
Grup5 (rat2)	Escherichia coli			
Grup5 (rat3)	Escherichia coli	Escherichia coli, Enterococcus faecalis	Staphylococcus aureus	
Grup5 (rat4)	Escherichia coli	Escherichia coli, Enterococcus faecalis		
Grup5 (rat5)	Escherichia coli, Enterococcus faecalis	Escherichia coli	Escherichia coli	Escherichia coli
Grup5 (rat6)	Escherichia coli	Escherichia coli		
	İleum	MLN	Karaciğer	Dalak
Grup6 (rat1)	Escherichia coli	Enterobacter spp		Escherichia coli
Grup6 (rat2)	Enterobacter spp	Enterobacter spp, Enterococcus faecalis		
Grup6 (rat3)	Escherichia coli	Escherichia coli, Enterococcus faecalis	Escherichia coli	Escherichia coli
Grup6 (rat4)	Escherichia coli	Enterobacter spp, Enterococcus faecalis		
Grup6 (rat5)	Escherichia coli			
Grup6 (rat6)	Escherichia coli	Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae		

Tablo 19 (devamı) Organlara göre üreyen bakteriler

Gruplarda doku gram başına üreme olan ortalama bakteri sayıları tespit edildi. Gruplarda dokulardaki bakteri sayısına göre istatistiksel analizde nonhomojen dağılım tespit edilmiştir. Kruskal-Wallis testi ile dokulardaki bakteri sayısının anlamlılığı araştırılmıştır (Tablo 20). MLN ($p=0.014$) ve dalakta ($p=0.0001$) bakteri yükü açısından anlamlı sonuç sağlanırken, karaciğer ($p=0.078$) ve ileumda ($p=0.126$) anlamlı sonuç bulunmamıştır.

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5	Grup6	p
İleum	8152.00	16362.67	14167.50	9514.83	37806.00	15203.33	0.126
MLN	0.00	2083.33	1700.50	183.00	45244.50	7987.00	0.014
Karaciğer	0.00	0.00	0.00	11875.83	5557.33	396.67	0.078
Dalak	0.00	0.00	0.00	40101.50	3932.50	1441.67	0.0001

Tablo 20 Gruplarda doku gram başına üreme olan ortalama bakteri sayıları (cfu/g)

Gruplar arasında bakteri yükü anlamlılığı araştırılması M-W testi ile gerçekleştirildi.

Grup1 ($m=5$) ile grup4 ($m=8$) arasında karaciğer bakteri yükü açısından istatistiksel olarak marjinal etki saptanmıştır (M-W:9.0, $p=0.059$).

Grup1 ($m=3.5$) ile grup4 ($m=9.5$) arasında dalaktaki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak fark anlamlıdır (M-W:0.0001, $p=0.002$).

Grup1 ($m=4.17$) ile grup5 ($m=8.83$) arasında ileumdaki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır (M-W:4.0, $p=0.022$).

Grup1 ($m=4.5$) ile grup5 ($m=8.5$) arasında MLNdeki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:6.0, $p=0.022$).

Grup1 ($m=4.0$) ile grup6 ($m=9.0$) arasında MLNdeki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:3.0, $p=0.007$).

Grup2 ($m=5.0$) ile grup4 ($m=8.0$) arasında karaciğerdeki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak marjinal etki saptanmıştır (M-W:9.0, $p=0.059$).

Grup2 ($m=3.5$) ile grup4 ($m=9.5$) arasında dalaktaki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:0.0001, $p=0.002$).

Grup3 ($m=5.0$) ile grup4 ($m=8.0$) arasında karaciğerdeki bakteri yükü açısından istatistiksel etki marjinal olarak saptanmıştır (M-W:9.0, $p=0.059$).

Grup3 (m=3.5) ile grup4 (m=9.5) arasında dalaktaki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:0.0001, p=0.002).

Grup4 (m=4.5) ile grup5 (m=8.5) arasında ileumdaki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:6.0, p=0.055).

Grup4 (m=4.67) ile grup5 (m=8.33) arasında MLNdeki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:7.0, p=0.050).

Grup4 (m=9.17) ile grup5 (m=3.83) arasında dalaktaki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:2.0, p=0.008).

Grup4 (m=4.08) ile grup6 (m=8.92) arasında MLNdeki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:3.5, p=0.013).

Grup4 (m=9.17) ile grup6 (m=3.83) arasında dalaktaki bakteri yükü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (M-W:2.0, p=0.009).

Karşılaştırılan diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da karaciğer dokusundaki bakteri üremesine bakıldığında TS grubunun % 50'sinde üreme, TS+DMSO grubunda % 33,3'ünde üreme saptanırken; TS+Karvakrol grubunda % 16,7'sinde üreme olduğu tespit edilmiştir. Bu da oransal olarak üremenin TS+Karvakrol grubu karaciğer hücrelerinde daha az olduğu gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada ratlarda tıkanma sarılığı oluşturulan modelde karvakrolün karaciğer hasarı ve bakteriyel translokasyon üzerine olan etkisini araştırdık. Bunun için biyokimyasal parametreler, patolojik etkiler ve mikrobiyolojik açıdan karvakrolün etkisi değerlendirildi.

Tıkanma sarılığı, safra yollarındaki tıkanıklık neticesinde safranin duodenuma geçememesi sonucu meydana gelmektedir ve bu klinik durum sonrası gastrointestinal sistem, retiküloendotelial sistem ve immun sistem başta olmak üzere birçok sistem etkilenmektedir (75).

Ana safra kanalı obstruksiyonu sonucu meydana gelen kolestaz, immun sistem baskılanması, karaciğer, akciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunan doku makrofajları olarak adlandırılan retiküloendotelial sistem fonksiyonlarının bozulması, barsak bariyer fonksiyonunun bozulması ile barsak duvarında oksidatif hasar gibi fizyolojik olmayan durumlara neden olarak barsaktan bakteriyel translokasyona sebep olur (76,77).

Ayrıca staz ile beraber hepatositlerde hasar ve buna bağlı olarak da karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kanama pıhtılaşma zamanında uzama ve bilirubin artışına bağlı mental bozukluklar ortaya çıkar (78). Tıkanma sarılığı sonrasında hepatositlerdeki kayıp esas olarak kolestaz, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen metabolitleri ile bazı sitokinlere bağlı olarak apoptoz kaynaklı olduğu gösterilmiştir, ancak spesifik mekanizması net değildir (79,80). Bu yüzden tıkanıklığı engellemek, inflamatuvar hadiseyi azaltmak ve hepatosit apoptozunu inhibe etmek hepatik hasarı azaltmak için önemlidir. Doku hasarı oluşumunda endotoksemi tarafından proinflamatuvar süreç tetiklenerek üretilen serbest oksijen radikalleri ile antioksidan savunma sistemindeki dengesizlik önemli sebeplerdendir. Oksijen radikallerine karşı savunmada glutatyonun önemli rolü vardır. Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonun son ürünüdür. Lipid peroksidasyonu ile oluşan oksidatif hasarı değerlendiren ve aynı zamanda mutajen ve kanserojen ürün olan MDA parametresi artmaktadır (81,82).

Alturfan ve arkadaşlarının yapmış oldukları değerli çalışmalarında tıkanma sarılığı yapılmış olan ratlarda AST, ALT ve MDA değerlerinde artışa neden olarak karaciğer hasarını artırdığı gösterilmiştir (83). Ayrıca safra yolları tıkanıklığı bulunan hastalarda

biyokimyasal kan parametrelerine bakıldığında özellikle bilirubin, GGT ve ALP değerlerinde de artış gözlenmektedir (4).

Tıkanma sarılığı oluşturulmuş modellerde bilirubin parametrelerinde yükseklik ile operatif mortalite arasında önemli derecede bir ilişki bulunmaktadır (84).

Ratlarda koledok bağlanınca bilirubin parametresi hızla yükselir. Kenodeoksikolik asit karaciğerde majör safra asidi betamurikolik asite dönüştüğü için kandaki bilirubin değeri insana göre daha hepatotoksik etki göstermektedir (85).

Alkalen fosfataz (ALP), hepatosit plazma membranının enzimidir. ALP birçok dokuda bulunsa da asıl karaciğer ve kemikte bulunur. Karaciğerde safra kanalı epiteli GGT gibi ALP'yi de üretir. Safra yolu tıkanıklığında üretimi artar ve seruma geçer, böylece seviyesi artar. Yarı ömrü yaklaşık 1 hafta olmakla beraber safra yolundaki tıkanıklık geçse de serumdaki normal değerine gelmesi birkaç günü bulabilmektedir (86).

Tıkanma sarılığında antioksidan etkilerinden faydalanarak gerek karaciğer hasarını azaltmak gerekse bakteriyel translokasyonu engellemek üzere literatürde birçok ajanın denendiği görülmüştür. Biz de çalışmamızda karvakrolün tıkanma sarılığının meydana getirdiği karaciğer hasarı ve bakteriyel translokasyonu engellemesi üzerine etkisini araştırdık.

Kekik benzeri aromatik bitkilerden elde edilen ve kekiğin karakteristik kokusuna sahip karvakrol lipofilik sıvı bir maddedir. Bir çalışmada rat ve tavşanlar üzerinde uygulanan bu maddenin esas olarak mide, barsaklar ve idrarda dağıldığı; akciğer, karaciğer ve kas dokularında ise daha az dağıldığı gösterilmiştir (87). Melusova ve arkadaşlarının çalışmasında karvakrolün güçlü bir antioksidan olduğu ve bunun haricinde de antiinflamatuvar, antitümöral, antihepatotoksik, antimikrobiyal, analjezik ve pestisit etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (88).

Canbek ve arkadaşlarının rat karaciğerinde karvakrolün iskemi/reperfüzyon defektlerine karşı koruyucu etkisinin olduğu ve hepatotoksik olmadığını göstermişlerdir (89). Uyanoğlu ve arkadaşları tarafından başka bir çalışmada karaciğer yenilenmesini karvakrolün hızlandığı belirtilmiştir (90).

Karvakrolün antimikrobiyal etkisi ile ilgili olarak karvakrol *Pseudomonas aeruginosa* hariç hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı yüksek inhibitör etkiye sahiptir (91). Lipofilik ve hidrofobik olan karvakrol, antibakteriyel etkisini bakteri stoplazmik

membranlarının lipit tabasına zarar vererek bütünlük kaybı meydana getirir (92). Pina-Vas ve arkadaşlarının çalışmalarına göre karvakrolün *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Alternaria alternata*, *Trichoderma viride*, *Candida spp.* gibi mantarlara karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur (93). Bazı bilim insanları antibiyotiklerin biyofilm oluşumunu indükleyebildiğini düşünmektedir. Karvakrolün bakteriyel bir yapı olan biyofilm oluşum aşamasındaki süreçleri engellediğini belirtilmişlerdir. Bu da antibiyotik ilaç direnci riskini azaltabileceğini göstermektedir (94).

Karvakrolün araştırmacıların dikkatini çeken bir diğer özelliği ise antikanser etkisidir. Özellikle hepatoselüler kanser oluşumunda karvakrolün kemopreventif rolü olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde karvakrolün normal hücrelerde hiçbir sitotoksik etkisi görülmezken, hepatoselüler karsinom hücreleri üzerine güçlü sitotoksik etkiler gösterdiği bulunmuştur (95).

Yine meme kanseri, prostat kanseri, malign melanom ve küçük hücreli akciğer karsinomu üzerine karvakrolün olumlu etkileri saptanmıştır (96,97).

Karvakrolün güçlü antioksidan etkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan bir çalışma karvakrolün antioksidatif mekanizmaları yolu ile akut pankreatiti iyileştirebileceği gösterilmiştir (98).

Yine sıçanlar üzerine yapılan bir başka çalışmada ise karvakrol tedavisinin beyin, karaciğer ve böbrekteki oksidatif stres hasarını iyileştirdiğini ortaya koymuştur (99).

Çalışmamızda tıkanma sarılığı olan grupta AST değerleri incelendiğinde grup1 (m=124.00), grup2 (m=108.83) ve grup3 (m=158.00)'ün kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark yoktur (p=1.00). Grup4 (m=269.333), grup5 (m=221.50) ve grup6 (m=247.83)'nın kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark görülmemiştir (p=1.00). Grup1 (m=124.00) ile grup4 (m=269.333), grup5 (m=221.50) ve grup6 (m=247.83) arasında anlamlı fark vardır (sırası ile p=0.0001, p=0.018, p=0.001). Grup2 (m=108.83) ile grup4 (m=269.333), grup5(221.50) ve grup6 (m=247.83) arasında anlamlı fark vardır (sırası ile p=0.0001, p=0.004, p=0.0001). Ayrıca grup3 (m=158.00) ile grup4 (m=269.333) ve grup6 (m=247.83) arasında da anlamlı fark vardır (sırası ile p=0.005, p=0.038). AST parametresinin tıkanma sarılığı olan grup ile tıkanma sarılığı olmayan grup karşılaştırmalı mukayesesinin istatistiksel anlamlı olduğu ve AST değerinin tıkanma sarılığı

olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızda tıkanma sarılığı olan grupta ALT değerleri incelendiğinde grup1 ($m=60.16$), grup2 ($m=49.50$) ve grup3 ($m=55.50$)'ün kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark görülmemiştir ($p=1.00$). Grup4 ($m=289.50$), grup5 ($m=251.16$) ve grup6 ($m=298.16$)'nın kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark yoktur (sırası ile $p=0.94$, $p=1.00$, $p=0.36$). Ancak tıkanma sarılığı olmayan grupların tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarla mukayesesinde elde edilen sonuçlar ise şu şekilde olmuştur: Grup1 ($m=60.16$) ile grup4 ($m=289.50$), grup5 ($m=251.16$) ve grup6 ($m=298.16$) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Grup2 ($m=49.50$) ile grup4 ($m=289.50$), grup5 ($m=251.16$) ve grup6 ($m=298.16$) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Ayrıca grup3 ($m=55.50$) ile grup4 ($m=289.50$), grup5 ($m=251.16$) ve grup6 ($m=298.16$) arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). ALT parametresinin tıkanma sarılığı olan grup ile tıkanma sarılığı olmayan grup karşılaştırmalı mukayesesinin istatistiksel anlamlı olduğu ve ALT değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.0001$).

Çalışmamızda tıkanma sarılığı olan grupta MDA değerleri incelendiğinde grup1 ($m=0.20$), grup2 ($m=0.53$) ve grup3 ($m=0.22$)'ün kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$). Grup4 ($m=1.59$), grup5 ($m=2.22$) ve grup6 ($m=1.85$)'nın kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark yoktur (sırası ile $p=0.118$, $p=1.00$, $p=1.00$). Ancak tıkanma sarılığı olmayan grupların tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarla mukayesesinde elde edilen sonuçlar ise şu şekilde olmuştur: Grup1 ($m=0.20$) ile grup4 ($m=1.59$), grup5 ($m=2.22$) ve grup6 ($m=1.85$) arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0.0001$). Grup2 ($m=0.53$) ile grup4 ($m=1.59$), grup5 ($m=2.22$) ve grup6 ($m=1.85$) arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.0001$). Ayrıca grup3 ($m=0.22$) ile grup4 ($m=1.59$), grup5 ($m=2.22$) ve grup6 ($m=1.85$) arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). MDA parametresinin tıkanma sarılığı olan grup ile tıkanma sarılığı olmayan grup karşılaştırmalı mukayesesinin istatistiksel anlamlı olduğu ve MDA değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$).

Çalışmamızda tıkanma sarılığı olan grupta total bilirubin değerleri incelendiğinde grup1 ($m=0.38$), grup2 ($m=0.30$) ve grup3 ($m=0.47$)'ün kendi arasındaki

değerlendirmesinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$). Grup4 ($m=9.32$), grup5 ($m=12.32$) ve grup6 ($m=11.83$)'nın kendi arasındaki değerlendirmesinde anlamlı fark bulunmamıştır (sırası ile $p=0.39$, $p=0.90$, $p=1.00$). Ancak tıkanma sarılığı olmayan grupların tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarla mukayesesinde elde edilen sonuçlar ise şu şekilde olmuştur: Grup1 ($m=0.38$) ile grup4 ($m=9.32$), grup5 ($m=12.32$) ve grup6 ($m=11.83$) arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0.0001$). Grup2 ($m=0.30$) ile grup4 ($m=9.32$), grup5 ($m=12.32$) ve grup6 ($m=11.83$) arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.0001$). Ayrıca grup3 ($m=0.47$) ile grup4 ($m=9.32$), grup5 ($m=12.32$) ve grup6 ($m=11.83$) arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). T.bil parametresinin tıkanma sarılığı olan grup ile tıkanma sarılığı olmayan grup karşılaştırmalı mukayesesinin istatistiksel anlamlı olduğu ve T.bil değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$).

Çalışmamızda nonhomojen dağılan direkt bilirubin'in etkili olduğu gösterilmiştir ($p=0.0001$). Grup1 ($m=9.08$) ile grup4 ($m=25.00$) ($p=0.004$), grup5 ($m=29.50$) ($p=0.004$) ve grup6 ($m=28.00$) ($p=0.004$) arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Grup2 ($m=6.58$) ile grup4 ($p=0.004$), grup5 ($p=0.004$) ve grup6 ($p=0.004$) arasında anlamlı fark vardır. Yine grup3 ($m=12.83$) ile grup4 ($p=0.004$), grup5 ($p=0.004$) ve grup6 ($p=0.004$) arasında da fark anlamlı bulunmuştur. Tıkanma sarılığı grubunda direkt bilirubinin anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak grupların ikili mukayesesinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda tıkanma sarılığı olan grupta ALP değerleri incelendiğinde grup1 ($m=291.16$), grup2 ($m=238.66$) ve grup3 ($m=217.16$)'ün kendi arasındaki değerlendirmesinde anlamlı fark izlenmemiştir ($p=1.00$). Grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$)'nın kendi arasındaki değerlendirmesinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$). Ancak tıkanma sarılığı olmayan grupların tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarla mukayesesinde elde edilen sonuçlar ise şu şekilde olmuştur: Grup1 ($m=291.16$) ile grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında anlamlı fark vardır (sırası ile $p=0.005$, $p=0.0001$, $p=0.0001$). Grup2 ($m=238.66$) ile grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.0001$). Ayrıca grup3 ($m=217.16$) ile grup4 ($m=468.00$), grup5 ($m=554.33$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). ALP parametresinin tıkanma sarılığı olan grup ile tıkanma sarılığı olmayan grup karşılaştırmalı mukayesesinin

istatistiksel anlamlı olduğu ve ALP değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$)

Çalışmamızda tıkanma sarılığı olan grupta GGT değerleri incelendiğinde grup1 ($m=2.50$), grup2 ($m=2.83$) ve grup3 ($m=2.83$)'ün kendi arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.00$). Ancak tıkanma sarılığı olmayan grupların tıkanma sarılığı oluşturulan gruplarla mukayesesinde elde edilen sonuçlar ise şu şekilde olmuştur: Grup1 ($m=2.50$) ile grup4 ($m=19.00$), grup5 ($m=17.83$) ve grup6 ($m=29.50$) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Grup2 ($m=2.83$) ile grup4 ($m=19.00$), grup5 ($m=17.83$) ve grup6 ($m=29.50$) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Ayrıca grup3 ($m=2.83$) ile grup4 ($m=19.00$), grup5 ($m=17.83$) ve grup6 ($m=29.50$) arasında da anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.0001$). GGT parametresinin tıkanma sarılığı olan grup ile tıkanma sarılığı olmayan grup karşılaştırmalı mukayesesinin istatistiksel anlamlı olduğu ve GGT değerinin tıkanma sarılığı olan gruplarda tıkanma sarılığı olmayan gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$)

Bu bilgiler ışığında; çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden TAS, AST, ALT, GGT, T.bil, ALP, MDA, TP ve D.bil ve OSI değerleri incelenerek karvakrolün tıkanma sarılığı üzerine etkisini araştırdık. Bu amaçla grup4 ve grup6 mukayese edilmiştir.

TAS için grup4 ($m=1.83$) ve grup6 ($m=1.94$) arasında anlamlı fark yoktur ($p=1.00$). AST için grup4 ($m=269.333$) ve grup6 ($m=247.83$) arasında anlamlı fark yoktur ($p=1.00$). ALT için grup4 ($m=289.50$) ve grup6 ($m=298.16$) arasında anlamlı fark yoktur (sırası ile $p=0.94$, $p=0.36$). GGT için grup4 ($m=19.00$) ile grup6 ($m=29.50$) arasında ise anlamlı fark vardır ($p=0.016$). T.bil için grup4 ($m=9.32$) ve grup6 ($m=11.83$) arasında anlamlı fark yoktur (sırası ile $p=0.39$, $p=1.00$). ALP için grup4 ($m=468.00$) ve grup6 ($m=525.66$) arasında anlamlı fark yoktur ($p=1.00$). MDA için grup4 ($m=1.59$) ve grup6 ($m=1.85$) arasında anlamlı fark yoktur (sırası ile $p=0.118$, $p=1.00$). TP ve D.bil için ise grup4 ve grup6 arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Sonuç olarak tıkanma sarılığı oluşturulan ratlara karvakrol maddesi uygulandığında tıkanma sarılığının etkisini gösteren parametrelerde bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda biyokimyasal olarak karvakrolün tıkanma sarılığında karaciğer hasarını engellemede rolünün olmadığı saptanmıştır. Karvakrolün tıkanma sarılığı oluşturulmadan tek başına uygulandığında da biyokimyasal parametreler açısından bakılırsa karaciğer toksisitesine etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Tıkanma sarılığının karaciğer hasarına yol açtığı bilinmektedir. Tıkanma sarılığı karaciğer dokusundaki hasarı sırasıyla; kolestaz, portal inflamasyon ve safra kanalı proliferasyonu şeklinde görülür. Uzun dönemde de portal fibrozis ve sonunda siroz gelişmektedir (5). Kolestaz ile ilişkili hepatik hasarın patofizyolojisinde oksidatif stresin temel rol oynadığı belgelenmiştir (86).

Sarılık gelişiminde 48. saatten itibaren hepatosellüler proliferasyon başlar, 5. günde pik yapıp aynı düzeyde devam eder. Tıkanma sarılığı modeli gelişiminde bazı araştırmacılara göre yedi günlük bir süre beklenmektedir.

Çalışmamızda ise tıkanma sarılığı ilk belirtilerinin oluşumu 24 saat içinde başlaması ve laboratuvar bulgularının 48 saati bulabilmesi ve klinik takiple tıkanma sarılığı modeli gelişimi için üç günlük süre yeterli olarak öngörülmüştür.

Kolestazın çalışmamızda görülme oranları grup1 ve grup3'te %0, grup2 ve grup4'te %33, grup5'te %16,7 ve grup6'da %66,7 olarak bulunmuştur. Portal inflamasyonun görülme oranları grup1 ve 3'te %50, grup2'de 66,7, grup5'te %83,3, grup4 ve 6'da ise %100'dür. Safra kanalı proliferasyonu görülme oranları ise grup1 ve 3'te %0, grup2'de %50, grup5'te %66,7, grup4 ve 6'da %100 olarak sonuçlanmıştır. Hepatoselüler zedelenme odağında görülme oranları grup1'de %0, grup2'de %0, grup3'te %16,7, grup4'te %50, grup5'te %66,7 ve grup6'da %50 olarak bulunmuştur.

Tıkanma sarılığı olan gruplar ile tıkanma sarılığı olmayan gruplar kıyaslandığında kolestazda $p=0.069$ ve portal inflamasyonda $p=0.133$ ile anlamlı fark saptanmamışken hepatoselüler zedelenme odağında $p=0.040$ ile ve safra kanalı proliferasyonunda ise $p=0.0001$ ile anlamlı fark bulunmuştur.

Yukarıdaki oranlardan da anlaşılacağı üzere tıkanma sarılığı olan gruplarda kolestaz, portal inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu ve hepatoselüler zedelenme odağı oransal olarak yüksektir.

Parks ve arkadaşlarının çalışmasında ana safra yolu tıkanıklığı yapıldıktan yedi gün sonra yapılan histopatolojik incelemede ileum mukozasında morfolojik birtakım değişiklikler olduğu gösterilmiştir (77). Çalışmamızda ileum mukozası değişikliğini gösteren villus atrofi, kript epitel hasarı ve inflamasyon incelenmiş olup istatistiksel olarak bu üç parametre yönünden tıkanma sarılığı olan grup ile tıkanma sarılığı olmayan grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.914$, $p=0.658$, $p=0.791$).

Yine çalışmamızda histopatolojik olarak steatoz, portal inflamasyon, hepatoselüler zedelenme odağı, konjesyon, kolestazis, proliferatif safra kanalı parametreleri ile karvakrolün tıkanma sarılığı üzerine etkisini inceledik. Bu amaçla grup4 ve 6'nın değerleri irdelenmiştir.

Steatoz grup4'te %33,3 oranında görülürken grup6'da %50 oranında görülmektedir. Portal inflamasyon grup4 ve 6'da %100 oranında görülmektedir. Hepatoselüler zedelenme odağı grup4 ve 6'da %50 oranında görülmektedir. Konjesyon grup4 ve 6'da %83,3 oranında görülmektedir. Kolestazis grup4'te %33,3 oranında görülürken grup6'da %66,7 oranında görülmektedir. Proliferatif safra kanalı grup4 ve 6'da %100 oranında görülmektedir. Bulgular incelendiğinde bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı açıkça görülmektedir. Buradan da anlaşılabileceği üzere tıkanma sarılığına karvakrol uygulanmasının histopatolojik olarak da hepatoselüler zedelenmeyi engellemediği ancak azalttığı görülmüştür.

Hepatosit hasarını gösteren parametreler histopatolojik olarak değerlendirildiğinde tıkanma sarılığı oluşturulmuş olan ratlara karvakrol uygulandığında, karaciğer hasarı üzerine karvakrolün etkisinin istatistiksel olarak olmadığı ancak hasarı azalttığı izlenmiştir. Tıkanma sarılığı olmadan karvakrolün tek başına uygulanması ise toksik etki göstermediği yine çalışmamızda bulunmuştur.

Histopatolojik olarak bakteriyel translokasyon için bakılan parametreler villus atrofi, kript epitel hasarı ve inflamasyon üzerine karvakrolün etkisi incelendiğinde villus atrofi grup4'te %50 oranında görülürken, grup6'da %33,3 oranında görülmektedir. Kript epitel hasarı grup4 ve 6'da görülmemektedir. İnflamasyon ise grup4 ve 6'da %50 oranında görülmektedir. Bulgular incelendiğinde bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı açıkça görülmektedir.

Gencay ve arkadaşlarının çalışmalarına göre tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda yedi gün sonra alınmış olan kültürlerdeki bakteriyel translokasyonun sham grubuna göre artmış olduğu görülmüştür (100). Yine Parks ve arkadaşlarının çalışmasında tıkanma sarılığı oluşturulduktan yedi gün sonra alınan kan, MLN, dalak ve karaciğer kültürlerinde bakteriyel translokasyonun kontrol grubuna kıyasla arttığı gösterilmiştir (77).

Kuzu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise tıkanma sarılığı vakalarında bakteriyel translokasyonun ileri derecede artmış olduğu gösterilmiştir (101).

Ding ve arkadaşlarının çalışmalarına göre serum fizyolojik verilen tıkanma sarılığı grubu ile sham grubu karşılaştırıldığında tıkanma sarılığı grubunun bakteriyel kültür oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (102). Yaptığımız çalışmada tıkanma sarılığı olmayan gruplarla (grup1, grup2, grup3) kıyaslandığında tıkanma sarılığı olan gruptaki (grup4, grup5, grup6) ratlarda üreme daha fazla olmuştur. Gruplarda doku gram başına üreme olan ortalama bakteri sayıları değerlendirildiğinde MLN’de $p=0.014$ ve dalakta $p=0.0001$ ile bakteri yükü açısından anlamlı sonuç bulunurken, karaciğerde $p=0.078$ ve ileumda $p=0.126$ ile bakteri yükü açısından anlamlı sonuç olmadığı görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da karaciğerdeki bakteri üremesine bakılınca grup4’te %50 üreme olduğu ve grup6’da %16,7 üreme olduğu görülmüştür. Bu da bize grup6 tedavi grubunda oransal olarak üremenin daha az olduğunu göstermektedir.

Karaciğerdeki bakteri yükü olarak grup2 ile grup4 ($p=0.059$), grup3 ile grup4 ($p=0.059$) arasında anlamlı etki vardır. Dalaktaki bakteri yükü olarak grup1 ile grup4 ($p=0.002$), grup2 ile grup4 ($p=0.002$), grup3 ile grup4 ($p=0.002$) arasında anlamlı etki vardır. İleumdaki bakteri yükü olarak grup1 ile grup5 ($p=0.022$) arasında anlamlı etki vardır. MLN’deki bakteri yükü olarak ise grup1 ile grup5 ($p=0.022$), grup1 ile grup6 ($p=0.007$) arasında anlamlı etki vardır. Bu bulgular bakteriyel translokasyon lehinedir.

Tıkanma sarılığı grubundaki kültürlerdeki bakteri üremelerine bakıldığında sham grubuna göre ileri derecede artmış olduğu ve böylece literatürle uyumlu olarak bakteriyel translokasyonun arttığını ifade etmemiz mümkün görülmektedir.

Hesham ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tıkanma sarılığı oluşturulan ratların kan, MLN, karaciğer ve dalak kültürlerinde en sık üreyen bakterinin *E. coli* olduğunu tespit edilmiştir (103).

Çalışmamızda üreyen bakteriler sırasıyla *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* idi. Grup1’de sadece ileumda *Escherichia coli* üremiştir. Grup2’de ileumda *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ve MLN’de *Escherichia coli* üremiştir. Grup3’te ileumda *Escherichia coli*, *Enterobacter spp* ve MLN’de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* üremiştir. Grup4’te ileumda *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*,

Pseudomonas aeruginosa, MLN’de *Escherichia coli* ve karaciğerde ile dalakta *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* üremiştir. Grup5’te ileumda ile MLN’de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, karaciğerde *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve dalakta *Escherichia coli* üremiştir. Grup6’da ise ileumda *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, MLN’de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* ve karaciğer ile dalakta *Escherichia coli* üremiştir. Birden fazla yapılmış bununla ilgili çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da en sık tespit edilen bakteri *E. coli* olarak izlenmektedir.

Çalışmamızdaki tıkanma sarılığının etkisi olarak karşımıza çıkan bakteriyel translokasyon üzerine karvakrolün etkisini göstermek üzere mikrobiyolojik analizde elde ettiğimiz verilerde ileum doku kültürlerinde grup4’te 5 ratta (%83,3) (*Escherichia coli*(3), *Proteus mirabilis*(1), *Pseudomonas aeruginosa*(1)) ve grup6’da 6 ratta (%100) (*Escherichia coli*(5), *Enterobacter spp*(1)) üreme olmuştur. Üreme oranları ise istatistiksel olarak marjinaldir ($p=0.069$). MLN doku kültürlerinde grup4’te 1 ratta (%16,7) (*Escherichia coli*(1)) ve grup6’da 5 ratta (%83,3) (*Escherichia coli*(1), *Enterococcus faecalis*(3), *Enterobacter spp*(3), *Klebsiella pneumoniae*(1)) üreme olmuştur. Üreme oranları ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.018$). Karaciğer doku kültürlerinde grup4’te 3 ratta (%50) (*Escherichia coli*(1), *Enterococcus faecalis*(2)) ve grup6’da 1 ratta (%16,7) (*Escherichia coli*(1)) üreme olmuştur. Üreme oranları ise istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0.087$). Dalak doku kültürlerinde grup4’te 6 ratta (%100) (*Escherichia coli*(2), *Enterococcus faecalis*(4)) ve grup6’da 2 ratta (%33,3) (*Escherichia coli*(2)) üreme olmuştur. Üreme oranları ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0001$).

Yukarıda gösterdiğimiz mikrobiyolojik veriler tıkanma sarılığında karvakrol uygulamasının bakteriyel translokasyonu engellemediği görülmüştür. Mikrobiyolojik olarak analizde ise karvakrol uygulanmasının tıkanma sarılığı oluşturulmasında anlamlı etkisi saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değerler sham ve karvakrol grubuna göre yine negatif prognoz yönünden anlamlıdır. Yani tıkanma sarılığına karvakrol uygulandığında ileum, MLN ve kan kültürlerinde daha fazla bakteri ürediği görülmüştür. Ancak karaciğer ve dalak doku kültürlerinde karvakrol uygulandığında daha az bakteri ürediği tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tıkanma sarılığı modeli uygulandığında bakteriyel translokasyon geliştiği görülmüştür. Literatürde karvakrolün tıkanma sarılığında bakteriyel translokasyonu engellediğini belirtse de çalışmamızda tıkanma sarılığı modellerinde karvakrol uygulandığında bakteriyel translokasyonun istatistiksel olarak engellenmediği ancak bakteri yükünde azalmaya sebep olduğu görülmüştür.

Tıkanma sarılığına bağlı karaciğer hasarı oluşmaktadır. Literatürde karvakrolün tıkanma sarılığında karaciğer hasarını engellediği belirtilse de çalışmamızda karvakrolün karaciğer hasarını engellemede istatistiksel olarak etkisiz olduğu belirtilse de karaciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir.

Grupların içerdiği denek sayısının az olması çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilebilmekle birlikte, denek sayısının artırılması durumunda sonuçların daha anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editörler. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9. baskı. Philadelphia Saunders; 2016. 444 s.
- 2- Akin ML, Erenoğlu C, Dal A et al: Hyperbaric oxygen prevents bacterial translocation in rats with obstructive jaundice. Dig Dis Sci 2001; 46 (8): 1657-1662
- 3- Sheen-Chen S-M, Hung K-S, Ho H-T, Chen W-J, Eng H-L. Effect of Glutamine and Bile Acid on Hepatocyte Apoptosis after Bile Duct Ligation in the Rat. World J Surg [Internet]. 01 Mayıs 2004 [kaynak 05 Ocak 2019];28(5):457-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15085397>
- 4- Nychytailo Mlu, Malyk SV: .Biochemical markers in diagnosis and prognosis of obstructive jaundice. Klin Khir. 2004; (8):13-18
- 5- Sternberg, S. S, Mills SE, Carter D. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 508-509 s.
- 6- Bouchra C., Achouri M., Hassani Idrisi M.L., Hmamouchi M.: Chemical composition and antifungal activity of essential oils of seven Moroccan Labiatae against Botrytis cinerea Pers: Fr. Journal of Ethnopharmacology, 89:165-169, 2003.
- 7- Karaman S., Digrak M., Ravid U., Ilcim A.: Antibacterial and antifungal activity of the essential oils Thymus revolutus Celak from Turkey. Journal of Ethnopharmacology, 76:183-186, 2001.
- 8- Ultee A., Smid E.J.: Influence of carvacrol on growth and toxin production by Bacillus cereus. International Journal of Food Microbiology, 64:373-378, 2001.
- 9- Dere F. Karaciğer anatomisi. 1994; 3: 633-635.
- 10- Moore KL, Doley AF, Agur AMR. Abdomen. Moore Clinically Oriented Anatomy. 2014;Seventh Edition:pp.268-277.
- 11- Yıldırım M. Topografik Anatomi 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2014; 251-253.
- 12- Couinaud C. Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver. Presse Med [Internet]. 05 Mayıs 1954 [kaynak 09 Kasım 2018];62(33):709-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13177441>
- 13- Schwartz S I. Principles of Surgery. Mc Graw-Hill Co, 1999; 7: 1395-1433.

- 14- Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz's Principles of Surgery, 11th edition: McGraw-Hill Education; 2019; 1346-1347.
- 15- Courtney Townsend, R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers, Kenneth Mattox. Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli. 20. baskı. © Elsevier Limited 2018; 2018. 25-44, 1418-1520 s.
- 16- Standring S, Borley NR, Collins P, Crossma AR, Gatzoulis MA, Healy JC, vd. Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice 40th edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2008. 1163-1181 s.
- 17- Brunicardi CF, Andersen k. D, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, vd. Schwartz Cerrahinin İlkeleri. 10. baskı. McGraw-Hill; 2016. 1265-1266 s.
- 18- Tank PW, Gest TR, Burkel WE, Williams L, Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins Atlas of Anatomy: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- 19- John L. Cameron: Liver,anatomy. Current surgery 2001;309
- 20- Junqueira LCU, Mescher AL, Junqueira LCU, C L. Junqueira Temel Histoloji : Konu ve Atlas. 10. baskı. McGraw-Hill Companies, Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. 332-349 s.
- 21- Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 14th ed. McGraw-Hill Medical Publishing; 2016. 338 s.
- 22- Netter FH. Atlas of human anatomy. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2019; 287
- 23- Putman CE. Textbook of Diagnostic Imaging P, W.B.Saunders 1994; :908-55.
- 24- Fischer JE. Mastery of Surgery. 5. Bland KI, Callery MP, Clagett GP, Jones DB, editörler. Lippincott Williams & Wilkins, Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. 1005-1019 s.
- 25- Sherlock S. Karaciğer Ve Safra Yolları Hastalıkları, H.Ü. Yayınları, 1994; 790-820
- 26- Mulholland, M.W., Lilemoe, K.D., Doherty, G.M. Greenfield's Surgery, scientific principles and practice. 5nd ed. JB Lippincott, Philadelphia; 2011. 877-880 s.
- 27- Friedman A, Dachman A. Radiology Of The Liver, Biliary Tract And Pancreas, Mosby 1994; 335-403
- 28- Skandalakis J.E., Skandalakis N.P., Skandalakis L.J.: Extrahepatic biliary tract anatomy, "Surgical Anatomy and Technique" Springer-Verlag.; 513-548, 1995.

- 29- Mishra PK. Textbook of Surgical Gastroenterology. Jaypee Brothers Medikal Publishers (P) Ltd., India; 2016. 580 s.
- 30- Matthews JB. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2013: 1291
- 31- Oddsdottir M, Hunter JG. Safra kesesi ve ekstrahepatik bilier sistem. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, et al., editors. Schwartz Cerrahinin İlkeleri. Ankara 2008; 1231-63.
- 32- Savalgi R., Ellis H.: "Safra yolları laparoskopik cerrahi anatomi", 71 -81, Çağdaş Medikal Kitabevi, Ankara, 1998.
- 33- Memik M. Klinik Gastroenteroloji, Nobel&Güneş Yayınları, 2005; 682-683
- 34- Guyton AC. Hall JE. 2013. Tıbbi Fizyoloji çev. ed. Berrak Ç. Yegen, Zeynep Solakoğlu, İnci Alican. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti. s. 783-787.
- 35- Üçok K, Mollaoğlu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü: Biliary System Physiology. J Surg Arts. 2010;1:1-8.
- 36- Chiang, J., *Thematic Review Series: Bile Acids: Bile acids: regulation of synthesis*. Journal of lipid research, 2009. 50: p. 1955-66.
- 37- Batman F, Arslan S: Karaciğer fizyolojisi. Sayek İ.(ed). Temel cerrahi 1996; cilt2:1205
- 38- Aran Ö: Safra Yolları Hastalıkları. Sayek İ.(ed) Temel Cerrahi. 3.Baskı, Güneş Kitabevi 2004; s1382
- 39- Andreoli, Thomas E, Charles C. J. Carpenter and RLC. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine Türkçe. 7. baskı. Philadelphia Saunders, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti; 2007. 437-441 s.
- 40- Dursun, M. İkterli Hastaya Güncel Yaklaşım. *Klinik Tıp Bilimleri*, 5(2), 13-17.
- 41- Harvey R.A, Ferrier D.R: Conversion of Amino Acids to Specialized Products. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 5. Ed. 2011; 282-283
- 42- Bilgel H. Genel Cerrahi I. Baskı, Tıkanma sarılığının fizyopatolojisi ve ayırıcı tanısı, sayfa 789-790.
- 43- Scott-Conner CE, Grogan JB. Serum and cellular factors in murine obstructive jaundice. Surg 115(1):77-84, 1994
- 44- Lee RG, Cholestasis and biliary obstruction: In Diagnostic Liver Pathology: 1.Edition. Mosby-Year Book Inc, St. Louis-Missouri, 1994.pp: 81-107.

- 45- Nalbant E, Kaya Y, Kara E, Coşkun T. Physiopathologic Results of Obstructive Jaundice. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2004; 15:54-58.
- 46- Pitt H.A, and Cause N.F. Biliary sepsis and toxic cholangitis. In F.G Moody et al, eds. *Surgical Treatment of Digestive Disease*, Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1990; 332.
- 47- Kordzoya DJ, Gderdzishvili VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: Role of mucosal lacteals. *Eur J Surg* 2000; 166:367-74.
- 48- Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Patsoukis N, Georgiou C, et al. Evidence for intestinal oxidative stres in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol Scand*.2004; 180:177-185.
- 49- Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal*. 1999; 11: 1-14.
- 50- Aldemir M, Geyik M, Kökoğlu Ö, Büyükbayram H, Hoşoğlu Ş, Yağmur Y. Effect of ursodeoxycholic asid, glutamin and polyclonal immunglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *ANZ J Surgery* 2003; 73:722-26.
- 51- Sheen-Chen S, Chau P, Haris W. Obstructive jaundice alters kuppfer cell fonctional independent of bacterial translocation. *J of Surg*. 1998; 80; 200-9.
- 52- Abdeldayem H, Ghoneim E, Ahmad-El Refaei A, Abou-Gabal A. Obstructive jaundice promotes intestinal-barrier dysfunction and bacterial translocation: experimental study. *Hepatol Int* 2007;1(4):444-8.
- 53- Saadia R, Schein R, MacFarlane C, Boffard KD: Gut barrier function and the surgeon. 1990; 77: 487-492
- 54- Balzan S, De Almeida Quadros C, De Clevea R, Zilberstein B, Cecconello I. Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):464–71.
- 55- Duffy LC. Interactions Mediating Bacterial Translocation in the Immature Intestine. *J Nutr*. 2000;130:432–6.
- 56- Nieuwenhuijs VB, Van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LMA. Obstructive jaundice. Bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion* 2000;62:255–261.
- 57- Albillos A, Hera A: Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation : working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepat* 2002;37:523-526

- 58- Ding JW, Andersson R, Stenram U, Lunderquist A, Bengmark S. Effect of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. Br J Surg [Internet]. Temmuz 1992 [kaynak 05 Ocak 2019];79(7):648–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1643476>
- 59- Ogata Y, Nishi M, Nakayama H, Kuwahara T, Ohnishi Y, Tashiro S: Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. J Surg Res. 2003 ;115(1):18-23
- 60- Sakrak O, Akpınar M, Bedirli A, Akyurek N, Aritas Y: Short and long-term effects of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage. Hepatogastroenterology. 2003 ;50(53):1542-6
- 61- Baytop, T., 1999, Türkiye’de bitkiler ile tedavi, 2.Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
- 62- Evangelic A, Kallpousos G, Karkaponnas S, Liasko R, Nonni A, Stefanou D, Kallistratos G. Dose-related preventive and therapeutic effects of antioxidants, anticarcinogenesis on experimentally induced malignant tumors in Wistar rats. *Cancer Lett*, 1997, 115: 105-111.
- 63- Sökmen A, Güllüce M, Akpulat HA, Daferera D, Tepe B, Polissiou M, Sökmen M, Sahin F. The in vitro antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts of endemic *Thymus spathulifolius*, Food Control. 2004;15, 627-634.
- 64- Tepe B, Sökmen M, Akpulat H, Daferera D, Polissiou M, Sökmen A, Antioxidative activity of the essential oils of *Thymus sipyleus* subsp. *Sipyleus* var. *Sipyleus* and *Thymus sipyleus* subsp. *Sipyleus* var *rosulans*. *Journal of Food Engineering*, 2005; 66: 447-454
- 65- Azırak S. Thymol ve Carvacrol’un in vivo genotoksik etkilerinin araştırılması, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Biyoloji Anabilim Dalı, Adana 2007
- 66- Yeomans, M.R., 1996, Palatability and the micro-structure of feeding in humans the appetizer effect *Appetite*, 27,2:119-133, p.
- 67- Bozkurt, Z., 2005, Kekik çörekotu essansiyel yağı ile propolisin yonca kuru otu ve buğday samanının invitro gerçek kuru madde organik maddenin sindirilebilirliğine etkileri, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Zootekni Anabilim Dalı, Adana.

- 68- Vaddia, H., Hoa, P.C., Chanb, Y.W., Chan, S.Y., 2002, Terpenes in ethanol haloperidol Permeation and partition throug human skin and corneum changes, J. Controlled Release, 81:121-133, p.
- 69- Başer, K.H.C., 2001, Her Derde Deva Bir Bitki-Kekik, Bilim ve Teknik, Mayıs 2001, 74-77, s.
- 70- Ipek, E., Zeytinoglu, H., OOkay, S., Tuylu, B.A., Kurkcuoglu, M. And Baser, K.H.C 2005, Genotoxicity and antigenotoxicity of origanum oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test, Food Chemistry, 93, 551-556,p.
- 71- Izumi, I. And Yoshiko, K. 1962. Effect of essential oils and their components on the isolated intestine of mice. Yakugaku Zasshi 82: 1326-1328 Chem. Abst. 58: 7279.
- 72- Yanishlievaa N, Marinovaa E, Gordonb M, Ranevaa V. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chem*, 1999; 64: 59-66
- 73- Parks RW, Clements VDB, Stay MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by intestinal biliary drainage. *Br J Surg* 1996; 1345-9
- 74- Güngör S, Kurultay N, şener AG, Er HH,   kmez A, Türker M. Deneysel olarak tıkanma ikteri geliştirilen ratlarda bakteriyel translokasyonun gösterilmesi. *Klinik Derg* 2003;16:121-125
- 75- Durgun V. Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları. Değerli  , Erbil Y (Editör) Cerrahi Gastroenteroloji. (7.Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2005; 265-278.
- 76- Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H, Rauws EA, Gouma DJ. Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: pathogenesis and treatment. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995 Dec;181(6):567-81. PubMed PMID: 7582236.
- 77- Parks RW, Stuart Cameron CH, Gannon CD, Pope C, Diamond T, Rowlands BJ. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *The Journal of pathology*. 2000 Dec;192(4):526-32. PubMed PMID: 11113871.
- 78- Tozlu Bindal G. Tıkanma ikteri modelinde kefirin karaciğer hasarı üzerine etkisi [Uzmanlık]. Isparta: S leyman Demirel Üniversitesi; 2015.
- 79- Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis. *Dig Liver Dis*. 2010;42:409 418. doi: 10.1016/j.dld.2010.03.015.

- 80- Masud A, Mohapatra A, Lakhani SA, Ferrandino A, Hakem R, Flavell RA. Endoplasmic reticulum stress-induced death of mouse embryonic fibroblasts requires the intrinsic pathway of apoptosis. *J Biol Chem.* 2007;282:14132–14139. doi: 10.1074/jbc.M700077200.
- 81- Padillo FJ, Muntane J, Montero JL, Briceno J, Mino G, Solarzano G, Sitges-Serra A, Pera Madzaro C. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. *World J Surg.* 2002;26(11):1328- 32.
- 82- Akca T, Canbaz H, Tataro. lu C vd. The Effect of N-Acetylcysteine on Pulmonary Lipid Peroxidation and Tissue Damage. *Journal of Surgical Research* 2005: 129, 38-45
- 83- Alturfan AA, Aytaç E, Emekli-Alturfan E, Yarat A, Sarıbeyoğlu K, Pekmezci S, vd. Serum total sialic acid as a novel complementary candidate marker of hepatic damage in obstructive jaundice. *Ann Clin Lab Sci [Internet].* 2014 [kaynak 14 Şubat 2019];44(1):56–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695475>
- 84- Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, Davies GC. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut* 1983;24:845-852.
- 85- Alptekin N, Mehmetçik G, Uysal M, Aykaç-toker G. Evidence for oxidative stress in the hepatic mitochondria of bile duct ligated rats. *Pharmacol Res* 1997; 36:243–7.
- 86- Mohammadi, et al., 2018b; Heidari et al., 2017
- 87- Schroder, J., & Vollmer, H. (1932). The excretion of thymol, carvacrol, eugenol and guaiacol and the distribution of these substances in the organism. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 168, 331–353.
- 88- Melusova, M, Slamenova, D, Kozics, K. Carvacrol and rosemary essential oil manifest cytotoxic, DNA-protective and pro-apoptotic effect having no effect on DNA repair. *Neoplasma* 2014; 61: 690–699.
- 89- Canbek, M., Uyanoglu, M., Bayramoglu, G., Senturk, H., Erkasap, N., Koken, T., Uslud, S., Demirustu, C., Aral, E. ve Başer, H.C.K. (2008), “Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver,” *Phytomedicine*, 15, 447–452.
- 90- Uyanoglu, M., Canbek, M., Aral, E., Başer H.C.K. (2008), “Effects of carvacrol upon the liver of rats undergoing partial hepatectomy,” *Phytomedicine*, 15, 226–229.

- 91- Bnyan, I., Abid, A., & Obied, H. (2014). Antibacterial activity of carvacrol against different types of bacteria. *Journal of Natural Science Research*, 4, 13–16
- 92- Helander, I. M., Alakomi, H. L., Latva-Kala, K., Mattila-Sandholm, T., Pol, I., Smid, E. J., ... von Wright, A. (1998). Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(9), 3590–3595
- 93- Pina-Vaz, C., Gonçalves Rodrigues, A., Pinto, E., Costa-de-Oliveira, S., Tavares, C., Salgueiro, L., ... Martinez-de-Oliveira, J. (2004). Antifungal activity of thymus oils and their major compounds. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(1), 73–78.
- 94- Dalleau, S., Cateau, E., Bergès, T., Berjeaud, J. M., & Imbert, C. (2008). In vitro activity of terpenes against *Candida* biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31(6), 572–576.
- 95- Koparal, A. T., & Zeytinoglu, M. (2003). Effects of carvacrol on a human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line, A549. *Cytotechnology*, 43(1–3), 149–154.
- 96- Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., Crawford, J., Natale, R. R., Dunphy, F., ... the TAX Non-Small-Cell Lung Cancer Study Group (2000). Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *Journal of Clinical Oncology*, 18(12), 2354–2362.
- 97- Khan, F., Khan, I., Farooqui, A., & Ansari, I. A. (2017). Carvacrol induces reactive oxygen species (ROS)-mediated apoptosis along with cell cycle arrest at G. *Nutrition and Cancer*, 69(7), 1075–1087.
- 98- Bakır, M., Geyikoglu, F., Colak, S., Turkez, H., Bakır, T. O., & Hosseinigouzdagani, M. (2016). The carvacrol ameliorates acute pancreatitis-induced liver injury via antioxidant response. *Cytotechnology*, 68(4), 1131–1146.
- 99- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F., & Borji, A. (2016). Protective effects of carvacrol against oxidative stress induced by chronic stress in rat's brain, liver, and kidney. *Biochemistry Research International*, 2016. 2645237
- 100- Gencay C, Kilicoglu SS, Kismet K, Kilicoglu B, Erel S, Muratoglu S, vd. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice.

World J Gastroenterol [Internet]. 2008 [kaynak 07 Şubat 2019];14(21):3410.
Available at: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i21/3410.htm>

- 101- Kuzu MA, Kale IT, Cöl C, Tekeli A, Tanik A, Köksoy C. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. Hepatogastroenterology [Internet]. 1999 [kaynak 07 Şubat 2019];46(28):2159–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521960>
- 102- Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. The Role of Bile and Bile Acids in Bacterial Translocation in Obstructive Jaundice in Rats. Eur Surg Res [Internet]. 1993 [kaynak 07 Şubat 2019];25(1):11–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482301>
- 103- Hesham A, Enas G, et al. Obstructive jaundice promotes intestinal-barrier dysfunction and bacterial translocation. Experimental study Hepato Int. 2007; 1:444-48.