



**T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANA BİLİM DALI
VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**RATLARDA AMOKSİSİLİN / KLAVULANİK ASİT
KOMBİNASYONU İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER
HASARINA KARŞI PAPAVER SOMNİFERUM L. YAPRAĞI
EKSTRAKTININ KORUYUCU ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Tuğçe KAYIŞ KOCASARI

MUĞLA-2025

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANA BİLİM DALI
VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**RATLARDA AMOKSİSİLİN / KLAVULANİK ASİT
KOMBİNASYONU İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER
HASARINA KARŞI PAPAVER SOMNİFERUM L. YAPRAĞI
EKSTRAKTININ KORUYUCU ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Tuğçe KAYIŞ KOCASARI

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Şamil SEFERGİL

*Bu tez, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 24/173/01/3 kod numaralı proje ile desteklenmiştir.*

MUĞLA-2025

TEZ ONAYI

Tuğçe KAYIŞ KOCASARI tarafından hazırlanan “Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik Asit Kombinasyonu ile Oluşturulan Karaciğer Hasarına Karşı Papaver somniferum L. Yaprığı Ekstraktının Koruyucu Etkilerinin Belirlenmesi.” başlıklı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Veterinerlik Fizyolojisi Ana Bilim Dalı, Veterinerlik Fizyolojisi Tezli Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Aziz BÜLBÜL Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	(İmza)
Tez Danışmanı	Dr. Öğr. Üyesi Şamil SEFERGİL Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	(İmza)
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Egemen KAYA Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	(İmza)
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Necati EMRE GÜR Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	(İmza)
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEMİRKAPI ATİK Afyon Kocatepe Üniversitesi	(İmza)

Tez savunma tarihi: 24.01.2025

Bu tez Veterinerlik Fizyolojisi Ana Bilim Dalı, Veterinerlik Fizyolojisi Tezli Yüksek Lisans Programında, Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirmektedir.

Prof. Dr. Müesser ÖZCAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan metinleri sahiplerinden yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi / MSKÜ Açık Erişim Sisteminde erişime açılabilir.

☐ Tezimle ilgili patent başvurusu yapılacağından veya patent alma süreci devam ettiğinden Enstitü Yönetim Kurulu kararı ile tezimin mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl erişime açılmasının ertelenmesini talep ediyorum.

☒ Tezimde yeni teknik, materyal ve metotlar kullanıldığından ve henüz makaleye dönüşmemiş olduğundan Enstitü Yönetim Kurul kararı ile mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay tezimin erişime açılmasının ertelenmesini talep ediyorum.

24.01.2025

(İmza)

Tuğçe KAYIŞ KOCASARI

ETİK BEYAN

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik Asit Kombinasyonu ile Oluşturulan Karaciğer Hasarına Karşı Papaver somniferum L. Yaprığı Ekstraktının Koruyucu Etkilerinin Belirlenmesi” isimli çalışmada tezin planlanmasından yazımına kadar tüm süreçlerde etik ilkelere bağlı kaldığımı, tezime ilişkin bilgi ve belgeleri akademik ve bilimsel etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimde kullandığım tüm görsel ve yazılı materyallerin kaynağını gösterdiğimi, yararlandığım eserlerin tümünün kaynaklar bölümünde yer aldığını, tezimin Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

24.01.2025

(İmza)

Tuğçe KAYIŞ KOCASARI

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecinde her zaman yanımda olan değerli ve saygıdeğer hocam Sayın Dr. Öğretim üyesi Şamil SEFERGİL'e içtenlikle teşekkür ederim.

Tecrübe ve engin bilgisiyle ışığını her zaman eksik etmeyen, tez aşamasında da desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim boyunca bana her zaman yol gösteren Sayın Prof. Dr. Aziz BÜLBÜL'e, yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman beni destekleyen Sayın Prof. Dr. Tuba BÜLBÜL'e, yüksek lisans eğitimime başlamamda ilk adımları atmam konusunda yanımda olan Sayın Dr. Öğretim üyesi Osman BULUT'a ve emeği geçen tüm Milas Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı lisansüstü ve lisans öğrencilerine teşekkür ederim.

Tezin yürütülmesine 24/173/01/3 no'lu proje ile maddi destek sağlayan MSKÜ-BAP birimine teşekkür ederim.

Hayatta olduğu kadar Yüksek Lisans eğitimim boyunca da her zaman yanımda olan ve beni destekleyen eşim Kağan KOCASARI'ya, annem Sultan KAYIŞ'a, babam Gürsel KAYIŞ'a ve kardeşim Berkay KAYIŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

**RATLARDA AMOKSİSİLİN / KLAVULANİK ASİT KOMBİNASYONU İLE
OLUŞTURULAN KARACİĞER HASARINA KARŞI PAPAVER
SOMNİFERUM L. YAPRAĞI EKSTRAKTININ KORUYUCU ETKİLERİNİN
BELİRLENMESİ**

ÖZET

Allopatik tıp uygulamasında güvenilir karaciğer koruyucu ilaçların yokluğunda bitkiler, karaciğer rahatsızlıklarının yönetiminde önemli bir rol oynayabilmektedir. Papaver somniferum L. vücutta çeşitli fizyolojik işlemlerin çalışmasının düzenlenmesinde hayati değeri olan karaciğer dokusu üzerinde koruyucu rolü olabileceği değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, Amoksisilin / Klavulanik Asit kombinasyonları ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı Papaver somniferum L. yaprağı ekstraktının koruyucu etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada genel muayenesi yapılmış toplam 48 adet Wistar Albino ırkı rat üzerinde yürütüldü. Antibiyotik gruplarına Amoksisilin + Klavulanik Asit kombinasyonu 30 ve 60 mg/kg dozlarında uygulanırken, ekstrakt + antibiyotik gruplarında Amoksisilin + Klavulanik Asit uygulamalarından yarım saat önce Papaver somniferum L. Yaprığı Ekstraktı 28 gün boyunca günde tek sefer uygulandı. Çalışma sonrasında 30 ve 60 mg/kg/gün Amoksisilin + Klavulanik Asit 14 gün uygulaması sonrasında serumda AST ve ALT, 28 gün uygulanması sonrasında ise AST, ALP, GGT ve ALT düzeylerini yükselttiği görülmüştür. Benzer şekilde 14 ve 28 gün uygulanan AK serum TOS düzeyi yükselttiği buna karşın TAS düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir. Buna karşın PS'un antibiyotik gruplarına göre TAS düzeyi 14 ve 28 günde yükselttiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak araştırmada kullanılan dozlarda Amoksisilin + Klavulanik Asitin süreye ve doza bağlı olarak serumda karaciğer enzim düzeylerini yükselttiği buna karşın PS olasılıkla antioksidan özelliği ile bu enzimlerin serum düzeyinde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bu bağlamda Papaver somniferum L. subakut karaciğer hasarında medikal amaçla piyasadaki pek çok bitkisel ürüne alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rat, Amoksisilin / Klavulanik Asit, Karaciğer, Papaver somniferum L.

**DETERMINATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF PAPAVER
SOMNIFERUM L. LEAF EXTRACT AGAINST LIVER DAMAGE INDUCED
BY AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID COMBINATION IN RATS**

ABSTRACT

In the absence of dependable hepatoprotective pharmaceuticals in allopathic medicine, botanical agents can significantly contribute to the treatment of hepatic disorders. *Papaver somniferum* L. is assessed to potentially offer protective benefits to liver tissue, which is essential for the regulation of numerous physiological processes in the body. This study aimed to ascertain the protective effects of *Papaver somniferum* L. leaf extract against liver damage induced by amoxicillin/clavulanic acid combinations. The research involved a total of 48 Wistar Albino rats, which underwent comprehensive examinations. The Amoxicillin + Clavulanic Acid combination was administered at doses of 30 and 60 mg/kg to the antibiotic groups, while *Papaver somniferum* L. Leaf Extract was administered daily for 28 days, half an hour before the Amoxicillin + Clavulanic Acid applications in the extract + antibiotic groups. Following the study, it was noted that 30 and 60 mg/kg/day of amoxicillin + clavulanic Acid elevated serum AST and ALT levels after 14 days of administration and increased AST, ALP, GGT, and ALT levels after 28 days of administration. It was similarly established that AK administration for 14 and 28 days elevated serum TOS levels while diminishing TAS levels. Conversely, it was established that PS elevated the TAS level at 14 and 28 days following the antibiotic groups. As a result, it was observed that Amoxicillin + Clavulanic Acid in the doses used in the study increased the liver enzyme levels in the serum depending on the duration and dose, whereas PS probably caused a decrease in the serum level of these enzymes with its antioxidant properties. In this context, it is thought that *Papaver somniferum* L. can be an alternative to many herbal products on the market for medical purposes in subacute liver damage.

Keywords: Rat, Amoxicillin/Clavulanic Acid, Liver, *Papaver somniferum* L.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Amacı	2
1.2. Araştırmanın Hipotezleri.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Karaciğerin Fonksiyonu	4
2.2. Karaciğer Anatomisi	4
2.2.1. Mikroskopik Anatomi	5
2.3. Patoloji	6
2.4. Karaciğer Toksisitesi.....	7
2.5. Karaciğer Hastalıklarının Genel Sınıfları.....	8
2.6. Amoksisilin	9
2.6.1. Etki Mekanizması.....	9
2.6.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	10
2.6.3. Klavulanik Asit.....	10
2.6.4. Amoksisilin Klavulanik Asit	12
2.7. Papaver Somniferum (Haşhaş) Bitkisi	13
2.7.1. Dünyada ve Ülkemizde Papaver Somniferum (Haşhaş) Üretimi.....	13
2.7.2. Haşhaşın Kullanım Alanları	15
2.8. Haşhaş bitkisinin Yaprığının Kimyasal İçeriği	16
3. YÖNTEM	17
3.1. Araştırma Modeli	17
3.2. Araştırma Evren ve Örneklemi/Araştırma Materyali.....	17
3.3. Veri Toplama Araçları	18
3.4. Veri Toplama Süreci	18

3.5. Deneysel Kurgu.....	19
3.6. İstatistiksel Analiz.....	19
3.7. Etik Onay	19
3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	32
6.1. Sonuçlar	32
6.1.1. Sonuçlar Doğrultusunda Hipotezlerin Sınanması	32
6.2. Öneriler	32
KAYNAKLAR.....	33
EKLER.....	41
Ek 1: ETİK KURUL ONAYI	41
Ek 2: KURUM İZİN ONAYI	42
Ek 3: ÖZ GEÇMİŞ.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AK	: Amoksisilin kluvalanik asit
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMC	: Amoksisilin/klavulanik asit
AMX	: Amoksisilin
AST	: Aspartat aminotransferaz
B. bronchiseptica	: Bordetella bronchiseptica
CA	: Klavulanik asit
CYP	: Sitokrom P450
E. Coli	: Escherichia coli
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GGT	: Gamaglutamil transferaz
GSH	: Glutasyon
H. İnfluenzae	: Haemophilus influenzae
hg	: Civa
i.m.	: İntramuskuler
i.v.	: İntravenöz
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
ph	: Hidrojenin gücü
PS	: Papaver somniferum L.
S. aureus	: Staphylococcus aureus
S. intermedius	: Staphylococcus intermedius
SGOT	: Aspartat aminotransferaz
SGPT	: Alanin aminotransferaz
TAS	: Total antioksidan seviyeleri
TMO	: Toprak Mahsulleri Ofisi
TOS	: Total oksidan seviyeleri
TP	: Total protein

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 4.1 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında AST düzeyi	22
Şekil 4.2 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında ALP düzeyi	23
Şekil 4.3 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında ALT düzeyi	24
Şekil 4.4 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında GGT düzeyi	24
Şekil 4.5 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında toplam protein düzeyi	25
Şekil 4.6 Gruplarda 14. gün TAS ve TOS düzeyi (U/ml)	26
Şekil 4.7 Gruplarda 28. gün TAS ve TOS düzeyi (U/ml)	27

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Papaver somniferum L.'nin su ekstraktlarındaki fenolik maddelerin içeriği ve miktarı (mg/g).....	16
Tablo 3.1 Augmentin ve Papaver somniferum L. Yaprığı ekstraktının (PS) uygulama prosedürü.....	17
Tablo 4.1 Gruplarda 14. gün serum AST, ALP, GGT, ALT ve toplam protein düzeyleri.....	21
Tablo 4.2 Gruplarda 28. gün serum AST, ALP, GGT, ALT ve toplam protein düzeyleri.....	22
Tablo 4.3 Gruplarda 14. ve 28. günlerde serum TAS ve TOS düzeyleri	26

1. GİRİŞ

Karaciğer, vücutta pek çok önemli metabolik fonksiyonun yürütülmesinde kritik bir rol oynar. Vücutta karaciğer hasarı şekillenirse, bu metabolik fonksiyonlarda aksaklıklar başlar. Karaciğer, sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılmak üzere depolandığı bir organdır. İnce bağırsaklardan emilen maddeler (lenf damarlarıyla taşınan kompleks lipitler hariç) vena porta yoluyla karaciğere ulaşır (Kierszenbaum, 2006; Sauders, 1995). Karaciğerin birçok ilaç veya kimyasal ajanın metabolizasyonu için temel organ olması nedeniyle ilaçlara bağlı gelişen toksisite, akut karaciğer hasarının en sık sebeplerinden birisidir (Yayla, 2014). İlaç ve toksinlerin çoğu böbreklerden süzülerek veya safrayla atılarak vücuttan uzaklaştırılır. Her iki atılım şekli içinde suda çözünürlük şarttır. Buna karşılık ağız yoluyla alınıp sindirim sistemi kanalından emilen ilaçların çoğu lipofiliktir ve suda çözünmezler. Bu nedenle karaciğerde metabolize edilip suda çözünür hale getirilirler (El-Maddawy ve El-Ashmawy, 2013).

İlaça bağlı hepatotoksisite, tıp alanındaki en büyük endişelerden biridir. Son epidemiyolojik veriler, her yıl 100.000 kişide yaklaşık 20 yeni ilaca bağlı karaciğer hasarı vakasının meydana geldiğini göstermektedir. Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çeşitli kayıtlara ve retrospektif çalışmalara göre, karaciğer hasarına neden olan ilaçlar arasında antibiyotikler en yaygın olanıdır (Salvo vd., 2009). Amoksisilin klavulanik asit kombinasyonu (AK), en yaygın reçete edilen antibiyotiklerden biri (Cars vd., 2011) olmasına karşın, ilacın uygulanmasına bağlı olarak görülen karaciğer hasarı ile ilişkili olabildiği gösterilmiştir (Stricker vd., 1989). İspanya'da yapılan bir araştırmada AK, "İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı Nedeniyle Hastaneye Yatmaya Neden Olan İlaçlar Listesi"nde üst sıralardadır (Andrade vd., 2005). Yapılan diğer bir araştırmada ise AK kullanımına bağlı olarak advers hepatik olaylar nedeniyle hastaneye yatışı gerçekleşen vakaların oranı %13-23 arasındadır (Salvo vd., 2009).

Allopatik tıp uygulamasında güvenilir karaciğer koruyucu ilaçların yokluğunda bitkiler, karaciğer rahatsızlıklarının yönetiminde büyük ve önemli bir rol oynarlar (Rao vd., 2006; Yaman ve Balıkcı, 2010). Kapsülündeki alkaloidler ile tohumundaki yağı için

Üretilen Papaver somniferum yapılan araştırmalarda sıklıkla kullanılmıştır (Kumar vd., 2010). Daha önce yapılan araştırmalarda bu bitkinin tohumu, tohum kapsülü (Azcan vd., 2004; Furuya vd., 1972; Gmşş vd., 2008) ile çiçeklerinin kimyasal içeriği incelenmiştir (Gültepe, 2013). Bununla birlikte, Papaver somniferum L.'nin taze filizleri tarımının yapıldığı bölgelerdeki insanlar tarafından özellikle salatalarda aroma ve tat verici olarak kullanılmaktadır. Yalınkılıç ve Bülbül (2019) yaptıkları araştırmada Papaver somniferum L. nin akut ve subakut dönem denemelerinde biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile patolojik parametreler üzerine olumsuz etkisinin olmadığı buna karaciğer ve kalp dokusunda koruyucu rolü olabileceğini ifade etmişlerdir.

Papaver somniferum L.'den elde edilen ekstraktın; medikal amaçla literatürde ve piyasada bulunan pek çok bitkisel ürüne bir alternatif olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca satışa sunulabilecek bir ürün olma ve literatüre katkı yapma potansiyeline sahip bir üründür. Proje sonucunda koruyucu/iyileştirici etkinliğinin saptanması sonucu; üretiminde dünya çapında söz sahibi olduğumuz bu bitkiden ülkemizin küresel medikal pazardaki payına katkı sunabilecektir.

1.1. Araştırmanın Amacı

Gerçekleştirilecek bu araştırmada birincil amaç, Amoksisilin / Klavulanik asit içeren preparatın, akut ve subakut kullanımının doza ve süreye bağlı olarak karaciğer üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır. Araştırmadaki diğer amacımız, Amoksisilin / Klavulanik asit preparatının kullanımına bağlı olarak karaciğer dokusunda gelişebilecek hasara karşı Papaver somniferum L.'den elde edilen ekstraktın olası koruyucu/iyileştirici özelliklerini belirlemektir.

1.2. Araştırmanın Hipotezleri

Bu araştırmada aşağıda belirtilen hipotezlerin sınanması amaçlanmıştır.

H10. Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik (7 birim amoksisilin + 1 birim klavulanik asit) kombinasyonunun akut ve subakut uygulaması doza ve süreye bağlı olarak karaciğer enzim düzeyleri üzerinde herhangi bir etki oluşturmaz.

H11. Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik (7 birim amoksisilin + 1 birim klavulanik asit) kombinasyonunun akut ve subakut uygulaması doza ve süreye bağı olarak karaciğer enzim düzeylerinin miktarını değıştirir.

H20. Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik (7 birim amoksisilin + 1 birim klavulanik asit) kombinasyonu ile oluşan hasara karşı Papaver somniferum ekstraktının koruyucu rolü yoktur.

H21. Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik (7 birim amoksisilin + 1 birim klavulanik asit) kombinasyonu ile oluşan hasara karşı Papaver somniferum ekstraktının koruyucu rolü vardır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Fonksiyonu

Karaciğer karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında temel işlevleri yerine getirmesinden dolayı vücudun metabolizmasında önemli bir rol oynar ve (Bulut, 2006; Samancı, 2015). Karaciğer, kan glukoz düzeyini belirli bir sınırdan tutmada önemli bir rol oynar. Karaciğer ve kaslar, tokluk hissi sağlamak için glikozu glikojen olarak depolar ve açlık dönemlerinde ihtiyaç duyulduğunda enerji sağlamak için bu depolanmış glikojeni parçalayabilirler. Kasların aksine karaciğer, glikoz-6-fosfataz enzimini içerir (Anonim, 2021). Karaciğer hücresi kendisi için gerekli olan proteine ek olarak, albümin, protrombin, fibrinojen ve lipoproteinleri de sentezler. Üretilen proteinlerin yüzde beşi Kupffer'in yıldız hücreleri tarafından sentezlenirken, çoğunluğu hepatositler tarafından sentezlenir. Hepatositler, diğer hücre tiplerinde gözlendiği gibi bunları sitoplazmalarında granüller olarak depolamak yerine, proteinleri sentezler ve doğrudan kan dolaşımına salarlar (Bulut, 2006). Karaciğer aminoasit metabolizmasında önemli rol oynar. Kan pH'nın düzenlenmesi çeşitli reaksiyonlarla üretilen amonyağın üreye dönüştürülmesiyle sağlanır. Karaciğer kolesterol, trigliseritler ve fosfolipitler de dahil olmak üzere plazma lipidlerinin sentezinde rol oynar (Anonim, 2021). Karaciğer ayrıca safra üretiminde de önemli bir rol oynar. Günlük yaklaşık 1000 ml safra üretilir. Safra, safra kesesinde depolanır ve ihtiyaç halinde ince bağırsağa salınarak yağların sindirimini, kolesterolün taşınmasını, emilimini ve metabolik atıkların ve ilaçların atılmasını kolaylaştırır. Safra üretimi karaciğerin ekzokrin fonksiyonu olarak kabul edilir (Bulut, 2006). Karaciğer, demirin yanı sıra A, D ve B12 vitaminlerinin depolanmasından sorumlu bir organ olarak görev yapar. Genişleye bilirliği ile 500 ila 1000 ml kan pompalanmasını sağlar (Samancı, 2015).

2.2. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, ağırlıklı olarak karın boşluğunun sağ üst kısmında yer alır (Menteş 1993). Normalde kahverengi pürüzsüz bir yüzey konturuna sahiptir. Dikkat çekici yüzey işaretlerinden bazıları şunlardır: ön/üst yüzey perspektifinden karaciğerin sağ lobu ve daha küçük sol lobu ve arka/alt yüzey perspektifinden kare lob, kaudal lob, safra kesesi yatağı ve porta hepatis (karaciğer hilusu olarak da bilinir) (Solomon,1997). Kan, porta

hepatitis'te portal ven ve hepatik arter yoluyla karaciğere akar. Kan, üst/alt yüzeyde sol, sağ ve ara (orta) olmak üzere üç ana hepatik ven yoluyla karaciğerden akar. Safra, karaciğer hilusundaki ortak hepatik kanal yoluyla karaciğerden akar. Anatomik varyantlar, kan damarlarının ve safra kanallarının dallanması ve yerleşiminde mevcuttur. Karaciğer, hepatik arter, portal ven ve safra kanalının birinci ve ikinci sıra bölümlerine göre sekiz segmente ayrılabilir (Mulaikal ve Emond, 2012).

Ratlarda karaciğer; sol lateral ve medial, sağ lateral ve medial ile kaudal loblardan oluşmaktadır. Karaciğer kapsülü, her lobu ayrı ayrı sarmakta olup loblar sadece porta hepatitis düzeyinde bir araya gelmektedir. Ratlarda, safra kesesi bulunmaz buna karşın safra kanalı pankreas kanalı ile beraber duodenuma dökülür. Rat ve insan karaciğeri temel yapıları benzerlik gösterir (Goyri-O'Neill vd., 2013).

Karaciğer, yaklaşık %25'i hepatik arterden ve yaklaşık %75'i portal venden olmak üzere ikili bir kan temini alır. Damarlar, oksijen, besin maddeleri ve toksinler de dahil olmak üzere çeşitli maddeleri karaciğere taşır. Hepatik arter, safra kanallarının bütünlüğünü korumak için çok önemli olan yüksek oranda oksijenlenmiş kan sağlar. İkili kan temini, periportal bölgedeki sinüzoidlerde birleşir. Sinüzoidler, basınç gradyanının tipik olarak 0 ila 5 mm Hg arasında değiştiği düşük basınçlı bir sistemi temsil eder (Lefkowitz, 2018). Sinüzoidler, altında Disse boşluğunda bulunan hepatositin mikrovilöz yüzeyinin bulunduğu fenestreli endotel ile sınırlanmıştır. Karaciğer, birincil metabolik arayüz görevi görür. Oksijen gerginliği, besin yükü ve toksin konsantrasyonu, kan periportal bölgedeki zon 1'den perisantral bölgedeki zon 3'e dolaştıkça hepatik asinüs boyunca değişiklik gösterir. Hepatosit birincil işlevleri besin metabolizmasını, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunu ve safra işleme ve salgılanmasını kapsar. Hepatositler işlevsel kapasitelerinde değişiklik gösterir. Hepatositlerin işlevi, hepatik asinüsün portal-merkezi eksenini boyunca hepatositlerin metabolik mekanizmasındaki farklılıklara atfedilebilen asinüsün bölgeleri arasında farklılık gösterir (Cotoi ve Quaglia, 2016; Kaplan vd., 2017).

2.2.1. Mikroskobik Anatomi

Karaciğer: hepatositler, kan ve safra kanalları olmak üzere üç ana bileşenden oluşur. Mikroskobik anatomi, özellikle karaciğerin çok sayıdaki işlevi düşünüldüğünde nispeten basittir. Hepatositler organın çoğunluğunu oluşturur ve birbiriyle bağlantılı

trabeküler yapılarda organize olmuştur. Safra, hepatositler arasında bulunan safra kanalcıkları aracılığıyla karaciğerden çıkar. Bunlar, en sonunda duodenuma boşalan safra kanallarına boşalır (Krishna, 2013).

Karaciğerin teorik mikroskobik fonksiyonel birimi hekzagonal lobül veya üçgen asinüs ile temsil edilir. Kan ve safra akışının en küçük birimleri karaciğer içinde sabit anatomik yapılar değildir ancak hem sağlıklıta hem de hastalıkta karaciğer fonksiyonunu anlamak için değerli bir çerçeve sağlar. Her iki konfigürasyonda da portal yollar bir uçta yer alırken, merkezi venüller karşı uçta yer alır. Kan akışında, oksijende, besin gerginliğinde ve hepatoselüler metabolik makinede farklılıklar lobül veya asinüs boyunca mevcuttur (Gracia-Sancho vd., 2021). Bu farklılıklar karaciğer hastalığının çok sayıda mikroskobik topografik belirtisinin temelini oluşturur. Çok sayıda özel hücre sinüzoidlerin içinde veya altında yer alır ve Disse boşluğu olarak adlandırılır. Kupffer hücreleri karaciğerde bulunan yerleşik makrofajlardır ve vücudun retiküloendotelyal sisteminin bir bileşenini oluştururlar. Yıldız hücreleri veya İto hücreleri, A vitamini depolanmasında ve karaciğerin yapısal bütünlüğünün korunmasında rol oynayan yerleşik mezenkimal hücrelerdir (Campana vd., 2021; Gracia-Sancho vd., 2021).

2.3. Patoloji

Karaciğerin üç ana bileşeninden biri olan hepatositler, kan damarları veya safra kanalları tipik olarak yaralanmanın hedefidir. Bu bölmelerden birinde meydana gelen hasar, anatomik ve işlevsel yakınlıkları nedeniyle sıklıkla diğerinde de bir dereceye kadar hasara neden olur (Iezzoni, 2018). Karaciğer hasarı minör, subklinik bir hasardan şiddetli, fulminan karaciğer yetmezliğine kadar değişir. Karaciğer hasarı uzun bir süre boyunca devam edebilir veya kısa bir süre içinde aniden ortaya çıkabilir. Akut bir yaralanma oldukça şiddetli olsa da, genellikle kendi kendine iyileşir. Ancak, bazı durumlarda, akut yaralanma o kadar şiddetli olabilir ki karaciğer yetmezliği ortaya çıkar. Tersine, kronik karaciğer hasarı, karaciğer hastalığının daha zararlı bir yönü olabilir, çünkü karaciğerde skarlaşmaya neden olur, bu da karaciğer fonksiyonunu bozar ve sonunda ilerlemiş karaciğer hastalığına neden olabilir (Kamm, ve McCommis. 2022).

Karaciğer yetmezliği çeşitli belirti ve semptomlarla karakterizedir. Hastalar genellikle bilirubin sistemik birikimi nedeniyle sarılık gösterir. Asit ve periferik ödem, hipoalbuminemiden kaynaklanan vücut boşluklarında ve dokularda sıvı birikmesidir.

Fetor hepaticus, kükürt içeren bileşiklerin sistemik dolaşıma girmesiyle oluşan küflü bir kokudur (Gordon-Walker vd., 2019). Östrojen metabolizmasının bozulması, erkeklerde örümcek anjiyomu, palmar eritem, hipogonadizm ve jinekomasti gibi fiziksel muayene bulgularına yol açar. Koagülopati, pıhtılaşma faktörlerinin yetersiz üretimi ve salgılanmasından kaynaklanır. Bilinçte çeşitli değişikliklerle belirginleşen hepatik ensefalopati, kısmen karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan hiperamonyemi tarafından tetiklenir. Hepatorenal sendrom, çeşitli vasküler perfüzyon anormalliklerinden kaynaklanan, karaciğer yetmezliğiyle birlikte görülen böbrek yetmezliğidir (Iezzoni, 2018; Kamm, ve McCommis. 2022).

Karaciğer önemli bir işlevsel rezerve sahiptir ve karaciğer yetmezliği oluşmadan önce işlevsel kapasitesinin yaklaşık %80-90'ının tükenmesini gerektirir. Başarısız karaciğerin üç temel morfolojik görünümü vardır; masif hepatik nekroz, siroza yol açan kronik karaciğer hastalığı ve belirgin nekroz olmadan hepatik disfonksiyon. Siroz, karaciğerle ilişkili ölümlerin baskın nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde on ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Birçok kronik karaciğer hastalığının ortak sonucu sirozdur. Özünde, en iyi şekilde işlev göremeyen yara izli bir karaciğerdir. Klinik olarak, siroz karaciğerinin birçok işlevini yerine getirmeye devam etme yeteneğine göre telafi edilmiş veya dekompanse edilmiş olarak sınıflandırılabilir (Gordon-Walker vd., 2019; Lefkowitz, 2018).

2.4. Karaciğer Toksisitesi

Karaciğer, ilaçların ve zararlı bileşiklerin vücuttan atılmasını ve metabolize edilmesini kolaylaştırırken, aynı zamanda ilaç toksisitesinden etkilenen birincil organ olarak da görev yapar (Kumar vd., 2010; Özel vd., 2010). Akut karaciğer hasarı, terapötik aralığın ötesinde yüksek dozda ilaç verilmesiyle oluşur. Hepatotoksisite, ilaçların ve diğer maddelerin karaciğere verdiği zararı ifade eder (Özel vd., 2010). Terapötik amaçlarla kullanılan ilaçlar, biyotransformasyon sonrasında safra veya idrarla atılır. Biyotransformasyon, metabolize edilen ilaçların vücuttan atılması ve bazı bileşiklerin aktive olması için önemlidir (Dökmeci, 2007; Tarantino vd., 2009). Bu süreçte oluşan önemli tehlike potansiyeline sahip çok sayıda kimyasal ajan ve metabolit, hepatotoksisiteye katkıda bulunabilir (Özel vd., 2010; Tarantino vd., 2009). İlaçlar biyotransformasyon sırasında iki ayrı reaksiyona girer (Tarantino vd., 2009). Faz I reaksiyonları: Oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz olayları ilaçların suda çözünürlüğünü

artırır ve polar özelliklerini güçlendirir (Tarantino vd., 2009; Yamazaki vd., 1999). Faz 1 reaksiyonları sonucunda oluşan oldukça polar grup, faz 2 reaksiyonlarında konjugasyon için kullanılır. İşlemleri kolaylaştıran baskın enzimler endoplazmik retikulumda bulunur (Teoh ve Farell, 2006). Sitokrom P450 (CYP), faz 1 reaksiyonları için en önemli enzimdir (Jancova vd., 2010). CYP, sitokrom P ailesinin bir üyesidir. İnsan karaciğerinde, böbreklerde, beyinde ve gastrointestinal sistemde en az elli farklı P-450 izoformu bulunur (Haouzi vd., 2000; Teoh ve Farell, 2006) ve bunlar karaciğerdeki hem endojen hem de yabancı substratların metabolizması için önemlidir (Jancova vd., 2010). NADPH kofaktörü bu enzimin aktivasyonu için gereklidir (Teoh ve Farell, 2006). CYP enzim ailesinin her bir üyesinin hepatik ekspresyonu genetik olarak belirlenebilir. Bu genetik bileşen tüm hastalarda toksisitenin olmadığını açıklar (Jancova vd., 2010; Teoh ve Farell, 2006). Faz II reaksiyonları: Bunlar, toplu olarak konjugasyon reaksiyonları olarak adlandırılan ve Faz 1 reaksiyonları sırasında üretilen metabolitleri inaktive etmeye yarayan asetilasyon, metilasyon ve sülfatlaşma süreçlerini içerir. Bu süreçlere katılan enzimler çoğunlukla karaciğerde bulunur ve burada yüksek miktarlarda bulunurlar. Faz 2 reaksiyonları belirli maddelerin hepatik metabolizmasını yeterince kolaylaştırabilirken, çok sayıda ilaç bu olaylardan önce veya sonra faz 1 reaksiyonunu gerektirebilir (Meech ve Mackenzie, 1997; Teoh ve Farell, 2006).

İlaç ve toksinlerin eliminasyonu ve metabolizasyonunda en birincil organ karaciğerdir (Kumar vd., 2010; Özel vd., 2010). Yüksek ve yanlış doz ilaç kullanımı akut karaciğer hasarının en önemli nedenleri arasındandır. Karaciğerde toksin ve ilaçlardan kaynaklı oluşan hasara hepatoksisite olarak adlandırılmaktadır (Özel vd., 2010). Tedavi için kullandığımız ilaçlar biyotransformasyon ile safra veya idrar aracılığıyla uzaklaştırabilecek forma getirilir. Biyotransformasyon ilaçların organizmadan atılması veya aktive olmasında rol oynar (Dökmeci, 2007; Tarantino vd., 2009). Biyotransformasyon aşamasında ortaya çıkan toksisitesi yüksek olma ihtimali olan kimyasal ajanlar ve metabolitler yüksek ihtimalle hepatoksisitenin nedenidir (Özel vd., 2010; Tarantino vd., 2009). Vücuda alınan ilaçlar biyotransformasyon için faz 1 ve faz 2 olarak iki reaksiyondan geçer (Tarantino vd., 2009).

2.5. Karaciğer Hastalıklarının Genel Sınıfları

Karaciğer hastalıklarını etiyolojiye göre kategorilere ayırabiliriz. Bu geniş kategorilerden bazıları metabolik, toksik, enfeksiyöz, dolaşımsal ve neoplastik

hastalıkları içerir. Karaciğer hastalıklarını zaman dilimine göre akut ve kronik hastalıklar (veya kronik hastalıklarda akut) olarak da ayırabiliriz. Ve hastalığın öncelikli olarak hedeflediği bölmeğe göre hepatosit, safra kanalı ve vasküler hastalıklar olarak ayırabiliriz. Klinikopatolojik muayenenin ilk hedefi, hastalık sürecini bu genel kategorilerden mümkün olduğunca azına sınıflandırmaktır (Tsochatzis vd., 2014). Son hedefimiz tek bir en iyi tanıya veya daraltılmış diferansiyel tanıya ulaşmaktır. Karaciğer hasarının varlığını ve derecesini ve karaciğerin işlevsel durumunu değerlendirmek için birkaç yaygın laboratuvar, prosedür ve görüntüleme çalışması kullanılır (Ginès vd., 2021; Turco vd., 2019).

Klinikçiler karaciğer hasarını değerlendirmek için kolayca bulunabilen kan testlerini kullanır ve bu testler olası etiyoloji ve hasarın ciddiyeti hakkında pratik bilgiler sağlar. Bu değerlendirmede kullanılan laboratuvar belirteçleri arasında karaciğer enzim seviyeleri (örn. Alkalen fosfataz, gama-glutamil transferaz, aspartat aminotransferaz veya AST ve alanin aminotransferaz veya ALT), sentetik fonksiyon testleri (örn. Protrombin zamanı, albümin) ve serum bilirubin seviyesi bulunur. Çakışan veya karışık anormallikler yaygın olsada, laboratuvar düzensizliklerinin örüntüsü klinisyenlerin karaciğer hasarını hepatoselüler veya kolestatik olarak sınıflandırmasına yardımcı olur (Everhart 2009; Kim vd., 2004; Ruhl ve Buechter vd., 2022).

2.6. Amoksisilin

Bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan amoksisilin (AMX) beta-laktam grubuna ait antibiyotiktir ve penisilin ailesinin amino penisilin sınıfına aittir. Amoksisilin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve hem gram-pozitiflere hem de bazı gram negatiflere karşı etkilidir. Ancak etkisi, bakterinin hücre duvar yapısına bağlıdır. Gram-pozitif bakteriler, hücre duvarları daha kalın ve peptidoglikan açıdan zengindir. Bu nedenle amoksisilin etkili olur. Gram-negatif bakteriler, dış zar tabakası, amoksisilinin hücreye ulaşmasını zorlaştırabilir. Ancak bazı gram-negatif bakterilerde porin kanalları sayesinde amoksisilin hücreye girebilir (Ünal vd., 2008).

2.6.1. Etki Mekanizması

Bakteriler, hücre duvarlarını peptidoglikan adı verilen bir polimerle güçlendirirler. Bu yapı, hücrenin şeklinin korunmasında ve patojenlere karşı direncinde önemli rol oynar. Amoksisilin, hücre duvarı sentezinde görev alan penisilin bağlayıcı

proteinler (PBP) ile etkileşime girerek, peptidoglikan zincirlerinin çapraz bağlanmasını engeller. Peptidoglikan sentezi durduğu için hücre duvarı zayıflar. Özellikle hipotonik ortamda, hücre içi basınç artar ve bakteri hücre duvarı parçalanarak hücre lizisine yol açar. Amoksisilin, genellikle bakterilere karşı bakterisidal etki gösterir. Ancak bu etki, bakterinin hücre duvarı sentezinin aktif olduğu bölünme ve büyüme fazında gerçekleşir. Bu nedenle, hücre bölünmesi durduğunda amoksisilin etkisi azalabilir (Salvo vd., 2013).

2.6.2. Farmakokinetik Özellikleri

Amoksisilin, ağızdan alındığında bağırsaktan hızla ve iyi bir şekilde emilir. Emilimi %75-90 arasında değişir ve yiyeceklerden önemli ölçüde etkilenmez. Bu nedenle, yemeklerden önce veya sonra alınabilir. Genelde oral tablet, kapsül, süspansiyon veya intravenöz formda bulunur (Aktuğlu, 1989). Özellikle pediatrik hastalarda süspansiyon formu tercih edilir. Oral olarak alındığında genelde 1-2 saat içinde maksimum seviyeye ulaşır. Kan dolaşımından vücut dokularına ve sıvılarına hızla dağılır. Özellikle enfeksiyon bölgelerine ulaşmada oldukça etkili bir ilaçtır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%17-20). Bu ilacın serbest formda kalarak etkili olduğunu gösterir. Normalde kan-beyin bariyerini geçişi sınırlıdır. Ancak menenjit gibi durumlarda geçirgenliği artar ve beyin omurilik sıvısında etkili konsantrasyonlara ulaşır (Karaca ve Çankal, 2008).

Akciğerler, bronş sekresyonları, sinüs mukozası ve orta kulak sıvısında yüksek konsantrasyona ulaşır. İdrar ve safra yollarında da etkili düzeylere ulaşır, bu da üriner ve hepatobiliyer enfeksiyonların tedavisinde faydalıdır. Amoksisilin, karaciğerde minimal düzeyde metabolize olur. İlacın büyük bir kısmı, aktif formda sistemden atılır. Çok az miktarda inaktif metabolit oluşturur. Bunun klinik anlamda önemi genellikle düşüktür. Amoksisilin'in ana atılım yolu böbreklerdir. İlacın yaklaşık %60-70'i değişmeden idrarla atılır. Glomerüler filtrasyonda %10, tübüler sekresyonda %90 oranında atılır. Amoksisilin'in yarı ömrü genellikle 1-1.5 saattir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu süre uzayabilir. Küçük bir miktar safra ile atılır ve gastrointestinal sistem üzerinden dışkı ile atılım gerçekleşir (Aktuğlu, 1989).

2.6.3. Klavulanik Asit

Klavulanik asit, beta-laktam antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılan ve beta-laktamaz inhibitörleri grubuna ait bir bileşiktir. Ana amacı, beta-laktamaz enzimi

üreten bakterilere karşı antibiyotiklerin etkinliğini artırmaktır. Tek başına antibakteriyel etkisi zayıftır, ancak beta-laktam antibiyotiklerle birlikte sinerjistik bir etki gösterir. Klavulanik asit, beta-laktam halkası içeren bir bileşiktir, ancak klasik beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak, antibiyotik etkisi yerine beta-laktamaz enzimine bağlanarak bu enzimi inhibe eder. *Streptomyces clavuligerus* adlı bir bakteriden elde edilmiştir. Beta-laktamaz, bakteriler tarafından üretilen ve beta-laktam antibiyotiklerin (örneğin, penisilin ve sefalosporinler) beta-laktam halkasını parçalayarak onları etkisiz hale getiren bir enzimdir. Klavulanik asit, beta-laktamaz enzimine geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve enzimin yapısını bozarak etkisiz hale getirir. Bu mekanizma sayesinde beta-laktam antibiyotiklerin bakteri üzerindeki etkisi korunur. Klavulanik asit, beta-laktam antibiyotiklerin bakterilere karşı etkinlik spektrumunu genişletir. Özellikle beta-laktamaz üreten gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı etkili hale gelmelerini sağlar (Brunton vd., 2009; Salvo vd., 2009).

Klavulanik asit genellikle beta-laktam antibiyotiklerle kombine edilir. En yaygın formülasyonlardan bazıları:

Amoksisilin + Klavulanik Asit (Augmentin): Gram-pozitif ve gram-negatif beta-laktamaz üreten bakterilere karşı geniş spektrum sağlar.

Tikarcilin + Klavulanik Asit: Daha ciddi enfeksiyonlarda, özellikle *Pseudomonas* spp. gibi organizmalara karşı kullanılır (Salvo vd., 2013).

Oral alım sonrası gastrointestinal kanaldan hızla emilir. Biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez. Vücut dokularında ve sıvılarında iyi bir dağılım gösterir. Özellikle solunum yolları, orta kulak sıvısı, safra ve idrar gibi enfekte dokularda etkili düzeylere ulaşır. Karaciğerde metabolize edilir ve aktif olmayan metabolitlere dönüştürülür. Çoğunlukla böbrekler yoluyla (idrarla) atılır. Yarı ömrü genellikle 1 saat civarındadır. Klavulanik asit kombinasyonlarının yan etkileri genellikle kullanılan antibiyotikğin yan etkileri ile benzerdir. Ancak bazı özel durumlar şunlardır:

Gastrointestinal: Bulantı, kusma, ishal (özellikle amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonunda daha sık görülür).

Hepatotoksisite: Karaciğer enzimlerinde yükselme, nadiren kolestatik hepatit. Bu durum genellikle geri dönüşümlüdür.

Alerjik Reaksiyonlar: Döküntü, kaşıntı, anafilaksi gibi alerjik belirtiler.

Süperenfeksiyon: Candida gibi fırsatçı enfeksiyonlar.

Klavulanik asit, tek başına klinik olarak kullanılmaz; her zaman bir beta-laktam antibiyotikle kombine edilir. Böbrek veya karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Aşırı kullanım veya uygunsuz kullanım, antibiyotik direncini artırabileceği için gereksiz reçetelenmekten kaçınılmalıdır (Brunton vd., 2009; Dökmeci, 2000).

2.6.4. Amoksisilin Klavulanik Asit

Amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi için kullanılan etkili bir formülasyondur. Amoksisilin beta-laktam antibiyotik özelliği taşıırken, klavulanik asit beta-laktamaz inhibitörü olarak çalışır. Kombinasyon, beta-laktamaz üreten bakterilere karşı etkinliği artırır (Brunton vd., 2009).

Amoksisilin, klavulanik asite göre yağda daha kolay çözünse bile dokulara birlikte yeterince ulaşabilirler (Dökmeci, 2000). Stafilokok türlerinden β -laktamaz üretenler üzerinde hem in vitro hem de in vivo ortamda amoksisilin klavulanik asit etkinlik göstermektedir (Brunton vd., 2009). İnsan ve hayvan açık yaralarında, otitis mediada, üst solunum yolu, akciğer, diş enfeksiyonlarda, obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlarda etkinlik göstermektedir (Brunton vd., 2009; Dökmeci, 2000). Satışı tablet, flakon, süspansiyon şeklinde olmaktadır. Amoksisilin klavulanik asit veteriner hekimlikte 1980 yılından bu yana tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Enjektabl, meme içi, subkutan (s.c.) oral tablet, hap ve oral damla gibi farklı formlarda kullanılmaktadır. İnsan preparatlarında amoksisilin/klavulanik asit oranı 7:1 iken, veteriner preparatlarında bu oran 4:1'dir. (Pozzi ve Ben-David, 2002). Veteriner hekimlikte birkaç yıldır düzenli kullanılmasına rağmen, hayvanlarda belirgin bir antibiyotik direnci bildirilmemiştir. Amoksisilin klavulanik asitin stafilokokal hastalıklar (*S. aureus*; *S. intermedius*) ve *B. bronchiseptica* karşı etkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (Lloyd, 1996; Speakman vd., 2000). Köpekler üzerine yapılan bir çalışmada 318 piyoderm vakasında (*S. aureus* 131; *S.*

intermedius 187) enfeksiyonların %95'ten fazlasında atlatıldığı gözlemlenmiştir (Pellerin vd., 1998). İnsanlara gıda sağlayan hayvanlarda akut enfeksiyon durumlarında kısa süreli amoksisilin klavulanik asit kullanımının antibiyotik direnci oluşturduğu söylemek zordur. İnsanlarda bilinçsiz kullanımda ise direnç şekillendiği yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (Pozzi ve Ben-David, 2002).

2.7. Papaver Somniferum (Haşhaş) Bitkisi

Papaver somniferum (haşhaş), tarihi çok eskiye dayanan ve hem tıbbi hem de endüstriyel alanlarda kullanılan bir bitkidir. Tarihçesi yaklaşık 6.000 yıl önceye kadar uzanan bir geçmişe sahiptir. İlk olarak Mezopotamya, Mısır ve Akdeniz bölgelerinde kültüre alınmıştır. Sümerler, ona “mutluluk bitkisi” adını vermiştir. Antik Mısırlılar, haşhaş ağrı kesici ve yatıştırıcı olarak kullanmışlardır. M.Ö. 1500'lere ait Ebers Papirüsü'nde haşhaşın tıbbi kullanımıyla ilgili tarifler bulunur. Yunan ve Roma: Hipokrat, haşhaşın tıbbi özelliklerini vurgulamış, Romalılar ise hem ilaç yapımında hem de zevk için kullanmışlardır. İslam dünyasında haşhaş, tıbbi bir bitki olarak değer görmüş, İbn Sina gibi hekimler tarafından ağrı kesici ve sakinleştirici olarak önerilmiştir. 17. Yüzyıl ve Sonrası: Avrupa'da afyon ve afyon türevleri (özellikle morfin) ilaç sanayisinde yoğun şekilde kullanılmaya başlanmıştır. 19. yüzyılda ise afyonun bağımlılık yapıcı etkileri daha çok fark edilmiştir. Haşhaş, afyon üretimiyle bağlantılı olduğu için birçok ülkede sıkı yasal düzenlemelere tabidir. Türkiye, haşhaş üretimi konusunda uzun bir geçmişe sahip olup, kontrollü üretim yapmaktadır. Özellikle morfin gibi tıbbi bileşiklerin elde edilmesi için haşhaş yetiştirilmesi Tarım Bakanlığı gözetiminde yapılır. Bu bitki, hem tarihi hem de modern dünyada ekonomik ve kültürel açıdan büyük önem taşımaya devam etmektedir (TMO, 2005).

2.7.1. Dünyada ve Ülkemizde Papaver Somniferum (Haşhaş) Üretimi

Papaver somniferum (haşhaş), tıbbi ve endüstriyel amaçlarla kontrollü olarak üretilen bir bitkidir. Afyon türevlerinin (morfin, kodein vb.) üretimi nedeniyle haşhaş, uluslararası düzeyde sıkı şekilde denetlenmektedir. Hindistan, dünyadaki yasal afyon üretiminin en büyük üreticilerindendir. Üretim, özellikle ilaç endüstrisine yönelik olarak yapılır. Türkiye hem geleneksel hem de endüstriyel anlamda önemli bir üretici ülke olup, yasal afyon üretiminde dünya liderlerinden biridir. Avustralya, yüksek verimli afyon haşhaş üretiminde öne çıkar. İlaç sanayisi için özel olarak geliştirilmiş çeşitler yetiştirilir. Çin geleneksel tıbbi uygulamalarda kullanılan haşhaş üretiminde rol oynar. Fransa,

İspanya, Çekya gibi ülkeler de haşhaş üretimi yapar, ancak üretim genelde gıda ve ilaç sanayisine yöneliktir. Türkiye’de haşhaş üretiminin tarihi binlerce yıl öncesine dayanır (TMO, 2018). Anadolu, haşhaşın ilk kültüre alındığı yerlerden biridir. Osmanlı Dönemi: Haşhaş, Osmanlı İmparatorluğu’nda hem ilaç hem de gıda amacıyla yaygın şekilde üretilmiştir. Cumhuriyet Dönemi: 1970’lerde uluslararası baskılar sonucunda afyon üretimi bir süre yasaklanmıştır. Ancak daha sonra kontrollü üretim yeniden başlamıştır. Türkiye, haşhaş üretiminde uluslararası yasal düzenlemelere uygun hareket eden bir ülkedir. Üretim Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından sıkı şekilde denetlenir. Türkiye’de haşhaş üretimi belirli bölgelerde, ruhsatlı olarak yapılır. Afyon, Denizli, Uşak, Konya, Isparta, Kütahya ve Burdur gibi iller en önemli üretim alanlarıdır. Türkiye’de haşhaş ekim alanı yıllık olarak bakanlıkça belirlenir. Ortalama 60-70 bin hektarlık alanda üretim yapılmaktadır.

Haşhaş bitkisinin kapsülleri, tıbbi ilaç yapımında kullanılan alkaloidlerin (morfin, kodein vb.) elde edilmesi için işlenir. Haşhaş tohumları ise gıda ve yağ üretiminde kullanılmaktadır. Türkiye, morfin gibi ilaç hammaddesi üretiminde dünyanın önde gelen ülkelerindendir. Haşhaş tohumu, geleneksel Türk mutfağında önemli bir yere sahiptir. Haşhaşlı çörek, börek gibi ürünlerde yaygın şekilde kullanılır. Türkiye, haşhaş üretiminde Birleşmiş Milletler denetiminde çalışmaktadır. Afyon Alkaloidleri Fabrikası (Bolvadin, Afyonkarahisar) bu konuda kritik bir role sahiptir. Bu tesis, ilaç sanayisi için morfin ve kodein gibi türevlerin üretimini yapar (TMO, 2018).

Birleşmiş Milletler Örgütü tarafından yasal haşhaş üretme yetkisi verilen ülkeler arasında Türkiye, Avustralya, Hindistan, İspanya, Macaristan ve Fransa yer almaktadır. Ayrıca, hem gıda hem de süs amaçlı haşhaş yetiştiriciliği Almanya, Avusturya, Hollanda, Polonya, Çekya ve Ukrayna’da yapılmaktadır (TMO, 2018). Türkiye, 2013-2017 yılları arasındaki başlıca üretici ülkelere göre, küresel yasal ortalama haşhaş yetiştirme alanının %48’ini oluşturmaktadır ve bu da onu en büyük yetiştirme alanına sahip ülke yapmaktadır. Buna karşılık, Avustralya, %32’lik payla morfine eşdeğer hammadde üretiminde lider olmuş, onu %20 ile Fransa ve %16 ile Türkiye takip etmiştir. Türkiye, küresel olarak haşhaş yetiştirmeye ayrılmış en büyük alana sahiptir; ancak morfin üretimine katkısı nispeten mütevazıdır. Ülkemizde üretilen haşhaş kapsüllerinin verimi ve morfin oranı diğer ülkelere göre daha düşüktür (TMO, 2018). Ülkemizde, idari izinle haşhaş ekimine izin verilen yerlerde, TMO Genel Müdürlüğü tarafından yapılan planlama

çerçevesinde, Birleşmiş Milletler Örgütü denetiminde, ülkemizde 70.000 hektarlık alanda; Afyonkarahisar, Amasya, Burdur, Çorum, Denizli, Isparta, Kütahya, Tokat ve Uşak illerinin tamamında ve Balıkesir, Eskişehir, Konya ve Manisa ilinin bazı ilçelerinde haşhaş ekimi ve çizilmemiş kapsül üretimi yapılmaktadır (TMO, 2018).

2.7.2. Haşhaşın Kullanım Alanları

Tohumdan faydalanma

Haşhaş tohumları, yüksek oranda (%40-60) yağ, %4.3-5.2 nem, %5.6-6.0 kül, %4.8-5.8 selüloz ve %22.3-24.4 protein içerir (Arslan vd., 2008; Küçük, 1996; Önmez, 2007). Soğuk sıkım yöntemiyle elde edilen haşhaş yağı, yemeklik olarak ve salatalarda kullanılır. Ayrıca, düşük asit oranı sayesinde sağlıklı bir yağ alternatifi olarak tercih edilir. Haşhaş tohumları, çörek, börek, ekmek gibi geleneksel Türk mutfağı ürünlerinde yaygın olarak kullanılır. Tohumlar genellikle kavrulup ezilerek hamur işlerine lezzet katılır. Haşhaş tohumu tatlı ve hafif cevizimsi bir aromaya sahiptir. Bu nedenle tatlılarda ve soslarda aroma artırıcı olarak kullanılır. Tohumların işlenmesinden arta kalan posa, hayvan yemi olarak değerlendirilebilir. Yüksek besin değerine sahiptir (Erdurmuş ve Öneş, 1990; TMO, 2018). Haşhaş tohumları zengin bir protein, lif, omega-6 ve omega-9 yağ asitleri kaynağıdır. Magnezyum, fosfor, çinko gibi mineraller içerir. Antioksidan etkileri ile kalp sağlığını destekler (Kusmenoğlu vd., 2002; Rahimi vd., 2015).

Kapsülden faydalanma

Haşhaş kapsülleri, tıbbi ilaç üretiminde kullanılan morfin, kodein, tebain gibi afyon alkaloidlerinin ana kaynağıdır. Kapsüller, afyon sütü (lateks) içerir ve bu süt işlenerek farmasötik ürünlerin hammaddesi elde edilir.

Morfin ve kodein gibi alkaloidler, güçlü ağrı kesiciler ve öksürük baskılayıcılar olarak kullanılır. Alkaloidlerin alınmasından sonra kalan kapsül posası, organik gübre veya hayvan yemi olarak kullanılabilir (Facchini vd., 2007; TMO, 2018). Türkiye’de haşhaş kapsülleri genellikle Bolvadin Afyon Alkaloidleri Fabrikası gibi devlet denetimindeki tesislerde işlenir. Kapsüller kurutulur, öğütülür ve kimyasal süreçlerle içerdikleri alkaloidler ayrıştırılır. Haşhaş kapsüllerinin alkaloid içeriği nedeniyle üretim ve işleme süreci uluslararası denetim altındadır. Özellikle ilaç üretimi amacıyla kullanılan kapsüller için sıkı kurallara uygulanır (Arslan vd., 2008; Hosztafi, 1998).

2.8. Haşhaş bitkisinin Yaprağının Kimyasal İçeriği

Yalınkılıç ve Bülbül (2019) *Papaver somniferum* L.'nin filizlerinde farklı solventlerle yaptıkları ekstraktlarda fenolik madde miktarının etanol ekstraktında en fazla (182.13 mg/g) bulunduğu; bunu sırasıyla metanol (164.14 mg/g) ve etil asetat (113.44 mg/g) takip ederken, en az miktarın su ekstraktında (94.56 mg/g) olduğunu belirlemişlerdir (Tablo 2.1). Aynı çalışmada etanol, metanol, etil asetat ve su ekstraktlarında sırasıyla en fazla trans-P-kumarik asit (%49.14), kafeik asit (%14.77), mirisetin (%39.26) ve kuarsetin (%12.42) adlı fenolik maddelerin bulunduğunu tespit edilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 *Papaver somniferum* L.'nin su ekstraktlarındaki fenolik maddelerin içeriği ve miktarı (mg/g).

	Su
Gallik Asit	0.23
Protokateşuik asit	0.92
Kateşin	0.55
4-Hidroksibenzoik Asit	1.53
Kafeik Asit	1.36
Siringik asit	1.14
Rutin Trihidrate	0.32
Trans-P-kumarik asit	0.19
Trans-Ferulik Asit	0.38
Mirisetin	1.13
Trans-Resveratrol	5.45
Kuersetin	12.42
Trans-Sinnamik asit	0.20
Naringenin I	0.94
Kaempferol	7.48

(Yalınkılıç ve Bülbül, 2019).

3. YÖNTEM

3.1. Araştırma Modeli

Bu çalışma, ratlarda amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonunun yol açtığı karaciğer hasarına karşı Papaver somniferum L. yaprağı ekstraktının koruyucu etkilerinin belirlenmesi için yapılmıştır. Çalışma, kontrollü koşullar altında gerçekleştirilerek güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar elde etmeyi hedeflemiştir.

3.2. Araştırma Evren ve Örneklemi/Araştırma Materyali

Deneyler Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (MUDEM- HADYEK)'in, 2023/06-26/30 referans numaralı ve 30/11/2023 tarihli onayıyla, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma merkezinde gerçekleştirildi. Deneysel çalışmada toplam 6-8 haftalık 48 Rat her grupta 8 Rat olacak şekilde altı gruba ayrılmıştır. Çalışmada antibiyotik grubunda Amoksisilin + Klavulanik Asit 30 ve 60 mg/kg dozlarında uygulanırken, ekstrakt + antibiyotik gruplarında Amoksisilin + Klavulanik Asit uygulamalarından yarım saat önce Papaver somniferum L. Yaprığı Ekstraktı (1600 mg/kg) gastrik lavaj yardımıyla oral yolla 28 gün boyunca günde tek sefer uygulandı. Amoksisilin + Klavulanik Asit ve Papaver somniferum L. Yaprığı ekstraktlarının 1.5 ml serum fizyolojik (taşıt madde) kullanılarak uygulandı.

Tablo 3.1 Augmentin ve Papaver somniferum L. Yaprığı ekstraktının (PS) uygulama prosedürü

Gruplar	Uygulamalar	Rat sayısı	Uyg. süresi ve yolu
Kontrol	Saline (eşit hacimde)	8	28 gün / Oral
PS	Papaver somniferum liyofilize ekstrakt 1600 mg/kg	8	28 gün / Oral
AK30	Amoksisilin + Klavulanik Asit 30 mg/kg	8	28 gün / Oral
AK30 +PS	Amoksisilin + Klavulanik Asit 30 mg + PS 1600 mg/kg	8	28 gün / Oral
AK60	Amoksisilin + Klavulanik Asit 60 mg/kg	8	28 gün / Oral
AK60+PS	Amoksisilin + Klavulanik Asit 60 mg/kg + PS 1600 mg/kg	8	28 gün / Oral

AK30; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 30 mg/kg, AK60; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 60 mg/kg, PS; Papaver somniferum liyofilize ekstraktı.

Çalışmada Amoksisilin + Klavulanik Asit Kombinasyonu olarak AUGMENTİN-BID (7 birim amoksisilin + 1 birim klavulanik asit, Süspansiyon, GlaxoSmithKline) kullanıldı.

Araştırmada kullanılan Papaver somniferum L ekstraktı “Bülbül Tuba, Gür Necati Emre, Bozkurt Mehmet Fatih, Eryavuz Abdullah, Bülbül Aziz, 2021. Biochemical, hematological and histopathological evaluation of the food-safety of the leaf extract of papaver somniferum in rats. Fresenius Environmental Bulletin” ile “Ratlarda Papaver Yaprığı Ekstraktının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi” isimli ve AKÜ BAPK tarafından desteklenen 15.KARİYER.141 no’lu projede de kullanılan liyofilize örneklerdir. Bu araştırmalarda özetle; Afyonkarahisar’da sonbaharda ekimi yapılmış taze filiz halindeki (Rozet dönemi) yaklaşık 10 cm boyuna ulaşmış ve insan tüketimi için kökleri ile sökülmiş Papaver somniferum L. (haşhaş) bitkileri kullanıldı. Bu bitkinin yenilebilen kısımları (yaprakları) kök ve saplarından ayıklandıktan sonra distile su ile yıkandı, ardından bu kısımlar oda koşullarında ve gölgede kurutuldu.

Kurutulan Papaver somniferum L. yaprakları ev tipi rondoda öğütüldü. Toz haline getirilen örneklerin 20 g’ı 400 ml çözücü (su) ile sokalet cihazında kaynama sıcaklığında ortalama 2 saat ekstrakte edildi (Mata vd., 2007). Daha sonra ekstrakt süzgeç kâğıdından süzildükten sonra çözücüsü vakumlu evaporatörde kaynama sıcaklığında buharlaştırıldı (Tawaha vd., 2007). Geriye kalan ekstrakt Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji AD’ında liyofilize edildi.

3.3. Veri Toplama Araçları

Çalışmanın 14. gününde, tüm gruptaki ratların kuyruk venalarından kan örnekleri alınmıştır. Bu kan örnekleri, ilk aşamada karaciğer enzim düzeylerini ve oksidatif stres parametrelerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Çalışmanın 28. Gününde ise ratlar izofluran anestezisi altında kalplerinden kan alınarak kurban edilmektedir. Bu kan örneklerinden çalışmanın sonundaki karaciğer hasarı ve antioksidan seviyelerini değerlendirmek üzere serum elde edilmiştir.

3.4. Veri Toplama Süreci

İstatiksel değerlendirmeleri yapmak üzere kullanılacak verilerin elde edilmesi amacıyla, rutin biyokimyasal analizler Özel Sistem Merkezi Laboratuvarı (Konya)

laboratuvarında gerçekleştirildi. Total protein (TP). Alkalen fosfataz (ALP), Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), Gamaglutamil transferaz (GGT) düzeyleri Dirui CS4000, otoanalizörü (Dirui Medical Technology Co., Ltd., China) ile uyumlu ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Serum TAS (BT-LAB; Cat no: E1710Ra) ve TOS (BT LAB, Cat no: E1512Ra) düzeyi ticari ELİSA kitleri kullanılarak ELISA readerda (MVGt Lamda scan 200, Bio-Tek Instrument, Winooski, VT, USA) belirlenmiştir.

3.5. Deneysel Kurgu

- Deney hayvanlarının gruplandırılması
- Deney modeline uygun olarak gruplara ilgili etkenlerin uygulanması
- On dördüncü ve 28. günlerde kan örneklerinin alınması
- Rutin biyokimyasal, TAS ve TOS analizlerinin yapılması
- Elde edilen veriler kullanılarak istatistiksel analizin yapılması
- Sonuç

3.6. İstatistiksel Analiz

Deneysel hayvan modelinde yapılacak çalışmalar için kullanılacak deney hayvanı sayısı G* Power 3.1 programı kullanılarak yapılan güç analizi ile hesaplanarak grup başına ve toplam hayvan sayısı belirlenmiştir. Güç analizine ait tablo aşağıda belirtilmiştir. Güç analizi F test ile gruplar arası karşılaştırma için kullanılacak One-way ANOVA analizine göre hesaplanmıştır. Güç analizinde etki büyüklüğü klinik ve laboratuvar araştırmalarında 0.25-1.0 arasında araştırmacı tarafından belirlenebilmektedir (Serdar vd., 2021). Etki büyüklüğü klinik ve deneysel hayvan çalışmalarında literatürün önerdiği 0.5'e en yakın değer olan 0.45 seçilip tekrarlı ölçüm yapılacağı için 1 alınmıştır. Anlamlılık düzeyi (Tip I hata) 0.05, ve grup sayısı 6 alınmış olup 0.98'lik güç için minimum toplam örnek büyüklüğü 48 olarak hesaplanmıştır. Grup başına deney hayvanı sayısı ise 8 olarak belirlenmiştir.

3.7. Etik Onay

Bu çalışmada hayvan denemeleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (MUDEM-HADYEK)'in, 2023/06-26/30 referans numaralı ve 30/11/2023 tarihli izni ile yapılmıştır (EK-1).

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmada karaciğer hasarının değerlendirilmesi, karaciğer enzim düzeyleri gibi biyokimyasal parametreler üzerinden yapılmış olup, histopatolojik ve moleküler düzeyde detaylı analizlerin eksikliği bir sınırlılık olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, kullanılan bitkisel ekstraktın bileşiminin doğal değişkenlik göstermesi, sonuçların tekrarlana bilirliliğini ve standardizasyonunu etkileyebilecek bir diğer sınırlılıktır.



4. BULGULAR

On dördüncü gün serum AST, ALP, GGT, ALT ve Toplam protein düzeyleri tablo 4.1 de gösterilmiştir. Buna göre serum AST düzeyinin AK30, AK60, AK30+PS ve AK60+PS gruplarında kontrol ve PS gruplarına göre yükseldiği belirlendi ($p<0.05$; Tablo 4.1). Serum ALP ($p<0.05$) ve Serum ALT ($p<0.01$) düzeyin AK60 grubunda Kontrol ve PS gruplarına göre arttığı görüldü. Serum GGT ve toplam protein bakımından gruplar arasında fark belirlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.1 Gruplarda 14. gün serum AST, ALP, GGT, ALT ve toplam protein düzeyleri

Gruplar	AST	ALP	GGT	ALT	T Pro
Kontrol	95.50±7.09b	95.80±5.51c	1.0000±0.63	26.00±0.816c	66.78±1.54
PS	89.16±6.85b	94.33±6.81c	1.00±0.632	27.33±0.91c	66.46±2.85
AK30	161.66±25.61a	106.16±8.084bc	1.33±0.516	44.00±2.22ab	70.76±2.52
AK30+PS	157.20±13.51a	96.83±7.87c	0.833±0.408	34.50±4.551bc	73.15±4.67
AK60	202.00±28.43a	130.33±11.69a	1.16±0.752	48.83±6.67a	69.63±2.63
AK60+PS	158.33±24.89a	122.16±5.44a	0.83±0.408	42.50±4.53ab	72.74±1.357
	0.03***	0.010***	0.631	0.001**	0.447

AK30; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 30 mg/kg, AK60; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 30 mg/kg, PS; Papaver somniferum liyofilize ekstrakt, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, Gama Glutamil Transferaz, ALT: alanin aminotransferaz, T pro: Toplam protein. a,b,c: Aynı sütunda farklı harfler arasında istatistiksel fark belirlenmiştir. ** $p<0.01$, *** $p<0.005$.

28. gün serum AST, ALP, GGT, ALT ve Toplam protein düzeyleri Tablo 4.2 de gösterilmiştir. Buna göre serum AST düzeyinin 14. güne benzer şekilde AK30, AK60, AK30+PS ve AK60+PS gruplarında kontrol ve PS gruplarına göre yükseldiği belirlendi ($p<0.05$).

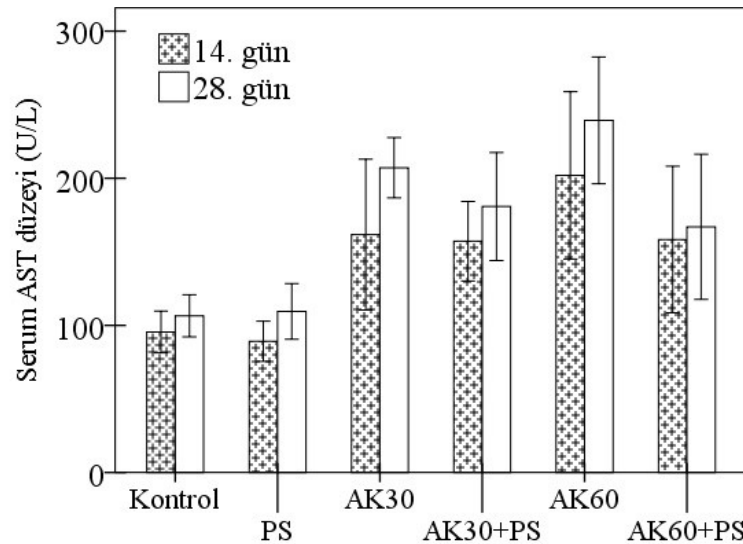
Serum ALP düzeyinin AK30, AK60 ve AK60 + PS gruplarında, Serum GGT ve ALT düzeyi AK60 ve AK30 gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Serum toplam protein düzeyi bakımından gruplar arasında fark belirlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.2 Gruplarda 28. gün serum AST, ALP, GGT, ALT ve toplam protein düzeyleri

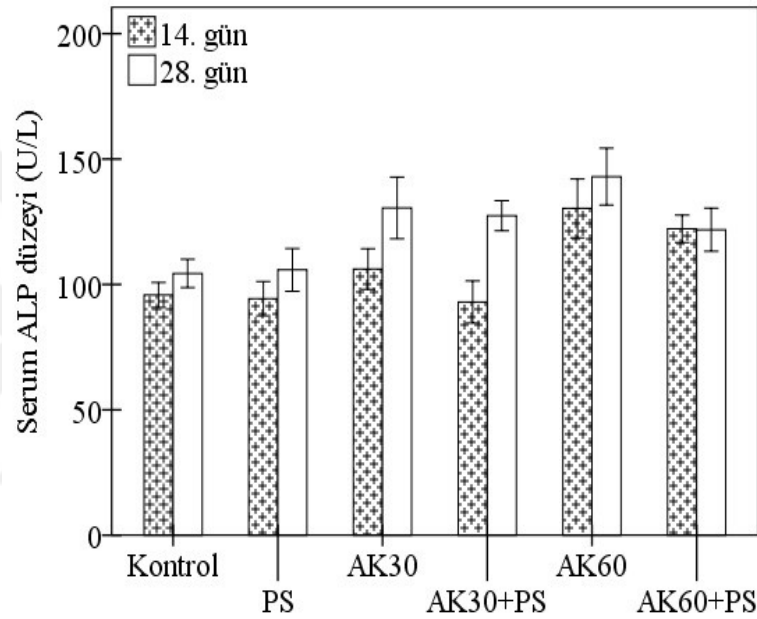
Gruplar	AST	ALP	GGT	ALT	T protein
Kontrol	106.50±7.17c	100.50±6.031b	0.83±0.17c	34.83±3.71bc	69.90±1.47
PS	109.50±9.44c	105.83±8.48b	0.83±0.17c	31.16±1.194c	69.31±1.57
AK30	207.16±10.24ab	127.4000±5.97a	1.66±0.21ab	56.00±3.58a	66.80±2.26
AK30+PS	171.33±17.73b	121.83±8.58ab	1.00±0.26bc	44.83±4.14b	65.50±0.76
AK60	239.33±21.56a	143.16±11.30a	2.16±0.401a	59.66±5.02a	65.70±1.26
AK60+PS	167.00±24.64b	130.50±12.30a	1.17±0.17bc	39.16±2.57bc	65.15±0.67
	0.000*	0.020***	0.002**	0.000***	0.100

AK30; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 30 mg/kg, AK60; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 30 mg/kg, PS; Papaver somniferum liyofilize ekstrakt, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, Gama Glutamil Transferaz, ALT: alanin aminotransferaz, T pro: Toplam protein. a,b,c: Aynı sütunda farklı harfler arasında istatistiksel fark belirlenmiştir. *p<0.001, ** p<0.01, *** p<0.005.

Serum AST düzeyi, 14. ve 28. günde sırasıyla kontrol grubunda 95.50±7.09; - 106.50±7.17; PS grubunda 89.16±6.85; -109.50±9.44; AK30 kullanılan grupta 161.66±25.61; 207.16±10.24; AK30+PS kullanılan grupta 157.20±13.51; -171.33±17.73; AK60 kullanılan grupta 202.00±28.43; -239.33±21.56; AK60+PS kullanılan grupta 158.33±24.89; -167.00±24.64 olarak ölçülmüştür. Serum AST düzeyi Kontrol (p=0.301), PS (p=0.115), AK 30 (p=0.130), AK30+PS (p=0.556), AK 60 (p=0.320) ve AK60+PS (0.820) grupları 14 ve 28 günlerde kendi içerisinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark belirlenmedi (p<0.05; Şekil 4.1).

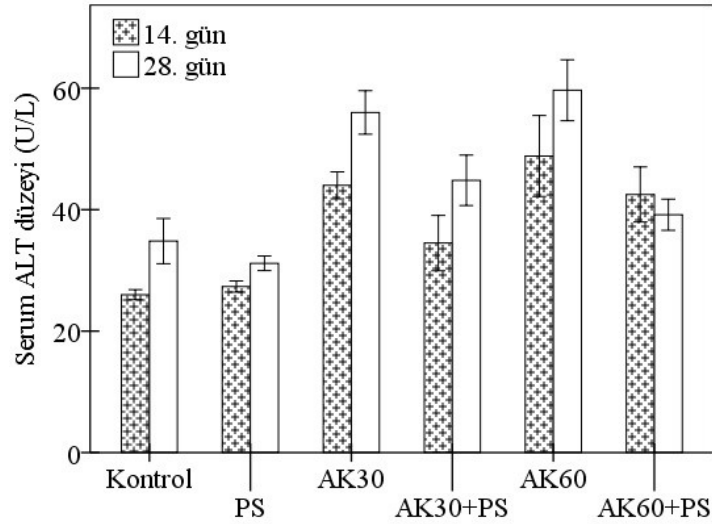
**Şekil 4.1 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında AST düzeyi**

Serum ALP düzeyi 14. ve 28. günde sırasıyla kontrol grubunda 95.80 ± 5.51 ; 100.50 ± 6.031 ; PS grubunda 94.33 ± 6.81 ; 105.83 ± 8.48 ; AK30 kullanılan grupta 106.16 ± 8.08 ; 127.40 ± 5.97 ; AK30+PS kullanılan grupta 96.83 ± 7.87 ; 121.83 ± 8.58 ; AK60 kullanılan grupta 130.33 ± 11.69 ; 143.16 ± 11.30 ; AK60+PS kullanılan grupta 122.16 ± 5.44 ; 130.50 ± 12.30 olarak ölçülmüştür. Serum ALP düzeyi Kontrol ($p=0.871$), PS ($p=0.620$), AK 30 ($p=0.428$), AK30+PS ($p=0.827$), AK 60 ($p=0.541$) ve AK60+PS ($p=0.169$) grupları 14 ve 28 günlerde kendi içerisinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark belirlenmedi ($p>0.05$; Şekil 4.2).



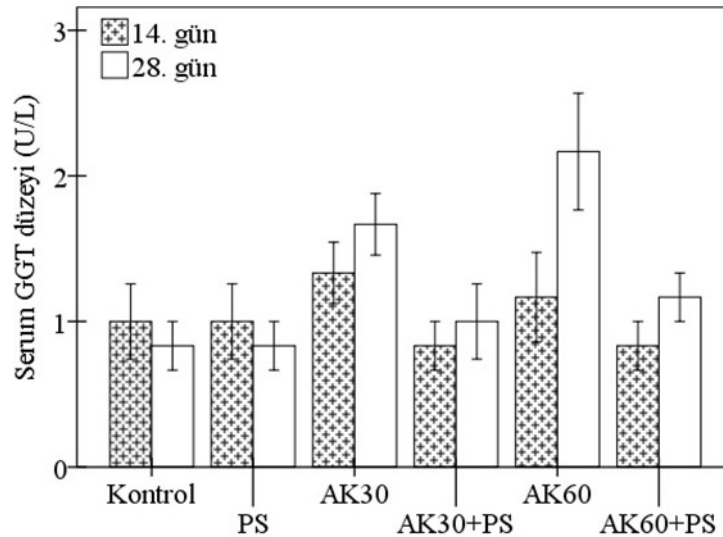
Şekil 4.2 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında ALP düzeyi

Serum ALT düzeyi 14. ve 28. günde sırasıyla kontrol grubunda 26.00 ± 0.816 ; 34.83 ± 3.71 ; PS grubunda 27.33 ± 0.91 ; 31.16 ± 1.194 ; AK30 kullanılan grupta 44.00 ± 2.22 ; 56.00 ± 3.58 ; AK30+PS kullanılan grupta 34.50 ± 4.55 ; 44.83 ± 4.14 ; AK60 kullanılan grupta 48.83 ± 6.67 ; 59.66 ± 5.02 ; AK60+PS kullanılan grupta 42.50 ± 4.53 ; 39.16 ± 2.57 olarak ölçülmüştür. Serum ALT düzeyi Kontrol ($p=0.304$), PS ($p=0.370$), AK 30 ($p=0.090$), AK30+PS ($p=0.069$), AK 60 ($p=0.451$) ve AK60+PS ($p=0.005$) grupları 14 ve 28 günlerde kendi içerisinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark belirlenmedi ($p>0.05$; Şekil 4.3).



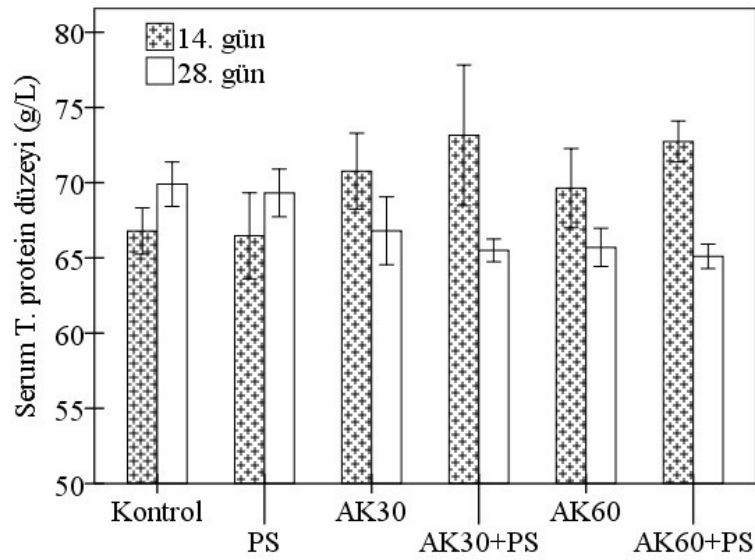
Şekil 4.3 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında ALT düzeyi

Serum GGT düzeyi 14. ve 28. günde sırasıyla kontrol grubunda 1.00 ± 0.63 ; 0.83 ± 0.17 ; PS grubunda 1.00 ± 0.63 ; 0.83 ± 0.17 ; AK30 kullanılan grupta 1.33 ± 0.52 ; 1.67 ± 0.21 ; AK30+PS kullanılan grupta 0.83 ± 0.41 ; 1.00 ± 0.26 ; AK60 kullanılan grupta 1.16 ± 0.75 ; 2.16 ± 0.40 ; AK60+PS kullanılan grupta 0.83 ± 0.41 ; 1.166 ± 0.17^{bc} olarak ölçülmüştür. Serum GGT düzeyi Kontrol ($p=0.871$), PS ($p=0.620$), AK 30 ($p=0.092$), AK30+PS ($p=0.073$), AK 60 ($p=0.363$) ve AK60+PS ($p=0.064$) grupları 14 ve 28 günlerde kendi içerisinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark belirlenmedi ($p>0.05$; Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında GGT düzeyi

Serum toplam protein düzeyi 14. ve 28. günde sırasıyla kontrol grubunda 66.78 ± 1.54 ; 69.90 ± 1.47 ; PS grubunda 66.46 ± 2.85 ; 69.31 ± 1.57 ; AK30 kullanılan grupta 70.76 ± 2.52 ; 66.80 ± 2.26 ; AK30+PS kullanılan grupta 73.15 ± 4.67 ; 65.50 ± 0.756 ; AK60 kullanılan grupta 69.63 ± 2.63 ; 65.70 ± 1.26 ; AK60+PS kullanılan grupta 72.74 ± 1.36 ; 65.15 ± 0.66 olarak ölçülmüştür. Serum toplam protein düzeyi Kontrol ($p=0.924$), PS ($p=0.793$), AK 30 ($p=0.663$), AK30+PS ($p=0.597$), AK 60 ($p=0.352$) ve AK60+PS ($p=0.710$) grupları 14 ve 28 günlerde kendi içerisinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark belirlenmedi ($p>0.05$; Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Gruplarda 14. ve 28. günlerde elde edilen kan serumlarında toplam protein düzeyi

On dördüncü ve 28. günde serum TAS düzeyleri sırasıyla kontrol grubunda 6.39 ± 0.14 ab ve 5.84 ± 0.21 b; PS grubunda 7.05 ± 0.27 a ve 7.10 ± 0.26 a; AK30 grubunda 5.69 ± 0.19 bc ve 5.13 ± 0.28 c; AK30+PS grubunda 6.64 ± 0.24 a ve 6.24 ± 0.21 b; AK60 grubunda 5.52 ± 0.19 c ve 5.10 ± 0.21 c; AK60+PS grubunda 6.35 ± 0.31 ab ve 6.04 ± 0.13 b görülmüştür.

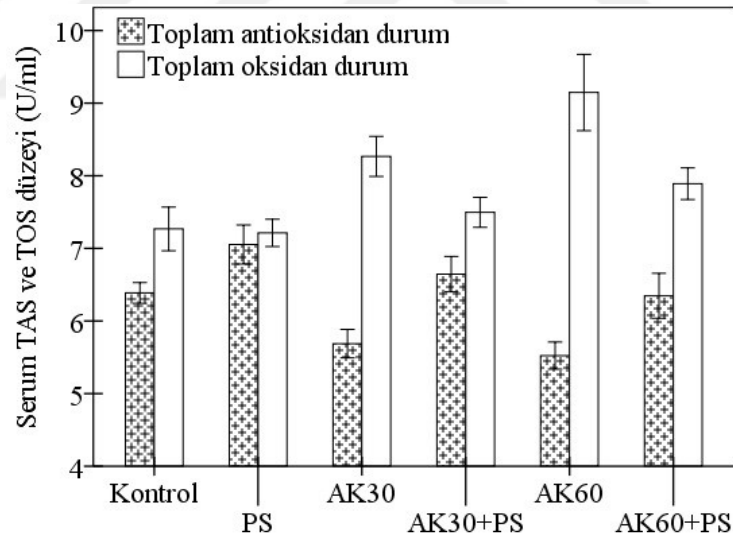
On dördüncü ve 28. günde serum TOS düzeyleri sırasıyla kontrol grubunda 7.27 ± 0.30 c ve 7.48 ± 0.34 c; PS grubunda 7.21 ± 0.19 c ve 7.13 ± 0.10 c; AK30 grubunda 8.27 ± 0.27 ab ve 8.75 ± 0.22 ab; AK30+PS grubunda 7.49 ± 0.21 bc ve 8.12 ± 0.23 bc; AK60 grubunda 9.15 ± 0.52 a ve 9.73 ± 0.54 a; AK60+PS grubunda 7.89 ± 0.28 bc ve 9.00 ± 0.37 ab görülmüştür.

On dördüncü ve 28. gün serum TAS ve TOS Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Buna göre TAS düzeyinin AK60 grubunda 14 günde AK30 ve AK 60 gruplarında ise kontrol grubuna göre azaldığı görüldü ($p<0.01$). Tersine TOS düzeyinin aynı gruplarda arttığı belirlendi ($p<0.0001$).

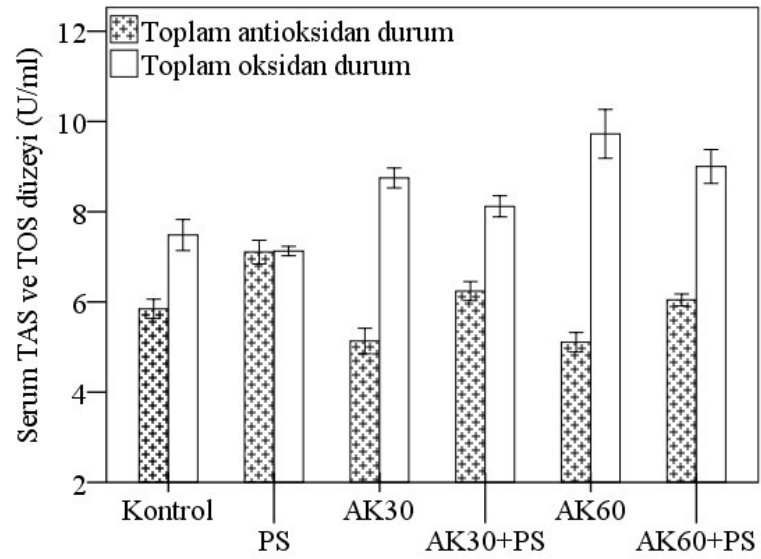
Tablo 4.3 Gruplarda 14. ve 28. günlerde serum TAS ve TOS düzeyleri

Gruplar	14.gün TAS	14.gün TOS	28.gün TAS	28.gün TOS
Kontrol	6.386±0.142ab	7.268±0.299c	5.845±0.2148b	7.483±0.3450c
PS	7.053±0.268a	7.213±0.187c	7.103±0.263a	7.126±0.103c
AK30	5.688±0.195bc	8.266±0.275ab	5.1317±0.281c	8.7483±0.219ab
AK30+PS	6.645±0.244a	7.496±0.206bc	6.240±0.2101b	8.118±0.233bc
AK60	5.523±0.186c	9.146±0.525a	5.106±0.2154c	9.725±0.541a
AK60+PS	6.346±0.309ab	7.890±0.217bc	6.0430±0.1327b	9.00±0.375ab
	0.000*	0.001**	0.00**	0.000***

AK30; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 30 mg/kg, AK60; Amoksisilin + Klavulanik Asit: 30 mg/kg, PS; Papaver somniferum liyofilize ekstrakt, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, Gama Glutamil Transferaz, ALT: alanin aminotransferaz, T pro: Toplam protein a,b,c: Aynı sütunda farklı harfler arasında istatistiksel fark belirlenmiştir. * $p<0.001$, ** $p<0.01$, *** $p<0.005$.



Şekil 4.6 Gruplarda 14. gün TAS ve TOS düzeyi (U/ml)



Şekil 4.7 Gruplarda 28. gün TAS ve TOS düzeyi (U/ml)

5. TARTIŞMA

Ksenobiyotik metabolizması, organizmanın normal biyokimyasına yabancı olan bileşiklerin, vücuttan atılabilmesi için kimyasal olarak modifiye edilmesi sürecini ifade eder. Bu süreç, ilaçlar, toksinler ve diğer çevresel kimyasalların metabolizmasını kapsar. Karaciğer, bu metabolik dönüşümlerin merkezinde yer alır ve özellikle sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda kritik bir rol oynar (Jakoby ve Ziegler, 1990). Ancak, bu süreçler sırasında oluşan reaktif metabolitler, karaciğer hücrelerinde oksidatif strese neden olabilir ve bu durum karaciğer hasarını tetikleyebilir (El-Maddawy ve El-Ashmawy, 2013; Lauer vd., 2009).

Antibiyotiklerin yan etkileri son derece basit olabileceği gibi yaşamı tehdit edebilecek sonuçlarda doğurabilir (Öncü, 2013). Bulantı ve kusma, ishal, karın ağrısı, kramp, iştahsızlık, deride döküntüler, anafilaksi, fotosensitivite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, anemi, lökopeni, antibiyotik kullanıldığında karşılaşılabilecek yan etkiler arasındadır (Granowitz ve Brown., 2008).

Amoksisilin karaciğer için güvenli antibiyotiklerden birisidir (Karaca ve Çankal, 2008). Amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonunda ise hepatotoksisite ortaya çıkabilmektedir (Granowitz ve Brown., 2008). Amoksisilin klavulanik asitten oluşan hepatotoksisite genelde kolestatik hepatit olarak görülür, karışık kolestatik ve hepatosellüler patternler de görülebilir (Salvo vd., 2009). Hatta ilaç kaynaklı karaciğer hasarının en sık görülen nedenlerinden biridir (Andrade vd., 2005; Granowitz ve Brown., 2008).

Ağırlıklı olarak yükselmiş aminotransferazlar (AST ve ALT), çeşitli potansiyel hasarlardan kaynaklanan hepatosit hasarını gösterir ve bu enzimlerin yükselme derecesi, nedeni belirlemede yardımcı olabilir. Örneğin akut viral hepatit veya toksin maruziyetinde önemli ölçüde artmış AST ve ALT düzeyleri görülebilirken, tipik olarak 2:1 AST/ALT oranına sahip orta derecede yüksek düzeyler sıklıkla alkolik karaciğer hastalığı olan bireylerde görülür. Tersine, karaciğer hasarı bağlamında önemli ölçüde artmış bir alkalen fosfataz düzeyi, intrahepatik (örn. primer sklerozan kolanjit) veya

ekstrahepatik (örn. koledokolitiazis) kökenli safra tıkanıklığı gibi kolestatik hastalığı gösterir.

Bu çalışmada AK kombinasyonun iki farklı dozu tercih edilmiştir. AK 30 mg/kg normal 60 mg/kg ise yüksek doz olarak belirlenmiştir. Buna karşın tedavisi süresi bu dozlarda 10 günü geçmemesi önerilmekte iken bu çalışmada 28 gün kullanılmış ilk örnekler ise 14. günde alınmıştır. Çalışmanın 14 gün Amoksisilin klavulanik asitin kombinasyonunun 30 ve 60 mg/kg/gün düzeyinde uygulanması serum AST ve ALT düzeyini buna karşın 60 mg/kg uygulanmasının ise serum ALP düzeyini arttırdığı görülmüştür. Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi kullanılan birinci basamak fonksiyon testleri arasında AST, ALT yanı sıra ALP, GGT enzimleri ile Total protein bulunmaktadır. Hepatositlerde, AST'nin %80'i mitokondri ve %20'si sitozolde bulunurken, ALT sadece sitozolde bulunmaktadır (Okar, 2011). Serum GGT ise karaciğer ve böbreklerde bulunmaktadır. Bu enzimlerin serum aktivitesindeki artışlar karaciğer hastalıklarındaki hücre yıkımıyla ilişkilendirilmektedir. GGT enzim aktivitesinin artışı, uzun süreli kronik karaciğer hasarı (Kerr, 2002), hepatobiliar obstrüksiyon ve hepatoselüler nekroz olgularında gözlenmektedir (Ozer vd., 2008). Nükleotidler, proteinler ve alkaloidler dahil olmak üzere çeşitli moleküllerden fosfat gruplarının koparılmasında görev alan ALP enzimi kemik, karaciğer ve barsak duvarında bulunmaktadır (Kerr, 2002). Hepatobiliar obstrüksiyon, biliar sekresyonun azalması, kemik hastalıkları ve neoplazi olgularında enzimin serum konsantrasyonları artmaktadır (Ozer vd., 2008; Ruhl ve Everhart, 2009). Bu bağlamda bu çalışmada 14 günde, AK kombinasyonun oral kullanımının karaciğerde hasarını geliştiği veya gelişmeye başladığını göstermektedir.

Bu çalışmada Serum AST düzeyi 28. günde de tüm AK gruplarında artış göstermiştir. Serum ALP düzeyi, özellikle AK30, AK60 ve AK60 + PS gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bununla birlikte, Serum GGT ve ALT düzeylerinin AK60 ve AK30 gruplarında belirgin artış gösterdiği saptanmıştır. Ancak kontrol, PS, AK kombinasyonu ve AK + PS gruplarının kendi içlerinde yapılan 14 ve 28. gün karşılaştırmalarında, enzim düzeylerinde bir miktar artış gözlemlense de bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Serum AST, ALT ve ALP düzeylerinin artışı, karaciğer hücre hasarını veya kolestatik süreçleri yansıtabilecek biyokimyasal değişikliklerdir. Yapılan çalışmalarda, özellikle

amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonunun karaciğerde oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Andrade vd., 2005; El-Maddawy ve El-Ashmawy, 2013). Bu kombinasyonun metabolizasyonunda oluşan reaktif metabolitler, karaciğer hücrelerinde antioksidan savunma mekanizmalarını zayıflatarak hücrel hasara katkıda bulunabilir (Lauer vd., 2009; Tang vd., 1999). Özellikle sitokrom P450 enzim sistemi üzerinden gelişen bu süreçte, glutatyon gibi antioksidanların tükenmesi oksidatif stresin yoğunlaşmasına neden olabilir (El-Hosseiny vd., 2016).

Bu çalışmada AK uygulanan tüm gruplarda gerek 14 gerekse 28 günde TOS'u yükseldiği bu bağlamda lipid peroksidasyonu arttığı görülmüştür ($p<0.05$). İlaça bağlı hasar gelişiminde ilk basamak son metabolizasyon süreci olan p450 aracılı reaktif metabolit oluşumudur. Reaktif metabolitler başta indirgenmiş glutatyon (GSH) olmak üzere diğer yollar ile de detoksifiye edilip hücre dışına çıkarılır. Ancak bu olay antioksidan depolarının tükenmesi ve oksidatif stres gelişimine karşı koruyucu olan hücrel savunmanın zayıflamasıyla sonuçlandığı görülmüştür (Lauer vd 2009; Tang vd., 1999). Gelişen oksidatif stres, hücre içi kalsiyum iyon miktarını ve mitokondriyel geçirgenliği değiştirerek hasarın şekillenmesine neden olduğu ifade edilmektedir (El-Maddawy ve El-Ashmawy 2013). Benzer şekilde AK'nin neden olduğu karaciğer hasarının patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı öne sürülmüştür (El-Hosseiny vd., 2016). Bu bağlamda AK gruplarında karaciğerde enzim düzeylerindeki artışın karaciğerde artan TOS düzeyiyle ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada AK kombinasyonu ile beraber PS uygulamasının yalnız AK uygulamasına göre TAS düzeyini artırdığı görülmüştür. Bitkilerin doğal bileşenlerinden birisi de fenolik maddelerdir. Fenolik maddeler antioksidan etkisini serbest radikalleri ortadan kaldırıp ve lipid peroksidasyon yapabilen metal iyonlarla selasyon yaparak gösterir (Lima vd., 2006; Moure vd., 2001). Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar bitkisel kaynaklı beslenmenin birçok hastalığa karşı koruyucu olduğu, ve bunu sağlayanda bitkilerdeki fenolik bileşenlerdir (Balasundram vd., 2006; Hollman vd., 2001). Özellikle karaciğer hastalıklarının tedavisinde, organın korunmasında ya da daha çok tedavinin desteklenmesinde organ fonksiyonunu geliştirmek için kullanılan bazı tıbbi bitkiler, hücrelerin yenilenmesine ve fonksiyonlarının gelişmesine yardımcı olmaktadır (Çetin vd., 2008). Bu bitki ekstraktlarının içeriğindeki özellikle fenolik maddelerin karaciğer üzerinde de koruyucu etkileri vardır (Çetin vd., 2008). Kuersetin (Qi vd., 2022;

Xu vd., 2019) ve kaempferol (Calderon-Montano vd., 2011) bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan fenolik maddelerden sadece ikisidir. Bülbül, 2019 yapmış olduğu araştırmada *Papaver somniferum* L. su ekstraktı içerisinde bulunan kuersetin (%12.42) ve kaempferol (%7.48) bu ekstraksiyondan elde edilen baskın fenolik bileşikler olduğunu değerlendirmektedir. Bu bağlamda araştırmacılar *Papaver somniferum* L. yaprağı ekstraktının yüksek dozlarda uygulanabilirliğinin karaciğer üzerine herhangi bir zararının olmadığını, tersine koruyucu etkisinin olduğunu değerlendirmişlerdir. Bu bağlamda Antibiyotik gruplarına ilave edilen PS içeriğindeki fenalık maddelerin TAS düzeyini artırarak oksidatif stresi azalttığı değerlendirilmiştir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda kullanılan ilaçların vücuttaki yan etkileri göz ardı edilemez. İnsan ve hayvan sağlığında en çok kullanılan antibiyotiklerden biri olan Amoksisilin + Klavulanik Asit'in karaciğer toksisitesine neden olabilmektedir. Buna karşın bu ilacın kullanıma bağlı artan karaciğer enzim düzeyleri Papaver somniferum L. ekstraktı tarafından azaltılmasından dolayı daha kapsamlı hepatotoksitite çalışmalarında kullanılabileceği değerlendirilmektedir.

6.1.1. Sonuçlar Doğrultusunda Hipotezlerin Sınanması

İki fark dozda uygulanan (30 ve 60 mg/kg) AK kombinasyonunun 14. günde bazı karaciğer enzimlerinde referans değere ve kontrol grubuna göre farklılık göstermesi nedeni ile araştırmada H1-0. Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik (7 birim amoksisilin + 1 birim klavulanik asit) kombinasyonunun akut ve subakut uygulaması doza ve süreye bağlı olarak karaciğer enzim düzeyleri üzerinde herhangi bir etki oluşturmamaktadır. Hipotezi red edilmiş H1-1 hipotezi kabul edilmiştir. Papaver somniferum ve AK uygulanan gruplarda, AK uygulanan gruplara göre karaciğer enzimlerinde fark görülmüştür. Bu bağlamda 2-0 "Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik (7 birim amoksisilin + 1 birim klavulanik asit) kombinasyonu ile oluşan hasara karşı Papaver somniferum ekstraktının koruyucu rolü yoktur" hipotezi red edilip H2-1 hipotezi kabul edilmiştir.

6.2. Öneriler

Papaver somniferum L., birlikte kullanıldığı ilacın farmakokinetiğini etkilemediği sürece, ilaca bağlı hepatotoksisiteye karşı profilaktik olarak değerlendirilebileceği önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Aktuğlu Y (1989). Klinikte antibiyotik kullanımı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayını, Final Ofset Matbaacılık, İstanbul; 126, 201.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia RE. ... Garcia MB (2005). "Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period", *Gastroenterology*, 129 (2), pp. 512—521. DOI.org/10.1016/S1665-2681(19)30888-9
- Anonim (2021). Karaciğer fizyolojisi ve biyokimyası. Erişim adresi: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4496/mod_resource/content/0/13.hafta.pdf
- Arslan Y, Katar D, Kayaçetin F ve Subaşı I (2008). Afyon (Opium) alkaloidleri ve önemi. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 17 (1-2). Erişim Adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tarbitderg/issue/11504/137024>
- Azcan N, Kalender BO ve Kara M (2004). Investigation of Turkish poppyseedsandseedoils. *Chem Nat Compd*. 40: 282-288.
- Balasundram N, Sundram K ve Samman S (2006). Phenoliccompounds in plantsandagri-industrialby-products: Antioxidantactivity, occurrence, andpotentialuses. *Food Chemistry*, 99 (1): 191-203. DOI.org/10.1016/j.foodchem.2005.07.042
- Brunton LL, Lazo JS ve Parker KL (2009). Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli, Çev. Ed. Süzer Ö, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 1133,1151-1152.
- Buechter M ve Gerken G (2022). Liver Function-How to Screen and to Diagnose: Insights from Personal Experiences, Controlled Clinical Studies and Future Perspectives. *Journal of Personalized Medicine*, Oct 5;12(10):1657. DOI: 10.3390/jpm12101657
- Bulut, M (2006). *Erişkin fare karaciğeri üzerinde bakır asetatın histopatolojik etkisinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Kars. Erişim Adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=BfEYeM-G32y80Airb9G8WQ&no=5Kv40RBNp8EIMmmHIAIbUg>
- Calderon-Montano J M, Burgos-Morón E ve Pérez-Guerre (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 11(4), 298-344. DOI: 10.2174/138955711795305335.

- Campana L, Esser H, Huch M, Forbes S (2021). Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nature reviews Molecular cell biology*, 22(9), 608-624. DOI: 10.1038/s41580-021-00373-7.
- Cars O, Molstad S N ve Melander A (2001). "Variation in antibiotic use in the European Union", *The Lancet*, 357(9271), 1851–1853. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04972-2.
- Cotoi C G ve Quaglia A (2016). Normal liver anatomy and introduction to liver histology. Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: A Comprehensive Guide to Practice, 609-612. DOI: 10.1007/978-3-319-17169-2_53.
- Çetin A, Kaynar L, Koçyiğit İ ve Hacıoğlu SK (2008). The effect of grape seed extract on radiation-induced oxidative stress in the rat liver. *The Turkish Journal of Gastroenterology*; 19: 92-98. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110663/>
- Dökmeci İ (2000). Farmakoloji temel kavramlar. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Dökmeci İ (2007). Farmakoloji ilaçlar ve etkileri. İstanbul: Alfa Yayınları.
- El-Hosseiny LS, Alqurashy NN ve Sheweitan SA (2016). "Oxidative Stress Alleviation by Sage Essential Oil in Co-amoxiclav induced Hepatotoxicity in Rats" *International Journal of Biomedical Science*, 12(2), 71–8. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27493593/>
- El-Maddawy ZK ve El-Ashmawy IM (2013). Hepato-renal and hematological effects of diclofenac sodium in rats. *Global Journal of Pharmacology*, 7(2), 123-132. DOI: 10.5829/idosi.gjp.2013.7.2.72171.
- Erdurmuş A ve Öneş Y (1990). Haşhaş, TMO-Alkasan Yayınlan, 1-24, Ankara. Erişim Adresi: https://tucaum.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/280/2015/08/tucaum6_7.pdf
- Facchini PJ, Hagel M, Lyscombe K ve Loukanina N (2007). Opium poppy: Blueprint for an alkaloid factory. *Phyto Chem Rev*. 6:97-124. DOI:10.1007/s11101-006-9042-0.
- Furuya T, Ikuta A ve Syono K (1972). Alkaloids from callus tissue of *Papaver somniferum*. *Phytochemistry*, 11:3041-3044. DOI: 10.1016/0031-9422(72)80101-8.
- Ginès MD, Aleksander K, Juan GA, Elsa S ve Núria F (2021). Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021; 398:1359–1376. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
- Gordon-Walker T T, Bove K ve Veldtman G (2019). Fontan-associated liver disease: A review. *Journal of cardiology*, 74(3), 223-232. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.02.016.

- Goyri-O'Neill J, Pais D, Freire de Andrade F, Marques CN (2013). Improvement of the embalming perfusion method: the innovation and the results by light and scanning electron microscopy. *Acta Medica Portuguesa*, 2. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23815830/>
- Gracia-Sancho J, Caparrós E ve Fernández-Iglesias A (2021). Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 18(6), 411-431. DOI: 10.1038/s41575-020-00411-3.
- Granowitz EV ve Brown RB (2008). Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. *Crit Care Clin*; 24:421–442. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.12.011.
- Guyton AC ve Hall JE (2017). Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, Çağlayan Yeğen B, Alican İ, Solakoğlu Z, 13. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi, 837-842.
- Gültepe A (2013). *Papaver somniferum L. çiçeklerinin esansiyel yağ içeriği, antimikrobiyal ve antifungal özelliklerinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Erişim Adresi: <http://hdl.handle.net/11630/5916>
- Gümüşçü A, Arslan N ve Sarıhan EO (2008). Evaluation of selected poppy (*Papaver somniferum L.*) lines by their morphine and other alkaloid content. *Eur Food Res Technol*, 226: 1213-1220. DOI:10.1007/s00217-007-0739-0.
- Haouzi D, Lekéhal M ve Moreau A (2000). Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*, 32, 303-311. DOI: 10.1053/jhep.2000.9034.
- Hollman PCH (2001). Evidence for health benefits of plant phenols: local or systemic effects. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 81 (9): 842- 852. DOI: 10.1002/jsfa.900.
- Hosztafi S (1998). Chemical structures of alkaloids. *Chemistry/biochemistry of poppy*. Chapter: 3. Amsterdam, Netherlands. 93-158. DOI: 10.3390/molecules26113374.
- Iezzoni JC (2018). Diagnostic histochemistry in hepatic pathology. In *Seminars in diagnostic pathology* (Vol. 35, No. 6, pp. 381-389). WB Saunders. DOI: 10.1053/j.semdp.2018.10.003.
- Jakoby WB ve Ziegler DM (1990). The enzymes of detoxication. *The Journal of Biological Chemistry*, 265: 20715-20718. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2249981/>
- Jancova P, Anzenbacher P ve Anzenbacherova E (2010). Phase II drug-metabolizing enzymes. *Biomed Paper Medicine Faculty University Palacky Olomouc Czech Repub*, 154(2), 103-116. DOI: 10.5507/bp.2010.017.

- Kamm DR ve McCommis KS (2022). Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *The Journal of physiology*, 600(8), 1825-1837. DOI: 10.1113/JP281061.
- Kaplan JB, Kalra A ve Biggins SW (2017). "Liver Anatomy and Function." Radiation Therapy for Liver Tumors: Fundamentals and Clinical Practice: 3-11. Erişim Adresi: https://perswww.kuleuven.be/~u0015224/publications/PhDthesis_Esmaeel_Jafargholi_Rangraz.pdf
- Karaca İ ve Çankal DU (2008). Diş hekimliğinde antibiyotik ve antimikrobiyal kullanımı. Ed. Newman MG, van Winkelhoff AJ, 2. Baskı, İstanbul, Quintessence Yayıncılık Ltd. Şti.; 121.
- Kerr MG (2002). Veterinary Laboratory Medicine, Clinical Biochemistry and Haematology, Second Edition, Blackwell Science Ltd., Oxford, USA.
- Kierszenbaum A L (2006). Sayfa 459-469. Histoloji ve Hücre Biyolojisi; Patolojiye Giriş. Editör: Demir, R. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK ve Suh I (2004). Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: Prospective cohort study. *BMJ*. 2004; 328:983. DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63.
- Krishna M (2013). Microscopic anatomy of the liver. *Clinical liver disease*, 2, S4-S7. DOI: 10.1002/cld.147.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N ve Mitchell R (2010). Robins temel patoloji. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Kusmenoğlu S, Akay Z ve Sener B (2002). Fattyacidcomposition in theseedoils of *Papaver somniferum* from different provinces. *FABAD J of Pharm Sci*. 27, 13-18. Erişim Adresi: <https://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum27/Issue1/3.pdf>
- Küçük YN (1996). *Türkiye'nin çeşitli yörelerinde yetiştirilen haşhaş bitkilerinde alkaloidlerin ekstraksiyonu ve ekstraksiyonların susuz fen ortamlarda özelliklerinin incelenmesi*. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara. Erişim Adresi: <http://hdl.handle.net/20.500.12575/34876>
- Lauer B, Tuschl G, Kling M ve Mueller SO (2009). Species-specific toxicity of diclofenac and troglitazone in primary human and rat hepatocytes. *Chemico-biological interactions*, 179(1), 17-24. DOI: 10.1016/j.cbi.2008.10.031.
- Lefkowitz J H (2018). Anatomy and function. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 1-19. DOI: 10.1002/9781119237662.ch1.

- Lima C F, Fernandes-Ferreira M ve Pereira-Wilson C (2006). Phenolic compounds protect HepG2 cells from oxidative damage: relevance of glutathione levels. *Life Sciences*, 79 (21): 2056-2068. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.06.042.
- Lloyd D (1996). Sensitivity to antibiotics amongst cutaneous and mucosal isolates of canine pathogenic staphylococci in the UK, 1980 - 1996. *Vet Dermatol*; 7:171. DOI: 10.1111/j.1365-3164.1996.tb00242.x.
- Meech R ve Mackenzie PI (1997). Structure and function of uridine diphosphate glucuronosyltransferases. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 24, 907-915. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1997.tb02718.x.
- Menteş G, Ersöz B, Murray RK ve Mayes PA (1993). Harper'ın Biyokimyası. 22 Baskı, İstanbul.
- Moure A, Cruz JM, Franco D, Domín Guez JM (2001). Natural antioxidants from residual sources. *Food Chemistry*, 72 (2): 145-171. Erişim Adresi: <https://nurma.staff.uns.ac.id/wp-content/blogs.dir/570/files/2013/05/Jurnal-Antioksidan.pdf>
- Mulaikal TA ve Emond JC (2012). Physiology and Anatomy of the Liver. In: Wagener, G. (eds) *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine*. Springer, New York, NY. DOI: 10.1007/978-1-4614-5167-9_1.
- Okar MB (2011). *Ratlarda deneysel hepatik rezeksiyon modelinde Silybium marianum'un karaciğer rejenerasyon ve anjiogenezis üzerine etkileri*. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara. Erişim Adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=QgO25UfsWrqDcAG41jeLSA&no=DnA9r2KSu3KTHtwZk29cVQ>
- Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W ve Schomaker S (2008). The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity, *Toxicology*, 245: 194-205. DOI: 10.1016/j.tox.2007.11.021.
- Öncü S (2013). Antibiyotiklerin istenmeyen etkilerinin izlemi-yönetimi. *ANKEM Derg*; 27(Ek 2):82-84. Erişim Adresi: https://ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_27_Ek2_82_85.pdf
- Önmez H (2007). *Papaver somniferum bitkisinden elde edilen alkaloidlerin ekstraksiyonunda kullanılan çözücü ve metodların karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Kimya Anabilim Dalı. Erişim Adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tarbitderg/issue/11504/137024>

- Özel M ve Bayramiçli OU (2010). İlaçlar ve Kimyasal Ajanların Neden Olduğu Karaciğer Hastalıkları. *Maltepe Tıp Dergisi*. Erişim Adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/maltepetipderg/issue/52276/683992>
- Pellerin J, Bourdeau P, Sebbag H ve Person J (1998). Epidemiosurveillance of antimicrobial compound resistance of *S. intermedium* clinical isolates from canine pyoderma. *Comp. Immun. Microbiol Infect Dis*; 21(2); 115. DOI: 10.1016/s0147-9571(97)00026-x.
- Pozzi SP ve Ben-David Z (2002). Review: Use of amoxycillin + clavulanic acid combination in veterinary medicine and possible antibiotic resistance of human pathogens. *Israel J Vet Med*; 57(3):95. Erişim Adresi: https://www.researchgate.net/publication/263541863_Use_of_amoxicillin_clavulanic_acid_combination_in_Veterinary_Medicine_and_possible_antibiotic-resistance_in_human_pathogens_a_world-wide_overview
- Qi W, Xiong D ve Long M (2022). Quercetin: its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy. *Molecules*, 27(19), 6545. DOI: 10.3390/molecules27196545.
- Rahımı A, Arslan N, Rezaeieh KAP ve Gurbuz B (2015). Variation in Fatty Acid Composition of Four Turkish Registered Poppy (*Papaver somniferum L.*) Seeds in two Locations (Ankara and Boldavin) of Turkey. *European Online Journal of Natural and Social Sciences*. Vol. 4, No.1 pp. 183-190. Erişim Adresi: https://www.researchgate.net/publication/289326619_Variation_in_Fatty_Acid_Composition_of_Four_Turkish_Registered_Poppy_Papaver_somniferum_L_Seeds_in_two_Locations_Ankara_and_Boldavin_of_Turkey
- Rao GMM, Rao CV, Pushpangadan P ve Shirwaikar A (2006). "Hepatoprotective effects of rubiadin, a major constituent of *Rubia cordifolia* Linn", *Journal of ethnopharmacology*, 103(3), 484-490. DOI: 10.1016/j.jep.2005.08.073.
- Ruhl CE ve Everhart JE (2009). Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology*. 2009;136:477-485.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.052.
- Salvo F, De Sarro A, Caputi AP ve Polimeni G (2009). Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: A safety review. *Expert Opin Drug Saf*; 8(1):111-118. DOI: 10.1517/14740330802527984.
- Salvo F, Polimeni G, Moretti U ve Conforti A (2013). Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 10. Baskı, McGraw Hill Companies, Inc.; 384,448.
- Samancı TÇ (2015). *Kateşin ve gallik asitin sıçan karaciğer yağlanması etkişi*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın. Erişim Adresi:

<http://adudspace.adu.edu.tr:8080/jspui/bitstream/11607/2835/1/Tu%C4%9Fba%20%C3%87EL%C4%B0K%20SAMANCI%20TEZ.pdf>

Sauders WB (1995). Cecil essential of medicine. Editör: Tuzcu, M. İstanbul: Talat Matbaası. Sayfa 320-322.

Solomon EP (1997). İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş. Birol Kitabevi, İstanbul.

Speakman A, Dawson S, Corkill J, Binns, Hart CA ve Gaskel RM (2000). Antibiotic susceptibility of canine *B. bronchiseptica* isolates. *Vet Microbiol*; 71(3-4); 193. DOI: 10.1016/s0378-1135(99)00171-6.

Stricker BH, Van den Broek JW ve Keuning J (1989). “Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (augmentin)”, *Digestive Diseases and Sciences*, 34, 1576–1580. DOI: 10.1007/BF01537113.

Tang WEI, Stearns RA, Bandiera SM, Zhang Y, Raab C. ... Baillie TA (1999). Studies on cytochrome P-450-mediated bioactivation of diclofenac in rats and in human hepatocytes: identification of glutathione conjugated metabolites. *Drug Metabolism and Disposition*, 27(3), 365-372. DOI: 10.1016/s0090-9556%2824%2914912-4.

Tarantino G, Di Minno MN ve Capone D (2009). Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable?. *World Journal of Gastroenterology*, 15(23), 2817-33. DOI: 10.3748/wjg.15.2817.

Teoh NC ve Farrell GC (2006). Liver Disease Caused by Drugs In. Feldman (Ed.), Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, (8. Th., 1807–1843). Saunders: Philadelphia. DOI: 10.1136/gut.2007.121533.

TMO (2005). Toprak Mahsulleri Ofisi 2004 Haşhaş Raporu: *papaver somniferum l.* çiçeklerinin esansiyel yağ içeriği, antimikrobiyal ve antifungal özelliklerinin belirlenmesi, alparıslan gültepe,2013. Erişim Adresi: www.tmo.gov.tr

TMO (2018). Toprak Mahsulleri Ofisi Genel Müdürlüğü 2017 Yılı Haşhaş Sektör Raporu. Erişim Adresi: www.tmo.gov.tr/Upload/Document/hashassektorraporu2017.pdf.

Tsochatzis EA, Bosch J ve Burroughs AK (2014). Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014; 383:1749–1761. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.

Turco L ve Garcia-Tsao G (2019). Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin. Liver Dis*. 2019; 23:573–587. DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.007.

- Ünal K, Palabıyık İM, Karacan E ve Onur F (2008). Spectrophotometric determination of amoxicillin in pharmaceutical formulations. *Turk J Pharm. Sci*; 5(1)1-16. Erişim Adresi: https://www.researchgate.net/publication/228622196_Spectrophotometric_determination_of_amoxicillin_in_pharmaceutical_formulations
- Xu D, Hu M J, Wang Y Q ve Cui Y L (2019). Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*, 24(6), 1123. DOI: 10.3390/molecules24061123.
- Yalınkılıç Ö ve Bülbül A (2019). *Çörek Otu (Nigella sativa L.) Esansiyel Yağının Ratlarda Bağırsak Kasılmaları Üzerine Etkisi*. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Erişim Adresi: <https://hdl.handle.net/11630/6801>
- Yaman İ ve Balıkcı E (2010). Protective effects of *Nigella sativa* against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(2), 183-190. DOI: 10.1016/j.etp.2009.03.006.
- Yamazaki H, Shibata A ve Suzuki M (1999). Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P-450 2C8 and P-450 3A4 in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 27, 1260-1266. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10534310/>.
- Yayla N (2014). *Ratlarda parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine nigella sativa l. etanol ekstresinin etkilerinin araştırılması*, Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Erişim Adresi: https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/54860/yokAcikBilim_10025763.pdf?sequence=-1&isAllowed=y

EKLER

Ek 1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : E-40051172-050-698780
Konu : Kurullar Ve Toplantılar

02.01.2024

Sayın Tuğçe KAYIŞ KOCASARI

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız 26/23 dosya nolu "Ratlarda Amoksisilin/Klavulanik Asit Kombinasyonu İle Oluşturulan Karaciğer Hasarına Karşı Papaver Somniferum L. Yaprağı Ekstraktının Koruyucu Etkilerinin Belirlenmesi" isimli araştırma projenize ilişkin sunduğunuz belgeler Kurulumuzun 30/11/2023 tarihli toplantısında değerlendirilmiştir. Kurulumuzun 30/11/2023 tarih ve 2023/06 - 26/23 nolu karar sayısı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna toplantıya katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Artay YAĞCI
Kurul Başkanı

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: YBZCW9-LMZF1C

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/msku-eby5>

null

Telefon No: null Faks No: null

e-Posta: null İnternet Adresi: null

Kep Adresi: muglaskuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Aziz BÜLBÜL

Prof. Dr.

Telefon No: null



Ek 2: KURUM İZİN ONAYI

30.12..2024

**T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

MSKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Fizyolojisi Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi 2144210002 numaralı Tuğçe KAYIŞ KOCASARI, “Ratlarda Amoksisilin / Klavulanik Asit Kombinasyonu ile Oluşturulan Karaciğer Hasarına Karşı Papaver Somniferum L. Yaprağı Ekstraktının Koruyucu Etkilerinin Belirlenmesi.” başlıklı Tez Projesinin Laboratuvar çalışmalarını Mayıs 2024 – Aralık 2024 tarihleri arasında MSKÜ Milas Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapmıştır.

Bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dt. Aziz BÜLBÜL
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Ek 3: ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tuğçe Kayış Kocasarı

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl) : Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2019
Mezunu

Lise : Tavas Anadolu Öğretmen Lisesi

Lisans : Ankara Üniversitesi

Yüksek Lisans : Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fizyoloji
Anabilim Dalı, Devam Ediyor

Çalıştığı Kurum / Kurumlar ve Yıl : 2019-2021 Bodrum Belediyesi Sokak
Hayvanları Rehabilitasyon Merkezi
2021-2021 Bodrum Yücelen Hayvan
Hastanesi
2021-2022 Vegas Veteriner Kliniği
2022 Petrium Veteriner Kliniği

Yayınları (SCI ve diğer) : -

Diğer Konular : -