



Tıkanma sarılığında beta glukanın karaciğer hasarına etkisi

Effects of beta-glucan on hepatic damage caused by obstructive jaundice

Hayri ERKOL,¹ Nurettin KAHRAMANSOY,¹ Özgür KORDON,¹
Oktay BÜYÜKAŞIK,¹ Erdiç SERİN,² Nilüfer ULAŞ³

AMAÇ

Beta glukun, güçlü makrofaj stimülatörü olup aynı zamanda antioksidatif etkinliğe de sahiptir. Bu çalışma ile tıkanma sarılığında ortaya çıkan karaciğerin oksidatif hasarına beta glukunun etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yedişer Wistar Albino sıçandan oluşan üç grup oluşturuldu: Sham grubunun dışında koledok ligasyonu yapılan kontrol grubu ve ligasyon sonrası gavaj ile beta glukun verilen tedavi grubu. Tüm sıçanlar 11. gün öldürüldü. Karaciğer fonksiyon testlerinden başka serumda süperoksit dismutaz (SDO), miyeloperoksidaz (MPO); karaciğer dokusunda malondialdehit (MDA), lipidperoksit (LPO), glutatyon (GSH) değerlerine bakıldı. Ayrıca karaciğerin histopatolojik incelemesi yapıldı.

BULGULAR

Serumda AST, ALT, GGT, LDH, total ve direkt bilirubin, MPO, LPO değerleri ve karaciğer dokusunda MDA değerleri tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi. Ayrıca serumda SOD ve karaciğer dokusunda GSH değerlerinin tedavi grubunda belirgin yüksek olduğu tespit edildi. Karaciğerin histopatolojik incelemesinde tedavi grubundaki doku hasarının kontrol grubundakinden belirgin daha az şiddette olduğu bulundu.

SONUÇ

Beta glukunun tıkanma sarılığı olan sıçanlarda karaciğer hasarını ve oksidatif stresi azalttığı, bunun yanında fagositer ve antioksidatif etkiyi artırdığı gösterilmiştir. Beta glukunun tıkanma sarılığında klinik kullanımı ile ilgili ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Beta glukun; karaciğer hasarı; tıkanma sarılığı.

BACKGROUND

Beta-glucans are known as macrophage stimulators and antioxidants. This study aimed to investigate the effects of beta-glucans on oxidative damage to the liver during obstructive jaundice.

METHODS

Sham, control and treatment groups (7 Wistar Albino rats in each) were designed. In the treatment group, beta-glucan was given through gavages for 10 days after bile duct ligation. All groups were sacrificed on the 11th day. Liver function tests, superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO), malondialdehyde (MDA), lipid peroxide (LPO), glutathione (GSH), and histopathological examination of the liver were investigated.

RESULTS

In the treatment group, the levels of alanine and aspartate aminotransferases (AST, ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), total and direct bilirubin, MPO in the serum, and the levels of MDA and LPO in the liver tissue were significantly lower when compared with the control group. Moreover, SOD and GSH levels were relevantly high in the treatment group. Histopathological examination of the liver revealed less damage in the treatment group.

CONCLUSION

These results show that beta-glucan induced the phagocytic and anti-oxidative effects and also reduced the liver damage and oxidative stress in obstructive jaundice. Advanced studies are required for the clinical use of beta-glucan in obstructive jaundice.

Key Words: Beta-glucan; liver damage; obstructive jaundice.

1. "World Society of Emergency Surgery" Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (1-3 Temmuz 2010, Bologna, İtalya).

Presented at the 1st World Society of Emergency Surgery Congress (July 1-3, 2010, Bologna, Italy).

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Genel Cerrahi Anabilim, ²Biyokimya Anabilim Dalı, ³Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bolu.

Departments of ¹General Surgery, ²Biochemistry, ³Histology and Embryology, Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Bolu, Turkey.

İletişim (Correspondence): Dr. Hayri Erkol. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 14280 Bolu, Turkey.

Tel: +90 - 374 - 253 46 56 e-posta (e-mail): hayrierkol@gmail.com

Tıkanma sarılığı (TS), geniş spektrumlu antibiyotiklere, cerrahi olan ve olmayan tekniklerdeki gelişmeye karşın, morbidite ve mortalite oranlarının yüksekliği nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda yara iyileşmesinde gecikme gibi minör komplikasyonların yanı sıra uzamış sarılıkta kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, periferik vazokonstriksiyon, gastrointestinal kanama, koagülopati, renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu, sepsis ve çoklu organ yetersizliği gibi majör komplikasyonlar da gelişebilmektedir.^[1] Bu komplikasyonların gelişiminde bakteriyel translokasyonun ve endotoksemi-nin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir.^[2]

Tıkanma sarılığında, safra tuzlarının sindirim kanalında normalde sağladıkları antiendotoksin etkinin ortadan kalkması nedeniyle, portal sisteme geçen endotoksin miktarında artma olmaktadır. Bu artan endotoksinler, TS nedeniyle, zaten işlevleri bozulan Kupffer hücreleri tarafından yeterli fagositoz yapılamaması nedeniyle, sistemik dolaşıma geçmektedirler. Ortaya çıkan endotoksemi enflamatuvar yanıtı tetiklemekte, böylece kontrol edilemeyen enflamatuvar yanıt ve artan serbest oksijen radikalleri (SOR), karaciğer fibrozisine, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ilerleyen dönemde ölüme neden olabilmektedir.^[3,4]

Glukanlar, bazı bitkilerin, bakterilerin ve fungusların hücre duvarının majör içeriği olan glikoz polimerleridir. Beta glukanlar güçlü immün stimülatörler olarak kabul edilmektedirler. Hem doğal immüneyi hem de adaptif immüneyi etkilemektedirler.^[5] Literatürde, beta glukanların antioksidan etkilerinin yanı sıra antitümör, antiviral, antibakteriyel, antifungal aktivitelerinin olduğunu, yara iyileşmesine yararlı etkileri olduğunu ve skar dokusunu azalttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır.^[6]

Çözülebilir beta glukan, oral olarak alındığında gastrointestinal sistemden emilerek sistemik dolaşıma katılmaktadır. Dolaşıma katılan beta glukan, monositler ve nötrofiller üzerindeki reseptörlere kompetitif olarak bağlanmaktadır. Ayrıca makrofaj sitotoksitesini ve fagositik kapasitesini arttırmaktadır.^[7]

Bu çalışma, deneysel TS modelinde beta glukan ile arttırılmış immün modülasyonun karaciğer üzeri-ne koruyucu etkisinin araştırılması amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyel Planlama

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alınan onay ile toplam 21 adet Wistar Albino cinsi 300-350 gr erişkin erkek sıçan üzerinde yapıldı. Deneklerin barınma ve beslenmesi ilgili mevzuatın öngördüğü koşullar içinde sağlandı. Denekler çalışma öncesi, iki hafta karantınada tutuldu.

Deneysel TS, koledoğun 4/0 ipekle ligasyonu ile gerçekleştirildi. Çalışma, her biri 7 sıçandan oluşan üç grup olarak planlandı. Bu gruplar sham grubu (Grup 1), kontrol grubu (Grup 2) ve tedavi grubu (Grup 3) idi. Ligasyon sonrası on günlük sürede gavaj ile kontrol grubuna SF; tedavi grubuna beta glukan verildi. Beta glukan olarak *Saccharomyces cerevisiae* mayasından elde edilen mikro partiküler formda beta glukanın (İmuneks 50 mg, Mustafa Nevzat, İstanbul), SF içinde eritilerek hazırlanmış solüsyonu 50 mg/kg/gün dozunda, günde tek doz olarak gavaj ile verildi.

Tüm sıçanlar 11. gün öldürüldü. Cerrahi işlemler, steril koşullarda ve derin anestezi altında yapıldı. Genel anestezi için 50 mg/kg ketamin HCl (Ketalar 50 mg/ml, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 10 mg/kg ksilazin HCl (Rompun 20 mg/ml, Bayer, İstanbul) intramusküler kullanıldı. Hayvanlar, laparotominin ardından vena kava inferior'dan ponksiyon ile öldürüldü. Alınan kan örnekleri ölçüm öncesi -80°C'de muhafaza edildi. Karaciğer sol lobu doku homojenatı hazırlanması amacıyla -80°C'de saklandı. Sağ lob ise histopatolojik inceleme için %10'luk formalin solüsyonuna konuldu.

Biyokimyasal Analiz

Kandan elde edilen serumda AST, ALT, GGT, LDH, ALP seviyeleri kinetik *endpoint test* yöntemiyle; total protein, albümin, total bilirubin, direk bilirubin seviyeleri kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

HPLC yönteminin, spektrofotometrik yöntemle göre daha az örnek hacmine ihtiyaç duyması, daha az elle yapılan işlem gerektirmesi ve analiz aşamalarının tam otomatize olması gibi avantajları bulunmakla birlikte; bu yöntemde hem cihazın hem de kolon gibi sarflarının maliyeti çok yüksek olduğundan, ayrıca kalfiye teknik personel gerektirmesi gibi dezavantajları da mevcut olduğundan; çalışmamızdaki gibi az sayıda örneğin çalışıldığı durumlarda spektrofotometrik ölçüm yöntemi kullanımının daha uygun olacağı düşünüldü; miyeloperoksidaz (MPO) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri de spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Doku Homojenatında Ölçüm

Çıkarıldıktan sonra -80°C'de muhafaza edilen karaciğer sol lobu, homojenat haline getirildikten sonra malondialdehit (MDA), lipid hidroksiperoksidaz (LPO) ve glutatyon (GSH) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Histopatolojik Değerlendirme

Karaciğer sağ lobundan hazırlanan kesitler, hematoksilen eozin ile boyandı. Histopatolojik hasar skorlamasında 'modifiye edilmiş histolojik aktivite indeksi' (HAİ) kullanıldı.^[8] Bu indekste Skor 0: Normal karaciğer histolojisi, Skor 1: Birkaç portal alanda az derecede lökosit infiltrasyonu, az sayıda lokal enflamasyon alanı, Skor 2: Çok sayıda portal alanda lökosit in-

Tablo 1. Karaciğer fonksiyon parametrelerinin ortalama değerleri (\pm standart sapma)

	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (IU/L)	ALP (IU/L)
Grup 1	175,00 \pm 37,98	63,42 \pm 6,98	4,00 \pm 0,00	235,71 \pm 12,02
Grup 2	4440,71 \pm 230,13	1431,85 \pm 56,33	26,14 \pm 1,29	338,57 \pm 24,20
Grup 3	355,57 \pm 29,40 *	105,42 \pm 11,51 *	20,00 \pm 0,37 **	238,42 \pm 60,69 §

AST: Aspartat transferaz, ALT: Alanin transferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz.
Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırma sonuçları: * p=0,002; ** p=0,007; § p=0,142.

Tablo 2. Karaciğer fonksiyon parametrelerinin ortalama değerleri (\pm standart sapma)

	LDH (IU/L)	T. Bil. (mg/dl)	D. Bil. (mg/dl)	T. Prt. (g/dl)	Albümin (g/dl)
Grup 1	1730,00 \pm 279,32	0,10 \pm 0,00	0,10 \pm 0,00	6,07 \pm 0,31	3,55 \pm 0,08
Grup 2	3927,42 \pm 222,93	10,35 \pm 0,43	9,23 \pm 0,40	4,92 \pm 0,03	2,9 \pm 0,05
Grup 3	716,85 \pm 155,68 *	8,81 \pm 0,34 **	7,86 \pm 0,37 §	5,20 \pm 0,097 †	2,80 \pm 0,07 ‡

LDH: Laktat dehidrogenaz; T. Bil: Total bilirubin; D. Bil: Direkt bilirubin; T. Prt: Total protein.
Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırma sonuçları: * p=0,002; ** p=0,018; § p=0,035; † p=0,03; ‡ p=0,292.

filtrasyonu, lokal enflamasyon alanları, lokal nekroz alanları, Skor 3: Çok sayıda portal alanda lökosit infiltrasyonu, yaygın enflamasyon alanları, yaygın nekroz alanları şeklinde tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler "SPSS for Windows 15.0" istatistik paket programına kayıt edildi ve istatistiksel karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama ve standart sapma (SD) olarak verildi.

BULGULAR

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Elde edilen sonuçlardan AST, ALT, GGT, ALP değerleri Tablo 1'de; LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi grubundaki ortalama AST, ALT ve GGT değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük iken (sırasıyla p=0,002, 0,002, 0,007); ALP değerinde ise anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,142). Tedavi grubundaki ortalama LDH, total bi-

luribin, direkt bilirubin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla p=0,002, 0,018, 0,035) ve total protein değeri anlamlı olarak yüksek (p=0,03) bulunurken, albümin değerinde anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,29).

Oksidant ve Antioksidant Değerleri

Serum MPO ve SOD değerleri Tablo 3'de, doku MDA, LPO ve GSH değerleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Tedavi grubundaki ortalama MDA, LPO, MPO düzeyleri, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla p=0,002, p=0,004, p=0,003) bulundu. Tedavi grubundaki ortalama SOD ve GSH değerleri kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla p=0,003 ve p=0,025) idi.

Histopatolojik İnceleme

Kontrol grubunda, karaciğer dokusunda portal alanlarda safra kanalı proliferasyonu, nekrotik alanlar, safra kanalları çevresindeki bağ dokusunda nötrofil infiltrasyonu, lokal enflamasyon alanları ve bazı portal alanlarda bağ dokusu artışı saptandı (Şekil 1). Denek-

Tablo 3. Serum SOD ve MPO ortalama değerleri (\pm standart sapma)

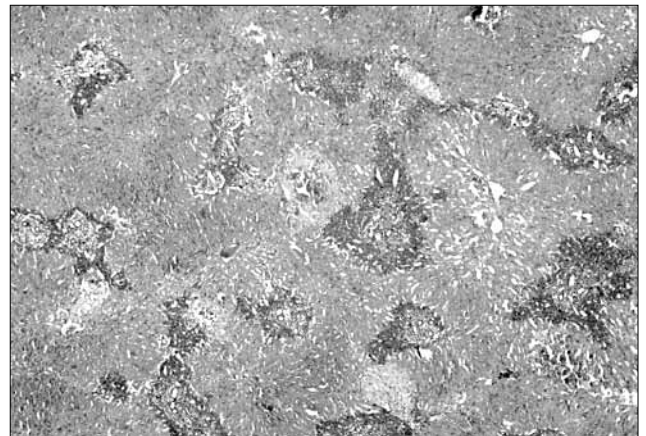
	SOD (U/ml)	MPO (ng/ml)
Grup 1	0,132 \pm 0,009	3,253 \pm 0,86
Grup 2	0,032 \pm 0,007	17,612 \pm 1,34
Grup 3	0,079 \pm 0,005*	12,682 \pm 0,37*

Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırma sonuçları: * p=0,003.

Tablo 4. Karaciğer dokusunda MDA, LPO ve GSH ortalama değerleri (\pm standart sapma)

	MDA (μ M)	LPO (nM)	GSH (μ M)
Grup 1	2,46 \pm 0,11	1,42 \pm 0,03	40,92 \pm 1,81
Grup 2	16,49 \pm 1,95	4,19 \pm 0,48	17,45 \pm 0,94
Grup 3	5,14 \pm 0,38 *	2,49 \pm 0,11 **	23,21 \pm 2,41 §

Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırma sonuçları: * p=0,002; ** p=0,004; § p=0,025.

**Şekil 1.** Grup 2'de karaciğerde enflamasyon, nekroz alanları ve portal alanlardaki safra kanal proliferasyonu yaygın olarak görülmektedir (H-E x 4).



Şekil 2. Grup 3’de portal alanlardaki safra kanal proliferasyonunun çok az sayıda olduğu ve lokal enflamasyonun ve nekroz alanlarının oldukça az olduğu izlenmekte (H-E x 4).

lerin bir kısmında bu bulguların daha şiddetli olduğu ve nekrotik alanların artmış olduğu, portal alanlar arasında artmış safra kanallarının oluşturduğu köprüleşmeler izlendi. Portal alan çevresindeki hepatositlerde mitotik aktivitede artış gözlemlendi.

Tedavi grubunda, portal alanlardaki safra kanalı proliferasyonunun var olmakla birlikte kontrol grubuna göre belirgin azalmış olduğu görüldü. Lokal enflamasyon alanları, portal alandaki inflamasyon ve nekroz alanları da oldukça az sayıda izlendi (Şekil 2). Yapılan HAI skorlamasının analizi, tedavi grubundaki histopatolojik hasarın kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olduğunu gösterdi ($p=0,001$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Birçok deneysel çalışma ile iskemik veya toksik karaciğer hasarında beta glukanın karaciğer enzimleri üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Toklu ve arkadaşlarının^[9] çalışmasında asetaminofen kaynaklı karaciğer toksisitesi modelinde, beta glukanın yükselen AST, ALT ve LDH değerlerini anlamlı olarak düşürdüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da beta glukana verilen grupta AST, ALT, GGT, LDH, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinde belirgin düşme tespit edildi.

Süperoksit dismutaz, oksidatif stres gibi durumlarla oluşan süperoksit radikalini, moleküler oksijen ve hidrojen peroksit çeviren, kritik öneme sahip metalloenzim yapısında bir hücresel antioksidandır. TS’de serum SOD düzeyinin azaldığı bilinmektedir.^[10,11] Bayrak ve arkadaşlarının^[12] bir çalışmasıyla beta glukanın, böbrek iskemisi reperfüzyonunda SOD düzeyini arttırdığı ve böbreği reperfüzyon hasarından koruduğu ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamız, beta glukana tedavisinin serum SOD düzeyini arttırdığını göstermiştir.

Tablo 5. Karaciğer dokusunun histopatolojik skorlama sonuçları

	Karaciğerin histopatolojik skoru
Grup 1	0.00±0.00
Grup 2	2.57±0.20
Grup 3	1.43±0.20 *

* $p=0,001$ (Grup2 ile Grup 3 karşılaştırması) Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Çeşitli araştırmalar, SOR’nin hasarlı dokularda nötrofil toplanmasında rol oynadığını ve aynı zamanda aktive olan nötrofillerin de SOR kaynağı olduğunu göstermektedir. Ayrıca nötrofil infiltrasyonu ile MPO aktivitesi arasında korelasyon mevcuttur ve MPO aktivitesinin yüksek olması nötrofil infiltrasyonunu ve doku hasarı fazlalığını göstermektedir.^[13-17] Bazı çalışmalarda TS’de karaciğerde ve uzak organlarda nötrofil infiltrasyonunun olduğu, dolayısıyla MPO aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.^[2,18] Şener ve arkadaşlarının^[19] çalışmasında bası ülseri oluşturulan sıçanlarda, beta glukanın, MPO düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir. Babayigit ve arkadaşlarının^[20] çalışmasında da, karın sepsis modelinde, beta glukanın serumda MPO düzeyini azalttığı ve akciğer hasarını düzelttiği gösterilmiştir. Çalışmamızda TS’nin MPO düzeyini arttırdığı ancak beta glukanın MPO düzeyini anlamlı olarak azalttığı tespit edildi. Bu bulgular ışığında, TS’de beta glukanın nötrofil infiltrasyonuna karşı koruyucu etkisi olduğu görülmektedir.

MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve artmış olması hücresel hasarın bir göstergesidir.^[21] TS’de MDA düzeyinin arttığı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur.^[18,22-26] LPO’da benzer şekilde hücresel hasara işaret eder. Beta glukanın sepsis, yanık gibi durumlarda ortaya çıkan karaciğer hasarını ve MDA seviyesini azalttığını bildiren yayınlar vardır.^[27,28] Beta glukanın ayrıca, başka dokulardaki hasarı ve MDA düzeylerini de azalttığı belirlenmiştir.^[12] Çalışmamızda, TS nedeniyle gelişen MDA ve LPO seviyelerindeki artışın, beta glukana tedavisi ile önlenmediği görülmektedir. Bu bulgular göz önüne alındığında, TS’de beta glukanın karaciğerde lipid peroksidasyonunu azalttığı ve böylece doku hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu ortaya konulmuştur.

Glutatyon, oksidatif stresin de dahil olduğu zararlı uyarılara karşı önemli bir hücre içi koruyucu bileşendir ve oksidatif hasara karşı organları korur. TS’de, GSH’nin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^[22-26] Şener ve arkadaşlarının^[29] çalışmasında, kronik nikotin uygulamasının etkilediği böbrek ve mesanede, doku GSH seviyelerinin düştüğü ve beta glukana verilmesinin doku GSH seviyelerini anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir. Toklu ve arkadaşlarının^[30] çalışmasında, beta glukanın asetaminofen kaynaklı karaciğer toksisitesinde GSH düzeyini arttırdığı ve karaci-

ğer hasarını azalttığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada, beta glukanın metotreksat kaynaklı karaciğer hasarı üzerine, benzer etkiler gösterdiği belirtilmiştir.^[31] Bizim çalışmamızda da, beta glukanın karaciğer dokusundaki GSH düzeyini arttırdığı ortaya konulmuştur. Bu sonuç beta glukanın antioksidant etkiyi arttırdığını göstermektedir.

Sonuç olarak, beta glukanın deneysel TS'de biyokimyasal ve histopatolojik olarak karaciğer hasarına karşı koruyucu etki gösterdiği çalışmamızla gösterilmiş olup bu amaçla kullanılması ve standart tedavi protokollerinde yer alabilmesi için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Bu çalışmada, Arş. Gör. Dr. Özgür KORDON'un uzmanlık tezi verilerinden yararlanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sheen-Chen SM, Chau P, Harris HW. Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. *J Surg Res* 1998;80:205-9.
2. Akca T, Canbaz H, Tataroglu C, Caglikulekci M, Tamer L, Colak T, et al. The effect of N-acetylcysteine on pulmonary lipid peroxidation and tissue damage. *J Surg Res* 2005;129:38-45.
3. Papakostas C, Bezirtzoglou E, Pitiakoudis M, Polychronidis A, Simopoulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. *Clin Exp Med* 2003;3:124-8.
4. White JS, Hoper M, Parks RW, Clements WD, Diamond T. Patterns of bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *J Surg Res* 2006;132:80-4.
5. Akramiene D, Kondrotas A, Didziapetriene J, Kevelaitis E. Effects of beta-glucans on the immune system. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:597-606.
6. Chen J, Seviour R. Medicinal importance of fungal beta-(1->3), (1->6)-glucans. *Mycol Res* 2007;111:635-52.
7. Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T, Gonzalez AJ, Goldman MP, Lockhart BE, et al. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:1079-86.
8. Desmet VJ. Milestones in liver disease. Scoring chronic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38(4):382-6.
9. Toklu HZ, Sehirli AO, Velioglu-Ogünç A, Cetinel S, Sener G. Acetaminophen-induced toxicity is prevented by beta-D-glucan treatment in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;543:133-40.
10. Cruz A, Tasset I, Ramirez LM, Arjona A, Segura J, Tünez I, et al. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:460-3.
11. Demirbilek S, Tas E, Gurlunluoglu K, Akin M, Aksoy RT, Emre MH, et al. Fluvastatin reduced liver injury in rat model of extrahepatic cholestasis. *Pediatr Surg Int* 2007;23:155-62.
12. Bayrak O, Turgut F, Karatas OF, Cimentepe E, Bayrak R, Catal F, et al. Oral beta-glucan protects kidney against ischemia/reperfusion injury in rats. *Am J Nephrol* 2008;28:190-6.
13. Winterbourn CC, Vissers MC, Kettle AJ. Myeloperoxidase. *Curr Opin Hematol* 2000;7:53-8.
14. Zimmerman BJ, Grisham MB, Granger DN. Role of oxidants in ischemia/reperfusion-induced granulocyte infiltration. *Am J Physiol* 1990;258:G185-90.
15. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 2000;7:444-58.
16. Sullivan GW, Sarembock IJ, Linden J. The role of inflammation in vascular diseases. *J Leukoc Biol* 2000;67:591-602.
17. Laight DW, Lad N, Woodward B, Waterfall JF. Assessment of myeloperoxidase activity in renal tissue after ischemia-reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1994;292:81-8.
18. Dirlilik M, Karahan A, Canbaz H, Caglikulekci M, Polat A, Tamer L et al. Effects of sulfasalazine on lipid peroxidation and histologic liver damage in a rat model of obstructive jaundice and obstructive jaundice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *Current Therap Res* 2009;70:299-315.
19. Sener G, Sert G, Ozer Sehirli A, Arbak S, Uslu B, Gedik N, et al. Pressure ulcer-induced oxidative organ injury is ameliorated by beta-glucan treatment in rats. *Int Immunopharmacol* 2006;6:724-32.
20. Babayigit H, Kucuk C, Sozuer E, Yazici C, Kose K, Akgun H. Protective effect of beta-glucan on lung injury after cecal ligation and puncture in rats. *Intensive Care Med* 2005;31:865-70.
21. Garcia JJ, Reiter RJ, Guerrero JM, Escames G, Yu BP, Oh CS, et al. Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation. *FEBS Lett* 1997;408:297-300.
22. Orellana M, Rodrigo R, Thielemann L, Guajardo V. Bile duct ligation and oxidative stress in the rat: effects in liver and kidney. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2000;126:105-11.
23. Alptekin N, Mehmetçik G, Uysal M, Aykaç-toker G. Evidence for oxidative stress in the hepatic mitochondria of bile duct ligated rats. *Pharmacol Res* 1997;36:243-7.
24. Padillo FJ, Cruz A, Navarrete C, Bujalance I, Briceño J, Gallardo JI, et al. Melatonin prevents oxidative stress and hepatocyte cell death induced by experimental cholestasis. *Free Radic Res* 2004;38:697-704.
25. Ara C, Kirimlioglu H, Karabulut AB, Coban S, Ay S, Harputluoglu M, et al. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in cholestasis. *J Surg Res* 2005;127:112-7.
26. Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu U, Toklu H, Ercan F, Gedik N, et al. Grape seed extract reduces oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:885-92.
27. Sener G, Toklu H, Ercan F, Erkanli G. Protective effect of beta-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1387-96.
28. Toklu HZ, Sener G, Jahovic N, Uslu B, Arbak S, Yeğen BC. beta-glucan protects against burn-induced oxidative organ damage in rats. *Int Immunopharmacol* 2006;6:156-69.
29. Şener G, Toklu HZ, Çetinel Ş. β-Glucan protects against chronic nicotine-induced oxidative damage in rat kidney and bladder. *Environ Toxicol Pharmacol* 2007;23:25-32.
30. Toklu HZ, Sehirli AO, Velioglu-Ogünç A, Cetinel S, Sener G. Acetaminophen-induced toxicity is prevented by beta-D-glucan treatment in mice. *Eur J Pharmacol* 2006;543:133-40.
31. Sener G, Ekşioğlu-Demiralp E, Cetiner M, Ercan F, Yeğen BC. Beta-glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. *Eur J Pharmacol* 2006;542:170-8.