



**TİMOLÜN RADYASYONA BAĞLI KARACİĞER HASARI ÜZERİNE
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gamze AKAY

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

2021

(Her hakkı saklıdır.)

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TİMOLÜN RADYASYONA BAĞLI KARACİĞER HASARI ÜZERİNE
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(The evaluation of the effectiveness of thymol on liver damage due to radiation)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gamze AKAY

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Erzurum
Haziran, 2021

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

**TİMOLÜN RADYASYONA BAĞLI KARACİĞER HASARI ÜZERİNE
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU danışmanlığında, Gamze AKAY tarafından hazırlanan bu çalışma, 14/07/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı Genel Biyoloji Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Dr. Öğr. Üyesi Yahya TEPE <i>Atatürk Üniversitesi</i>	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU <i>Atatürk Üniversitesi</i>	
Jüri Üyesi:	Dr. Öğr. Üyesi Tülay ÖZHAN BAKIR <i>Bingöl Üniversitesi</i>	

Enstitü Yönetim
Kurulunun .../.../.... tarih
ve sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN
Enstitü Müdürü

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

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak *Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU* danışmanlığında sunulan “*Timolün radyasyona bağlı karaciğer hasarı üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi*” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	1	30
Kuramsal Temeller	1	30
Materyal ve Yöntem	2	35
Bulgular	0	20
Tartışma	2	20
Tezin Geneli	2	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Gamze AKAY	<i>Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU</i>
25.6.2021	25.6.2021
İmza:	İmza:

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sürecinde katkı ve yardımlarını esirgemeyen Sayın hocam Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU hocama teşekkürlerimi borç bilirim. Tüm destekleri için annem Munise GÜLALP ve eşim Emrah AKAY'a teşekkür ederim.



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ TİMOLÜN RADYASYONA BAĞLI KARACİĞER HASARI ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gamze AKAY

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Amaç: Radyoterapi lokal veya invaziv kanserler için en yaygın tedavi seçeneklerinden birisidir. Radyasyon etkinliğini arttırma stratejileri ayrıca dokuların korunması için değerli bilgiler sağlayabilir. Monoterpenler, reaktif oksijen türlerine karşı güçlü temizleyicilerdir ve ayrıca çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılırlar.

Yöntem: Mevcut çalışma, timolün sıçan karaciğerinde radyasyona bağlı toksisiteye karşı radyo-koruyucu etkisini değerlendirmeyi amaçladı. Bu amaçla, erkek Sprague Dawley sıçanlar üç gruba ayrıldı: (1) muamele edilmemiş kontrol grubu; (2) gama ışını almış grup; (3) timol ile ön muamele görmüş ve ardından gama ışını almış grup. Deney prosedürüne göre, timol radyasyondan 4 gün önce sıçanlara intragastrik olarak verildi. Karaciğer hasarı, tüm vücuda tek bir 10 Gy radyasyon dozu (akut) verildikten sonra 6. günde değerlendirildi. Hepatik dokudaki oksidan ve antioksidan durum, toplam oksidan durum (TOD) ve toplam antioksidan kapasite (TAK) ölçülerek tespit edildi. Ayrıca timolün karaciğerde radyasyona bağlı değişikliklere karşı etkileri histolojik çalışmalarla değerlendirildi.

Bulgular: Mevcut çalışmanın bulgularına göre, radyasyona maruz kalma antioksidan kapasiteyi önemli ölçüde azalttı ancak karaciğerin oksidatif stresini arttırdı. Ayrıca radyasyon uygulaması, organın normal histolojik yapısını önemli ölçüde değiştirdi. Radyasyon uygulanan sıçanlara 4 gün süreyle timol ile ön-muamele yapıldığında, biyokimyasal parametrelerde düzelme olmadı ve karaciğer dokusunun makromoleküler yapısı restore edilemedi.

Sonuç: Ne yazık ki timol, radyasyon hasarına karşı karaciğer üzerinde herhangi bir olumlu etki sunamadı. Böylece mevcut çalışma ile, karaciğerde radyasyon uygulamasının yol açtığı zararlı etkiler üzerinde timolün herhangi bir koruyucu etkinliğe sahip olmadığı anlaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Radyasyon, Antioksidan aktivite/oksidatif stres, Karaciğer, Histoloji.

Haziran 2021, 97 sayfa

ABSTRACT

MASTER THESIS

THE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THYMOL ON LIVER DAMAGE DUE TO RADIATION

Gamze AKAY

Supervisor: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Purpose: Radiotherapy is one of the most common treatment options for local or invasive cancers. Strategies to enhance radiation effectiveness may also provide valuable insights for preserving tissues. The monoterpenes are potent scavengers against reactive oxygen species and also are used in the treatment of various diseases.

Method: The present work aimed to evaluate the radioprotective effect of thymol against radiation-induced toxicity in rat liver. With this aim, male Sprague Dawley rats were divided into three groups: (1) untreated control group; (2) gamma-irradiated group; (3) thymol-pretreated and following gamma-irradiated group. According to experimental procedure, thymol was given intragastrically to rats 4 days before radiation. The liver damage was assessed on day 6 after a single 10 Gy radiation dose (acute) was given to the whole body. The oxidant and antioxidant status in the hepatic tissue were estimated by measuring total oxidant status (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) levels. Also, the effects of thymol against radiation induced alterations in liver were evaluated histological studies.

Results: According to the findings of the current study, exposure to radiation significantly reduced antioxidant capacity but increased oxidative stress of the organ. Furthermore radiation administration significantly modified normal histologic building of liver. When the irradiated rats were pretreated with thymol for 4 days, there was no improvement in biochemical parameters and the macromolecular structure of the liver tissue could not be restored.

Conclusion: Unfortunately, thymol was not able to offer any positive effect on the liver against radiation damage. Thus, with the present study, it was understood that thymol did not have any protective effect on the harmful effects caused by radiation application in the liver.

Keywords: Radiation, Antioxidant activity/oxidative stress, Liver, Histology.

June 2021, 97 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
GİRİŞ.....	1
Karaciğer.....	1
Karaciğerin Embriyolojisi.....	3
Karaciğerin Gelişimi Sırasında Hücre Düzenlenmesi ve Olgunlaşması	4
Perinatal Metabolik Programlama	5
Karaciğerin Anatomisi	7
Ligamentöz Ekler.....	8
Perihepatik Organlar	10
Lenfatik Ağ ve Sinir Ağı	11
Hepatik Vaskülatör	12
Arter Damar Sistemi	12
Venöz Vaskülatür	13
İkili Ağaç	16
Sıçan Karaciğerinin Topografyası, Morfolojik ve Fizyolojik Parametreleri	16
Sıçan Karaciğerinin Yüzeyleri ve Kenarları	16
Sıçan Karaciğerinin Lobları ve Çentikleri	17
Sıçan Karaciğerinin Bağları.....	18
Safra Sistemi	19
Sıçan Karaciğerinin Damarları	19
Hepatik Arter Sistemi	19
Ekstrahepatik Venöz Sistem	22
Karaciğerin Fonksiyonları	24
Radyasyon.....	26
Radyoaktif Bozunma	27

Radyasyonun Karaciğer Üzerine Etkileri	29
Klasik Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı.....	30
Klasik Olmayan Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı	31
Timol.....	32
KURAMSAL TEMELLER	38
MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	43
Çalışma ve Araştırmanın Yapıldığı Yerler	43
Hayvan Deneyleri	43
Kullanılan Boya ve Çözeltilerin Hazırlanması	43
Asit alkol solüsyonu'nun hazırlanışı.....	43
Nötral tamponlanmış formalin (NTF).....	43
Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	44
Çalışmada Kullanılan Aletler/Cihazlar	44
Deney Gruplarının Oluşturulması.....	44
Uygulamalar.....	45
Biyokimyasal Çalışmalar	45
Karaciğer homojenatlarının hazırlanması	45
Total antioksidan kapasite	45
Total oksidan durum	46
Histopatolojik Çalışmalar	46
Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi (H-E)	46
Periyodik Asit Şif boyama yöntemi (PAS) boyama yöntemi	47
Oil Red O boyama yöntemi	48
İstatistiksel Analiz.....	48
ARAŞTIRMA BULGULARI	50
Periyodik Asit Şif Boyama Yöntemi İle Karaciğerin Histolojik Yapısı.....	60
Masson trikrom Boyama Yöntemi İle Karaciğerin Histolojik Yapısı	64
Oil Red O Boyama Yöntemi İle Karaciğerin Histolojik Yapısı	65
Radyasyonun Karaciğer Dokusunda Oksidatif Stres ve Antioksidan Kapasite üzerindeki Etkileri	67
Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TOD Seviyesi:	67
Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TAK Seviyesi:	68
TARTIŞMA.....	70
KAYNAKLAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ	98

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Histopatolojik bulgular ve karaciğer dokusundaki skorları.....	67
--	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin histolojik yapısı	3
Şekil 2. Karaciğerin ön ve arka yüzeyleri	8
Şekil 3. Karaciğerin ligamentöz ekleri	9
Şekil 4. Mide, porta hepatis ve karaciğerle bükülme ilişkisi	11
Şekil 5. Ortak hepatik arteriyel konfigürasyon	13
Şekil 6. Karaciğer damar sistemi.....	13
Şekil 7. Portal ven ve hepatik venöz vaskülatür girişi.	14
Şekil 8. Hepatik venöz damar sisteminin ultrason görünümü.....	15
Şekil 9. Karaciğer, diyafram (A) ve sıçan karaciğerinin iç organ (B) yüzeyinin intratorasik pozisyonu.....	18
Şekil 10. Laboratuvar faresinin karaciğer parankiminde hepatik arter (A) ve portal ven (B) bölünmesi	21
Şekil 11. Sıçan karaciğerinin hepatik arterinin kökeni ve dallarının yandan görünümü	22
Şekil 12. Sıçan karaciğerinde intrahepatik venöz dallar	23
Şekil 13. Atomun Yapısı	27
Şekil 14. Radyoaktif bozunma	27
Şekil 15. Radyoaktivite	28
Şekil 16: Radyoaktivite ve Yarı Ömür.....	29
Şekil 17. Timol ve karvakrol biyosentezinin temel adımlarının şeması	33
Şekil 18. Timol metabolitleri	33
Şekil 19. Kontrol hayvanlarda karaciğerin normal görünümü	50
Şekil 20. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğerde belirgin konjesyon 50	
Şekil 21. Radyasyon maruziyetine bağlı hepatik dokuda belirgin sinozoidal dilatasyonlar	51
Şekil 22. Radyasyon maruziyetine bağlı hepatositlerde homojen olmayan boyanmalar	51
Şekil 23. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğerde yaygın hidropik dejenerasyonlar	52
Şekil 24. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğerde yaygın vakuolizasyon	53
Şekil 25. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğer hücrelerinin çekirdeklerinde dejeneratif değişiklikler	53
Şekil 26. Radyasyon maruziyetinden sonra karaciğer kesitlerinde apoptotik hücreler.....	54
Şekil 27. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğer örneklerinde konjesyon gösteren damarlara yakın apoptotik hücreler	54

Şekil 28. Radyasyon maruziyetinden sonra hepatositlerin çekirdeklerindeki dejeneratif değişiklikler sonucunda oluşan nekrotik bölge	55
Şekil 29. Radyasyon maruziyeti sonucunda karaciğer örneklerinde konjesyon gösteren damarlara yakın alanlarda lökosit infiltrasyonu	55
Şekil 30. Akut radyasyon toksisitesi sonucunda karaciğerde yaygın hemoraji.	56
Şekil 31. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğer örneklerinde sentral vene yakın hemoraji	56
Şekil 32. Akut radyasyon toksisitesi sonucunda karaciğer örneklerinde konjesyon gösteren damarlara yakın hemoraj	57
Şekil 33. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğerde belirgin konjesyon.....	57
Şekil 34. Oral yolla timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer dokusunda hemoraji ve hidropik dejenerasyon	58
Şekil 35. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer dokularında sentral venin etrafında belirgin hidropik dejenerasyonlar	58
Şekil 36. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer kesitlerinde sinüzoidal dilatasyonlar	59
Şekil 37. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer hücrelerinde vakuolleşme	59
Şekil 38. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğerlerinde koyu ve açık boyanmış hepatositler	60
Şekil 39. Kontrol grubuna ait karaciğer	61
Şekil 40. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğerde azalan glikojen deposu ve sinüzoidal dilatasyonlar.	61
Şekil 41. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğer dokusunda belirgin vakuolizasyon ve piknoz	62
Şekil 42. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğer dokusunda kupffer hücre sayısında artış	62
Şekil 43. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer kesitlerinde artan glikojen içeriğine bağlı olarak koyu boyanmalar ve belirgin sinüzoidal dilatasyonlar	63
Şekil 44. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğerlerinde kupffer hücreleri.	63
Şekil 45. Kontrol hayvanların karaciğerlerinde sentral venin etrafında kollajen lifler	64
Şekil 46. Radyasyona maruz kalmış grupta sentral venin etrafında kollajen lifler	64
Şekil 47. Radyasyon maruziyetinden önce timol verilmiş grupta sentral venin etrafında kollajen lifler	65

Şekil 48. Kontrol hayvanların karaciğerleri	65
Şekil 49. Radyasyona maruz kalmış grubun karaciğerinde yağ vakuolleri	66
Şekil 50. Radyasyon maruziyetinden önce timol verilmiş grupta hepatosit sitoplazmasında diffüz şekilde yayılmış nötral lipidler.....	66
Şekil 51. Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TOD seviyeleri	68
Şekil 52. Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TAK seviyeleri	69



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	: Yüzde konsantrasyon
°C	: Santigrat derece
cc	: Santimetreküp (= mililitre)
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
g	: Gram
kg	: Kilogram
lt	: Litre
M	: Molarite
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
Mm	: Milimetre
nm	: Nanometre
p<	: Anlamlılık düzeyi veya kritik <i>p</i> -değeri
pH	: Suyun asit ve alkalitesini anlatan logaritmik ölçü birimi
rpm	: Revolutions per minute (Dakikadaki devir sayısı)
sn	: Saniye
vd	: Ve diğerleri
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
µmol	: Mikromol

Kısaltmalar

ATP	: Adenozin tri fosfat
ATADEM	: Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Fe-EDTA	: Ferrik iyonlardan oluşmuş kompleks
GSH	: Glutatyon
Gy/Gry	: Gray
H&E	: Hemotoksilen ile Eozin
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit

HCl	: Hidroklorik asit
MDA	: Metilendioksiamfetamin
NaH₂PO₄·2H₂O	: Sodyum fosfat monobazik dihidrat
Na₂HPO₄	: Disodyum hidrojen fosfat
NIH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü
NTF	: Nötral tamponlanmış formalin
PAS	: Peryodik Asit-Schiff Solüsyonu
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RT	: Radyoterapi
SD	: Standart değer
SI	: Uluslararası Birim Sistemi
TAK	: Total antioksidan kapasitesi
TBA	: Tiyoarbitürik asit
TBARS	: Tiyoarbitürik asit
TOD (TOS)	: Total oksidasyon durumu
UV	: Ultraviyole

GİRİŞ

Karaciğer

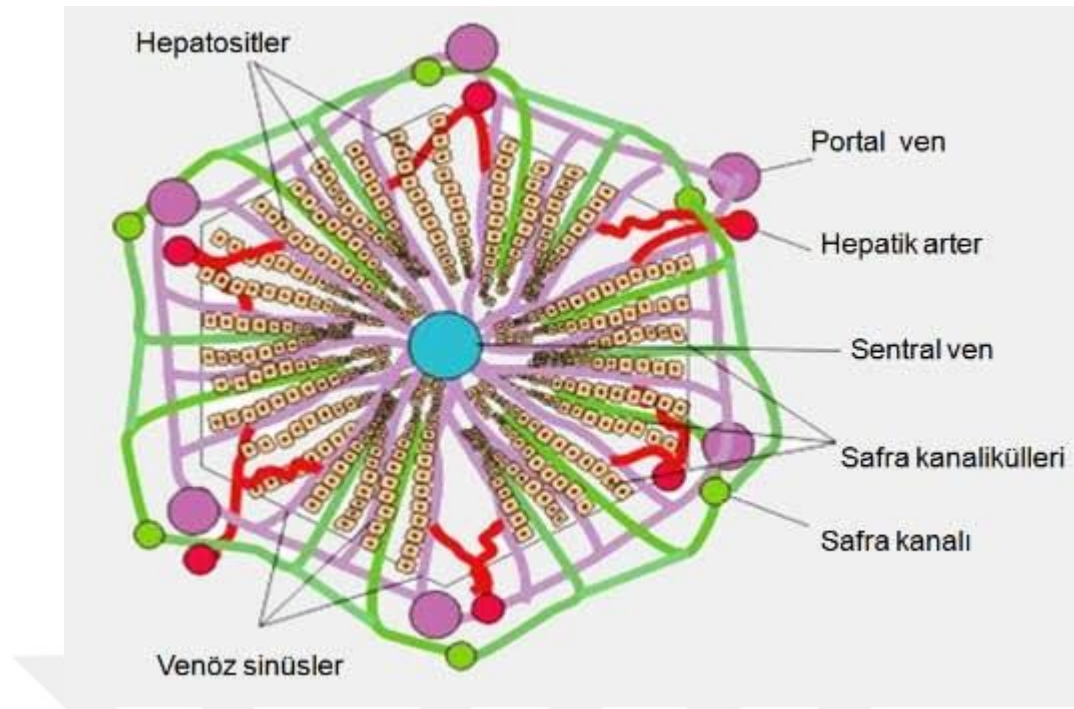
Karaciğer, omurgalı hayvanlar ve insanlarda önemli işlevsel özellikler gösteren en büyük sindirim bezidir (Ozougwu and Jevas 2017).

Karaciğer; hepatositler, biliyer epitel hücreleri (kolanjiyositler), yıldız hücreleri, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotelial hücreleri dahil olmak üzere farklı embriyolojik kökene sahip birkaç hücre tipinden oluşmaktadır (Ozaki 2019). Bu hücre tiplerinin her biri, birden fazla hepatik fonksiyonu birlikte düzenleyebilecek benzersiz fonksiyonlara sahiptirler. Hepatositler, karaciğerin birincil epitel hücre popülasyonudur. Söz konusu hücreler karaciğer hacminin çoğunu oluşturmakta ve karaciğere atfedilen işlevlerin çoğunu yerine getirmektedirler. Kolanjiyositler, karaciğerin en bol ikinci epitel popülasyonudur ve safra kanallarının lümenini kaplayan hücreler olarak epitele ait fonksiyonlar gösterirler (Zhao *et al.* 2019). Yıldız şeklinde hücreler, hareketsiz veya aktive edilmiş bir durumda var olabilen dinamik bir hücre popülasyonunu temsil etmektedir. Hareketsiz durumdaki yıldız hücreleri, A vitaminini lipid damlacıkları halinde depolamakta ancak bu hareketsiz durumdaki hücrelerin diğer işlevleri belirsizliğini korumaktadır. Karaciğere verilen hasar, yıldız hücrelerinin aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktivasyona bağlı olarak yıldız hücreleri çoğalmakta ve giderek A vitamini depolarını kaybetmektedirler. Yıldız hücreleri ayrıca hasar görmüş karaciğerde kollajenin birikmesinden ve organizasyonundan sorumlu tutulmaktadır (Atzori *et al.* 2009). Bu süreç, kritik bir patolojik durum olarak ortaya çıkan ve siroza kadar gidebilen karaciğer skarlaşmasının önemli bir nedeni olarak da düşünülmektedir. Kupffer hücreleri, karaciğerin yerleşik makrofaj popülasyonudur. Bu hücreler, portal dolaşım yoluyla getirilen birçok patojenik uyarıyı tanımakta ve aktif hale gelen bir dizi faktöre bağlı olarak karaciğer skarlarının iyileşmesinde pro- veya anti-inflamatuar roller kazanabilmektedir (Aparicio-Vergara *et al.* 2017). Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri ise benzersiz özelliklere sahip özel bir endotel popülasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu hücreler sinüzoidal lümende pencereleli plakaları oluşturmaktadır. Bu yapı, insanlarda 50-180 nm arasında fare ve sıçanlarda ise 50-280 nm arasında değişen gözenekler oluşturmaktadır. Bu organizasyon, bariyer işlevi gördüğünden plazma ve karaciğerin farklı hücre tipleri arasında protein ve partikül değişimi açısından kritik bir önem arz etmektedir (Trefts *et al.* 2017).

Ayrıca, karaciğerde monositler, dendritik hücreler (DC'ler), doğal öldürücü (NK) hücreler de mevcuttur. Böylece karaciğer doğuştan ve aynı zamanda aktif bağışıklık açısından kritik öneme sahip bir organ olarak gözükmemektedir (Heymann and Tacke, 2016).

Karaciğerin fonksiyonel birimi lobüldür. Karaciğer lobülleri, merkezi bir damarı olan altıgen şekle sahip hepatosit koleksiyonlarıdır. Hepatositler lobüllerin içinde kordonlar halinde düzenlenmiştir ve kordonlar arasında ince delikli bir endotelyum ile sinüzoid adı verilen vasküler boşluklar bulunmaktadır. Bu sinüzoidler, karaciğerin yerleşik makrofajı olan Kupffer hücrelerini ve hepatik lipositler olan yıldız hücrelerini içermektedir. Altıgenin köşelerinde bir safra kanalı dalı, bir portal ven dalı ve portal triad olarak adlandırılan bir hepatik arter dalı üçlüsü bulunmaktadır. Kan, portal ven dalından, hepatik arter dalına daha sonra lobül boyunca hepatik venin bir dalı olan merkezi vene akmaktadır (Vernon *et al.* 2020). Lobülün sinüzoidleri boyunca oluşan bu ve diğer gradyanlar, daha yüksek kan oksijen içeriğine sahip alanlarda artan oksidatif metabolizma fonksiyonlarının farklı lokalizasyonlarda gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır. İşlevlerin bu bölümlenmesi, "metabolik bölgeleme" olarak adlandırılmakta ve tipik olarak lobülü üç farklı "bölgeye" bölmektedir (Trefts *et al.* 2017). Portal asinus karaciğerin fonksiyonel bölgelerini tanımlamada yardımcı olmaktadır. Bölge 1 hepatositleri; portal yolları çevreleyip oksidatif enerji metabolizmasında rol oynamaktadır. Bölge 3 hepatositleri, merkezi damarları çevreleyip ilaçların biyotransformasyonu için birincil konumda işlevsel faaliyet göstermektedir. Bölge 2 hepatositleri ise, bölge 1 ve 3 arasında bulunmakta ve işlevselliklerinin daha kompleks olduğu düşünülmektedir (Vernon *et al.* 2020).

Karaciğerin her bölgesinde diferansiyel metabolik gen ekspresyonu ve işlevselliği olan hepatosit grupları bulunmaktadır. Bu metabolik bölgeler tipik olarak ayrı bölgeler olarak gösteriliyor olsa da hepatik bölgeleme aslında esnek bir spektrumda değerlendirilmektedir. Örneğin, ikinci bölgeden gelen hepatositler, hasar veya işlev kaybı karşısında birinci bölgedeki hepatositlerin işlevsel özelliklerini üstlenebilmektedir. Bu durum viral hepatit gibi karaciğere zarar veren çeşitli patolojik durumlara yanıt olarak ortaya çıkabilmektedir. Böylece, karaciğerin çeşitli hücre popülasyonlarının hepatik işlevselliğin korunması açısından özel anatomik organizasyonlar gösterdikleri bilinmektedir (Li and Hua 2017) (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğerin histolojik yapısı (Anonim 2021a).

Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer, fetüsün ve dolayısıyla perinatal dönemde gelişen yavruların hayatta kalabilmesi için gerekli olan metabolik, sentetik ve diğer fizyolojik fonksiyonları yerine getiren önemli bir organdır (Gruppuso and Sanders 2016).

Karaciğerin işlevi ve organizasyonu pek çok süreç için kritik önem taşıdığından, bu organın gelişimsel organizasyonunu anlamak son derece önemli görülmektedir. Karaciğerin embriyonal gelişimi zebra balıkları, fareler, sıçanlar ve insanlar dahil olmak üzere birçok canlıda tanımlanmaktadır. Bu gelişim basamaklarında gerçekleşen her bir sinyal yolağının süresi ve çeşidi türler arasında değişebilmektedir. Spesifik proteinler ve transkripsiyon faktörlerinin karaciğer gelişimindeki rolleri özellikle deneysel fare ve sıçanlarla yapılan çalışmalardan elde edilmektedir (Driskill and Pan 2021).

Endoderm, ektoderm ve mezoderm, embriyonik gastrulasyon sırasında oluşturulan üç ana hücre katmanını oluşturmaktadır. Endodermden göç eden hücreler, solunum ve sindirim yollarının yanı sıra karaciğer ve pankreas gibi ilişkili organların epitelini oluşturmaktadır. Karaciğerin birincil metabolik hücre popülasyonu, hepatositler ve safra kanalını kaplayan epitel hücreleri, kolanjiyositler, endodermin arka ön bağırsak bölgesinden oluşmaktadır. Endodermin spesifikasyonu ve segregasyonu sırasıyla gerçekleşen karmaşık hücre dışı büyüme faktörü sinyallerinin bir dizisini içine almaktadır. Arka ön bağırsak endoderminden hepatik tomurcuk büyümesinin başlatılması için sinyallerden bazıları, fibroblast büyüme

faktörü (FGF) ve mezodermal olarak türetilmiş kardiyak mezoderm ve septum transversumdan türetilen kemik morfojenik proteinlerini (BMP'ler) içermektedir (He *et al.* 2017). Diğer sinyaller arasında β büyüme faktörü β (TGF-), Wnt (fare protoonkogeni int1 ve drosophila larvasında kanat gelişiminde rol alan wg geninin isimlerinin birleşmesinden oluşur), ve NOTCH proteini (hücre yüzeyi reseptörü) bulunmaktadır. Bu sinyaller, endodermal olarak türetilmiş epitel içindeki FoxA (hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşmasını düzenleyen gen ekspresyon faktörleri) ve GATA (A/T ve A/G sekansına bağlanan protein) transkripsiyon faktörlerinin ifadesi ve aktivitesi ile desteklenmektedir (Adams and Jafar-Nejad 2019). Özellikle FoxA1 ve GATA4, nükleozom lokalizasyonunu değiştirmek için kompakt kromatin içindeki DNA bağlama motifleriyle etkileşime giren öncü faktörler olarak hareket etmektedir. Kromatin yapısındaki bu değişiklik, transkripsiyon faktörleri için bir transkripsiyonel yeterlilik ortamı yaratmaktadır. Bu değişikliklerin toplamı, transkripsiyonel erişimin bir "ayak izi" ile sonuçlanmakta, bu da farklılaşma ve olgunlaşma için kritik olan bir gen ekspresyon programının kurulmasına ve sürdürülmesine yol açmaktadır (Heslop and Duncan 2020).

Laboratuvar kemirgenlerindeki mevcut veriler, fetüste bu süreçleri yöneten sinyal ağlarının, yetişkinlerde karaciğer fonksiyonunu ve kütlesini sürdürebilenlerden farklı olduğunu göstermektedir. Fetal hepatositler, MAP kinazlar ve rapamisinin mekanik hedefini içeren proteinlerin mitojenik sinyal yollarından bağımsız olarak gelişebilmektedir (Barutcu *et al.* 2018). Ayrıca, fetal karaciğerin epigenetik mekanizmalar yoluyla karaciğer fonksiyonları üzerinde kalıcı etkilere sahip olabilen ve buna bağlı olarak yetişkin metabolik hastalığının gelişimsel kökenine katkıda bulunan çevresel etkilere de tabi olduğu düşünülmektedir. Üstelik, gebeliğin sonlarında sıçan fetal hepatositlerinin mitojenlerden bağımsız fenotipi, bu hücreleri karaciğer hasarının hücre bazlı tedavisi için uygun hale getirebilmektedir. Günümüze kadar fetal karaciğer gelişimini yöneten mekanizmalar üzerine yapılmış çalışmaların, yalnızca perinatal metabolik geçiş için değil, aynı zamanda yaşam boyu karaciğer bozukluklarının önlenmesi ve tedavisi için de önemli sonuçlar sağladığı bilinmektedir (Gruppuso and Sanders 2016).

Karaciğerin Gelişimi Sırasında Hücre Düzenlenmesi ve Olgunlaşması

Hepatik tomurcuğun hücreleri, hepatoblastlar olarak bilinen karaciğer parankimal hücrelerine (hepatositler ve kolanjiyositler) ve ayrıca daha da farklılaşan bipotansiyel progenitör hücrelere dönüşebilmektedir. Kemik iliğinin oluşumundan önce, gelişen karaciğer tomurcuğu, fetal hematopoezin merkezi olarak hizmet etmektedir. Onkostatin M (sitokin grubuna ait bir protein) gibi hematopoietik hücrelerden gelen sinyaller, hepatoblastlarda

hepatoblast proliferasyonunu ve E-kaderin aracılı hücre bağlantı oluşumunu da yönetebilmektedir (Kinoshita and Miyajima 2002). Hepatoblast farklılaşmasına katkıda bulunan birkaç başka faktör olsa da, portal ven mezenşiminden salgılanan TGF-gradyanı, kolanjiyosit ve hepatosit farklılaşmasının ayrılmaz bir parçasıdır. Bu, portal vene bağlı olan hepatoblast gelişimine katkıda bulunmaktadır. Mekanik olarak, portal ven proksimal hepatoblastlarında daha yüksek TGF- β sinyali, CCAAT/güçlendirici bağlayıcı protein (C/EBP) α 'nın ekspresyonunu azaltarak ve Hepatosit nükleer faktör (6Hnf6) ve Hnf1 β ekspresyonunu teşvik ederek kolanjiyosit kaderini yönlendirmektedir (Fabregat *et al.* 2016). Bu transkripsiyon faktörü profili, C/EBP α seviyelerini düşürerek hepatosite özgü genleri baskımlarken, HNF6 ve HNF1 β yoluyla kolanjiyosit spesifik gen transkripsiyonunu desteklemektedir. Portal venden daha uzakta bulunan hepatoblastlar, hepatositlere dönüşerek gelişen hepatik lobüller boyunca akorlar oluşturmaktadır (Jiang *et al.* 2005). Bu hücreler daha düşük seviyelerde TGF-almakta, bu da daha yüksek bir C/EBP α seviyesine yol açmaktadır. Buna karşılık, C/EBP α , TGF-reseptörü II'nin ekspresyonunu inhibe ederek, TGF-II sinyal inhibisyonu üzerinde pozitif bir geri bildirim döngüsü yaratmaktadır. C/EBP α aynı zamanda HNF1 α ve HNF4 α 'nın ekspresyonunu da düzenlemekte ve bu da bir dizi hepatosite ait genin pozitif geri bildiriminde ko-aktivatör olarak görev yapmaktadır (Shen *et al.* 2015). Hepatosit farklılaşmasının sonlandırılması onkostatin M, glukokortikoidler, hepatosit büyüme faktörü (HGF), Wnt ile ilişkili protein sinyalleme ile bağlantılıdır. Aslında, çeşitli enzimlerin (örneğin, glutamin sentetaz) zonal spesifik ekspresyonunu oluşturmak için HNF4a tarafından genlerin uyarılması ve bastırılmasının bir dengesi, p-katenin ile aktive edilmiş transkripsiyon faktörü LEF1 (Lenfoid olgunlaştırıcı birleştirici faktör 1) tarafından etkilenmektedir (Dong *et al.* 2020).

Perinatal Metabolik Programlama

Embriyonik gelişimin onuncu gününde sıçan karaciğeri gelişimine başlamaktadır. Hücreleri, on birinci günde olgunlaşmamış sıçan karaciğer hepatoblastlarının morfolojik görünümünü kazanmaktadır. Ön bağırsağın ilkel epitel hücreleri, daha küçük bir kavdal kısma (pars sistika) ve daha büyük bir sefalik kısma (pars hepatica) bölünmüş olan hepatik tomurcuğu oluşturmaktadır. Kavdal kısım safra kesesi ve kistik kanalı oluşturmakta, sefalik kısım ise karaciğer parankiminin diğer kısımlarını, intrahepatik kanalları ve her ikisi de sağ ve sol hepatik kanalları oluşturmaktadırlar (Lakshminarayanan and Davenport 2016). Kistik tomurcuk dışında, sıçan embriyosunun yapılarının çoğu insan embriyosunda mevcuttur. Embriyonik on üçüncü günde karaciğer büyük ölçüde genişlemektedir. Venöz kanalın (duktus venosus) post-hepatik kaudal vena kava (v. kava kaudalis) içine aktığı gözlenmektedir.

Koronal kesitte aynı anda birçok interlobar boşluk bulunmaktadır. Bu boşluklar karaciğeri dört ana loba bölmektedir: medyan, sağ, sol ve kaudat loblar (Cardoso-Moreira *et al.* 2019). Medyan lob sağ ve sol kısımlara ayrılmaktadır. Sağ lob, sağ kraniyal ve kaudat loblara bölünmektedir. Kaudat lob mide ve yemek borusu tarafında görülmektedir. Embriyonik on beşinci günde, venöz kanal, post-hepatik kaudal vena kava ve portal ven enine kesitte görünmekte ve karaciğer lobları koronal kesitte sınırlandırılmaktadır. Embriyonik gelişimin on yedinci gününde, karaciğer lobları büyümekte ve hepatositler, embriyonik dönemin on beşinci gününde olduğundan daha da olgun hale gelmektedir. Embriyonik gelişimin on dokuzuncu gününde, sıçan karaciğer dokusundaki hepatositlerin sayısında ve boyutunda belirgin bir artış görülmektedir (Gasparella *et al.* 2021). Kan boşlukları, kordonlar ve hepatositler arasında düzensiz olarak dağıtılmakta ve önceki aşamadakinden daha küçük gözlenmektedir. Embriyonik gelişimin yirmi birinci gününde karaciğer olgun yetişkin karaciğer fizyolojisine ulaşmaktadır. Hepatik lobül, kenarlarında portal triad ile birlikte merkezi venden (v. sentralis) oluşmaktadır. Kanın sinüzoidleri, karaciğer hücrelerinin kordonları arasında ince düzensiz yapılardır. Hepatik kordlar arasında bulunan kanın santral ven (v. sentralis) ile sinüzoidleri arasında devamlılık gözlenmektedir (Shiojiri and Sugiyama 2004). Bununla birlikte, bu anatomik loblar, karaciğerin kan akışına göre bölünen sekiz fonksiyonel alt bölümünün sınırlarıyla ilişkili değildir. Kaudat lob medialde ligamentum venosum, posteriorda inferior vena kava ve anteriorda porta hepatis ile sınırlanır. Ligamentum venosum, embriyonik duktus venosus kalıntısıdır. Kuadrat lob, porta hepatisin önünde ve karaciğerin yuvarlak bağının lateralidir ve safra kesesi ile yakından ilişkilidir. Sıçan karaciğerinde safra kesesi yoktur ve mevcut herhangi bir fetüs veya karaciğer kesitinde gözlenmemektedir. Birçok yazar, sıçanlarda kistik tomurcuk olmadığını da ifade etmektedir (Vernon *et al.* 2020).

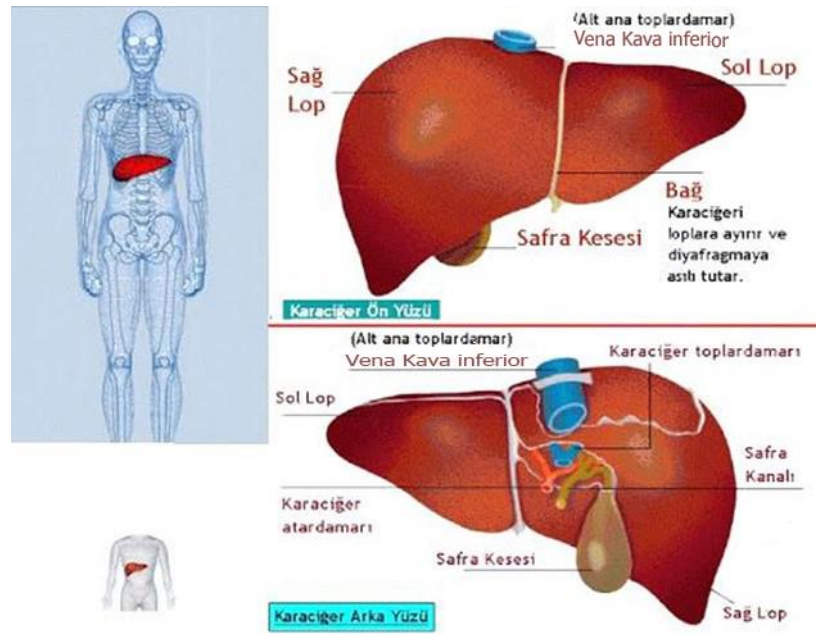
Anneden bağımsız plasentadan endojen ve eksojen besin tedarikine geçiş, kan glikozunda bir düşüşe yol açmakta ve buna, hepatik sinüzoidal glukagon/insülin oranında olan bir artış eşlik etmektedir. Bu hormonlar, çeşitli hepatik metabolik süreçler açısından karşıt etkilere sahiptir ve yetişkin organizmada glikoz homeostazının birincil fizyolojik düzenleyicileridir. Beslenme durumunda, insülin yüksek ve glukagon düşük olduğunda, karaciğer bir glikoz bölgesidir ve anabolik süreçler hızlanmaktadır (Rozance *et al.* 2020). İnsülin, diğer metabolik etkilerin yanı sıra hepatositlerde glikojen ve lipid sentezini teşvik ederken glukoneogenezi inhibe etmektedir. Bir organizma plasental beslenmeden uzaklaştıkça, glukagon seviyeleri yükselmekte ve insülin seviyeleri düşmektedir. Glukagon, glikojenozu, glukoneogenezi, yağ oksidasyonunu ve diğer makro besinlerin hepatositler tarafından metabolizmasını teşvik etmektedir. Artmış glukagon/insülin oranının bu etkileri,

kan şekeri konsantrasyonlarının korunması için gerekmektedir. Karaciğerin perinatal metabolik programlamasındaki değişim, siklik adenosin monofosfatta (cAMP) hormon aracılı artışlarla uyarılabilir ve insüline nispeten duyarsızdır. Bu süreçler ayrıca, glikojen depolaması ve glukoneojenezin fonksiyonel farklılaşması için gerekli görülen glukokortikoid sinyallenmesi ile düzenlenmektedir (Haldipur et al. 2014). Perinatal dönemde, bu işlemlerde anahtar enzimlerin ekspresyonunu düzenleyen bir dizi transkripsiyon faktörü indüklenmektedir. Bunlar arasında FoxO1, glukokortikoid reseptörü, cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein (CREB), peroksizom proliferatörle aktive edilmiş reseptör (PPAR) p koaktivatör 1 α , HNF6 ve HNF4 α yer almaktadır. HNF6, HNF4 α ve glukokortikoid reseptörü gibi transkripsiyon faktörleri, hepatositlerdeki farklılaşma ve metabolik kontrolü birbirine bağlamakta önemli bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Trefts et al. 2017).

Gebeliğin son döneminde (insanlarda 34–37. hafta; sıçanlarda ve farelerde 18–21. gün), karaciğer, glikoz tüketen bir organdan hem depolanan hem de üretilen glikozun metabolik geçişine hazırlanan bir organ durumuna gelmektedir (Spáčilová et al. 2016). Bu sürecin işleyişi glikolitik enzim ekspresyonundaki azalma ile birlikte glikoneojenik ve glikojenik süreçlerde görev alan enzimlerin artışlarıyla desteklenmektedir. Glikoneojenik enzimler ile fosfenol piruvat, karboksi kinaz, glukoz-6-fosfataz ve glikojen sentaz gibi glikojenik enzim aktivitelerinin hızı hepatik lobülün metabolik bölgelerine bağlı olarak da farklı olmaktadır (de Oliveira et al. 2013).

Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer, diyaframın altında bulunan ve karnın sağ üst kadranının (RUQ) çoğunluğunu kaplayan en büyük organdır. Çoğunlukla intraperitonealdir ve midklaviküler hattaki beşinci interkostal boşluktan sağ kosta kenarına kadar uzanmaktadır. Karaciğerin üst arka yüzü, diyafram ve inferior vena kavanın bulunduğu çıplak bir alanı içermektedir. Karaciğerin geri kalanı, koroner bağı oluşturan çıplak alanın sınırında diyaframı karşılayan visseral periton ile kaplıdır. Alt karaciğer, safra kesesi ve sağ böbrek ile yakından ilişkilidir (Vernon et al. 2020) (Şekil 2).



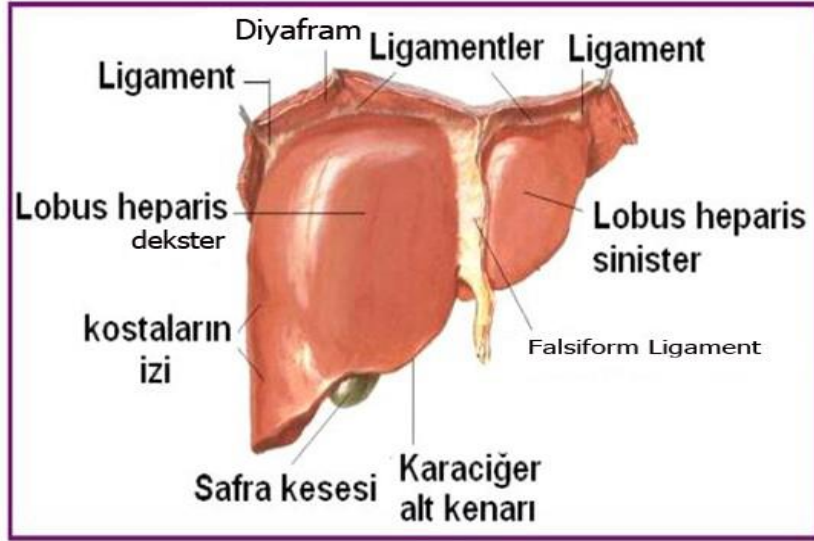
Şekil 2. Karaciğerin ön ve arka yüzeyleri (Anonim 2021b).

Ligamentöz Ekler

Karaciğer, diyaframa bağlı çıplak bir alan haricinde, visseral peritonun ekstrüzyonu olan Glisson kapsülü ile çevrilmiştir. Karaciğerin asıcı bağları arasında koroner bağlar, üçgen bağlar ve falciform bağ bulunmaktadır (Bonnin *et al.* 2019).

Karaciğeri ön kısım boyunca sola ve sağa bölen falsiform ligamentidir. Falsiform bağın serbest biçimli kenarı, embriyonik göbek damarının kalıntısı olan karaciğerin yuvarlak bağını içermektedir (Vissers *et al.* 2019).

Falsiform bağ, umbilikusta veya yakınında ortaya çıkmakta ve umbilikal fissür ile devamlılık içinde karaciğerin ön tarafında bağlanmaktadır. Falsiform ligament, karaciğerin ön yüzeyi boyunca kraniyal olarak seyretmekte ve sol ile sağ koroner ligamanların ön kısmı haline gelmek üzere posterosuperior olarak devam eden hepatik periton örtüsüne karışmaktadır. Cerrahi öneme sahip olan, karaciğer boyunca falsiform bağın tabanında, hepatik damarlar inferior vena kavaya akmaktadır. Morfolojik anatomiye dayalı olarak bunun doğru olabileceği düşünülse de işlevsel bakış açısından doğru olamayacağı da belirtilmektedir (Abdel-Misih and Bloomston 2010) (Şekil 3).



Şekil 3. Karaciğerin ligamentöz ekleri (Anonim 2021c).

Falsiform bağın alt kenarında umbilikustan umbilikal fissüre giden ve ligamentum venosum ile birleşirken devamlılık gösteren oblitere umbilikal venin (duktus venosus) bir kalıntısı olan ligamentum teres (yuvarlak bağ) bağı bulunmaktadır. Ligamentum venosum, arka tarafta kaudat lob ile anteriorda sol lob arasında karaciğerin alt yüzeyinde bir fissür içinde yer almakta ve aynı zamanda daha küçük omentumun (gastrohepatik ligament) peritoneal kıvrımları tarafından da oluşturulmaktadır. Fetal yaşam sırasında duktus venosus, umbilikal vendeki oksijenli kanı plasentadan fetüse taşımaktan sorumludur. Doğumdan sonra fizyolojik neonatal dolaşım başladığında umbilikal ven kapanmaktadır. Portal hipertansiyon varlığında umbilikal ven, kaput meduza olarak bilinen abdominal duvar boyunca portasistemik kollateralizasyona izin vermek için yeniden kanalize olabilmektedir (Albers and Khanna 2019).

Karaciğerin kranial yönü herhangi bir bağ veya periton içermeyen diyafragmatik yüzey boyunca dışbükey olan bir alandır. Karaciğerin bu çıplak bölgesi, ince fibroareolar doku ile diyaframa bağlanmaktadır. Koroner bağ, diyaframın peritoneal yansımalarından oluşan karaciğerin çıplak bölgesinin önünde ve arkasında yer almaktadır. Bu alanlar, sırasıyla sol ve sağ üçgen bağlarını oluşturmak için karaciğerin sol ve sağında birleşmektedir. Sağ koroner ve sağ üçgen bağlar, karaciğeri retroperitona bağlayarak posterior ve kaudal olarak sağ böbreğe doğru ilerlemektedir. Tüm bu bağlantılar, karaciğeri karnın sağ üst kadranına sabitlemeye yardımcı olmaktadır. Karaciğer cerrahisi sırasında, karaciğerin mobilizasyonu bu avasküler ataçmanların bölünmesini gerektirmektedir. Üst karın cerrahisinde karaciğerin birçok yapı ve organla yakın ilişki içinde olduğu görülmektedir (Kruepunga *et al.* 2018).

Inferior vena kava ligamentleri tarafından kaudat lob ve sağ hepatik lob ile yakın bir ilişki kurmaktadır. Bu kaval ligamentler, Glisson kapsülünün kaudat ve sağ hepatik lobdan

uzantısı olan geniş membranöz doku köprüleridir. Önemli olan bu bağlar, basit bağ dokusu değildir, bunun yerine portal triadlar ve hepatositler de dahil olmak üzere hepatik parankim bileşenlerini içermektedir. Bu nedenle, karaciğer mobilizasyonu sırasında gereksiz kanama veya safra sızıntısını önlemek için bu bağların dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir (Alessandrino *et al.* 2019).

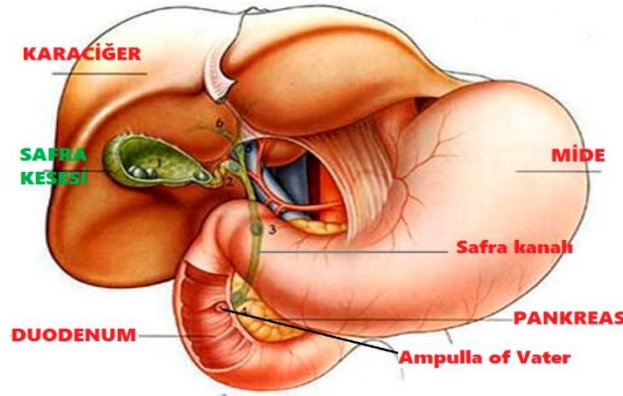
Perihepatik Organlar

Gastrointestinal sistemin karaciğer ile birkaç ilişkisi bulunmaktadır. Mide, sol hepatik lob ile gastrohepatik ligament veya daha küçük olan omentumun üst kısmıyla ilişkilidir; bu, bağ dokunun daha küçük eğriliği ile ligamentum venozumdaki sol hepatik lob arasında bir bağlantıdır (Stewart *et al.* 2018). Önemli nöral ve vasküler yapılar, vagus sinirinin hepatik bölmesi ve sol gastrik arter orijininden hareket etmekte, sol hepatik arter dahil olmak üzere gastrohepatik ligaman içinde ilerleyebilmektedir. Yükselen kolonun enine kolona geçtiği hepatik fleksiyonu, sağ hepatik lob ile yakın veya bazen doğrudan temas halindedir. Ayrıca, duodenum ve portal yapılar, hepatoduodenal ligament (küçük omentumun alt yönü) ve porta hepatis yoluyla karaciğer ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (Camille *et al.* 2018).

Perihepatik boşluk sıklıkla, karaciğer kapsülüne uzanan intrahepatik lezyonlar ile perihepatik boşluğa uzanan yahut hepatik ligamentler yoluyla intraperitoneal veya ekstraperitoneal bölgelerden yayılan ve komşu organları içeren hastalık durumları da dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta önemli rol oynamaktadır. Peritoneal süreçlerin yayılmasından kaynaklanan lezyonlar, perihepatik boşluğu da etkileyebilmektedir (Bonnin *et al.* 2021). Perihepatik boşluk, genel olarak sağ subfrenik ve subhepatik boşluklar olmak üzere farklı alanlardan oluşmaktadır. Karaciğer, az miktarda seröz sıvı içeren visseral periton ile çevrilmektedir. İnflamatuvar ve tümöral süreçlerin perihepatik boşluğa yayılması, periton sıvısının dağılımına ve dinamiğine bağlıdır. Hidrostatik basınç, yerçekiminin etkisinin yanı sıra peritoneal girintiler ve mezenterik yansımalarla belirlenmektedir. Karaciğer rahatsızlıkları karaciğer kapsülüne ve ardından perihepatik boşluğa sirayet edebilmektedir (Kim *et al.* 2007).

Portal anatomisinin anlaşılması, hepatik rezeksiyonla ilişkili olan vasküler ve biliyer rekonstrüksiyonlar için gerekli görülmektedir. Porta hepatis içinde sırasıyla lateral, medial ve posterior konfigürasyonda seyreden ana safra kanalları ile hepatik arter ve portal venler bulunmaktadır. Winslow'un foramenleri (epiploik foramen), porta hepatis ve hepato-pankreatik-biliyer cerrahi açıdan önemli bir ilişkiye sahiptir. İlk olarak Danimarkalı anatomist Jacob Winslow tarafından 1732'de Winslow'un forameni, karın boşluğu ile küçük kese arasındaki bir iletişim veya bağlantı olarak tanımlanmıştır. Karaciğer rezeksiyonu sırasında,

hepatik vasküler girişin tam kontrolüne duyulan ihtiyaç Pringle manevrasıyla sağlanabilmektedir (Hill and Nassrallah 2018) (Şekil 4).



Şekil 4. Mide, porta hepatis ve karaciğerle bükülme ilişkisi (Anonim 2021d)

Safra kesesi, karaciğerin dört ve beşinci segmentlerinin arka ara yüzünde safra kesesi fossasında yer almaktadır. Kistik kanal ve ortak safra kanalı ile devamlılık sağlamaktadır. Kistik arter sağ hepatik arterden çıkan bir dal olarak ortaya çıkmaktadır. Herhangi bir karaciğer, pankreas, safra veya ön bağırsak hasarını önlemek için geniş anatomik değişkenlik göz önüne alındığında portal damar sistemi ve safra anatomisinin anlaşılması çok önemlidir (Strowitzki *et al.* 2018).

Sağ adrenal bez, sağ hepatik lobun altındaki retroperiton içinde yer almaktadır. Sağ adrenal ven doğrudan inferior vena kavaya akmakta; bu nedenle, karaciğer mobilizasyonu sırasında venin avülsiyonunu veya yanlışlıkla böbrek üstü bezi içine diseksiyonu önlemek için dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir. Aksi durumda ciddi kanamalara neden olunabileceği vurgulanmaktadır (Jankeel *et al.* 2020).

Lenfatik Ağ ve Sinir Ağı

Karaciğer üretilen lenflerin aktığı yüzeysel ve derin bir lenfatik ağı sahiptir. Derin ağ, hepatik damarlar yoluyla lateral frenik düğümlere ve portal ven dalları yoluyla hiluma doğru daha büyük lenfatik drenajdan sorumlu olmaktadır. Yüzeysel ağ, bir ön ve arka yüzeye sahip Glisson kapsülü içinde bulunmaktadır. Ön yüzey öncelikle mediastinal ve internal meme lenfatik ağlarına katılmak için karaciğerin çıplak alanı yoluyla frenik lenf düğümlerine akmaktadır. Arka yüzey ağı, kistik kanal, ortak safra kanalı, hepatik arter ve peripankreatik ayrıca perikardiyal ve çölyak lenf düğümleri de dahil olmak üzere hiler lenf düğümlerine akmaktadır. Lenfatik drenaj modellerinin, safra kesesi, karaciğer ve pankreas kanseri için yapılan lenfadenektomi ile ilgili cerrahi sonuçları bulunmaktadır (Michurina *et al.* 2015).

Nöral innervasyon ve karaciğer fonksiyonunun arasındaki ilişki karmaşık olup iyi bir şekilde anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, vücudun geri kalanı gibi, karaciğerde de parasempatik ve sempatik nöral innervasyon bulunmaktadır. Sinir lifleri çölyak pleksusundan, alt torasik gangliyonlardan, sağ frenik sinirden ve vagi'den türetilmektedir. Vagus sinirleri, göğüs kafesinden karına doğru ilerlerken ön (sol) ve arka (sağ) dallara ayrılmaktadır. Ön vagus, bir sefalik ve bir hepatik bölüme ayrılmaktadır; ikincisi, karaciğeri innerve etmek için daha küçük omentumdan (gastrohepatik ligament) geçmekte ve parasempatik innervasyondan sorumlu olduğu bilinmektedir. Sempatik innervasyon, ağırlıklı olarak çölyak pleksustan ve torasik splanknik sinirlerden kaynaklanmaktadır (Kandilis *et al.* 2015).

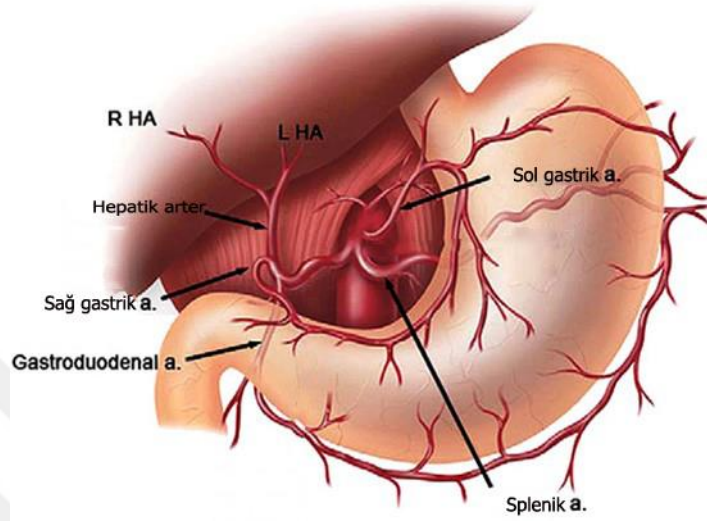
Hepatik Vaskülatör

Karaciğer çok vasküler bir organdır ve istirahatte bile diğer tüm organlardan oranla kalp debisinin% 25'inden fazlasını almaktadır. İkili kan kaynağı, kan akışının % 25 ila % 30'una katkıda bulunan hepatik arter ile geri kalan % 70 ila % 75'inden sorumlu olan portal ven arasında bölünmektedir. Arteriyel ve portal kan, hepatik venöz sistem yoluyla sistemik dolaşıma boşaltılmadan önce hepatik sinüzoidlerle karışmaktadır (Hammoutene and Rautou 2019).

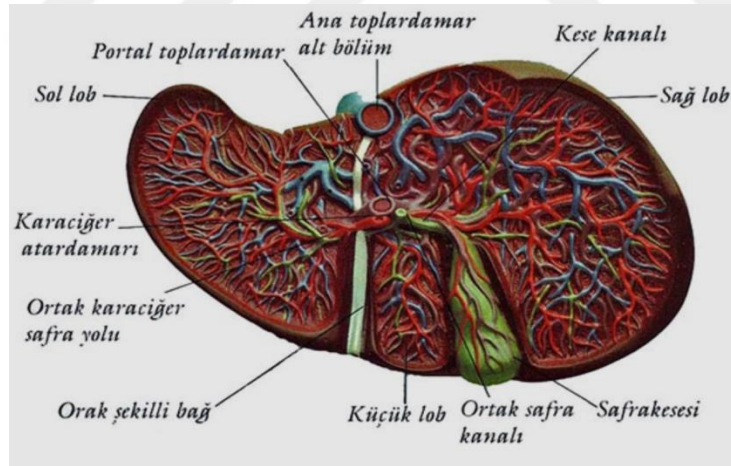
Arter Damar Sistemi

Karaciğerin arteriyel damar yapısı değişken olsa da, en yaygın arter konfigürasyonunda, ortak hepatik arter, sol mide ve dalak arterleri ile birlikte çölyak ekseninden kaynaklanmaktadır. Ortak hepatik arter yanal olarak ilerlemekte, hepatik arter ve gastroduodenal artere dallanmaktadır. Gastroduodenal arter, piloru ve proksimal duodenumu beslemek için kaudal olarak ilerler. Hepatik arter, ilgili hepatik lobları beslemek için sol ve sağ hepatik arterlere bölünmek üzere hepatoduodenal ligamentin medial yönü olan porta hepatisten karaciğere doğru ilerler (Li *et al.* 2019). Diğer taraftan, sağ gastrik arterin lateral olarak seyrederken hepatik arterden kaynaklanan değişken bir kökene sahip olabileceği de düşünülmektedir. Safra kesesine giden kistik arter genellikle sağ hepatik arterden çıkmaktadır. Böylece, karaciğerin yaygın arter varyantları söz konusu edilmektedir. En yaygın varyantlar, baskın hepatik arterlerin hepatik arterden değil, alternatif bir kaynaktan çıktığı anormal (değişikliğe uğramış) hepatik arterleri içine almaktadır. Bir anormal sol hepatik arter tipik olarak sol gastrik arterden çıkmakta ve sol karaciğeri beslemek için küçük omentumdan geçmektedir (Nguyen *et al.* 2018). Karaciğer rahatsızlıklarının yaklaşık % 15'inde bu durum görülmektedir. Anormal sol hepatik arter, normal bir sol hepatik arterinkine benzer şekilde, göbek fissürünün tabanından medial yönelimle karaciğere girmektedir. Karaciğer

rahatsızlıklarının yaklaşık % 20'sinde görülen bu anormal durum ise bir sağ hepatik arter ile sık bir şekilde de süperior mezenterik arterden kaynaklanmaktadır. Sol hepatik arter benzerinin aksine, anormal sağ hepatik arter, sağ karaciğere girmek için genellikle hepatoduodenal ligamentte posterolateral giriş yapmaktadır (Costea *et al.* 2019) (Şekil 5 ve Şekil 6).



Şekil 5. Ortak hepatik arteriyel konfigürasyon (Abdel-Misih and Bloomston 2010).

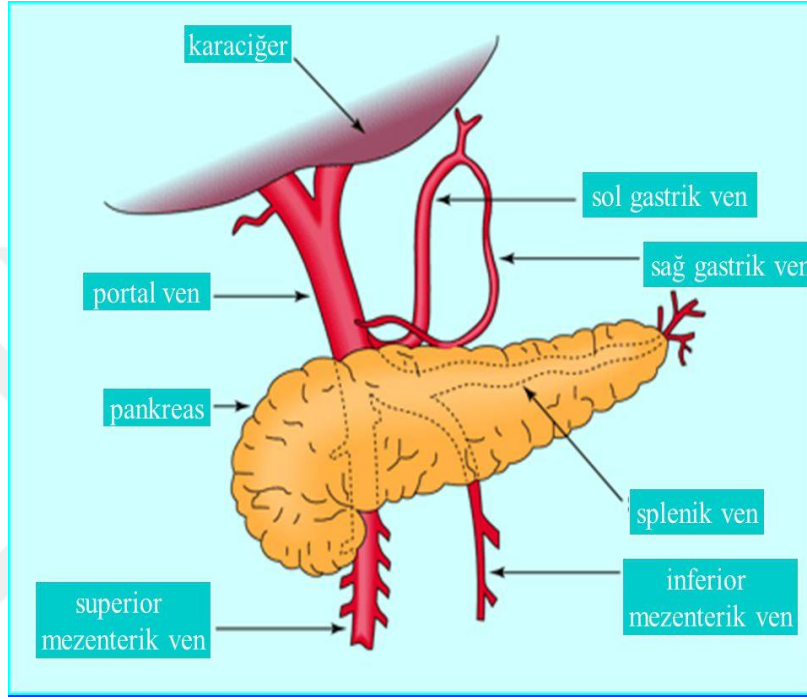


Şekil 6. Karaciğer damar sistemi (Anonim 2021e)

Venöz Vaskülatür

Portal ven, karaciğeri besleyici kan tedarikinin büyük bir kısmını sağlamaktadır. Portal ven superior mezenterik ven ile dalak veninin pankreas boynunun arkasındaki birleşiminden oluşmaktadır. Portal vene drene olan ek venöz dallar arasında koroner (sol gastrik) ven, kistik ven ve sağ gastrik ve pankreatikoduodenal venlerin kolları bulunmaktadır (Trefts *et al.* 2017). Portal ven valfsizdir ve tipik olarak 3 ila 5 mm Hg basınçlara sahip düşük basınçlı bir sistem

olduğu bilinmektedir. Sol gastrik ven, portal hipertansiyon karşısında majör bir portasistemik şant haline geldiğinden ayrıca gastroözofageal varis kompleksini beslediğinden klinik olarak özellikle önemli sayılmaktadır. Ana portal ven, karaciğer hilumuna yakın sol ve sağ portal venlere bölünmek için hepatoduodenal ligament içindeki en arka yapı ile kranialden karaciğere doğru seyretmektedir. Kaudatın sağ tarafında bulunan küçük bir dala, ana portal ven dallanmasından hemen önce veya sonra sıklıkla karşılaşmaktadır (Ho *et al.* 2020) (Şekil 7).

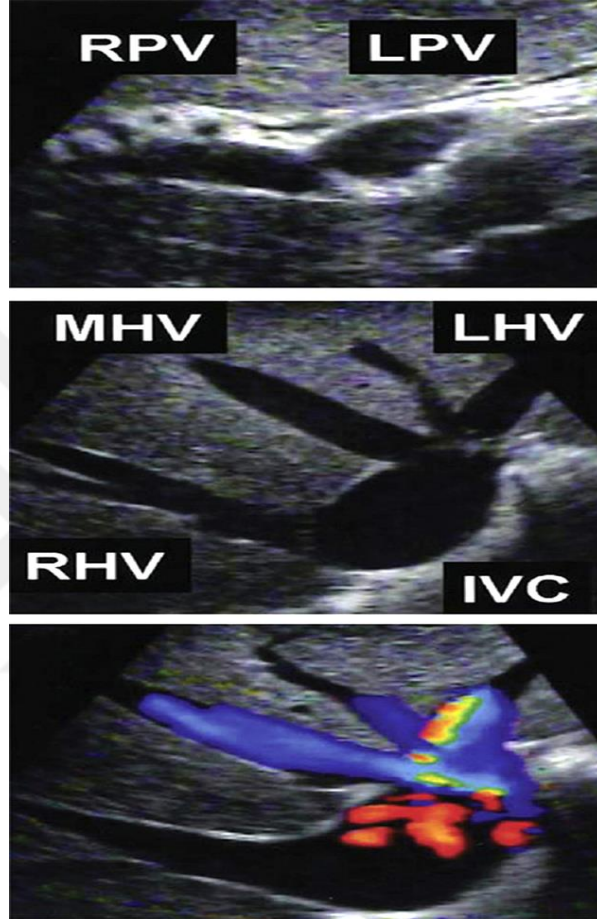


Şekil 7. Portal ven ve hepatik venöz vaskülatür girişi (Abdel-Misih and Bloomston 2010).

Sol portal ven iki kısma sahiptir: ilki enine kısım, diğeri de göbek kısmı. Sol portal ven daha uzun bir ekstrahepatik seyre sahip olma eğilimindedir ve genellikle kaudat loba bir dal vermektedir, ancak kaudat portal ven girişi değişkendir ve ana veya sağ portal venden de kaynaklanabilmektedir. Sol portal venin enine kısmı umbilikal fissüre yaklaşmakta ve karaciğere girerken göbek kısmını oluşturmak için ona doğru ani bir dönüş yapmaktadır. Karaciğer içinde, sol portal venin umbilikal kısmı genellikle ilk olarak bir dal vermekte, daha sonra bölünmektedir. Sağ portal ven genellikle sağ karaciğerin hepatik parankimine yakın yer almaktadır (Voskanyan *et al.* 2019).

Karaciğerin venöz drenajını inferior vena kavaya superior olarak drene olan üç hepatik vende birleşen intrahepatik damarlar oluşturmaktadır. Sol ve orta hepatik damarlar doğrudan inferior vena kavaya akabilmekte, ancak daha yaygın olarak inferior vena kavaya boşaltılmadan önce kısa bir ortak gövde oluşturmaktadır. Sağ hepatik ven tipik olarak daha büyüktür, kısa ekstrahepatik seyir göstermekte ve doğrudan inferior vena kavaya akmaktadır.

Parankim içindeki hepatik damarlar, portal venöz sistemden farklı olarak, Glisson kapsülünü saran fibröz, koruyucu özellikten yoksun olmaları bakımından benzersizdir. Ultrasonografi, karaciğerin iç anatomisinin intraoperatif haritalanmasını kolaylaştırmaktadır. Ultrasonla, portal venöz anatomi, portal venleri çevreleyen ekojenik, hiperekoik Glisson kapsülü ile kolaylıkla tanımlanabilirken hepatik damarlar tanımlanamamaktadır (Janek *et al.* 2010) (Şekil 8).



Şekil 8. Hepatik venöz damar sisteminin ultrason görünümü (Abdel-Misih and Bloomston 2010).

İnferior vena kava, aortun sağına doğru kraniyal-kaudal yönde giderken karaciğer ile önemli ve yakın bir ilişki kurmaktadır. Inferior vena kava kraniyal olarak hareket ederken, hepatik venlerden hepatik venöz çıkışı olan çıplak alana yaklaştıkça duodenum, pankreas, porta hepatis, kaudat lob ve karaciğerin arka yüzeyinin arkasından seyretmektedir. Çok sayıda küçük retrohepatik ven, seyri boyunca, çoğunlukla sağ hepatik lobdan inferior vena kavaya girmektedir. Bu nedenle, büyük hepatik rezeksiyonlar sırasında inferior vena kava ve vasküler kolları hakkında her zaman farkındalığın sürdürülmesi zorunludur (Sherba *et al.* 2014).

İkili Ağaç

İntrahepatik safra ağacı, safranin karaciğerden duodenuma taşınmasından sorumlu olan ve tipik olarak portal venöz sistemi takip eden çok sayıda kanaldan oluşmaktadır. Ön sektörel kanal anterior, dikey bir şekilde ilerlerken, arka kanal lateral, yatay bir şekilde ilerlemektedir. Sağ kanal tipik olarak dallanma değişkenliği ile kısa bir ekstrahepatik rotaya sahip gözükmemektedir. Sol hepatik kanal ise daha uzun bir ekstrahepatik seyir ile sol portal vene paralel seyreden daha az değişken bir rota oluşturmaktadır. Sol ve sağ hepatik kanallar, ortak hepatik kanalı oluşturmak için hiler plakanın yakınında birleşmektedir. Ortak hepatik kanal kaudal olarak seyrederken, ortak safra kanalını oluşturmak için kistik kanal ile birleşmektedir. Ortak safra kanalı, hepatoduodenal bağı lateral yönü içinde, ampulla Vater yoluyla duodenuma boşaltma yapmak için pankreasın baş kısmına doğru ilerleme göstermektedir (Yamada *et al.* 2017).

Kaudat lobun biliyer drenajı değişkendir ve vakaların yaklaşık % 70 ila % 80'inde sol ve sağ hepatik kanallardan drenaj görülmektedir. % 15'te kaudat drenajı tek başına sol hepatik kanaldan görülmekte ve kalan % 5 ila % 10 sağ hepatik kanal sisteminden tek başına drene olmaktadır (Abdel-Misih and Bloomston 2010).

Deneyisel karaciğer için sadece genel karaciğer anatomisi hakkında değil, aynı zamanda sıçan karaciğerinin morfolojik ve vasküler anatomisindeki varyasyonlar hakkında tam bilgi sahibi olmak esastır. Sıçan karaciğer morfolojisinin ve damar yapısının titiz bir şekilde tanımlanması, bu laboratuvar hayvanlarında deneyisel çalışmalar için önemli görülmektedir (Vdoviaková *et al.* 2016).

Sıçan Karaciğerinin Topografyası, Morfolojik ve Fizyolojik Parametreleri

Sıçan karaciğeri, karın boşluğunun sağ tarafında, intratorasik kısımda diyaframla yakın temas halinde olan önemli bir sindirim organıdır. Sıçan karaciğeri çok dinamik bir organ olup kütlesi, toplam vücut ağırlığının yaklaşık % 6'sını oluşturmaktadır (Vdoviaková *et al.* 2016).

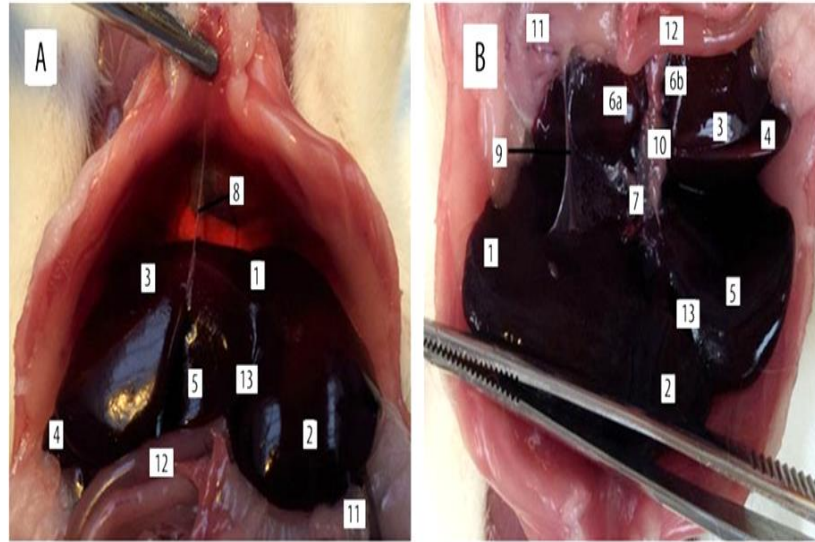
Sıçan Karaciğerinin Yüzeyleri ve Kenarları

Karın boşluğunu linea alba yoluyla açtığımızda, sıçan karaciğerinin genellikle iki yüzeyi bulunmaktadır: diyaframatik ve viseral. Sıçan karaciğeri çok parçalı bir organ iken, birbirine düz olarak yerleştirilmiş loblarla yaklaşık aynı yüzeylere sahiptir. Diyaframatik dışbükey yüzey diyafram ve sağ karın duvarı ile temas halindedir. Bu yüzey, falsiform bağı ek parçası olarak peritonla kaplıdır. Dışbükey yüzeyin peritonsuz kısmı, karaciğerin çıplak

alanı olarak adlandırılmaktadır (Budai *et al.* 2017). Bu yüzey, karaciğerin sol yan ve orta loblarının bir kısmını içermektedir. Visseral içbükey yüzey bağırsaklarla ilişkili olduğu için çok sağlamdır. Bu yapılar karaciğeri çukurlaştırır ve ilgili organa göre mide, duodenum, kolon ve böbrek izlenimleri oluşturur. Tüm visseral yüzey peritonun içine gömülüdür. Karaciğerin portası visseral yüzeyde bulunmaktadır. Porta hepatis portal ven, hepatik arter ve sinirler, lenfatik damarlar ve ortak hepatik kanaldan geçmektedir. Sıçan karaciğerinde sağ, sol, ventral ve dorsal dört sınır belirgin olarak bulunmaktadır. Sol, sağ ve ventral sınır çok keskindir ancak sırt sınırı eğiktir. Sol sınır, karaciğerin sol lateral ve medial loblarının yanındaki dışbükey ve içbükey yüzey arasındadır. Sağ kenar, karaciğerin sağ lateral ve medial loblarının yer aldığı karaciğerin sağ tarafındaki içbükey ve dışbükey yüzeyler arasındadır. Ventral sınır içbükey ve dışbükey yüzey arasındadır ve karaciğerin sol ve sağ medial lobları ve kuadrat lobundan oluşmaktadır. Sırt sınırı, sol ve sağ yan lobların ve kaudat lobun bir kısmından oluşmaktadır. Sıçan karaciğerinin dorsal sınırında, tamamen karaciğer dokusunun içinde yer alan özofagus izlenimi ve kaudal vena kava bulunmaktadır. Kaudal vena kava, kaudat lobun kraniodorsal yönünden çıkışından önce segmental damarları almaktadır. Kaudal vena kava için oluk, sulkus venae kava olarak adlandırılmaktadır (Vdoviaková *et al.* 2016) (Şekil 9).

Sıçan Karaciğerinin Lobları ve Çentikleri

Sıçan karaciğerinde altı lob tanımlanmaktadır: sol medial (daha küçük), sol lateral (daha büyük) sağ medial (daha küçük), sağ lateral (daha büyük), kaudat ve kuadrat lob. Kaudat lob, kaudal vena kava ile portal venin sol dalı arasındadır (Wei *et al.* 2020). Kaudat lobun 2 süreci bulunmaktadır: papiller ve kaudat (sırasıyla proses papillaris ve kaudatus). Papiller süreç (proses papillaris) daha küçüktür ve portanın solundan kaynaklanan karaciğerin daha çok sol tarafına doğru çıkıntı yapmaktadır. Sıçanlarda bu süreç iki kısma ayrılmaktadır: Büyük kaudat süreci sağ tarafa doğru uzamakta ve karaciğerin sağ lobunun iç organ yüzeyinin çoğunu kaplamaktadır. Karaciğerin lateral, daha büyük lobları, diğer kısımlara sadece interstisyel doku ve damarlar aracılığıyla bağlanmaktadır. Karaciğerin sağ ve sol tarafındaki medial ve daha küçük loblar lateral kısma daha kraniyal olarak yerleştirilmektedir. Derin interlobar çentikler (insisura interlobares) sol ve sağ lobların lateral ve medial kısımları arasında ve sağ, medial, sol, medial ve quadrat loblar arasında yer almaktadır. Sol medial lob ve kuadrat lob arasında yuvarlak bağ (lig. teres hepatis) içeren yuvarlak bağ (insisura ligamenti teretis) için derin bir çentik bulunmaktadır. Karşı tarafta sağ medial lob ve kuadrat lob arasında diğer memelilerde safra kesesini (vesica fellea) içeren, ancak laboratuvar faresinde bulunmayan bir delik bulundurmaktadır (Maerckx *et al.* 2012).



Şekil 9. Karaciğer, diyafram (A) ve sıçan karaciğerinin iç organ (B) yüzeyinin intratorasik pozisyonu (Vdoviaková *et al.* 2016).

1. Sol yan lob (lobus hepatis sinister lateralis), 2. Sol orta lob (lobus hepatis sinister medialis), 3. Sağ yan lob (lobus hepatis dekster lateralis), 4. Sağ medial lob (lobus hepatis dekster medialis), 5. Kuadrat lob (lobus kuadratları), 6. Kaudat lob (lobus kaudatus), 6a. Papiller sürecin koruyucu kısmı (pars preventrikularis prosessus papillaris), 6b. Papiller sürecin retroventriküler kısmı (pars retroventrikularis prosessus papillaris), 7. Karaciğer porta (porta hepatis), 8. Karaciğer falsiform ligament (lig. falsiform), 9. Hepatogastrik ligament (lig. hepatogastrikum), 10. Ortak hepatik kanal (duktus hepaticus communis), 11. Mide (ventrikül), 12. Bağırsak (intestinum), 13. Yuvarlak bağ çentiği (insisura ligamenti teretis).

Sıçan Karaciğerinin Bağları

Sıçan karaciğerinin bağları çok incedir. Karaciğerin falsiform bağı (lig. falciforme), diyaframın dışbükey yüzeyine ve sağ karın kaslarının kaudal yüzeyine bağlanan ince bir peritoneal kıvrımdır (Chen *et al.* 2004). Bu bağ, karaciğerin dışbükey yüzeyindeki peritondan kaynaklanmakta ve kaudal vena kava çıkışının etrafına yerleştirilen koroner bağa doğru ilerlemektedir. Karaciğerin koroner ligamenti sağ ve sol (lig. koronarum dekstrum ve sinistrum) olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Bu bağlar, karaciğeri, kaudal vena kavanın sağ tarafı boyunca ve kaval açıklığının (foramen vena kava) ventral kenarı boyunca sağ üçgen karaciğer ligamentinden (lig. triangulare dekstrum) bir çizgi üzerinde diyaframa bağlamaktadır: üçgen bağ (lig. triangulare sinistrum). Sağ üçgen bağ, sağ lobu dorsal karın duvarına birleştirmektedir. Sol üçgen bağ, sol lobun kaudolateral açısını karın duvarının aynı kısmına bağlamaktadır. Yuvarlak bağ (lig. teres hepatis), falsiform bağın kaudal serbest kenarının ihmal edilebilecek kalınlaşmasıdır. Karaciğerin yuvarlak bağı umbilikal venin bir

kalıntısıdır. Büyük omentum (omentum majus), gastrosplenik bağ (lig. gastrolienale) olarak midenin daha büyük eğriliğine devam etmektedir. Hepatogastrik ve hepatoduodenal bağlar (lig. hepatogastricum ve hepatoduodenale), daha küçük olan omentumun bir parçasıdır ve porta alanından midenin daha küçük eğriliğine ve duodenumun proksimal kısmına kadar uzanmaktadır (Vdoviaková *et al.* 2016).

Safra Sistemi

Laboratuvar sıçanlarında safra kesesi veya ortak safra kanalı (duktus koledok) yoktur; sadece ortak bir hepatik kanala (duktus hepatikus communis) sahiptirler. Karaciğerin her lobunun, intrahepatik safra yolları olarak görülen kendi safra kanalları bulunmaktadır. Sağ hepatik kanal, kanalın kaudat ve sağ lobdan gelen kanalla birleşmesiyle oluşmaktadır. Sol hepatik kanal, safrayı soldan ve karaciğerin karesel lobundan boşaltma fonksiyonu yapmaktadır. Bazı durumlarda, kuadrat lob, sağ veya sol yanal lobun kanalları tarafından boşaltılmaktadır. Kaudat işlemi safrayı sağ lateral lobun kanalına ve kaudat lobuna veya doğrudan ana safra yoluna boşaltmaktadır. Tüm hepatik kanallar kaynaşmakta ve duodenuma giden ortak bir hepatik kanal (duktus hepatikus communis) oluşturmaktadır. Ortak hepatik kanal ventral olarak ve portal venin sağında bulunmaktadır (Sobrevals *et al.* 2012).

Sıçan Karaciğerinin Damarları

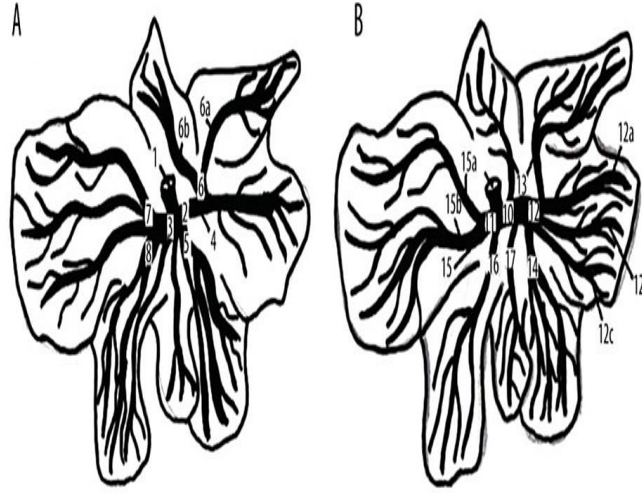
Karaciğer, hepatik damar sisteminin ortak özelliği olan ve kan akışının düzenlenmesini ve dağılımını açıkça belirleyen tipik bir ikili kan kaynağına sahiptir. Sıçan karaciğerinin iki vasküler sistemi arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır: hepatik arteriyel ve venöz kan temini. Arteriyel kan akışı, karaciğere iyi oksijenlenmiş kanı taşımaktadır. Portal damarlar kısmen oksijensizdir, ancak besin açısından zengin splanknik kan, sindirim sisteminin eşleşmemiş organlarının kılcal sisteminden akmaktadır. Sıçanlarda damar orijinlerinde tanımlanmış varyasyonlar bulunmamaktadır, ancak karaciğer vaskülatüründe çok sayıdaki değişkenlik dikkat çekicidir (Chen *et al.* 2018).

Hepatik Arter Sistemi

Kolik arter, abdominal aortun ventral duvarını diyafram sütunlarının hemen altında terk eden ilk visseral, eşleşmemiş daldır. Üçüncü bel omuru seviyesinde ortaya çıkan kısa, eşleşmemiş bir gövdeye sahiptir. Bu arter mide, dalak, karaciğer, pankreas ve duodenumun kraniyal kısmını besler ve splenik artere (a. lienalis), sol gastrik artere (a. gastrica sinistra) ve hepatik artere (a. hepatica) dallanmaktadır (Tang *et al.* 2019).

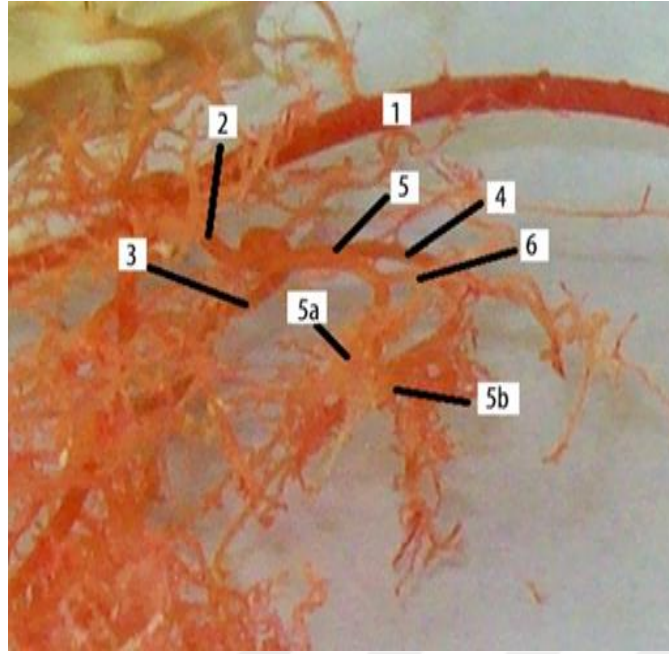
Hepatik arter, midenin daha küçük eğriliğini (kurvatura ventrikuli minor) geçmeden önce, gastroduodenal artere (a. gastroduodenalis) yol açmaktadır. Bu gastroduodenal arter, pankreas ve duodenumun kraniyal pankreatikoduodenal arterine (a. pankreatikoduodenalis kranialis) ayrılmakta ve gastroduodenal arterin ikinci dalı, sağ gastroepiploik arter (a. gastroepiploica dekstra) olarak tanımlanmaktadır. Bu dal, midenin daha büyük eğriliği (kurvatura ventrikuli major) üzerindeki sol gastroepiploik arter (a. gastroepiploica sinistra) ile anastomoz ile bağlantılı kurmaktadır. Sonra hepatic arter, pilor boyunca kaudal olarak midenin daha büyük eğriliğine doğru ilerlemekte; bu dal sağ gastrik arter piloru olarak adlandırılmaktadır (a. gastrica dekstra). Sağ gastrik arter, midenin daha küçük eğriliğinde sol gastrik arter (a. gastrica sinistra) ile anastomoz ile bağlanmaktadır. Hepatik arterden pankreasa kadar birçok küçük dal çıkmaktadır (rr. pankreatik). Hepatik arterin terminal bölümündeki dallardan biri, kraniyal ve kaudal dalları ile yemek borusunun kaudal kısmını beslemektedir (Nádia Backes *et al.* 2015).

Hepatik arter, portal venin arka yüzeyinde devam etmektedir. Karaciğerin portalında, hepatic arter sağ ve sol dallara bölünmektedir. Arteriyel uzuvlar portal venin ön yüzeyinde devam etmekte, ortak hepatic kanalın arkasından geçmekte ve ana lobar bölümlerine ayrılırken portal venin dalları ile paralel bir seyir izlemektedir. Bazı durumlarda, iki veya üç arter, portal venin tek bir dalını takip etmektedir. Hepatik arterin sağ dalı, sağ yan dal ve sağ medial dal olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sağ lateral dal, sağ lateral lobu beslemekte ve kaudat lob arteri tarafından sağlanan kaudat lobunu içermektedir. Kaudat lob arteri, sağ yan dalın bir dalıdır. Bu arter hem kaudat lobun hem de kaudat ve papiller sürecini beslemektedir. Sağ medial dal, sağ medial lobu, kuadrat lobun dorsal kısmını ve sol medial lobun bir kısmını besleyen iki veya daha fazla damarla temsil edilmektedir. Hepatik arterin sol dalı, sol yan dal ve medial dal olarak bölünmektedir. Sol yan dal, karaciğerin geniş, sol yan lobunu besleyen daha fazla damarla temsil edilmektedir. Birçok sol medial dal, karaciğerin sol medial ve kuadrat loblarını beslemektedir (Abreu *et al.* 2020) (Şekil 10 ve Şekil 11).



Şekil 10. Laboratuvar faresinin karaciğer parankiminde hepatik arter (A) ve portal ven (B) bölünmesi (Vdoviaková *et al.* 2016).

1. Hepatik arter (a. hepatica), 2. Hepatik arterin sağ dalı (r. dekster), 3. Hepatik arterin sol dalı (r. sinister), 4. Sağ yan dal (r. dekster lateralis), 5. Sağ medial dal (r. dekster medialis), 6. Kaudat lob arteri (a. lobi kaudati), 6a. Papiller işlem için dal, 6b. Kaudat işlemi için dal, 7. Sol yan dal (r. sinister lateralis), 8. Sol medial dal (r. sinister medialis), 8a. Kuadrat lob için dal, 9. Portal ven (v. porta), 10. Portal venin sağ dalı (r. dekster), 11. Portal venin sol dalı (r. sinister), 12. Sağ yan dal (r. dekster lateralis), 12a. Sağ lateral lobun dorsal dalı (r. dorsalis lobi lateralis dekstri), 12b. Sağ lateral lobun interomedial dalı (r. intermedius lobi lateralis dekstri), 12c. Sağ lateral lobun ventral dalı (r. ventralis lobi lateralis dekstri), 13. Kaudat lobun dalları (rr. lobi kaudati), 14. Sağ medial lob (r. dekster medialis), 15. Sol lateral dal (r. sinister lateralis), 15a. Sol yan lobun dorsal dalı (r. dorsalis lobi lateralis sinistri), 15b. Sol yan lobun ventral dalı (r. ventralis lobi lateralis sinistri), 16. Sağ medial dal (r. dekster medialis), 17. Kuadrat lobun dalları (rr. Lobi kuadrati).

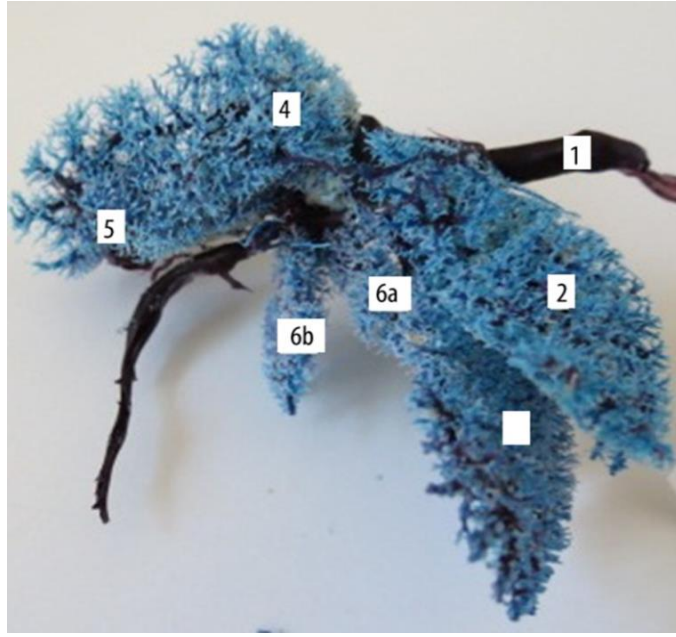


Şekil 11. Sıçan karaciğerinin hepatik arterinin kökeni ve dallarının yandan görünümü (Vdoviaková *et al.* 2016).

1. Abdominal aort, 2. Çölyak arter, 3. Sol gastrik arter, 4. Splenik arter, 5. Hepatik arter, 5a. Hepatik arterin sağ dalı, 5b. Hepatik arterin sol dalı, 6. Hepatik arterin bağırsak dalı.

Ekstrahepatik Venöz Sistem

Venöz sistem, portal ven ve kolları tarafından oluşturulan portal venöz dolaşım ile birlikte ele alınmalıdır. V. Porta, karın boşluğunun eşleşmemiş organlarının kılcal sisteminden splanknik kan akışını karaciğere boşaltan kapaksız bir afferent damardır. Portal venin ekstrahepatik kısmı, hepatik arter ve ortak hepatik kanalın arka ve yan tarafında bulunmaktadır. Portal venin ekstrahepatik kısmında birçok kol varyasyonu bulunmaktadır. (Schadde *et al.* 2017) (Şekil 12).



Şekil 12. Sıçan karaciğerinde intrahepatik venöz dallar (ventral görünüm) (Vdoviaková *et al.* 2016).

1.Kaudal vena kava (v. kava kaudalis), 2. Sol yan dal (r. lateralis), 3. Sol medial dal (r. medialis), 4. Sağ yan dal (r. deksterer lateralis), 5. Sağ medial dal (r. deksterter medialis), 6a. Papillaya ait retroventriküler dallar, 6b. Kaudat lobun dalları

Birçok araştırmacı, sıçan karaciğerini tanımlarken farklı adlandırmalar kullanmaktadır. Sıçan ve insan karaciğerlerini karşılaştıran çalışmalarda sıçan karaciğerinin loblarının insan karaciğer bölümlerine karşılık geldiği bildirilmektedir. (Martins *et al.* 2007) temel oluşturacak çalışmalarında, sıçan karaciğerinin bu bölümlerini tanımlamakta ve adlandırmaktadır: orta lob, sol ve sağ yan lob, sağ lob ve ön ve arka bölümlere ayrılan kaudat lob (spiegel lob). (Madrahimov *et al.* 2006) sıçan karaciğerinin dört lobdan oluştuğunu ve Couinaud (1994) insan karaciğerinin sekiz segmente ayrıldığını bildirmektedir. Ting and Lim (2014) tarafından yatay karaciğer yarığı üzerine yapılan bir araştırma ile de Couinaud sınıflandırması kullanılarak karaciğer segmentasyonlarını belirlemedeki zorluklar dile getirilmektedir.

İnsan ve sıçan karaciğeri arasındaki morfolojik ilişki hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Sıçanlardaki fonksiyonel karaciğer morfolojisi insanlardakinden farklı olup daha çok domuzlardakine benzetilmektedir (Vdoviaková *et al.* 2016).

Sıçanlardaki intrahepatik safra kanallarının insandaki safra kanalları ile aynı yerleşim düzenine sahip olduğu rapor edilmektedir (Martins *et al.* 2007). Ancak ekstrahepatik safra kanalları daha yüzeysel olup, ortak hepatik kanal sıçanlarda insan ortak safra kanalına kıyasla daha uzundur. Karaciğer lobları dikkate alındığında ikincil dallarda birçok morfolojik varyasyon bulunmaktadır. 13.6 g ağırlığındaki sıçan karaciğeri, ortalama 250-300 g olan

toplam vücut ağırlığının yaklaşık% 5'ini oluşturmaktadır. Yeakel (1948) tarafından indüklenmiş tümörleri olan sıçanlarda artan karaciğer ağırlığı üzerine yapılan bir çalışmada 81-342 g ağırlığındaki dişi sıçanlarda karaciğer ağırlığının 7.04-19.12 g olduğu kaydedilmiştir. 89-332 g ağırlığındaki erkek sıçanlarda ise karaciğer ağırlığı 4.93-17.81 g olarak belirlenmiştir. Diğer araştırmacılar ise 255.7-259.8 g ağırlığındaki sıçanlarda karaciğerin ağırlığını 9.7-9.9 g olarak tespit etmişlerdir. Davies *et al.* (1993) laboratuvar hayvanları ile insan fizyolojik parametrelerini karşılaştıran bir çalışmalarında, sıçan karaciğerinin hacminin yaklaşık 19.6 ml olduğunu göstermişlerdir. Hepatik arter ve portal ven yoluyla sıçan karaciğerindeki kan akımının insandakine benzer bir şekilde gerçekleştiğini de bildirmişlerdir (Kruepunga *et al.* 2019).

Birçok araştırmacı, karaciğerdeki temel arter yapılarının insanlar da dahil olmak üzere birçok tür arasında oldukça benzer olduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsan karaciğerinin kanlanmasındaki farklılıklar ise birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Chen *et al.* 2020).

Sıçan ekstrahepatik venöz sisteminin kökeni ve seyrinin insanlara benzer, ancak sıçan portal veninin dallanması açısından farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Sıçanlarda portal ven trifürkasyonluyken, insanlarda çatallı görülmüştür. Sıçan karaciğerinin portal ve venöz sistemleri arasında iletişimin olmadığı, ancak her bir portal dalın kendi venöz koluna sahip olduğu kaydedilmiştir (Payancé *et al.* 2018).

Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer, çok sayıda fizyolojik süreç için kritik bir merkezdir. Bunlar arasında makro besin metabolizması, kan hacminin regülasyonu, bağışıklık sistemi desteği, büyüme sinyal yollarının endokrin kontrolü, lipid ve kolesterol homeostazı ve ilaçlar da dahil olmak üzere ksenobiyotik bileşiklerin parçalanması sayılabilmektedir (Gryshchenko *et al.* 2016).

Makrobesinlerin işlenmesi ve metabolizması karaciğerin en kritik işlevlerinden birisidir. Karaciğerin beslenmeyle birlikte glikojen formunda glikoz depolaması ve açlığa yanıt olarak glikoneojenik yolla glikozu oluşturma kapasitesi önemlidir (Li and Hu 2020). Karaciğer lipidleri okside etmekte ayrıca yağ doku ve diğer dokularda depolanmak üzere fazla lipidi de paketleyebilmektedir (Sun *et al.* 2019). Aynı zamanda karaciğer, kana salgılanan proteinlerin çoğunluğundan (proteinlerin kütlesine veya aralığına bağlı olarak), amino asitlerin enerji için işlenmesinden ve atılmasından sorumlu olduğu için protein ve amino asit metabolizmasının önemli bir işleyicisi olarak da görev yapmaktadır (Yang *et al.* 2018). Üstelik, proteinlerin azotlu atıklarının toksisitesi karaciğer tarafından üre metabolizması ile

giderilebilmektedir (Ure *et al.* 2020). Evrim boyunca bu hepatik işlevler tüm omurgalıların sahip olduğu tek bir organ olan karaciğerde yerine getirilebilmektedir. Gelişimsel olarak, karaciğer eksojen sinyal gradyanları, hücrel lokalizasyon ipuçları ve karmaşık bir transkripsiyon faktörleri hiyerarşisi tarafından başlatılan kompleks bir farklılaşma programının sonucunda ortaya çıkan hayati bir organ olarak gözükmemektedir. Olgun karaciğerde gelişen süreçler yaşam için zorunlu olup herhangi bir nedenle ortaya çıkan karaciğer yetmezliği (örn; viral enfeksiyon, aşırı beslenme veya onkolojik yük) küresel bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Bundan dolayı da hepatik patolojiler ve bu durumları tedavi etmeye yönelik potansiyel terapötik yaklaşımlar özel karaciğer fonksiyonlarının iyi bir şekilde anlaşılmasını gerekli kılmaktadır (Trefts *et al.* 2017).

Karaciğer, günde 700 ila 1200 ml safra salgılayarak bağırsak sindirimine yardımcı olmaktadır. Safra; alkali, acı tadı olan, safra tuzları (konjuge safra asitleri), kolesterol, bilirubin (bir pigment) içeren sarımsı yeşil sıvı, elektrolitler ve sudan oluşmaktadır. Safra salgısı hepatositler tarafında oluşturulmakta ve kanaliküllere salgılanmaktadır. Safra tuzları konjuge safra asitleri, bağırsak emülsifikasyonu ve yağların emilmesi için gereklidir. Yaşlı kırmızı kan hücrelerinin yıkımının bir yan ürünü olan ve safra oluşumuna katılan bilirubinin metabolizması yeşilimsi siyah renk ve sarımsı renkte pigmentlerin üretilmesini sağlamaktadır. Yağların geri emilimi ve K vitamini emilimi karaciğerde yeterli safra üretimiyle sağlanmaktadır (Rodríguez *et al.* 2017).

Vasküler ve hematolojik fonksiyonları ve geniş damar ağı nedeniyle, karaciğer büyük miktarlarda kan depolayabilmektedir. Herhangi bir sürede depolanan miktar, arterler ve damarlardaki basınç ilişkisine dayanmaktadır. Dahası, karaciğerin hemostatik fonksiyonları protrombin, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezini sağlayabilmektedir (Wang *et al.* 2020).

Karaciğer metabolik detoksifikasyon ile eksojen ve endojen kimyasalları değiştirmek suretiyle onları daha az toksik hale getirebilmektedir. Bu süreçte potansiyel olarak toksik maddelerin bağırsak veya renal tübüllerden geriye emilimi azaltılarak söz konusu organlardan atılımı kolaylaştırılmaktadır. Bu şekilde alkol, barbitüratlar, amfetaminler, steroidler ve hormonlar (östrojenler, aldosteron, antidiüretik hormon ve testosteron) metabolize edilmekte veya detoksifiye edilerek aşırı birikimi ve olumsuz etkileri önlenmektedir (Almazroo *et al.* 2017).

Karaciğer vitaminleri, demir ve bakır dahil olmak üzere mineralleri depolayıp ihtiyaç durumunda kana verebilmektedir. Karaciğer birkaç ay yetecek B12 ve D vitamini ve birkaç yıl yetecek kadar da A vitamini depolayabilmektedir. Karaciğer ayrıca E ve K vitaminlerini

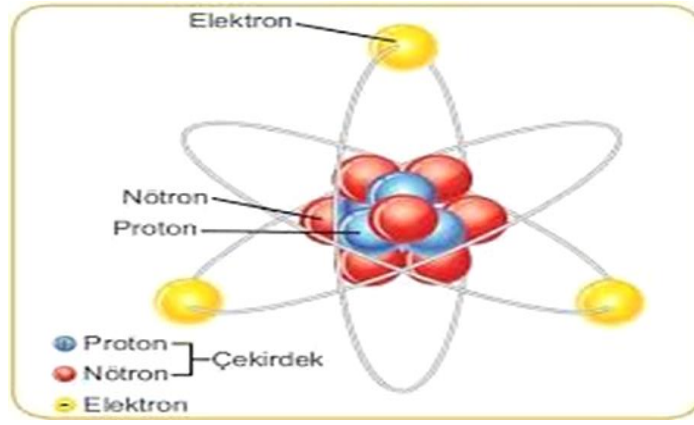
de depolamaktadır. Karaciğerde ferritin olarak depolanan demir kırmızı kan hücrelerinin üretimi için ihtiyaç duyulduğunda kana salınabilmektedir (Kell and Pretorius, 2014).

Ayrıca karaciğerin immünolojik fonksiyonları, adaptif ve doğuştan gelen immüniteye katılan hücreleri de içermektedir (Ozougwu and Jervas 2017). Karaciğer lenfatik sistemi, immün sistem ile karaciğer mikrosirkülasyonunun ayrılmaz bir parçası olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer, torasik kanaldan akan lenflerin % 25 ila% 50'si, hepatik lenflerin% 80'i veya daha fazlasının portal lenfatik damarlara aktığı tahmin edilen büyük bir lenf hacmi üretirken, geri kalanı sublobüler ve kapsüler lenfatik yoluyla drene olmaktadır. Bazı araştırmacılar tarafından yapılan deneysel çalışmalar, lenfatiklerin bir kısmının v. kava kaudalis ile diyaframı geçtiğini ve retrokaval, para-aortik veya mediastinal lenf düğümlerine girdiğini göstermektedir (Vdoviaková *et al.* 2016).

Lenfatik vasküler sistem ve rolü birçok patolojik durumla yakından ilişkilidir. Bu sistemin fonksiyonunun bozulması lenfödemlerine neden olduğundan tümör evreleme prognozu ve kanser için terapötik yaklaşımlar çoğunlukla bölgesel lenf düğümlerinin tutulum derecesine dayandırılmaktadır. Bundan dolayı da karaciğer lenfatik drenajı ve karaciğerden komşu lenf düğümlerine lenfatik iletişim hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunması gerektiğinin önemi üzerinde durulmaktadır (Tamburini *et al.* 2019).

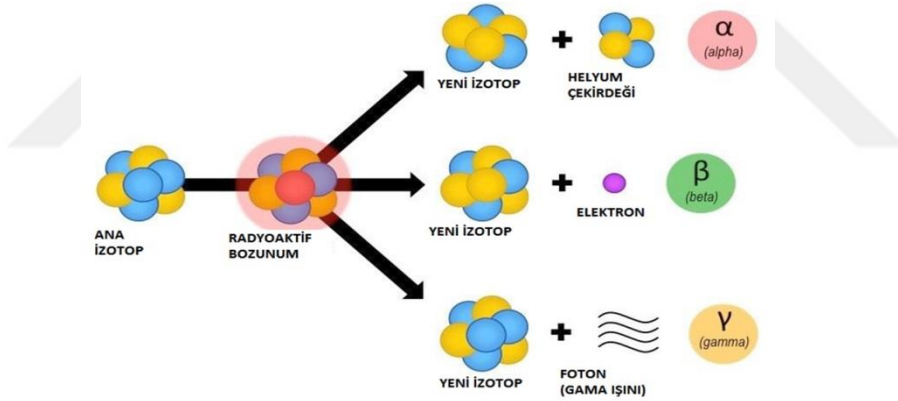
Radyasyon

Canlılığın temelini oluşturan atom; nötronlar ve protonlardan oluşan bir çekirdek ile bu çekirdeğin etrafında farklı yörüngelerde dizilmiş elektronlardan oluşmaktadır. Radyoaktif atom ise yapısındaki çekirdekte nötron ve proton sayıları dengeli olmayan atomlara denilmektedir. Çekirdekte proton-nötron arasındaki bu dengesizlik fazladan enerji olarak belirlemekte ve bu fazlalık radyasyon (ışınım) olarak ifade edilmektedir. Bu enerji proton-nötron dengesi çekirdekte oluşuncaya kadar salınmaya devam etmektedir (Miłowska *et al.* 2014) (Şekil 13).



Şekil 13. Atomun Yapısı (Anonim 2021f).

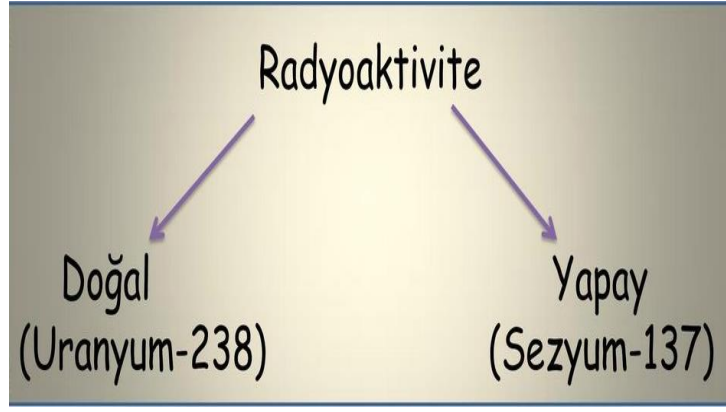
Diğer bir ifadeyle radyasyon, hızları yüksek olan elektromanyetik dalga ve partiküllerin enerjisidir. Böylece, radyoaktif atomların alpha, beta ve gamma ışınlarını yayması yahut uzayda herhangi bir elektromanyetik ışının yayılmasını sağlayan unsurlara radyasyon denilmektedir. Bir atomun çekirdeğindeki proton-nötron sayı ilişkisinde dengesizlik ne kadar fazla ise; atom o denli kararsız bir yapı göstermekte; alpha, beta ve gamma ışınları yayarak kararlı hale geçme eğiliminde olmaktadır (Miller 2018) (Şekil 14).



Şekil 14. Radyoaktif bozunma (Anonim 2021g).

Radyoaktif Bozunma

Radyoaktif bozunma çekirdek tepkime olayları esnasında oluşmaktadır. Radyasyon yayan her şey **radyoaktif** olarak isimlendirilmektedir. İlk radyoaktif elementler ağır element olarak bilinen periyodik cetvelin sonunda bulunan elementlerdir. Radyoaktivite temelde doğal radyoaktivite ve yapay radyoaktivite olarak ayrılmaktadır (Fiévet *et al.* 2020) (Şekil 15).



Şekil 15. Radyoaktivite (Anonim 2021h).

Doğal Radyoaktivite

- İnsan Vücudu
- Kozmik Işınlr
- Radon Gazı Granit/Kayalar vb.

Yapay Radyoaktivite

Diagnostik/X Işını Tüpleri

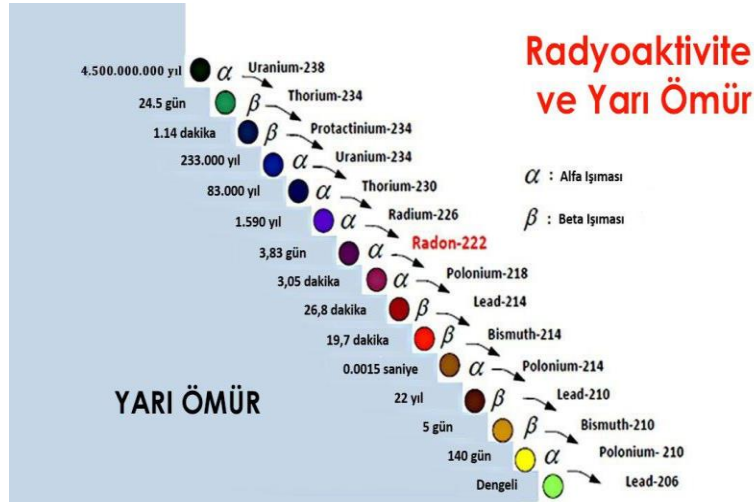
İlk defa 1896 yılında **Henri Becquerel** tarafından keşfedilmiş olmakla beraber 1898 de ise **Pierre** ve **Marie Curie**'nin yapmış oldukları deneylerde radyoaktifliğin varlığı ispat edilmiştir (Elliss 2017).

Radyoaktif bozunma; radyoaktivite, radyoaktiflik, nükleer bozunma yahut ışın etkinlik olarak da adlandırılmaktadır. Atomlar çekirdeklerinin ağırlığından dolayı sahip oldukları fazla enerjiyi azaltmak için enerji yayarak, tanecikler yahut partiküllere parçalanmaktadırlar. Bu olaya **radyoaktif parçalanma** yahut **radyoaktivite** denilmektedir. Bozunma hızlandırılmadığı gibi yavaşlatılamamakta yahut durdurulamamaktadır. Çekirdek kararlı hale gelinceye kadar bu olay devam etmektedir. Bozunma hızı elementlerin yarılanma ömrü şeklinde ifade edilmektedir (Murgasova *et al.* 2019).

Yarılanma ömrü; radyoaktif bir elementin herhangi bir zamanda toplam miktarının yarısının bozunması için gerekli olan süreye denilmektedir. Bu süre dış etkenlere bağlı olmamakla beraber bir elementin izotopları arasında da farklılık göstermektedir. Temelde yarılanma ömrü bozulan çekirdeğin yapısına ve çekirdeğin kararsızlığına bağlıdır. Eğer bozunma hızı birim zamanda fazla ise bu çekirdekteki kararsızlık seviyesinin fazla olduğunu işaret etmektedir. Ayrıca atom sayısı ile bozunma hızı doğru orantılıdır (DeJesus 2017).

Yarılanma ile radyoaktif maddenin kütlesinde değişme olmadığı için yarılanma süresi maddenin miktarına bağlı değildir. Madde miktarı ışınmayı artırdığı gibi yarılanma süresini etkilememektedir (Pommé *et al.* 2017) (Şekil 16).

Yarılanma süresi radyoaktif maddeler için ayırt edici bir özelliktir.



Şekil 16: Radyoaktivite ve Yarı Ömür (Anonim 2021i).

Radyasyonun Karaciğer Üzerine Etkileri

Radyasyonun karaciğer üzerinde çok çeşitli etkileri bulunmaktadır. Fibröz, kanser radyoterapileri gibi yüksek doz radyasyonun akut etkilerinden biri olarak tıbbi alanlarda bir sorun olarak değerlendirilmektedir (Yu et al. 2016). Kanser, radyasyona maruz kalmanın ardından önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (Zhang et al. 2019). Karaciğer aktif metabolizması sayesinde radyasyona tepki veren önemli bir organdır (Ruiter *et al.* 2019). Ayrıca yüksek kalorili yiyecekler veya alkollü içecekler gibi birçok çevresel faktörü de modüle edebilmektedir. Farklı çevresel koşullar ve adaptasyonlar radyasyonun etkilerini tetikleyebilmektedir. Radyasyona verilen reaksiyonlar, çevre tarafından modüle edilen koşullar altında optimum şekilde düzenlenememekte ve muhtemelen düzensizliğe, hastalığa veya kansere yol açabilmektedir. Bu noktada obezite, alkol kullanımı veya gıda takviyeleri gibi faktörlere bağlı olarak karaciğerde radyasyona bağlı etkilerin modülasyonunun gözden geçirilmesinde fayda görülmektedir (Nakajima *et al.* 2018).

Deneyisel tıptaki hızlı gelişmeler ve yeni ilerlemeler gastrointestinal sistem hastalıkları (yenidoğanlarda ve yetişkinlerde kısa ince bağırsak sendromu, pankreas disfonksiyonu ve son dönem karaciğer hastalıkları) ve bunların tedavisi için cerrahide birçok tıbbi araştırmayı da beraberinde getirmektedir (Ma and Guo 2008). Söz konusu hastalıklar ancak nakil ile tedavi edilebilmektedir. Sindirim organlarının deneyisel transplantasyonları farklı yöntemler ve çeşitli verici-alıcı kombinasyonları kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak bu organların damar sistemi ve lenfatik drenajı benzerlidir. Anatomik varyasyon bilgisi, deneyisel araştırma ve cerrahi uygulama için oldukça önemli gözükmemektedir. Laboratuvar

hayvanlarında damarların morfolojisini içeren anatominin incelenmesi, iskeminin yönetimi ve organ nakli için hayati önem göstermektedir (Vdoviaková *et al.* 2016).

Organ transplantasyonlardaki ilerlemeler uygun hayvan modelinin kullanılmasına bağlı olarak gelişmektedir. Laboratuvar sıçanları günümüzdeki araştırmalar için en popüler deneysel modellerin oluşturulmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Kullanım kolaylığı ve ucuzluğu, insanlara benzer anatomik yapıları organlara sahip olmaları sindirim sistemi üzerinde anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal araştırmaların yapılabilmesini sağlayabilmektedir (Galvao *et al.* 2005).

Karaciğerin deneysel transplantasyonları birçok memelide, özellikle köpeklerde, domuzlarda, laboratuvar hayvanlarında ve diğer memelilerde çalışılmaktadır. Sıçan karaciğeri, kapsamlı araştırmalarda patofizyolojik çalışmalar için önemli olan farklı süreçlere (örneğin, salgılama, proliferasyon, emilim ve neoanjiyogenez) sahip gözüktüğünden bilhassa tercih edilmektedir. Bu tip çalışmalarda karaciğerin metabolizması ve işlevinin hepatik arter, portal ven ve lenfatik damarlar tarafından korunduğu belirtilmektedir (Vdoviaková *et al.* 2016).

Radyoterapinin birincil ve ikincil karaciğer kanserleri üzerindeki etkilerinin anlaşılması için yoğun çabalar harcanmaktadır. Yıllar önce kullanılan radyasyon uygulama teknikleri genellikle büyük hacimlerdeki kanserleri tedavi etmekte ayrıca palyatif ve kesin tedavi için radyasyon kullanımı konusunda uyarı niteliğinde rehberlik sağlamaktaydı. O dönemde, "klasik" radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD) tedavinin yıkıcı bir sonucuydu. Modern radyasyon uygulama teknikleri artık birçok hastada radyoterapinin karaciğere güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlamakta, ancak özellikle ileri sirozlu hastalar için zorluklar devam etmektedir. Karaciğerde radyasyona bağlı toksisite riskini azaltmaya yönelik yöntemlerin ortaya çıkmasıyla birlikte bu organa yönelik tedaviler için sınırlı seçeneklere sahip olan hastalar açısından yeni fırsatlar da oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte, karaciğer memeli vücuduna kolayca nakledilebilen homojen antijenik maddeler oluşturan en büyük hücre grubu olarak kabul edilmektedir (Koay *et al.* 2018).

Klasik Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı

Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı, 30 ila 35 Gy arasındaki radyasyonunun karaciğerde iki hafta ila dört ay sonra geliştirdiği ciddi bir komplikasyon olarak tanımlanmaktadır. Sendrom anikterik hepatomegali, asit ve yüksek karaciğer enzimleri özellikle alkalik fosfataz enziminin artışıyla kendisini göstermektedir. Hastalığın insidansı, ortalama karaciğer dozu aşıldığında % 5 ile 10 arasındadır. Karaciğer hasarının mekanizması

klasik olarak fibröze ve sekonder vena-tıkanmasına dayalı olarak araştırılmaktadır (Dawson *et al.* 2002).

Klasik radyasyona bağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili risk faktörleri arasında yüksek radyasyon dozu, birincil karaciğer kanseri, cinsiyet ve hepatik intra-arteriyel kemoterapi sayılmaktadır. Aynı zamanda radyasyona bağlı karaciğer hastalığı, hepatik arteriyel ve portovenöz perfüzyon ile de ilişkilendirilmektedir (Cao *et al.* 2008).

Klasik Olmayan Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı

Klasik olmayan radyasyona bağlı karaciğer hastalığı çok daha yaygındır ve belirgin şekilde yükselmiş serum transaminazları (normalin > 5X üst sınırı) ve sarılık olarak kendini göstermektedir. Klasik olmayan radyasyona bağlı karaciğer hastalığından etkilenen en savunmasız popülasyonlar, hepatit B veya çeşitli nedenlerden sirozlu hastalar gibi altta yatan karaciğer hastalığı olanlardır (Pan *et al.* 2010).

Primer ve metastatik karaciğer kanseri olan hastaları karşılaştırırken, klasik olmayan radyasyona bağlı karaciğer hastalığı gelişme riski, birincil karaciğer kanserli hastaların haricinde ışın radyasyonundan sonra bu toksisiteye sahip olma şansının daha yüksek olması nedeniyle önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Hastalarda radyasyona bağlı karaciğer hastalığı riskiyle ilgili mekanizmaların siroz, TGF-beta yolundaki sinyalizasyon ve hepatik yıldız hücrelerinin aktivasyonu ile ilgili olduğu varsayılmaktadır. Hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda bir başka risk, virüsün yeniden aktivasyonudur. Bu, ortaya çıktığında radyasyonun ölümcül sonuçları görülebilmektedir (Koay *et al.* 2018).

Önceden hepatektomi veya karaciğer toksik kemoterapilerine bağlı olarak sınırlı karaciğer rezervine sahip hastalarda radyasyona bağlı karaciğer hastalığı riski yetersiz şekilde belgelenmektedir. Daha önce karaciğer rezeksiyonu olan hastalarda, organın etkili hacmi azaltılabilmekte, ancak karaciğer rejenerasyon yoluyla kendisini telafi edebilmektedir. Bu hastalarda, ortalama karaciğer radyasyon dozu, karşılanması gereken kritik dozun belirlenmesini gerekli kılmaktadır. Tedaviyi yapan hekim, hareket yönetimi ve görüntü rehberliği dahil olmak üzere ortalama normal karaciğer dozunu en aza indirmek için yöntemler geliştirmek zorunda kalmaktadır (Meijerink *et al.* 2018).

Hepatotoksik kemoterapilerin kullanımı ise karaciğere metastaz yapan gastrointestinal maligniteleri olan hastalar için bilhassa uygulanmaktadır. Kemoterapiden kaynaklanan karaciğer hasarı modları steatoz, steatohepatit ve hepatik sinüzoidal hasarı içerebilmektedir (Maor and Malnick 2013).

Steatoz veya yağlı karaciğer, 5-flurourasil alımıyla ilişkili gözükmemektedir ve obezite-diabetli hastalarda daha çok gözükmemektedir. Hepatik steatoz, daha yüksek operatif risk ile ilişkilendirilmekte, ancak daha yüksek radyasyonla ilişkili toksisite riskleri iyi bir şekilde araştırılmaya ihtiyaç duymaktadır (McCormack *et al.* 2007).

Steatohepatitli hastalarda önemli bir postoperatif mortalite riski bulunmasına rağmen steatohepatit ve radyasyona bağlı toksisiteler arasında günümüze kadar bildirilmiş herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (Zhang *et al.* 2018).

Timol

Kapsamlı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar ile şifalı bitkilerin ve bileşenlerinin çeşitli insan hastalıklarına karşı faydalı oldukları önerilmektedir (Sofowora *et al.* 2013).

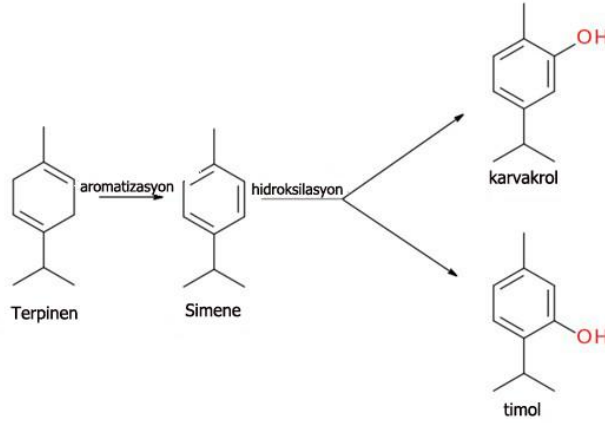
Kimyasal olarak 2-izopropil-5-metilfenol olarak bilinen timol, renksiz bir kristal monoterpen fenoldür. Timol kekik türlerinin en önemli etken maddelerinden birisidir. Yüzyıllardır geleneksel tıpta kullanılmakta olup antioksidan, serbest radikal temizleyici, antiinflamatuvar, analjezik, antispazmodik, antibakteriyel, antifungal, antiseptik ve antitümör aktiviteler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri tanımlanmaktadır. Timolün kayda değer etkileri büyük ölçüde antiinflamatuvar özelliği ile ilişkilendirilmektedir (Meeran *et al.* 2017). *Thymus vulgaris* L. ve *Thymus zygis* L.'den elde edilen timol, ilaç endüstrisinde en çok kullanılan bitkisel farmakolojik bir ajan durumundadır (Kowalczyk *et al.* 2020).

Lamiaceae familyasından *Thymus* cinsi birçok temsilci tür içermektedir. Akdeniz bölgesinde yetişen bu bitkiler genellikle gıda, kozmetik ve tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (Ghasemi *et al.* 2020).

Kekik otunun ve hidroalkolik özütlerinin uçucu fraksiyonlarının kimyasal bileşimi ve aktivitesi tartışılırken son zamanlarda flavonoid, glikozit, kafeik asit oligomerleri, basit fenolik asitler, hidrokinon türevleri ve terpenoidler gibi uçucu olmayan bileşenleri de araştırılmaya başlanmıştır (Ghasemi *et al.* 2020).

Kekiğin esansiyel yağları, çeşitli kimyasal gruplara sahip monoterpenler, monoterpen alkoller, fenol türevleri, ketonlar, aldehitler, eterler ve esterlerdir. *T. vulgaris* türleri içinde, esansiyel yağların ana bileşeninde farklılıklar gösteren çok sayıda kemosip bulunmaktadır, ancak ana bileşen olarak timol içeren "timol tipi" sadece Avrupa Farmakopesinde listelenmektedir. Kekik esansiyel yağlarının ana bileşenleri olarak en çok izomerik fenolik monoterpenlerden timol (2-izopropil-5-metilfenol) ve karvakrol (2-Methyl-5-(1-Methylethyl) fenol) üzerinde deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Bu monoterpenlerin her ikisi de, p-

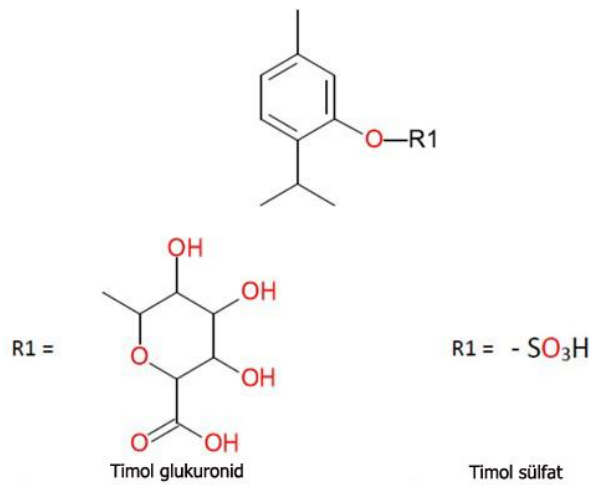
terpinenin ve p-simene aromatisasyonundan sonra p-simeninin hidroksilasyonu ile biyosentezlenmektedir (Şekil 17). Timol, alkol ve diğer organik çözücülerde güçlü koku ve çözünürlük gibi özellikleri ile renksiz kristalize toz halinde bir bileşiktir, ancak suda çok az çözüldüğü kaydedilmektedir (Kokoska *et al.* 2019).



Şekil 17. Timol ve karvakrol biyosentezinin temel adımlarının şeması (Kowalczyk *et al.* 2020).

Diğer taraftan, renksiz ve soluk sarı renkli bir sıvı olan karvakrolün suda çözünmediği ancak etanol, aseton ve dietil eter gibi çözücülerde yüksek oranda çözüldüğü rapor edilmektedir (Sharifi-Rad *et al.* 2018).

Timol metabolitlerinin plazmada timol sülfatlar halinde ve idrarda faz II konjugatı-timol sülfat ve timol glukuronidler olarak bulunduğu belirtilmektedir. Glukuronidlerin daha çok yüksek dozlardaki timolün metabolize edilmesi sonucunda oluştuğu beyan edilmektedir (Şekil 18). Timol sülfat olarak adlandırılan metabolitlerden oral biyoyararlanımın (sistemik dolaşıma geçen oran) yaklaşık % 16 olduğu ve plazma yarı ömrünün ise yaklaşık 1.5 saat kadar olabileceği rapor edilmektedir (Meeran *et al.* 2017)



Şekil 18. Timol metabolitleri (Kowalczyk *et al.* 2020).

Kekik otu ve uçucu yağı üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit semptomları, parazitik enfeksiyonlar, dermatit ile bağlantılı kaşıntı, morluklar ve burkulmaların tedavisinde uzun yıllardır tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (Thosar *et al.* 2013)

Günümüzde genellikle soğuk algınlığına bağlı öksürükte balgam söktürücü olarak ayrıca diş hekimliğinde dezenfektan olarak da timolün kullanımı yaygındır. Timol, Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde antibakteriyel etki göstermekte, antiviral (Herpes simplex virüs tip I, insan rinovirüsleri ve influenza virüsleri), antelmintik, antifungal, balgam söktürücü, gaz giderici, terletici, yatıştırıcı, romatizma önleyici ve hatta anti-romatizmal ve aynı zamanda spazmolitik aktiviteler sergilemektedir. Kekik uçucu yağları ise yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik özelliklere sahip olmalarına ve ağızdan uygulandığında bağırsak hücrelerinde hasara neden olabilmelerine rağmen, yaygın olarak kullanılan dozlarda herhangi bir toksisiteyi bildirilmediğinden güvenilir ilaçlar olarak kabul edilebilmektedirler. Ancak yüksek konsantrasyonlardaki cilt uygulamaları tahrişe neden olabilmektedir. Nadir durumlarda deri döküntüsü, bronkospazm, astım krizi ve anafilaksi şeklinde kendini gösteren allerjik reaksiyonlar meydana gelebilmektedir (Kowalczyk *et al.* 2020).

Kekik bitkisinin esansiyel yağlarının antimikrobiyal aktivitesinin ana bileşenlerinin yüzdesine bağlı olarak değiştiği belirtilmektedir. Bu bağlamda yüksek fenolik monoterpen yüzdesine sahip esansiyel yağlar arasında özellikle timolün yapısından dolayı en kuvvetli antibakteriyel özellikler sunduğu rapor edilmektedir. Patojenlerin hücre zarlarının hidrofobik bileşimleri nedeniyle esansiyel yağlara sahip bileşikler için hedef olarak kabul edilebilecekleri teklif edilmektedir. Timolün antibakteriyel aktivite mekanizması üzerindeki çalışmalar, hücre zarının lipid tabakasına entegre olma kabiliyetine bağlı olarak yüzey gerilimini değiştirebildiğini göstermektedir. Molekülün hidrofilik kısmı, zarın polar kısmı ile etkileşime girerken, hidrofobik benzen halkası ve alifatik yan zincirler biyolojik zarın iç kısmına yönelmektedir. Bu durum, lipid tabakasının dengesizleşmesi, elastikiyetin azalması ve akışkanlığın artması ile zar yapısında büyük değişikliklere neden olmaktadır. Bu süreç potasyum ve hidrojen iyonlarının geçirgenliğinin artmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda enzimler ve reseptörler gibi iç zar proteinlerinin aktivitesini de etkilemektedir (Valliammai *et al.* 2020). Timolün hücre zarlarına gömülü proteinlerle spesifik olmayan mekanizmalarla etkileşime girdiği ve bu durumun da zar proteinlerinin konformasyonunda ve aktivitesinde değişikliklere yol açtığı belirtilmektedir. Böylece, hücre zarının yüzey geriliminin ve iyon dengesizliğinin timol varlığıyla indüklenebildiği rapor edilmektedir. Karvakrolün de timole benzer bir şekilde bakteri hücre zarları üzerinde etkili olabileceği kaydedilmektedir. Esansiyel

yağlardan izole edilen aktif etken maddelerin ise daha güçlü yıkıcı etkilerinden söz edilmektedir (Kowalczyk *et al.* 2020).

Yukarıdaki literatür bulgularına dayanıldığında kanser hastalığında kemoterapi ve radyasyon terapisi birincil standart tedaviler olarak tanımlanmış ve 1950'lerden bu yana, dünyadaki kliniklerde iyonize edici radyasyon, kanserli hücrelerin yok edilmesinde etkili bir alternatif veya tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır (Pashazadeh *et al.* 2019). Üstelik kanser hastaları için radyasyon tedavisi primer tümör bölgesi ve hastalığın metastazla yayıldığı bölgelerde önemle vurgulanmıştır (Hill-Kayser *et al.* 2019). Bu bağlamda yapılan araştırmalar radyoterapiden sonra iyi bir tümör kontrolünün sağlandığını ve düşük nüks oranları ile karşılaştırıldığını göstermiştir (Kellas-Ślęczka *et al.* 2019).

Pankreas, kolon, mide, karaciğer, akciğer, prostat, beyin, kan, mesane, meme, yumurtalık, serviks, lösemi, multipl miyelom, lenfoma, baş ve boyun kanserlerinde radyoterapiye bağlı duyarlılıklar rapor edilmiştir (Bera *et al.* 2010; Kim *et al.* 2010; Yang *et al.* 2015; Lohse *et al.* 2016; Luo *et al.* 2016; Khoei *et al.* 2017; Nicholson *et al.* 2017; Montazeri *et al.* 2018; Ren *et al.* 2018; Zhao *et al.* 2018; Zhu *et al.* 2018; Aghamiri *et al.* 2019; Shah *et al.* 2019; Sekhar *et al.* 2019). Her ne kadar radyasyon tedavisi ile ilgili araştırmalarda bilgi birikimi ve kayda değer artışlar olsa da, normal dokulara radyasyon toksisitesi de ciddi kaygılar oluşturmuştur. Total vücut radyasyonundan sonra normal dokularda bile metabolik ve histopatolojik değişikliklerin ortaya çıkabileceği bu yüzden de radyasyonun doku ve organlar üzerindeki etkilerine dikkat edilmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır. İyonlaştırıcı radyasyonun, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu yoluyla oksidatif strese neden olabileceği tespit edilmiş ve bu durumun da hücrelerde pro-oksidan ve antioksidan dengesizliğe yol açarak hücre ölümleriyle sonuçlanabileceği kanaatine varılmıştır (Srinivasan *et al.* 2007). Aynı zamanda hem akut hem de kronik radyasyonun bir sonucu olarak ROS seviyelerindeki artış farklı doku ve organlarda çok çeşitli fizyolojik işlemlerin aktivitelerini de etkileyebilmiştir (Cruz-Gregorio *et al.* 2019). İyonize edici radyasyon genomik instabiliteye, protein bileşenlerinde modifikasyona, membran difüzyon özelliklerinde değişikliklere, nekroza ve karsinogeneze neden olabilecek olumsuz etkiler sergileyebilmiştir (Farhood *et al.* 2019). Araştırmalardan elde edilen sonuçlar, hücre ve dokulardaki güçlü antioksidan sistemlerin radyasyon hasarına karşı direncin sağlanmasında temel faktör olduğunu göstermiştir. Böylece, kuvvetli antioksidan maddeleri terapötik ilaçlar olarak kullanmanın oksidatif hasarı kontrol edebilmek ve radyasyona dayalı kanser tedavilerinde çok önemli gelişmeler sağlayabilmek açısından değerli katkılar sunabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda, radyoterapi ve kemoterapide adjuvan tedavi olarak bitkilerin ve

bitkisel etken maddelerin mortalite riskini azaltarak en önemlisi de genel sağkalım üzerinde fayda sağlayarak etkili olabilecekleri kaydedilmiştir (Verma *et al.* 2017).

Radyasyonla indüklenen eşleşmemiş elektronlar biyolojik sistemdeki kilit moleküllerin fonksiyonel olarak değişmesine neden olduğundan (Dawis *et al.* 2008), çeşitli bileşiklerin radyasyona maruz kalma ile ilişkili organ hasarlarını azaltmaya yönelik potansiyel radyoprotektif aktivitelerini araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Timol, *Thymus vulgaris* bitkisinin anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar, antioksidan ve antikanser etkilere sahip fenolik bir bileşiği olarak tanımlanmıştır. Timolün bitkisel kaynaklı kanser kemoterapötiklerinden birisi olabileceği de rapor edilmiştir (Asfaram *et al.* 2019). Bir çalışmada, bu doğal bileşiğin insan glioblastoma hücre hattında ve *in vitro* insan fibroblastlarında önemli radyoterapik duyarlılık sağladığı belirlenmiştir (Aghamohammadi *et al.* 2015). Bununla birlikte timolün radyasyonun yan etkilerine karşı etkileri ve etki mekanizmaları hakkında çok az şey rapor edilmiştir (Fischer *et al.* 2018). Bu noktada mevcut insan çalışmalarına ek olarak *in vitro* ve *in vivo* hayvan çalışmaları, çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için bu önemli fenolik bileşiğin daha fazla araştırılmasını gerekli kılmıştır.

İyonize radyasyon artan lipid peroksidasyonu ve endojen antioksidan enzim aktivitesinin azalmasına bağlı olarak gelişen hepatik oksidatif strese sorumlu tutulmuştur (Barker *et al.* 2015). Radyasyona bağlı karaciğer hasarı, pek çok ülkede akut karaciğer yetmezliği ve transplantasyonunun önde gelen nedenleri arasında sayılmıştır. Karaciğerin radyasyona bağlı toksisiteye sık sık karışması, anatomik konumuna ve metabolize edici enzimlerinin bolluğu nedeniyle fizyolojik ve biyokimyasal işlevlerine bağlı olarak düşünülmüştür. Bu yüzden radyasyona bağlı hepatotoksisiteye karşı koruyucu etkileri olan yeni ilaçların tespiti, klinik uygulamada büyük bir gereklilik ve aynı zamanda zorunluluk olarak gözükmüştür (Cataldi *et al.* 2020). Son zamanlardaki bir çalışmada, sıçanlar 10 Gy'lik dozunda ve tüm vücut boyunca akut radyasyon maruziyetine bırakılmış ve radyasyonun karaciğer üzerinde olumsuz etkileri gözlenmiştir (Abdelrazzak *et al.* 2019). Diğer taraftan, doğal bileşikler ışınlamanın neden olduğu hücresel hasarı hafifletmek için sentetik bileşiklerden çok daha faydalı görülmüşlerdir (Jamali *et al.* 2018). Literatür kayıtlarına bakıldığında timolün radyasyona dayalı hepatik toksisiteye karşı etkileri bildirilmemiştir. Mevcut çalışmada timolün karaciğerde radyoprotektif olarak etkinlik potansiyeli ilk defa değerlendirilmiştir. Bu amaçla sıçanlara günlük 280 mg/kg dozunda timol oral yolla dört gün verilmiş ve daha sonra hayvanlar tüm vücut boyunca 10 Gy dozundaki akut radyasyon maruziyetine bırakılmışlardır. Bu araştırma ile timolün radyasyon maruziyetine bağlı olarak

karaciğerde gelişecek olan oksidatif stres ve patolojik değişiklikler üzerinde koruyucu etkiler gösterip gösteremeyeceği tespit edilmiştir. Böylece, önemli ve en büyük sindirim organlarından birisi olan karaciğer biyokimyasal ve farklı boyama metotları kullanılarak histolojik çalışmalar ışığında değerlendirilmiştir.



KURAMSAL TEMELLER

Ozaki (2019) karaciğer rejenerasyonunun hasardan korunmak için önemli ve gerekli bir süreç olduğunu belirtmiştir. Rejenerasyon sürecinin karaciğer hücreleri (parankimal ve parankimal olmayan hücreler) ve ekstrahepatik organlar (tiroid, adrenal bezler, pankreas, duodenum, dalak ve otonom sinir sistemi) dahil olmak üzere karmaşık bir hücre ve organ ağından oluştuğunu ifade etmiştir. Araştırmacı, programlanmış hücre ölümünün patolojik bir durumda karaciğer rejenerasyonunu engellese bile normal ve sağlıklı bir karaciğer hücre rejenerasyonu için önemli bir role sahip olduğunu tespit etmiştir. Sonuçta, moleküler ve hücresel düzeylerde karaciğer rejenerasyon süreçlerini düzenleyen mekanizmaları tam olarak aydınlatmak için çalışmalar yapan araştırmacı daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu da vurgulamıştır.

Atzori *et al.* (2009), hepatik yıldız hücrelerinin; karaciğer gelişimi ve farklılaşmasında, rejenerasyonda, ksenobiyotik yanıtta, immünoregülasyonda, hepatik kan akışının kontrolünde ve enflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir rol oynadığını ayrıca çok yönlü bir sitotipi temsil ettiğini belirtmişlerdir. Hepatik yıldız hücrelerinin -özellikle de bir hastalık durumunda- sürekli aktivasyonlarından sonra, üretebilecekleri ve salgılayabilecekleri ara ürünler paneli nedeniyle, çeşitli karaciğer patolojilerinin patogenezinde yer aldığını ifade etmişlerdir. Buna ilaveten yaptıkları çalışmalarda hücrelerin farklı etiyolojiye sahip hepatit, steatohepatitin ve karaciğer karsinogenezinin ilerlemesine aktif olarak katkıda bulunduğunu da vurgulamışlardır.

Aparicio-Vergara *et al.* (2017), karaciğer perfüzyonunun, karaciğer hücrelerini izole etmek için *in vitro* deneylerde parankimal (hepatositler) ve parankimal olmayan hücrelerden (yani, Kupffer hücreleri veya hepatik yıldız hücreleri) yararlanılmasının yaygın bir teknik olduğunu ifade etmişlerdir. Bu yöntemde; bir yoğunluk gradyanı kullanılarak, santrifüjleme yoluyla, hepatik hücrelerin boyutlarına ve ağırlıklarına göre ayrılmasına sağlamışlardır. Çalıştıkları yöntemden önceki diğer yöntemlerin, tek bir fareden yalnızca bir canlı hepatik hücresel fraksiyon izolasyonuna izin verdiğini, bu yöntemle hem hepatositlerin hem de Kupffer hücrelerinin tek bir fare karaciğerinden izole etmek için bir kullanılabileceğini, böylece aynı organizmadan izole edilmiş farklı karaciğer hücre tiplerini incelemenin avantajlı olacağını belirtmişlerdir.

Trefts *et al.* (2017), karaciğerin; makro besin metabolizması, kan hacmi regülasyonu, bağışıklık sistemi desteği, büyüme sinyal yollarının endokrin kontrolü, lipid ve kolesterol

homeostazı ve birçok ilacın ksenobiyotik bileşiklerinin parçalanması gibi çok sayıda fizyolojik süreç için kritik bir merkez olduğunu belirtmişlerdir. Makro besinlerin işlenmesini, bölümlenmesini ve metabolizmasını yürütmek için gereken enerjiyi sağlamasını karaciğerin en kritik işlevi olarak adlandırmışlardır. Ayrıca, karaciğerin beslenmeyle birlikte glikojen formunda glikoz depolama ve açlığa yanıt olarak glikoneojenik yolla glikoz toplama kapasitesini kritik olarak ifade etmişlerdir. Karaciğerin lipidleri okside ettiğini, ancak yağ gibi diğer dokulara salgılanması ve depolanması için fazla lipidi de paketlediğini ayrıca, kanda salgılanan proteinlerin çoğunluğundan, amino asitlerin enerji için işlenmesinden ve azotlu atıkların bertaraf edilmesinden sorumlu olduğu için protein ve amino asit metabolizmasında önemli bir işleyici olarak kabul etmişlerdir. Evrim boyunca bu hepatik işlevlerin, tüm omurgalılarda karaciğerde -tek bir organda- konsolide edildiğini belirtmişlerdir. Gelişimsel olarak, bu organın, eksojen sinyal gradyanları, hücrel lokalizasyon ipuçları ve karmaşık bir transkripsiyon faktörleri hiyerarşisi tarafından başlatılan karmaşık bir farklılaşma programının bir sonucu olarak ortaya çıktığını savunmuşlardır. Yapılan araştırmalarda, makro besin metabolizmasına göre hepatik fonksiyonları kısaca özetlemektedirler.

Abreu *et al.* (2020), yaptıkları çalışmalarda portal ven ve hepatik arterin kombine ligasyonundan sonra karaciğer rejenerasyonunun olduğunu belirterek, karaciğer yaralanmalarının cerrahi tedavisi hakkında sahip olunan bilgileri de geliştirmişlerdir.

Vdoviaková *et al.* (2016), son zamanlarda deneysel tıpta hızlı bir gelişme ve yeni ilerlemelerin olduğunu ifade etmişlerdir. Gastrointestinal sistem hastalıkları ile bunların tedavisinin, deneysel cerrahide birçok tıbbi araştırmayı açıkladığını sözlerine eklemişlerdir. Ayrıca bu hastalıkların ancak nakil ile tedavi edilebileceğini, sindirim organlarının deneysel transplantasyonlarının farklı yöntemler ve çeşitli verici - alıcı kombinasyonları kullanılarak gerçekleştirilebileceğini üzerine çalışmalar yapmışlardır. Varyasyon bilgisinin ise, deneysel araştırma ve cerrahi uygulama için oldukça önemli olduğunu belirtmişlerdir. Laboratuvar hayvanlarında damarların morfolojisini içeren anatominin incelenmesinin, iskeminin yönetimi ve organ nakli için hayati öneme sahiptir olduğunu yaptıkları çalışmalarda vurgulamışlardır. Yapılan çalışmaların, deneysel cerrahinin planlanması ve insan popülasyonlarında karaciğer hastalıklarıyla mücadeleye yardımcı olacak diğer araştırma yöntemleriyle işbirliği için faydalı olabileceğini savunmuşlardır.

Miłowska *et al.* (2014), son yıllarda, radyasyonun insan vücudu üzerindeki etkisiyle ilgili sorulara yanıt bulmak için yoğun bir arayışa girmişlerdir. Sağlıklı bir yaşam tarzı için artan moda nedeniyle, elektromanyetik dalgaların iddia edilen tehlikeleri ve neden oldukları hastalıklarla ilgili artan sayıda çalışma ortaya çıkarmışlardır. Bununla birlikte, 20. yüzyılda

elektromanyetik radyasyonun özelliklerinin bilgisi üzerine yaptıkları keşif ile, birçok bilim alanında ve özellikle tıpta yapay radyasyon kaynaklarının kullanımının ufku genişletmeye olanak tanımış oldular. Yaptıkları araştırma da aşırı radyasyon veya yüksek dozların insan vücudu için tehlikeli olmasına rağmen, dikkatli ve kontrollü kullanımının bir tehdit oluşturmadığını ve genellikle terapide gerekli olduğunu kanıtlamışlardır. Böylece radyoterapide iyonlaştırıcı radyasyon kullanma, izotop teşhisi veya tıbbi görüntüleme, dermatolojik bozuklukların ve kanserlerin tedavisinde iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kullanımının temellerini atmışlardır.

Murgasova *et al.* (2019), radyoaktivite veya kütle spektrometresi konsantrasyon verilerinden olan röle hepatosit testini kullanılarak, tahmin ettikleri iç klirens değerlerinin karşılaştırılabilir olduğunu gösterdiler.

Abdelrazzak *et al.* (2019), yaptıkları deneysel çalışmalarla, 10 cGy radyasyonunun karaciğer hücrelerini kendinden daha sonra olabilecek daha yüksek bir doza karşı koruduğuna dair hiçbir kanıtın olmadığını, 10 cGy radyasyonunun önemli etkisinin ise, düşük doz radyasyonla ilişkili olduğunu vurguladılar.

Aghamohammadi *et al.* (2015), radyoterapinin kanser tedavisinde en etkili stratejilerden biri olmasına rağmen, normal dokularda kısa ve uzun vadeli yan etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Zataria multiflora Boiss'in (Laminacea) (ZM), antioksidan ve anti-inflamasyon aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik özelliklere sahip olduğunu, bir hidroalkolik Zataria multiflora özütünün, bir insan glioblastoma hücre hattında (A172) iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu hücre ölümü üzerindeki hücre öldürme etkilerini araştırmışlardır.

Sofowora *et al.* (2013), şifalı bitkilerin çok eski zamanlardan beri sağlık hizmetlerinde kullanıldığını, bu yüzden etkilerinin doğruluğunu kanıtlamak için dünya çapında çalışmalar yürütülmüşlerdir. Elde ettikleri bazı bulgular bitki bazlı ilaçların üretimine yol açmıştır. Böylece tıbbi bitki ürünlerinin küresel piyasa değeri yılda 100 milyar doları aşmaktadır. Çalışmaları, hastalıkların önlenmesine yönelik mevcut stratejik yaklaşımlara özellikle vurgu yapmış, tıbbi bitkilerin halk sağlığı açısından önemli hastalıklarla mücadeledeki rolünü, katkılarını ve yararlılığını gözler önüne sermektedir. Şifalı bitkilerin etkilerini artırmak için diğer sağlığı geliştiricileri dahil etmenin de faydası olabileceğini vurgulanmaktadır. Böylece şifalı bitkilerin yaygın hastalıkların önlenmesindeki yeri, Temel Sağlık Hizmetleri (PHC) yaklaşımının beş temel ilkesi altında daha ayrıntılı incelenmiştir. Ayrıca şifalı bitkilerin, hastalıkların önlenmesinde, bunların yaygınlaştırılmasında ve mevcut tüm önleme yöntemlerinin uygulamasında hayati rol oynadığını savunmuşlardır. Bununla birlikte, bu yöntemlerin tasarımında ve uygulanmasında şifalı bitkileri uygun şekilde tanımlamak,

tanımak ve konumlandırmak için bilinçli çabaların gösterilmesinin altını çizmişlerdir. Yaptıkları bu yaklaşımlar, şifalı bitkiler alanında ilginç ve gelişmekte olan perspektifler sunmaktadır. Hastalıkların önlenmesinde şifalı bitkilerin gelecekteki rolü ve yeri konusunda strateji oluşturmak için öneriler önermektedirler.

Kowalczyk *et al.* (2020) Timolün (2-izopropil-5-metilfenol) fenolik monoterpenlere ait, çoğunlukla kekik türlerinde bulunan ayrıca kekik uçucu yağının ana bileşenlerinden biri olduğunu ifade etmişlerdir. Yaptıkları çalışmaları hem timolün hem de kekik esansiyel yağının, geleneksel tıpta balgam söktürücü, anti-enflamatuar, antiviral, antibakteriyel ve antiseptik ajanlar olarak, özellikle üst solunum sisteminin tedavisinde uzun süredir kullanılmasının desteklediğini de ifade etmişlerdir. Ayrıca bilinen yapılara sahip olan doğal bitki maddelerinin yeni yönlerine yönelik yaptıkları mevcut araştırmalar bitkilerin biyolojik veya terapötik aktivitelerinin, kekik uçucu yağı ve timolü içerdiğini saptamışlardır. Yeni çalışmaları antibiyofilm, antifungal, anti layışmanya, antiviral ve antikanser özelliklerini göstermiştir. Ayrıca, bu bileşenleri içeren nanokapsüller gibi yeni terapötik formülasyonların, tıbbi uygulamada faydalı olabileceği ve yaygın kullanımları için fırsatlar yaratabileceğini savunmuşlardır. Sağlık sektöründe timol ve kekik uçucu yağının kapsamlı uygulamasının çok ümit verici olduğunu ancak daha fazla araştırma ve analiz gerektirdiğini özellikle ifade etmişlerdir.

Farhood *et al.* (2019), kanserin; dünya çapında ikinci ölüm nedeni olduğu, kemoterapi ile radyoterapinin, kanser tedavisi için en yaygın yöntem olduğunun bilindiğini belirtmişlerdir. Bundan dolayı, deneysel çalışmalarında, inflamasyonun tümör direncinde hem kemoterapi hem de radyoterapiyi takiben çeşitli yan etkilerin görülmesinde merkezi bir rol oynadığını çalışmalarında kanıtlamışlardır. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapiden kaynaklanan iltihaplanma, dermatit, mukozit, pnömoni, fibroz ve kemik iliği toksisitesi gibi olumsuz olayları da sorumlu tutmuşlardır. Kronik iltihaplanmanın, tedaviden sonraki yıllar boyunca ikinci kanserin gelişmesine de yol açabileceğini savunmuş, steroid olmayan anti-enflamatuar maddeler gibi bir dizi anti-enflamatuar ilaçların, radyoterapi veya kemoterapiden sonra kronik enflamatuar reaksiyonları hafifletmesi için önermişlerdir. Bu yüzden kurkumini, en iyi anti-enflamatuar ajan olarak göstermişlerdir. Çalışmalarında, kurkuminin radyoterapi ve kemoterapi sırasında ve sonrasında iltihap yönetimine yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Kurkuminin, siklooksijenaz-2, indüklenbilir nitrik oksit sentaz ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) gibi çeşitli inflammatuar araçları hedeflediğini, böylece proinflammatuar ve profibrotik sitokinlerin salınımını zayıflatığını ve serbest radikallerin kronik üretimini baskılayarak iyileşme ile sonuçlandığını ifade etmişlerdir. Kurkuminin, NF- κ B'nin

modülasyonu ve aşağı akış sinyalleme kademesinin modülasyonu yoluyla, anjiyogenezi, tümör büyümesini ve metastazı da azaltabileceğini, ayrıca düşük toksisitesinde, normal dokulardaki sitoprotektif etkilerle bağlantılı olduğunu bulgularına eklemişlerdir. Bu fitokimyasalın tümör hücrelerini radyoterapi ve kemoterapiye duyarlı hale getirme kapasitesi ile birlikte koruyucu etkisini, kanser tedavisinde bir adjuvan olarak kullanımı için potansiyel bir aday haline getirdiğini de belirtmişlerdir. Ayrıca, dermatit ve mukozit gibi radyoterapi sırasında akut enflamatuvar reaksiyonlar için kurkuminin potansiyel kullanımını öneren klinik çalışmalardan elde edilen kanıtları da vardır.



MATERYAL ve YÖNTEMLER

Çalışma ve Araştırmanın Yapıldığı Yerler

Bu araştırmanın hayvan deneyleri Atatürk Üniversitesi Rektörlüğüne bağlı Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde (ATADEM), laboratuvar çalışmaları ise Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü bünyesinde yer alan Hayvan Fizyolojisi ve Histoloji laboratuvarlarında yerine getirildi.

Hayvan Deneyleri

Mevcut araştırmada, 250-300 g ağırlığında Sprague-Dawley cinsi toplam 24 erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar standart çevre şartlarında ($22\pm3^{\circ}\text{C}$) suya serbestçe ulaşabilecekleri %55 nem ve sabit bir şekilde 12 saat aydınlık-aynı sürede karanlık ortamda özel çelik kafesler içinde muhafaza edildiler. Hayvan deneyleri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından yayınlanmış ve günümüzde de rehber olarak faydalanılan Laboratuvar Hayvanlarında Bakım ve Kullanım Klavuzu'na göre gerçekleştirildi. Mevcut çalışmadaki deneysel prosedürlerin tümünü yerine getirebilmek amacıyla Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli onaylar (No. 263, 26.12.2019) alınarak çalışmalar yapıldı.

Kullanılan Boya ve Çözeltilerin Hazırlanması

Histopatolojik işlemlerde kullanılmak üzere çözeltiler aşağıdaki gibi hazırlandı.

Asit alkol solüsyonu'nun hazırlanışı

- %70'lik Etil alkol (99 cc)
- Hidroklorik asit (1cc)

%70'lik Etil alkolden alınıp üzerine HCL damlatıldı.

Nötral tamponlanmış formalin (NTF)

- %40'luk formalin (100 cc)
- Distile su (900 cc)
- $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sodyum fosfat monobazik dihidrat) (4 g)

- Na_2HPO_4 Disodyum hidrojen fosfat (6,5 g)

Distile suyun üzerine %40'lık formalinden eklendi. Hazırlanan bu solüsyonun üzerine disodyum fosfat ve sodyum fosfat monobazik dihidrat ilave edildi. Hazırlanan çözelti 30 dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak kullanılıncaya kadar oda sıcaklığında muhafaza

Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Araştırmada kullanılan % 99.5 Timol DEVA Holding A.Ş.'den (İstanbul/ Türkiye), diğer bütün kimyasallar ise Sigma-Aldrich firmasından (St. Louis, MO, United States) satın alındı.

Çalışmada Kullanılan Aletler/Cihazlar

Deneysel çalışmada;

Rotary mikrotom	Leica RM2265
Doku bloklama cihazı	Leica EG1160
Etüv	Binder
Distile su cihazı	Gesellschaft für Labortechnik mbH D-30938
Isıtıcı tabla	Leica HI 1220
Santrifüj	Hettich Universal 320R
Spektrofotometre	UVmini-1240 (Shimadzu)
Hassas terazi	Adventurer Pro AV264C
Mikroskop	Olimpus bx51
Benmari	Apex
Otomatik pipet	Transferpette
Sıvı azot tankı	cryopAL
Cam malzemeler	Isolab
Kriyostat	Tissue- Tek® Cryo®3 Plus

Deney Gruplarının Oluşturulması

Her bir grupta sekiz hayvan olacak şekilde üç gruba ayrıldı:

1. Grup: Kontrol grubu

2. Grup: Radyasyon uygulanan grup

3. Grup: Timol + Radyasyon uygulanan grup

Uygulamalar

Sıçanlara gavajla dört günlük bir süre içinde oral yolla timol verildi. Beşinci günde sıçanlar tek doz akut 10 Gy'lik tüm vücut radyasyon maruziyeti altında tutuldular. Radyasyon maruziyetinin üzerinden 24 saat geçtikten sonra sevofluran ile anestezi edilen hayvanların üst karın kısmından iki santimetre boyunda uzunlamasına kesi yapıldıktan sonra karaciğerleri disekte edildi. Radyasyonun oksidatif strese bağlı histopatolojik etkilerini değerlendirmek amacıyla deneysel çalışmalar yapıldı. Aynı zamanda mevcut araştırmada önceki çalışmalar ve laboratuvar çalışmalarımız ışığında timolün belirgin seviyede antioksidan aktivite sergileyen etkin dozu (280 mg/kg) seçildi ve radyasyon hasarına karşı karaciğer üzerindeki etkinliği değerlendirildi (Abedi *et al.* 2016; Geyikoglu *et al.* 2018).

Biyokimyasal Çalışmalar

Karaciğer homojenatlarının hazırlanması

Sıçan karaciğer örnekleri küçük parçalara ayrıldıktan sonra sıvı azot içinde öğütüldü. Daha sonra doku örneklerini homojenize edilebilmek amacıyla 50 mM fosfat tamponlu tuzlu su (pH 7.4) kullanıldı. Bu işlemi takiben homojenizasyonları yapılan karaciğerlerin süpernatantlarının toplanabilmesi için +4°C'de 20 dakikalık süreyle santrifüjleme (2000-3000 rpm) işlemleri gerçekleştirildi.

Total antioksidan kapasite

Karaciğer örneklerinde total antioksidan kapasitenin (TAK) ölçülebilmesi için doku homojenatları sırasıyla 100 mmol/L sodyum fosfat tamponu (pH 7.4), 10 mmol/L sodyum benzoat ve asetik asit içerisine konuldu. Daha sonra da bu örnekler taze hazırlanmış 10 mmol/L Fe-EDTA ve H₂O₂'den oluşan bir karışıma konularak 37°C'lik sıcaklıkta bir saate yakın bekletildi. Bu işlemlerden sonra TBA (tiyobarbitürik asit) ve asetik asit ilave edilerek 100°C'lik kaynar su banyosu içerisinde 10 dakika boyunca inkübasyonları sağlandı. Örneklerin buz banyosunda soğutma işlemi yapılarak benzoat ile hidroksil radikalinin reaksiyona sokulması sonucunda parlak sarımsı-kahverengi renkte TBARS üretimi yapıldı. Oluşan ürün 530 nm'de spektrofotometre yardımıyla ölçülüp değerlendirildi (Erel 2004; Zhou *et al.* 2013).

Total oksidan durum

Total Oksidan Durumu (TOD) tespit yöntemi ise, demir iyonlarının asidik ortamlarda kromojen ile oluşturduğu renkli komplekslerin spektrofotometrik ölçümünü esas aldı. Tespit işleminde Rel Assay Diagnostic (Türkiye) tarafından üretilen Total Oxidant Status ticari kitleri kullanıldı (Erel 2004).

Histopatolojik Çalışmalar

Karaciğer örnekleri Nötral tamponlu %10'luk formalin (NBF) içerisinde 48 saat bekletilerek fikse edildi. Dokulardan fiksatif kalıntılarını uzaklaştırmak için akar çeşme suyunda iyice yıkama yapıldı. Daha sonra dereceleri artan alkol serilerinin (%70, %80, %90, %96, iki ayrı Saf alkol) her birisinde sırasıyla otuzar dakika bırakılarak karaciğer dokularının dehidratasyon işlemleri yapıldı. Bu işlemleri takiben iki ayrı ksilol serisinde otuz dakika bırakılan karaciğer örneklerinin şeffaflaştırma işlemleri gerçekleştirildi. Doku parçaları iki ayrı parafin banyosunda 58°C'lik etüv içerisinde kırkar dakika bekletilmek suretiyle ksilolün yerini parafinin alması sağlandı. Parafinin dokulara nüfuzu tamamlandıktan sonra kalıplara dökülerek blokları elde edildi. Dondurucuda tutulan bloklardan Çarklı mikrotom yardımıyla beş mikron kalınlığında kesitler alınarak içine jelatin konulmuş 45°C sıcaklığındaki su banyosuna konuldu. Böylece hava kabarcıklarının çıkması ve kesitlerin iyice açılmaları sağlandı. Daha sonra bu kesitler lamalar üzerine alınarak ısıtıcı tablada parafinleri eriyinceye kadar tutuldu.

Kesitlerin Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemi ile genel histopatolojik incelemeleri yapıldı. Karaciğer hücrelerinin glikojen içeriğini saptayabilmek amacıyla da Periyodik Asit Şif boyama yöntemi (PAS) uygulandı. Bunun yanı sıra, karaciğer örneklerinde lipidleri boyayabilmek için Oil red O (Oil-Red O) boyama yöntemi kullanıldı (Bancroft and Stevens 1990). Tüm boya kitleri Sigma-Aldrich firmasından satın alındı. Boyama işlemlerinin ardından karaciğer kesitleri yüksek çözünürlüklü dijital kameralı Leica DM750 marka ışık mikroskopuyla incelendi ve uygun olanlarının fotoğrafları çekildi ($\times 200$).

Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi (H-E)

Karaciğer kesitleri sırasıyla;

1. Ksilol I içinde yirmi dakika tutuldu.
2. Ksilol II ile Ksilol III içinde on dakika tutuldu.
3. Alkolde (%80) on dakika tutuldu.

4. İki ayrı alkol serisinde (%96) beş dakika tutuldu.
5. Kesitler akar çeşme suyunda alkollerinin giderilmesi için yıkandı.
6. Hematoksilen boyası ile bir dakika boyandı.
7. Asit-alkol karışımına batırılıp çıkarılarak fazla boya akıtıldı.
8. Eozin boyama solüsyonunda bir dakika tutuldu.
9. Fazla boya çeşme suyunda bir dakika yıkanarak akıtıldı.
10. Alkolde (%80) on dakika tutuldu.
11. İki ayrı alkol serisinde (%96) onar dakika tutuldu.
12. Üç ayrı ksilol serisinde yirmişer dakika tutuldu.
13. Entellan damlatılan preparatlar kapatılarak daimi hale getirildi.

Periyodik Asit Şif boyama yöntemi (PAS) boyama yöntemi

Karaciğer kesitleri sırasıyla;

1. Ksilol I içinde on dakika tutuldu.
2. Ksilol II içinde on dakika tutuldu.
3. Ksilol III içinde on dakika tutuldu.
4. Alkolde (%70) on dakika tutuldu.
5. Alkolde (%80) on dakika tutuldu.
6. Alkolde (%96) on dakika tutuldu.
7. Kesitler akar çeşme suyunda alkollerinin giderilmesi için yıkandı.
8. Periyodik asit solüsyonu içinde yedi dakika tutuldu.
9. Kesitler distile suda hızlı bir şekilde çalkalandı.
10. Schiff'in solüsyonunda on beş dakika tutuldu.
11. Kesitler akar çeşme suyunda fazla boyanın giderilmesi için beş dakika yıkandı.
12. Hematoksilen boya solüsyonunda iki dakika tutuldu
13. Fazla boyanın giderilmesi için üç dakika yıkama işlemi yapıldı.
14. Kesitler zemin yeşil oluncaya kadar Light green boyasında tutuldu.
15. Üç ayrı alkol serisinden geçirilen kesitlerin dehidratasyonları yapıldı.

16. Kesitler üç ayrı ksilol serisinden geçirildi.

17. Hazırlanan preparatlar entellan ile kapatıldı ve mikroskop ile incelendi.

Oil Red O boyama yöntemi

Rutin histolojik işlemlere bağlı olarak karaciğer dokusundaki lipidler akıp gittiğinden ve gözlenemediklerinden dolayı doku örnekleri dondurulduktan sonra % 10'luk formalin ile tespitleri yapıldı ve kriyostatta kesitleri alınarak nötral lipidlerin gösterilmesi amacıyla Oil Red O boyası kullanıldı.

Karaciğer kesitleri sırasıyla;

1. Frozen kesitler ucu biraz eğri olan bir cam baget yardımıyla alındı.

2. Kesitler bir saniye gibi kısa bir süre için %70'lik alkole daldırılıp çıkarıldı.

3. Kesitler ağzı iyice kapalı bir kapta 5 dakika boyunca Oil Red O boyasında bırakıldı.

4. Kesitler kıvrılmamasına dikkat edilecek bir şekilde %70'lik alkolde hızla yıkandı.

5. Su ile yıkandı.

6. Hematoksilen boyası ile birkaç dakika boyandı.

7. Su ile yıkandı.

8. Kesitler Amonyaklı su içinde mavileşinceye kadar tutuldu.

9. Hematoksilenden dolayı çok koyu gözüken kesitler %1'lik asitli suda birkaç saniye differansiye edildi ve daha sonra amonyaklı suda mavileştirildi.

10. Suda yıkandı.

11. Gliserin ile kapatıldı.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi ve karaciğer dokusundaki değişiklikler her bir kesit için yirmi farklı alanda değerlendirildi. Grupların karaciğer lezyonları (hemoraji, konjesyon, apoptoz, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu, hidropik dejenerasyon, glikojen ve lipid içeriği) yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirilerek fotoğrafları çekildi (Akyazı vd 2013; Yildirim 2017).

İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen verilerin aritmetik ortalamayla karşılaştırıldığında nasıl bir yayılım gösterdiği $\pm$ SD olarak ifade edildi. Öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığını görmek için Kolmogorov-Smirnov testleri ile analiz yapıldı ve daha sonra varyans

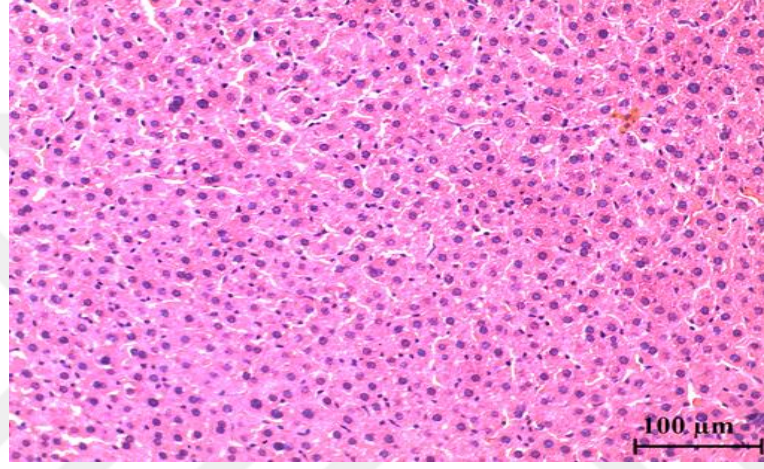
farklılıklarını tespit etmek için tek yönlü varyans analizi testi (ANOVA) (GraphPad Prism 6.01, GraphPad Software, A.Ş.) uygulandı. Gruplar arasındaki farklılıklar için One way Anova Tukey'in çok aralıklı testi kullanıldı ve $p < 0.05$ seviyesi istatistiksel bakımdan anlamlı kabul edildi. *Çalışılan diğer gruplar ve kontrol arasındaki önemli farklılıkları belirtti (**: $p < 0.001$). # diğer çalışılan gruplar ve radyasyon grubu arasındaki önemli farklılıkları ifade etti (##: $p < 0.01$).



ARAşTIRMA BULGULARI

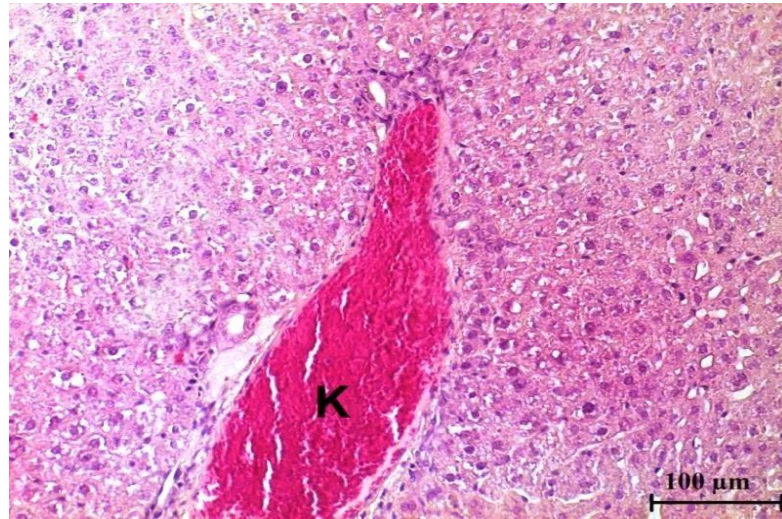
Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi İle Karaciğerin Histolojik Yapısı

Bu boyama yöntemi ile sıçan karaciğerine ait kontrol kesitlerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 19). Oysa radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğer örneklerinde ciddi hasarlar söz konusu oldu. Dolaşımın yetersizliği ve engellenmesine bağlı olarak karaciğerde belirgin bir şekilde ven konjesyonları gözlemlendi (Şekil 20).



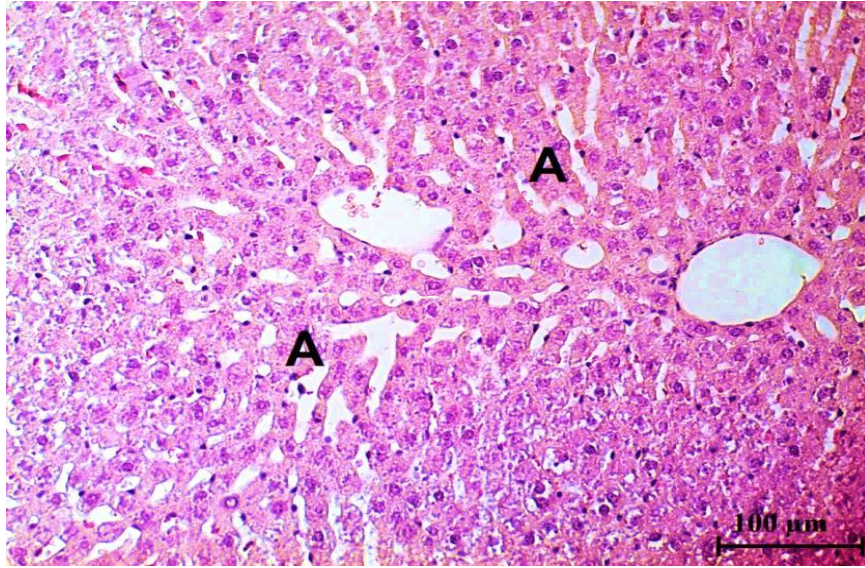
Şekil 19. Kontrol hayvanlarda karaciğerin normal görünümü (H-E).

Bar: 100 µm.



Şekil 20. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğerde belirgin konjesyon (H-E).

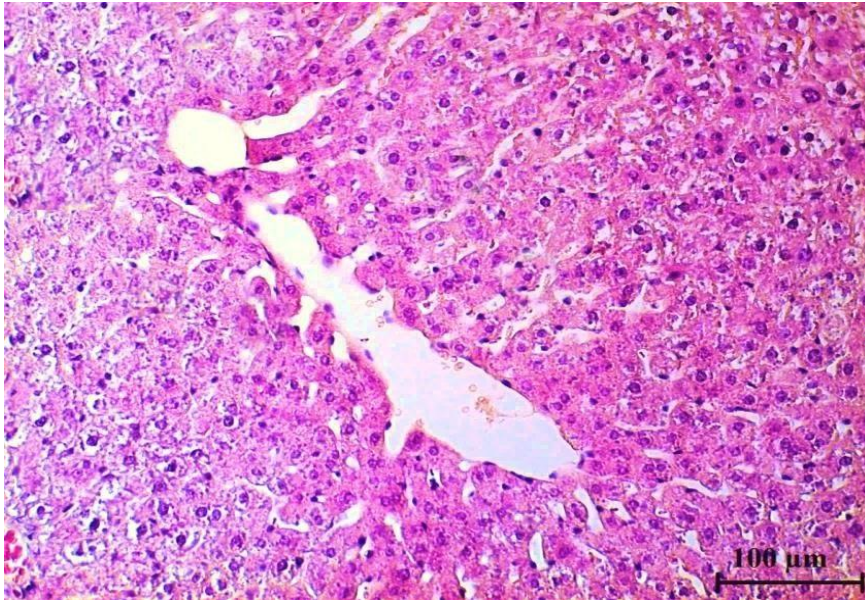
K; konjesyon. Bar: 100 µm.



Şekil 21. Radyasyon maruziyetine bağlı hepatik dokuda belirgin sinüzoidal dilatasyonlar (H-E).

A; sinüzoidal dilatasyon. Bar:100 µm.

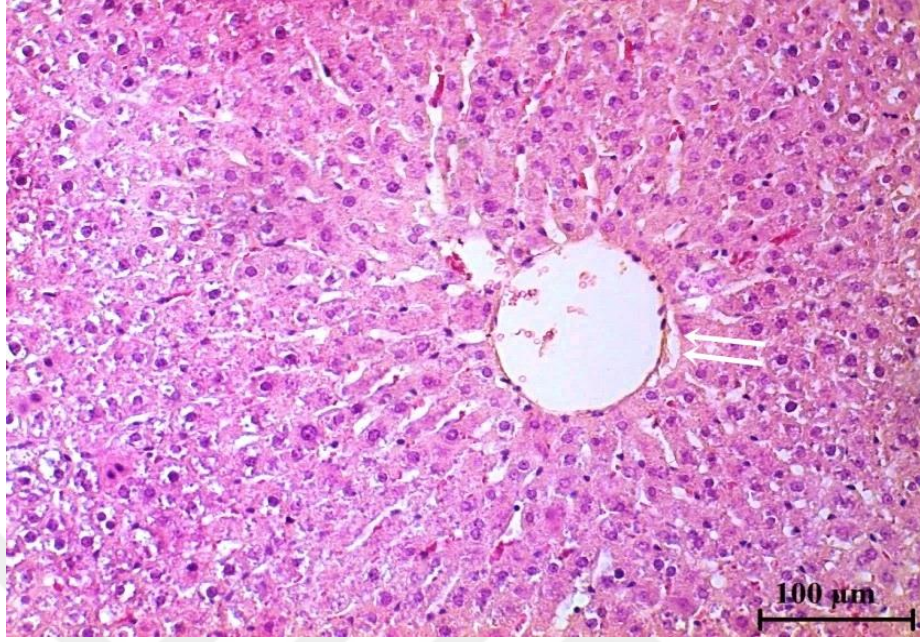
Üstelik, radyasyon uygulaması ile hepatik dokuda sinüzoidal dilatasyonlar yaygın bir şekilde görüldü (Şekil 21). Aynı zamanda, Hematoksilen-eozin ile boyanmış karaciğer kesitlerinde homojen olmayan boyanmalar dikkat çekiciydi. Sentral venin etrafında koyu boyanmış hepatositler yer alırken soluk boyanmış hücreler lobüller içinde sayıca çoğunlukta idi (Şekil 22).



Şekil 22. Radyasyon maruziyetine bağlı hepatositlerde homojen olmayan boyanmalar (H-E). Bar: 100 µm.

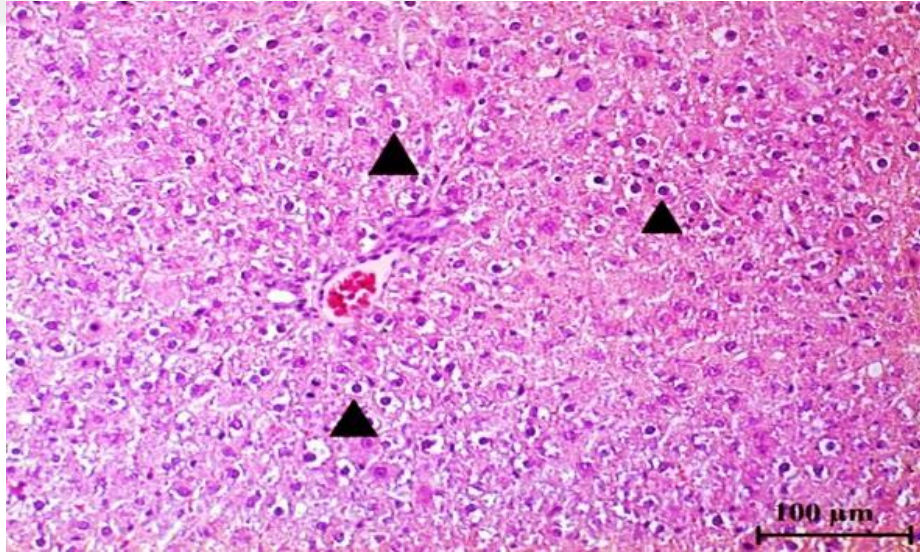
Radyasyon maruziyetinden sonra sentral ven etrafında gözlenen sinüzoidal dilatasyonlara hepatik venin tek sıralı yassı epitel dokusu altında oluşan hasarlar eşlik etti

(Şekil 23). Diğer taraftan, radyasyonun etkisiyle hepatositlerde fonksiyonel etkinliklerinin kaybolmasına yol açabilecek ödemlerin oluşması sonucunda yaygın hücre zedelenmeleriyle belirgin hale geçen hidropik dejenerasyonlar gözlemlendi (Şekil 24).



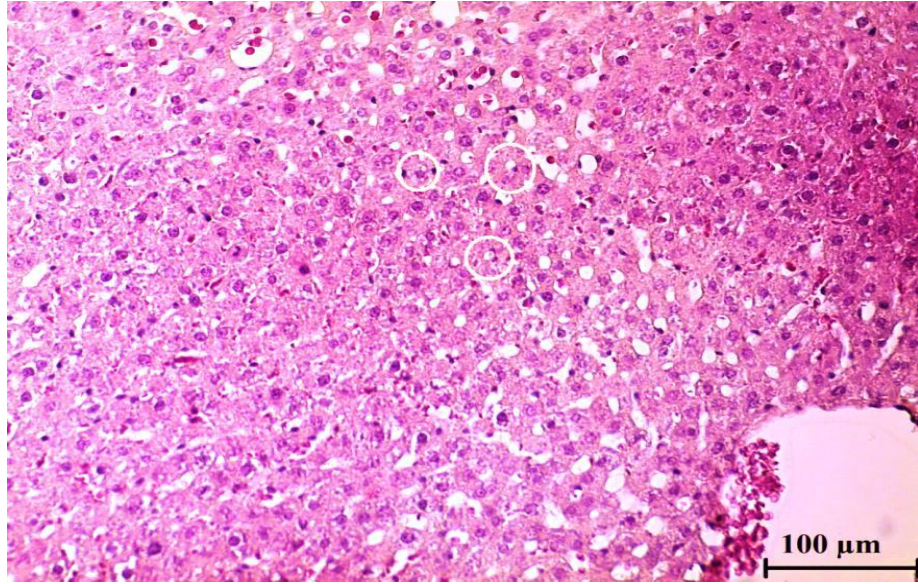
Şekil 23. Radyasyon maruziyetinden sonra karaciğer dokusunda sentral venin etrafında doku hasarı (H-E).

Çift beyaz ok; doku hasarı. Bar: 100 µm.

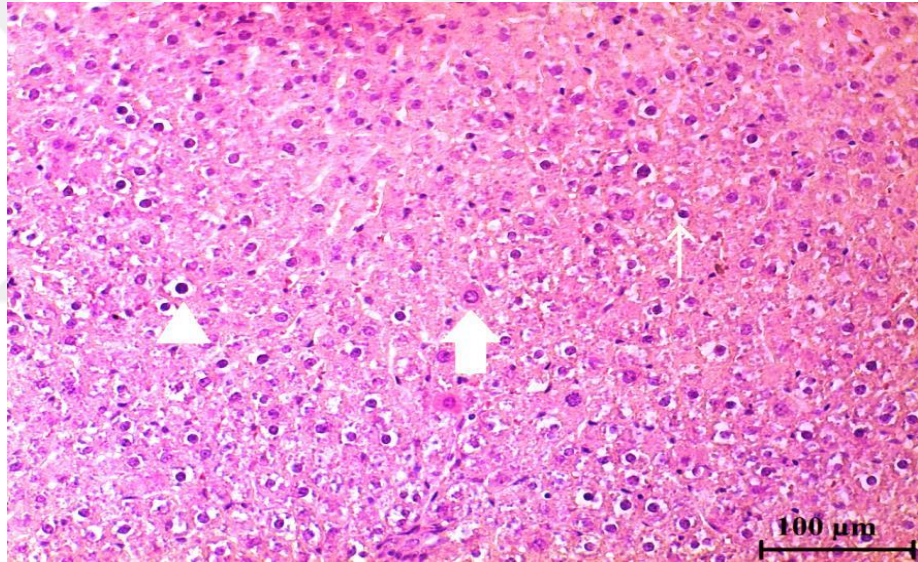


Şekil 24. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğerde yaygın hidropik dejenerasyonlar (H-E). Siyah ok başı; hidropik dejenerasyon. Bar: 100 µm.

Aynı zamanda radyasyon grubuna ait karaciğer doku kesitlerinde hepatositlerin sitoplazmasında içi sıvı dolu boşluklarla kendisini belli eden vakuollere rastlandı (Şekil 25). Üstelik, radyasyonun etkisiyle hepatosit çekirdeklerinin normalden çok daha fazla büyük olduğu, Hematoksilen boyaması ile çok daha yoğun boyandığı ve bazı hücrelerde de hücrenin merkezinden kenarına doğru itildiği gözlemlendi (Şekil 26).



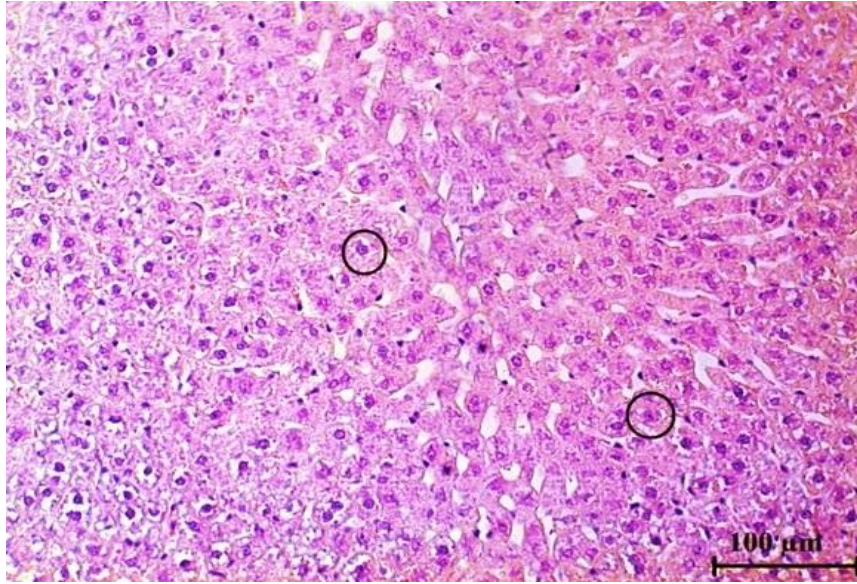
Şekil 25. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğerde yaygın vakuolizasyon (H-E).
Beyaz daire; vakoluzasyon. Bar: 100μm.



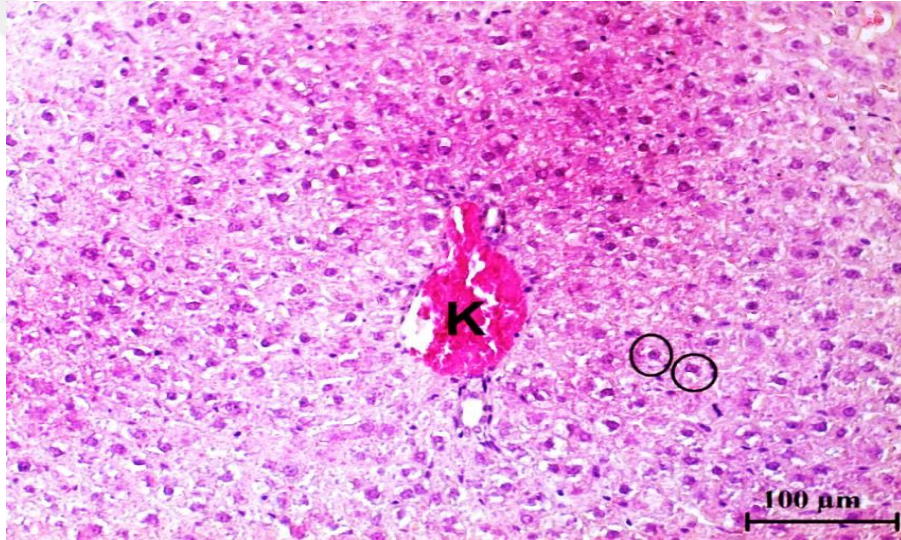
Şekil 26. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğer hücrelerinin çekirdeklerinde dejeneratif değişiklikler (H-E).

Beyaz daire; vakoluzasyon, **siyah ince ok;** nekroz, **beyaz ince ok;** polarite (çekirdek hücrenin kenarına itilmiş), **beyaz kalın ok;** karyomegali (büyük çekirdek), **beyaz ok başı;** hiperkromi (koyu çekirdek). Bar: 100 μm.

Radyasyon hasarı karaciğeri tehdit eden ve kalitesinin bozulmasına yol açan apoptotik hücre sayısında artışa da neden oldu (Şekil 27). Apoptotik hücre sayısındaki artış en çok konjesyonun olduğu damarlara yakın bölgelerde engellenmiş kan akımına bağlı olarak en yoğun bir şekilde gözlemlendi (Şekil 28).



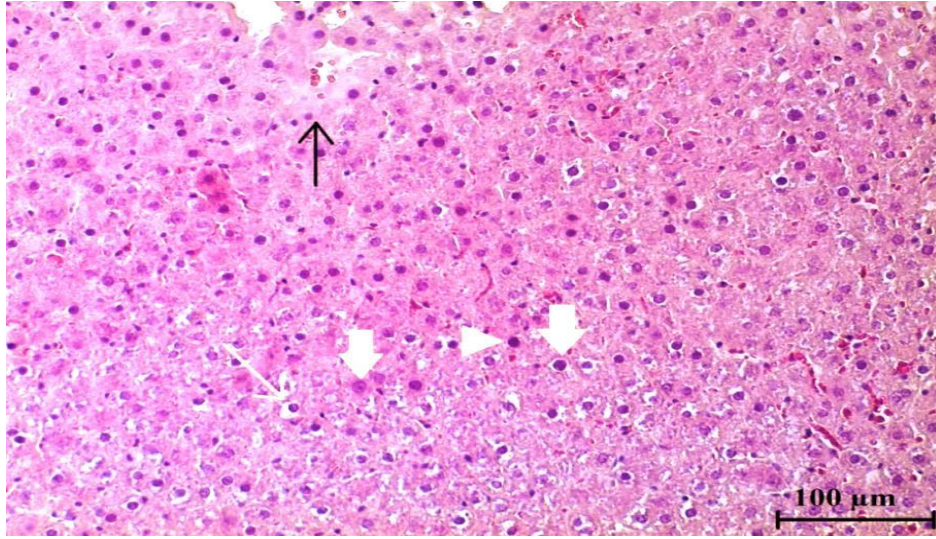
Şekil 27. Radyasyon maruziyetinden sonra karaciğer kesitlerinde apoptotik hücreler (H-E). Siyah daire; apoptoz. Bar: 100 µm.



Şekil 28. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğer örneklerinde konjesyon gösteren damarlara yakın apoptotik hücreler (H-E).

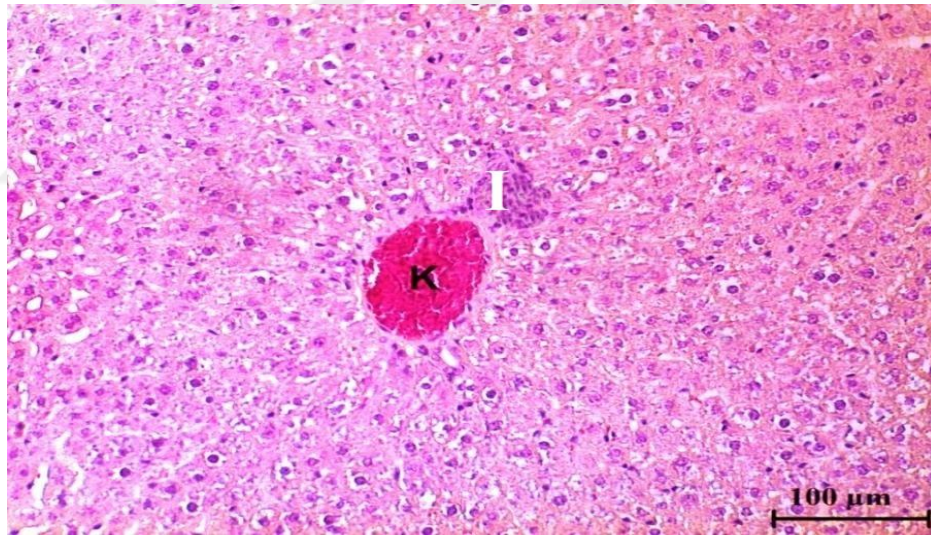
K; konjesyon, siyah daire; apoptoz. Bar: 100 µm.

Benzer bir şekilde yaygın çekirdek dejenerasyonlarının bulunduğu yerlerde karaciğer dokusunda nekrotik bölgeler göze çarptı (Şekil 29). Karaciğerin radyasyona hasarına karşı verdiği önemli bir yanıt olarak konjesyon gösteren damarların yakınında lökosit infiltrasyonları gözlemlendi (Şekil 30).



Şekil 29. Radyasyon maruziyetinden sonra hepatositlerin çekirdeklerindeki dejeneratif değişiklikler sonucunda oluşan nekrotik bölge (H-E).

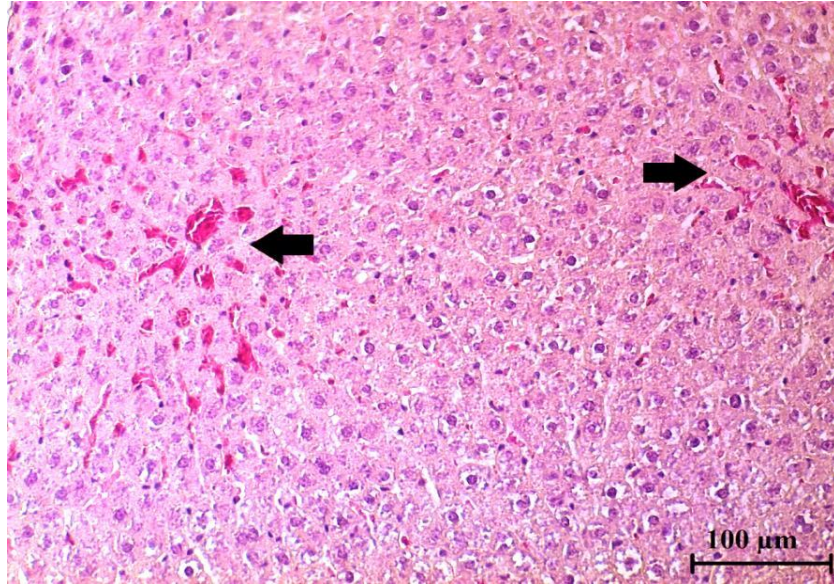
Beyaz daire; vakoluzasyon, **siyah ince ok;** nekroz, **beyaz ince ok;** polarite (çekirdek hücrenin kenarına itilmiş), **beyaz kalın ok;** karyomegali, **beyaz ok başı;** hiperkromi. Bar: 100 µm



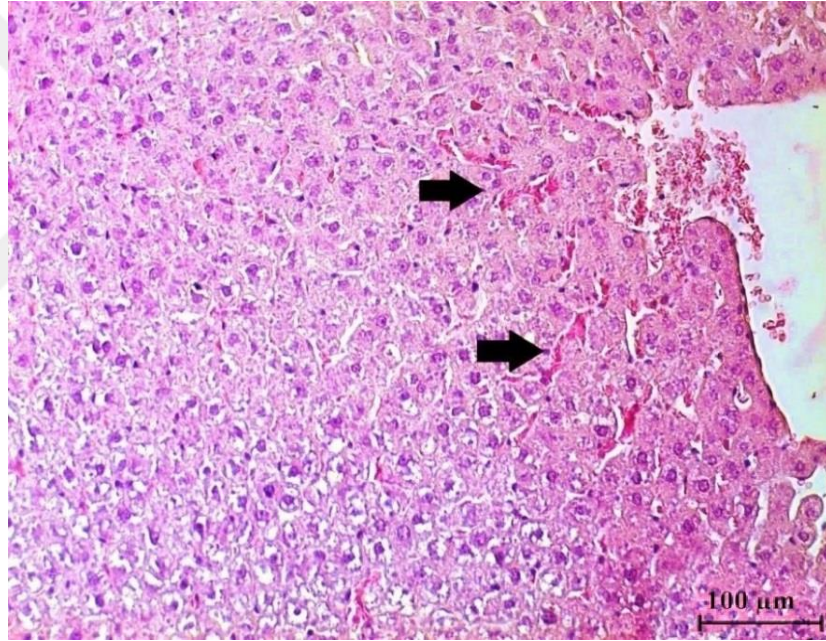
Şekil 30. Radyasyon maruziyeti sonucunda karaciğer örneklerinde konjesyon gösteren damarlara yakın alanlarda lökosit infiltrasyonu (H-E).

I; infiltrasyon, **K;** konjesyon. Bar: 100 µm.

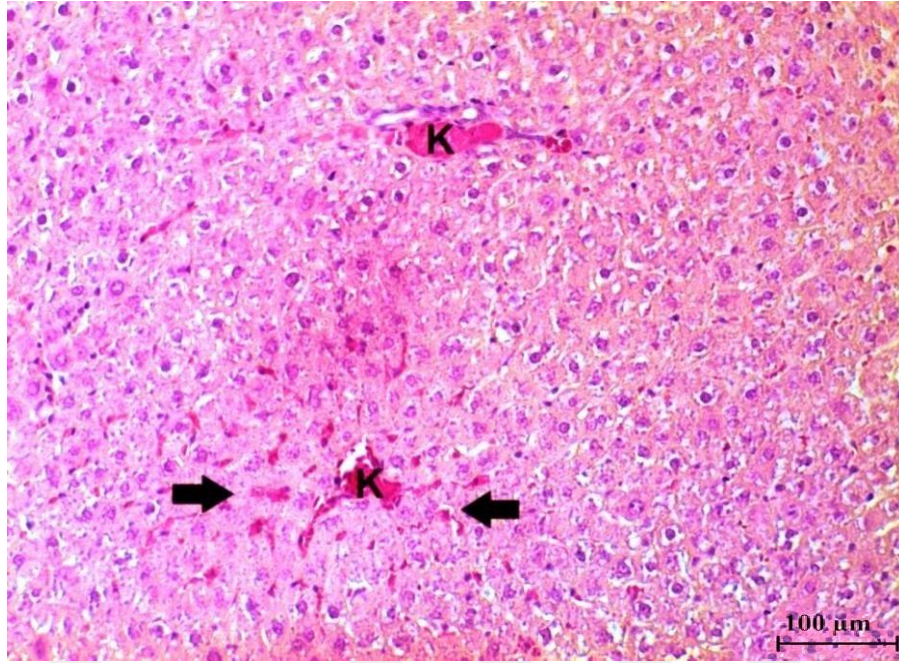
Akut radyasyon toksisitesi sonrasında kanın damar dışına çıkmasıyla hepatosit kordonları arasında yaygın hemoraji görüldü (Şekil 31). Hemoraji aynı zamanda sentral vene yakın (Şekil 32) ve konjesyon gösteren damarların etrafında yaygın bir şekilde gözlemlendi (Şekil 33).



Şekil 31. Akut radyasyon toksisitesi sonucunda karaciğerde yaygın hemoraji (H-E).
Siyah kalın ok; hemoraj, siyah ok başı; hidropik dejenerasyon. Bar: 100 µm.



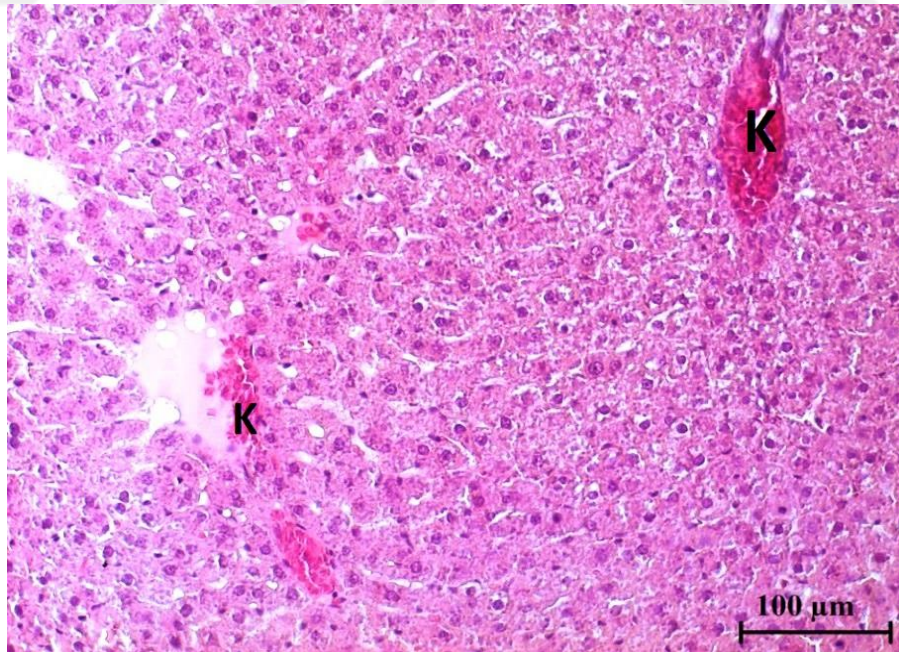
Şekil 32. Radyasyon maruziyetine bağlı karaciğer örneklerinde sentral vene yakın hemoraji (H-E).
Siyah kalın ok; hemoraj. Bar: 100 µm.



Şekil 33. Akut radyasyon toksisitesi sonucunda karaciğer örneklerinde konjesyon gösteren damarlara yakın hemoraj (H-E).

K; konjesyon, **siyah kalın ok;** hemoraj. Bar: 100 µm.

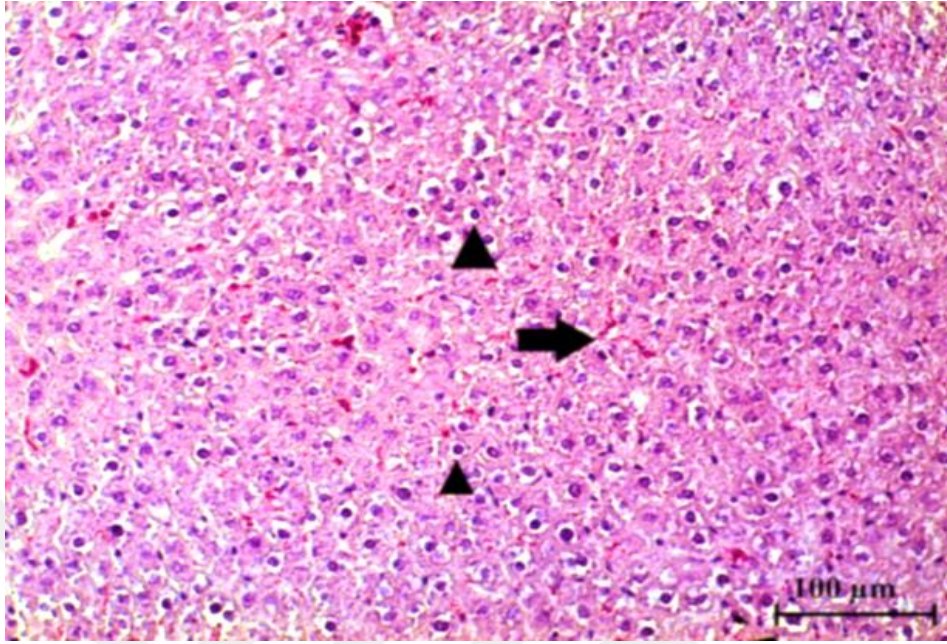
Radyasyon maruziyetinden önceki dört günde gavajla timol verilmiş gruplarda karaciğer hasarının devam ettiği gözlemlendi. Konjesyon karaciğerin önemli patolojik bulguları arasındaydı (Şekil 34).



Şekil 34. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğerde belirgin konjesyon (H-E).

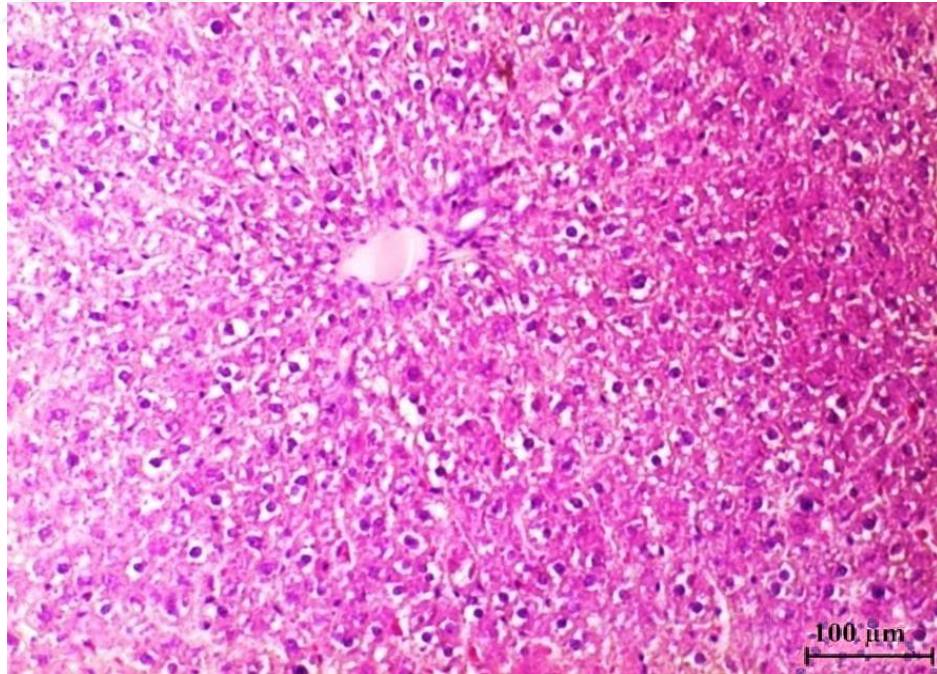
K; konjesyon. Bar: 100 µm.

Timol ön muamelesine bağı olarak hemoraji azaldı ancak hidropik dejenerasyonlar gözlenmeye devam etti (Şekil 35). Ayrıca, hidropik dejenerasyonlar sentral venlerin etrafındaki bazı karaciğer lobüllerinde belirgin bir şekilde görüldü (Şekil 36).



Şekil 35. Oral yolla timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer dokusunda hemoraji ve hidropik dejenerasyon (H-E).

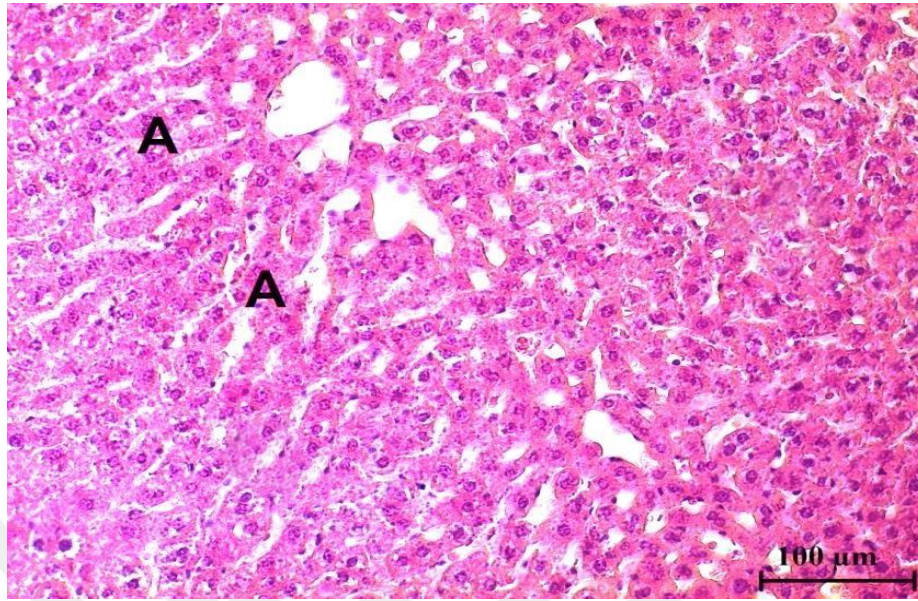
Siyah kalın ok; hemoraj, **siyah ok başı;** hidropik dejenerasyon. Bar: 100 µm.



Şekil 36. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer dokularında sentral venin etrafında belirgin hidropik dejenerasyonlar (H-E).

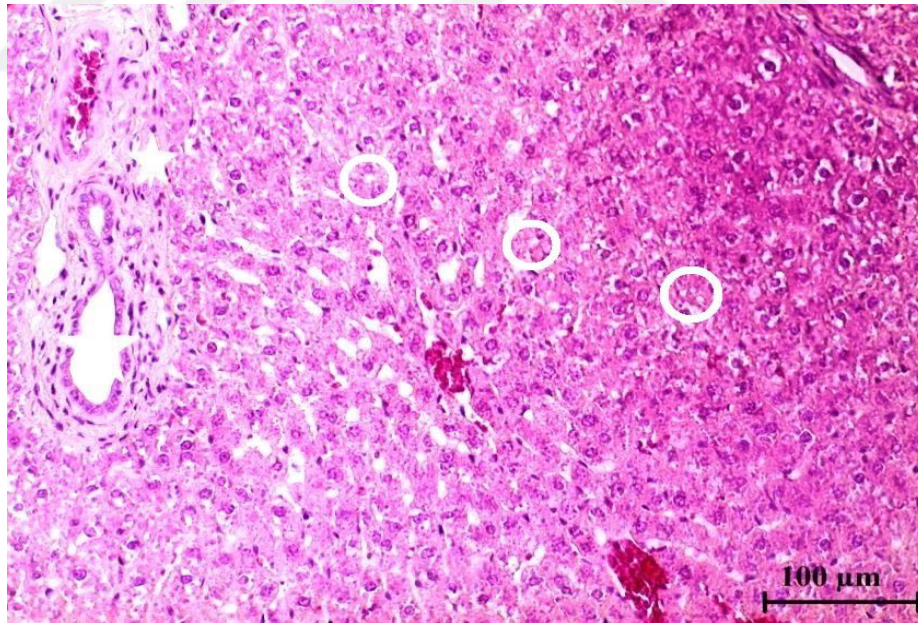
Bar:100 µm.

Timol uygulaması karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyonlar ve vakuolleşme üzerinde faydalı bir etki gösteremediğinden dolayı söz konusu patolojik bulgular da kesitlerde sık bir şekilde gözlemlendi (Şekil 37 ve Şekil 38).



Şekil 37. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer kesitlerinde sinüzoidal dilatasyonlar (H-E).

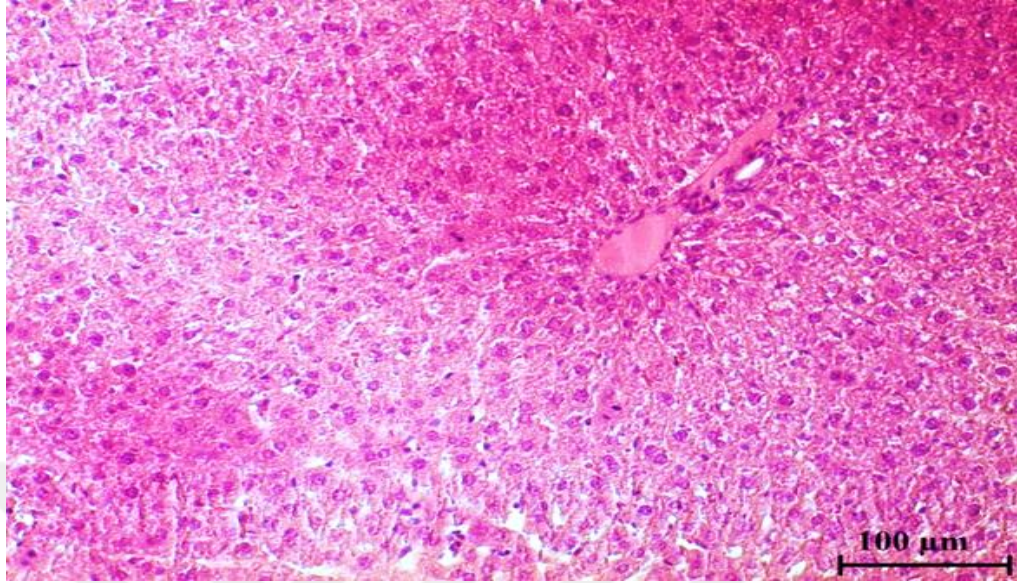
A; sinüzoidal dilatasyon. Bar: 100 µm.



Şekil 38. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer hücrelerinde vakuolleşme (H-E).

Beyaz daire; vakoluzasyon. Bar: 100 µm.

Hepatositler üzerinde timol ön muamelesinin belirgin bir olumlu etkisi görülmedi. Karaciğer dokusunda radyasyonun etkisiyle oluşmuş koyu ve açık boyanmalar histolojik kesitlerde görülmeye devam etti (Şekil 39).



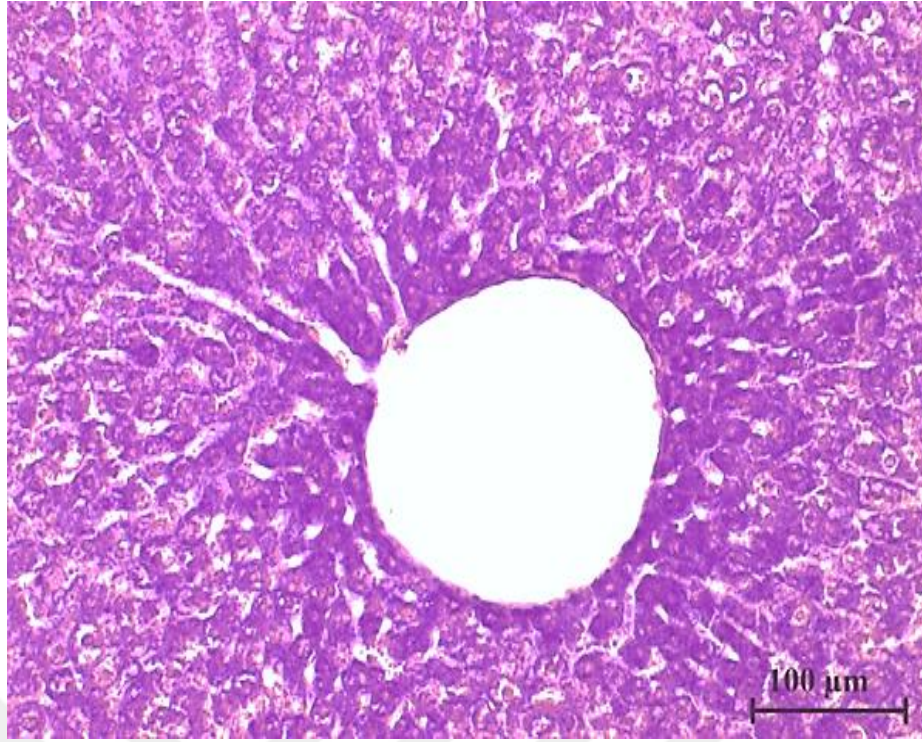
Şekil 39. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğerlerinde koyu ve açık boyanmış hepatositler (H-E).

Bar: 100 µm.

Periyodik Asit Şif Boyama Yöntemi İle Karaciğerin Histolojik Yapısı

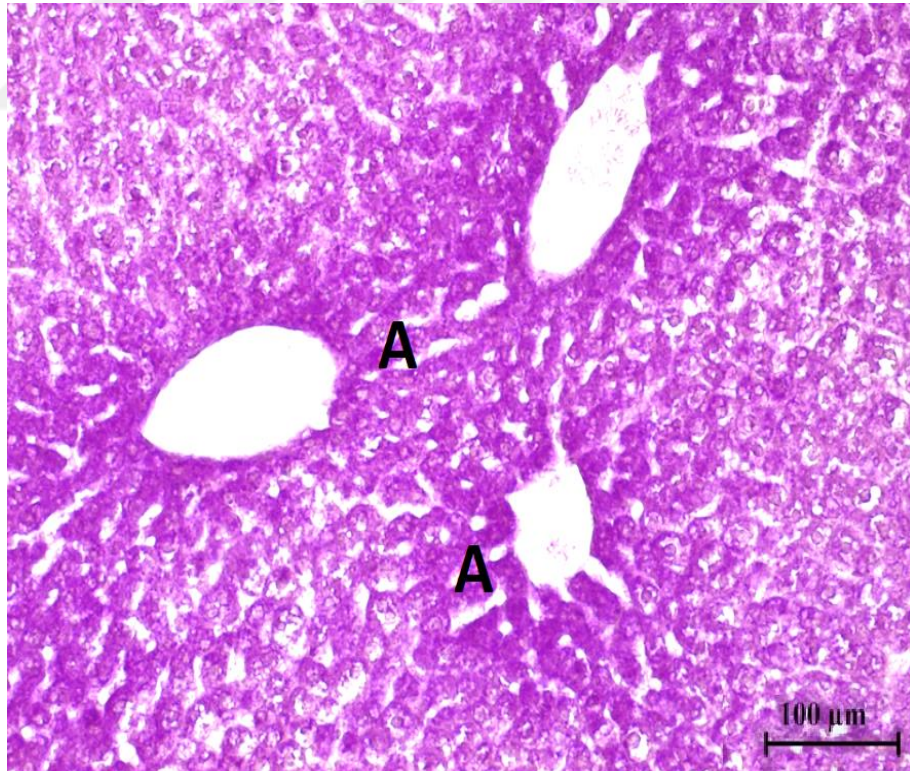
Karaciğerde depo edilmiş glikojenin tespit edilebilmesi amacıyla PAS boyama metodunun uygulandığı kontrol kesitlerinde hepatositler bu boya ile PAS pozitif boyanmalar sergileyerek koyu bir şekilde boyandılar (Şekil 40).

Diğer taraftan, radyasyonun etkisiyle hepatositlerde glikojen içeriğinin azaldığı ve karaciğer hücrelerinde yoğun sitoplazmik boyanmaların yerini hücrelerde açık boyanmaların aldığı görüldü. Histolojik incelemeler sonucunda sinüzoidal dilatasyonların dokuda belirgin bir hal aldığı H-E ile olduğu gibi PAS boyama yöntemi ile de doğrulanmış oldu (Şekil 41). Üstelik, piknotik çekirdekli hücre sayısında artış ve vakuolizasyon radyasyon hasarına bağlı olarak ortaya çıkan önemli patolojik bulgular arasındaydı (Şekil 42). Kupffer hücre sayısının artması da radyasyonun karaciğer üzerindeki kötücül etkileri arasındaydı.



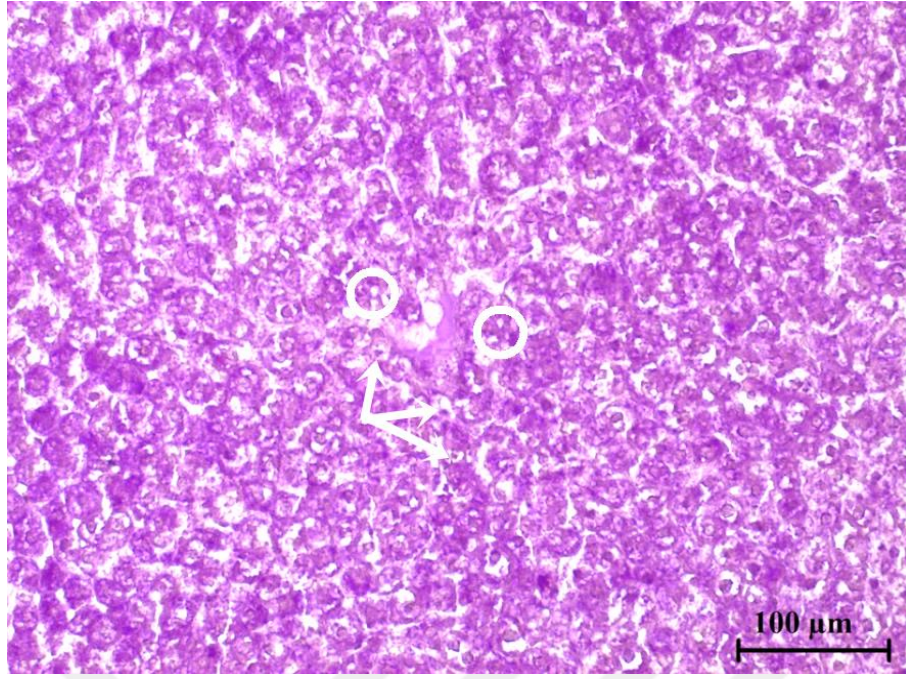
Şekil 40. Kontrol grubuna ait karaciğer (PAS).

Bar:100 µm.



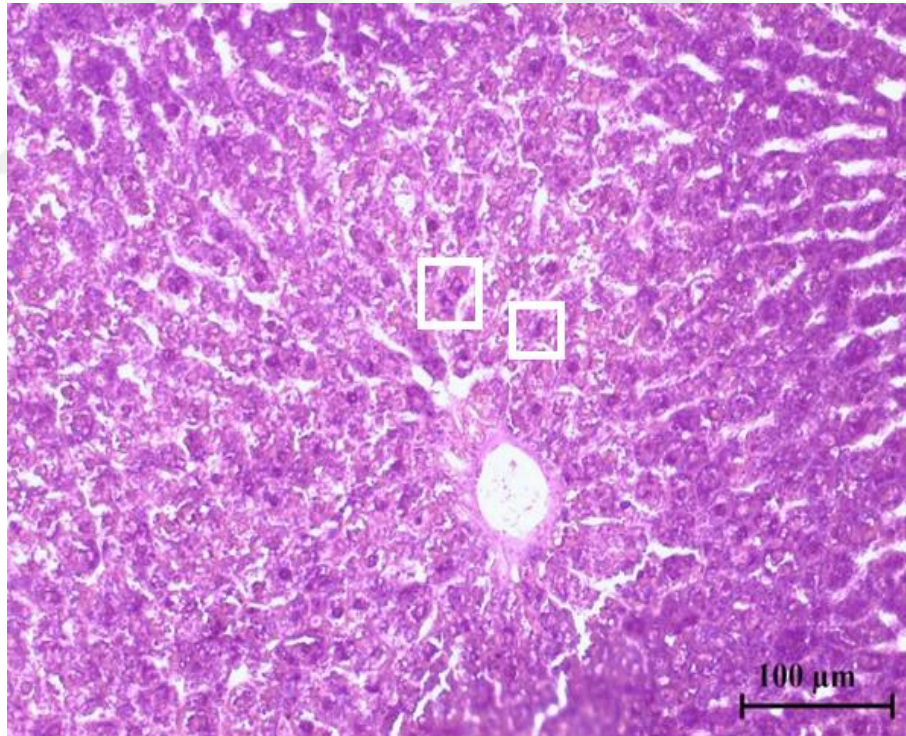
Şekil 41. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğerde azalan glikojen deposu ve sinüzoidal dilatasyonlar (PAS).

A; sinüzoidal dilatasyon. Bar:100 µm.



Şekil 42. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğer dokusunda belirgin vakuolizasyon ve piknoz (PAS).

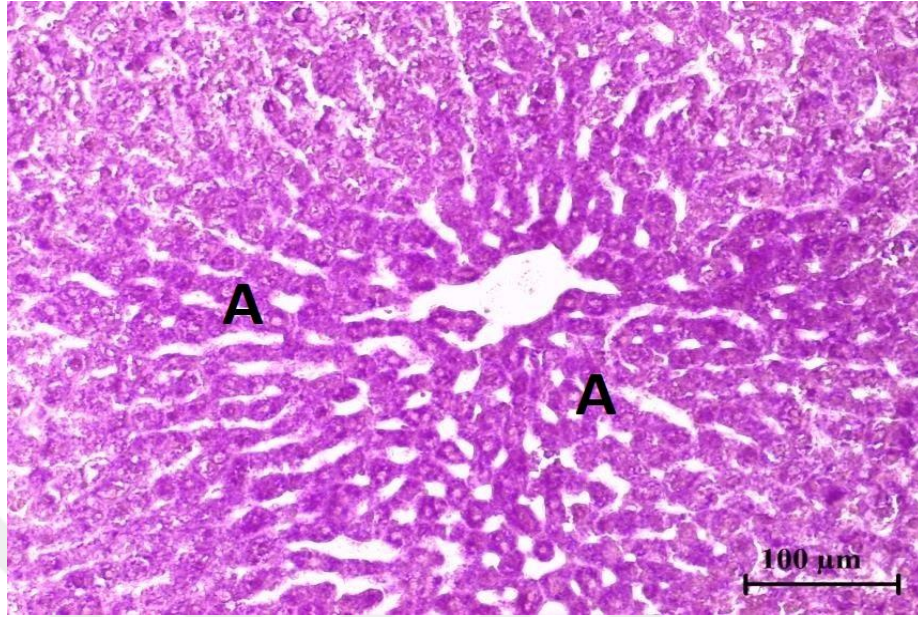
Beyaz daire; vakoluzasyon, **oklar:** piknoz. Bar:100 µm.



Şekil 43. Radyasyon maruziyetine bağlı olarak karaciğer dokusunda kupffer hücre sayısında artış (PAS).

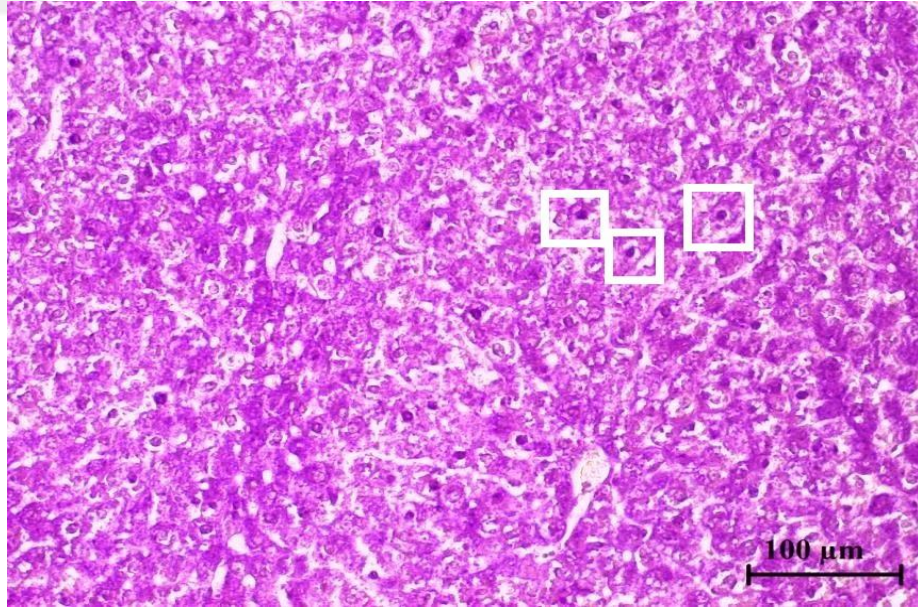
Kare; kupffer hücreleri. Bar: 100 µm.

Radyasyon hasarını önlemek amacıyla timolün gavajla verildiği hayvanlarda ise karaciğer dokusunda glikojen içeriğinin arttığı gözlemlendi (Şekil 43). Ancak kesitlerde sinüzoidal dilatasyonlara ve çok sayıda kupffer hücrelerine rastlandı (Şekil 44).



Şekil 44. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğer kesitlerinde artan glikojen içeriğine bağlı olarak koyu boyanmalar ve belirgin sinüzoidal dilatasyonlar (PAS).

A; sinüzoidal dilatasyon. Bar: 100 µm.

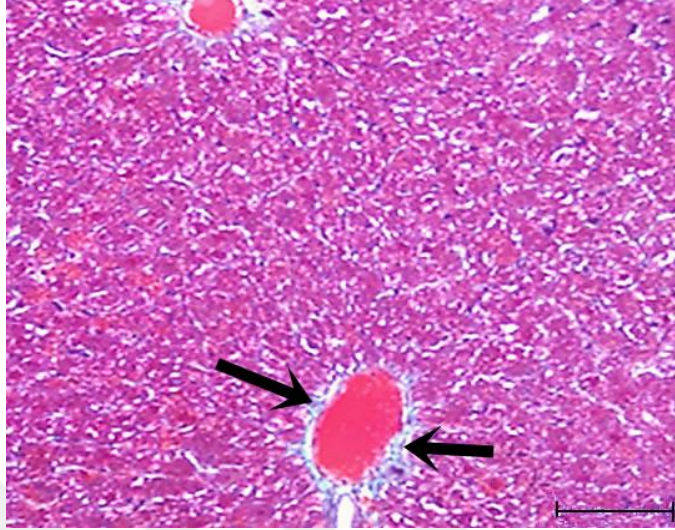


Şekil 45. Timol verildikten sonra radyasyona maruz bırakılmış hayvanların karaciğerlerinde kupffer hücreleri (PAS).

Kare; kupffer hücreleri. Bar:100 µm.

Masson trikrom Boyama Yöntemi İle Karaciğerin Histolojik Yapısı

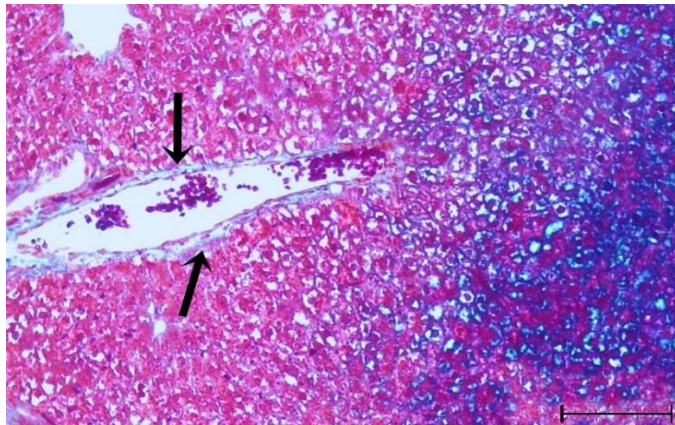
Karaciğerdeki bağ dokusunu gözleyebilmek amacıyla Masson trikrom boyama metodu uygulandığında kontrol karaciğer kesitlerinde bu boya ile sentral venlerin etrafında mavi boyanmış kollajen lifler görüldü (Şekil 46).



Şekil 46. Kontrol hayvanların karaciğerlerinde sentral venin etrafında kollajen lifler (Masson trikrom).

Ok; kollajen lifler. Bar: 100 µm.

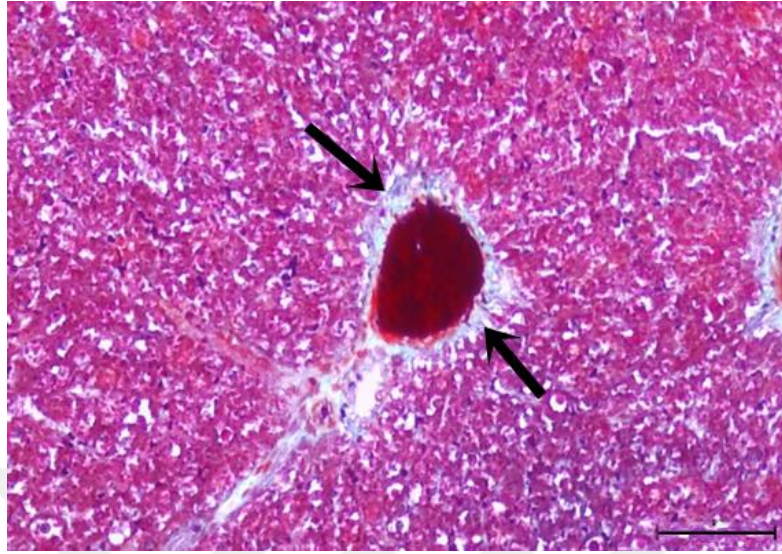
Radyasyona maruz bırakılmış sıçan karaciğerleri incelendiğinde de kontrol hayvanlardakine benzer bulgular görüldü ancak diğer uygulanmış boyama metotlarındakine benzer bir şekilde bu boyama yönteminde de hepatositlerde homojen olmayan boyanmalar dikkat çekti (Şekil 47).



Şekil 47. Radyasyona maruz kalmış grupta sentral venin etrafında kollajen lifler (Masson trikrom).

Ok; kollajen lifler. Bar: 100 µm.

Timol ile ön-muamele görmüş sıçan gruplarının karaciğer dokusu ise kontrol ve akut radyasyon uygulanmış gruplardakine benzer bir görünüme sahipti. Karaciğerin bağ dokusunda herhangi bir değişiklik yoktu (Şekil 48).

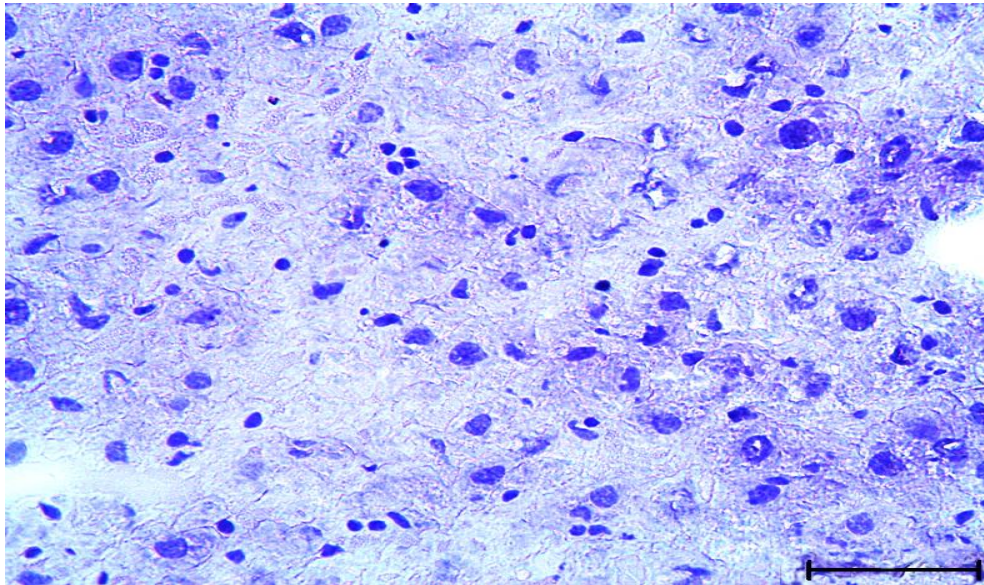


Şekil 48. Radyasyon maruziyetinden önce timol verilmiş grupta sentral venin etrafında kollajen lifler (Masson trikrom).

Ok; kollajen lifler. Bar: 100 μ m.

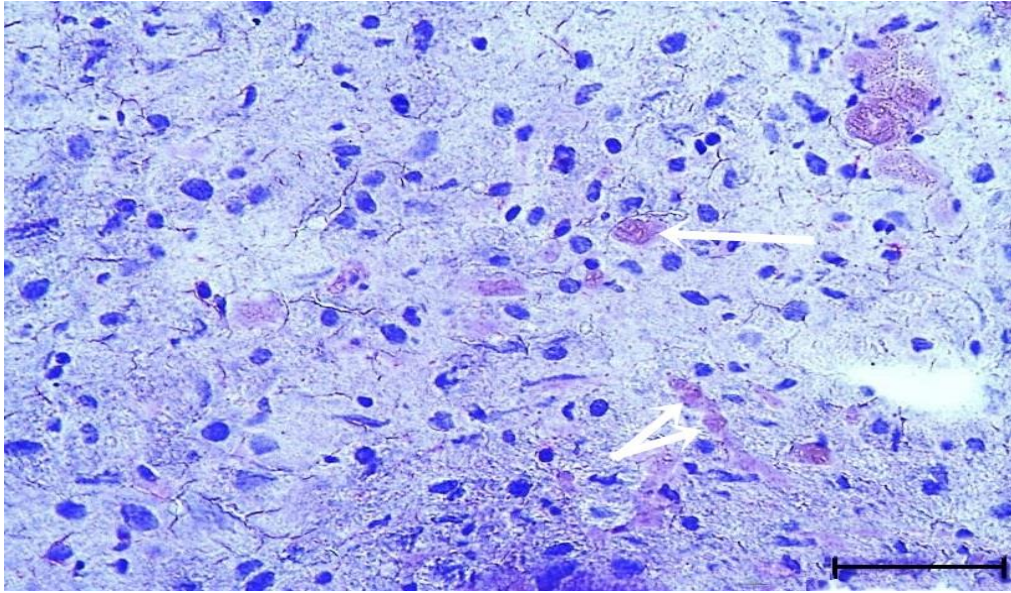
Oil Red O Boyama Yöntemi İle Karaciğerin Histolojik Yapısı

Oil Red O Boyama boyama metodunun uygulandığı kontrol karaciğer kesitlerinde hepatositlerin çekirdekleri mavi renkte boyandı (Şekil 49). Ancak radyasyon maruziyetine bağlı olarak bu boya ile hepatositlerde nötral trigiserid birikiminden dolayı artan lipid vakuolleri gözlemlendi (Şekil 50).



Şekil 49. Kontrol hayvanların karaciğerleri (Oil Red O).

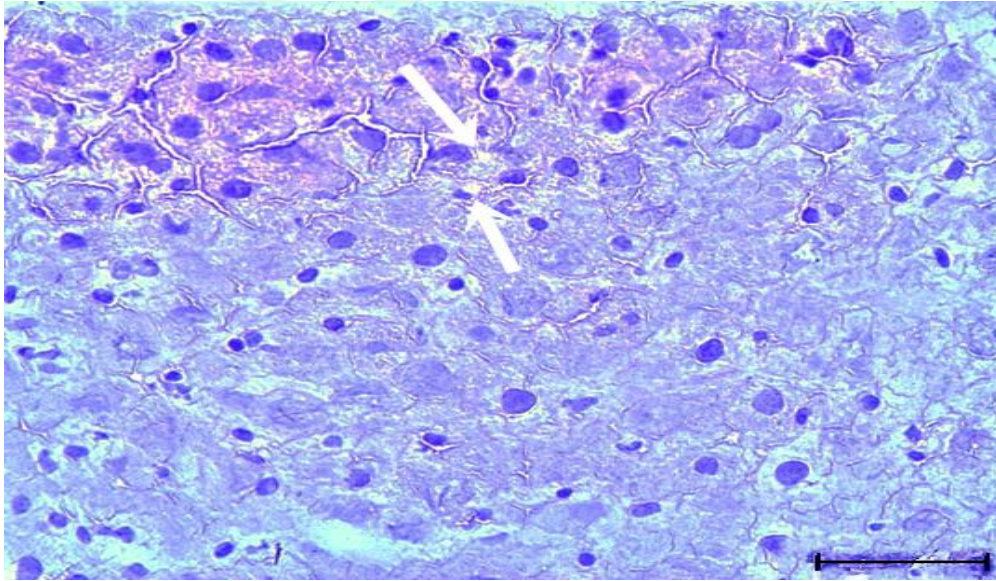
Bar:100 μ m.



Şekil 50. Radyasyona maruz kalmış grubun karaciğerinde yağ vakuelleri (Oil Red O). **Ok;** yağ vakuelleri.

Bar: 100 µm.

Radyasyondan önce oral yolla hayvanlara timol verildiğinde ise karaciğerde yoğun damlacıklar halinde olmayan ancak hepatosit sitoplazmalarında diffüz bir şekilde yayılmış nötral lipidlere rastlandı (Şekil 51).



Şekil 51. Radyasyon maruziyetinden önce timol verilmiş grupta hepatosit sitoplazmasında diffüz şekilde yayılmış nötral lipidler (Oil Red O).

Ok; yağ vakuelleri. Bar: 100 µm.

Ayrıca, karaciğer dokusunda üç farklı boyama yöntemi ile boyanmış preparatlarda patolojik skorlama yapılarak Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. Histopatolojik bulgular ve karaciğer dokusundaki skorları

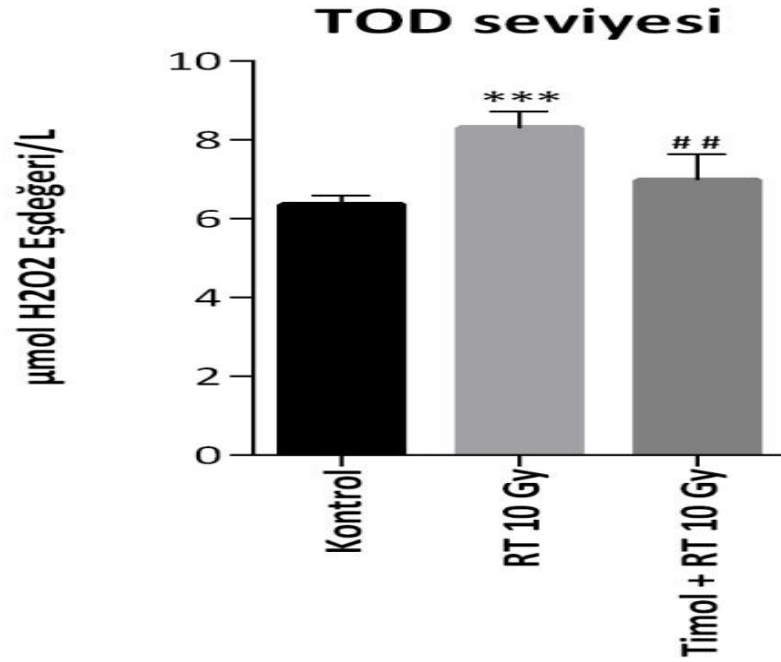
Gruplar	Kontrol	RT	Timol+RT
Hemoraji	—	+++	++
Konjesyon	—	+++	+++
Apoptoz	—	+++	+
Nekroz	—	+++	+
Mononükleer hücre infiltrasyonu	—	+++	+
Hidropik dejenerasyon	—	+++	+++
Glikojen içeriği	+++	++	+++
Lipid içeriği	—	++	++

Kullanılan kısaltmalar: RT;Radyoterapi,T: Timol Histopatolojik bulgulara göre: yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) (Yildirim 2017).

Radyasyonun Karaciğer Dokusunda Oksidatif Stres ve Antioksidan Kapasite üzerindeki Etkileri

Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TOD Seviyesi:

Sıçanlarda 10 Gy'lik radyasyona maruz bırakılmış karaciğer dokusu kontrol ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında; radyasyon grubunda TOD seviyesinin belirgin bir şekilde yükseldiği ($p<0.001$) ve radyasyon öncesi 280 mg/kg timol uygulanan grupta ise TOD seviyesinde istatistiksel anlamda düşüşün olduğu tespit edildi ($p<0.01$) (Şekil 52).

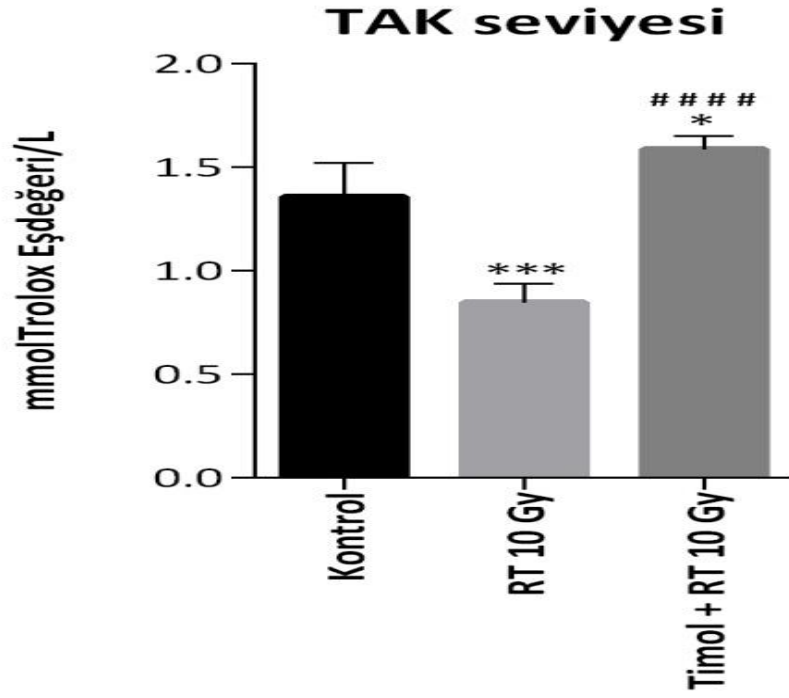


Şekil 52. Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TOD seviyeleri
Veriler ortalama $\pm$ (SD) (n = 8) olarak sunuldu.

* Çalışılan diğer gruplar ve kontrol arasındaki önemli farklılıkları belirtir (***: p <0.001). # diğer çalışılan gruplar ve radyasyon grubu arasındaki önemli farklılıkları ifade eder. (##: p <0.01). Kullanılan kısaltma: RT: Radyoterapi

Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TAK Seviyesi:

Sıçanlarda 10 Gy'lik radyasyon karaciğer dokusunda TAK seviyesini kontrol grubuna kıyasla belirgin bir şekilde düşürdü (p<0.001). Diğer taraftan radyasyon uygulamasından dört gün önce verilmiş olan 280 mg/kg timolün radyasyon grubuna kıyasla TAK düzeyini istatistiksel anlamda belirgin bir şekilde yükselttiği gözlemlendi (p<0.0001). İstatistiksel çalışmalara bağlı olarak timol uygulanan grubun kontrol grubuna kıyasla TAK düzeyini anlamlı bir şekilde yükselttiği sonucuna varıldı (p<0.05). Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TAK değerleri Şekil 53'de gösterildi.



Şekil 53. Timolün radyasyona karşı karaciğer üzerinde oluşturduğu TAK seviyeleri

Veriler ortalama $\pm$ (SD) (n = 8) olarak sunuldu.

* Çalışılan diğer gruplar ve kontrol arasındaki önemli farklılıkları belirtir (*: p <0.05; ***: p <0.001). # diğer çalışılan gruplar ve radyasyon grubu arasındaki önemli farklılıkları ifade eder. (####: p <0.0001). Kullanılan kısaltma: RT: Radyoterapi

TARTIŞMA

Düşük doz radyasyona maruziyet, akut radyasyona maruz kalma ile ilişkili gastrointestinal hasarın klasik belirtilerinin hiçbiri olmaksızın nötropeni, çoklu organ kanamaları, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve akciğer hasarı olarak kendini göstermektedir (Nimker *et al.* 2019). Gastrointestinal sistemde radyasyona bağlı hasarları daha iyi değerlendirebilmek amacıyla, deneysel hayvanlarda tüm vücut 8-16 Gy'lık doz seviyelerinde ışınlamaya maruz bırakılmaktadır. Uygulanan radyasyonun etkisi ile gastrointestinal sistemde ciddi hasarların oluşması söz konusudur. Diğer sindirim organlarına kıyasla karaciğerin radyasyona karşı çok daha duyarlı bir organ olması ise radyasyonun neden olduğu karaciğer hasarlarının erken ve doğru bir şekilde tespit edilebilmesini gerekli kılmaktadır. Bu nedenle de bilim adamları akut radyasyonun karaciğer üzerindeki etkilerini belirleyebilecek çalışmalarını her geçen gün daha da arttırarak devam ettirmektedirler (Nakajima *et al.* 2018; Dawson *et al.* 2019). Radyoterapi sırasında akut toksisiteye bağlı olarak karaciğerin çok dikkatli bir şekilde izlenmesinin yanı sıra, organı koruyabilmek için etkili tedavilerin geliştirilmesine de büyük önem verilmektedir (Andreyev 2007; Khatlab *et al.* 2017). İyonize radyasyona maruz kaldıktan sonra özellikle karaciğer hücrelerinde lipid peroksidasyonu ve düşük antioksidan enzim ekspresyonuna bağlı olarak gelişen oksidatif stres organı olumsuz yönde etkilemektedir (Khan *et al.* 2015). Bu yüzden de son dönemlerdeki çalışmalar ile yan etkilerinin daha az olması nedeniyle radyasyon hasarlarına karşı tıbbi bitkilerin kullanımına yönelik ilgi daha da arttırılmaktadır (Jamali *et al.* 2018). Mevcut çalışmada, kekiğin önemli etken bileşenlerinden birisi olan timol tüm vücut radyasyona maruz bırakılmadan önce sıçanlara gavaj yoluyla verilmiş ve bu fitobileşiğin akut radyasyon maruziyetine karşı karaciğeri koruyup koruyamadığı araştırılmıştır.

Radyasyon tedavisinin fotokimyasal olarak süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve alkil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açtığı kaydedilmiştir. Yüksek konsantrasyonlardaki bu radikallerin hücrelerde toksisiteye yol açtığı buna karşılık antioksidan maddelerin bu toksisiteyi giderme yeteneklerine bağlı olarak etkili birer radyoprotektanlar olarak kullanılabilecekleri rapor edilmiştir (Oliveira *et al.* 2019). Bununla birlikte, timolün radyoprotektif etkilerine ilişkin kanıtlar azdır. Mevcut çalışmada 280 mg/kg timol uygulaması ile karaciğer hücrelerinde TOS düzeyi azalırken TAK düzeyleri belirgin bir şekilde artmıştır. Önceki çalışmalara göre, timolün antioksidan etkileri ve klinik kullanımlar için düşük toksisitesi nedeniyle potansiyel terapötik ajan olarak kullanılabileceği teklif

edilmiştir (Loan *et al.* 2019). Ancak mevcut çalışmada, *in vivo* radyasyon uygulamasının neden olduğu karaciğer hasarında timol tedavisi ile önemli derecede iyi sonuçlar elde edilememiştir. İlaç endüstrisinde timolün tıbbi öneme sahip etkin bir ajan olduğu ve hücrelerde ROS'u temizleyerek aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Nikolic *et al.* 2014). Bir çalışmada, *in vitro* kültür ortamında yetişen Çin hamsteri akciğer fibroblast (V79) hücrelerinin 10 Gy gama radyasyonundan önce timol (25 mikrog/ml) ile tedavisi, lipid peroksitler ve oksidatif strese azalma ile birlikte hücre canlılığında artışa neden olmuştur (Archana *et al.* 2009). Başka bir çalışmada, sıçanlar 15 Gy dozunda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmadan önce 50 mg/kg timol ile muamele edilmiş ve timolün koruyucu etkisi tükürük bezi sintigrafisi ile Na^{99m}TcO₄ kullanılarak değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışmaya göre timol, iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu akut tükürük bezi işlev bozukluğunu önemli ölçüde önlemiştir (Abedi *et al.* 2016). Son zamanlardaki bir çalışma ise timol gibi monoterpen ajanlar için ROS temizleme yeteneği ile radyoprotektif etki arasında bir korelasyonun olduğunu göstermiştir (Sueishi and Nii 2018). Bununla birlikte mevcut araştırma sonuçları, karaciğer üzerinde timol ile detoksifikasyonun biyolojik etkinliğinin önemli olmadığını ortaya koymuştur. Bu yüzden de farklı dokularda timolün radyoprotektif etkilerinin çalışılması ve bu konudaki spekülasyonların değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu araştırma ile ilk olarak timolün radyasyona bağlı karaciğer hasarına karşı antioksidan veya oksidatif stresi azaltıcı yeteneği tespit edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen biyokimya sonuçları ile daha önceki araştırma bulguları uyumlu gözükmiştir. Timolün indirgenmiş GSH gibi enzimatik olmayan antioksidanlar ile antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırabildiği rapor edilmiştir (Nagoor Meeran *et al.* 2017). Ayrıca timol, oksidatif stresin önemli bir belirteci olan MDA'yı önemli ölçüde azaltabilmiştir (Ricci *et al.* 2017). Son bir çalışmada da timol (250 mg/kg), anti-inflamatuar ve antioksidatif özelliklerinden dolayı karaciğerde indometazinle indüklenmiş toksisiteye karşı önemli koruyucu etkiler sergilemiştir (Geyikoglu *et al.* 2018). Yukarıdaki literatür bilgileri ışığında, timol için bu önemli antioksidan özellik, karaciğer dokusunda radyasyon hasarına karşı da etkinliğinin değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Bu bağlamda, bu çalışma timolün bir antioksidan olarak karaciğer dokusunda radyasyonun neden olduğu histopatolojik değişiklikleri engelleyip engelleyemediğini de tam olarak aydınlatmayı amaçlamıştır. Bugüne kadar, timolün radyasyon hasarına karşı hepatik dokudaki koruma yeteneği histolojik bakımdan değerlendirilmediği için araştırma bulguları klinik kullanım için radyoprotektörler olarak yeni fitokimyasalların geliştirilebilmesi açısından önemli bir analiz sağlamıştır. İyonize radyasyon enerjisinin esasen proteinler, lipitler ve DNA gibi önemli biyo-makromoleküller üzerinde etkili olması doğrudan doğruya hücrelerde hasarlar oluşturmaya yol açmıştır

(Smith *et al.* 2017). Hücre yapısı ve bütünlüğündeki değişikliklerin timolün hidroksil grubu ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (Wang *et al.* 2017). Bu araştırmanın patolojik bulgularına göre karaciğer kesitlerinde yaygın nekroz gözlenmesi timolün bir hidroksil grubu bulundurmasına rağmen hepatik dokudaki hücresel bütünlüğü yeterince koruyamadığını göstermiştir. Diğer taraftan timolün hücrelerde proteinlerin hidrofobik bölgelerine bağlanabileceği de rapor edilmiştir (Juven *et al.* 1994). Böylece timolün mantar hücrelerinde zara bağlı proteinlerin bütünlüğünü ve işlevini etkileyerek ozmotik bozukluklara yol açabileceği rapor edilmiştir (Bendaha *et al.* 2011). Bir başka çalışmada ise insan küçük hücreli dışı akciğer karsinom hücre hattında (H1299) timolün hücre direncine, konsantrasyonuna ve zamana bağlı olarak koruyucu veya zarar verici etkiler gösterdiği ileri sürülmüştür (Ozkan ve Erdogan 2012). Ayrıca, timolün hidrofobik doğasından dolayı hücrelerde ve mitokondriyal zarlarda yer alan lipidlerle etkileşime girebileceği teklif edilmiştir (Kim *et al.* 2011). Önceki çalışmalar değerlendirildiğinde doku ve organlarda timolün antioksidatif etkileri için bugüne kadar iyi tanımlanmış bir mekanizmaya rastlanmamış ve bu önemli etken maddenin aktivitesini açıklayacak daha fazla çalışma ve araştırmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Ricci *et al.* 2017).

Bu araştırmadaki biyokimyasal sonuçlarla uyumlu olarak histopatolojik gözlem, γ radyasyona maruz kalma ile hepatik hasar arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Radyasyon ışınlarına maruziyet sonucunda sıçan beyinde, karaciğerinde ve böbreğinde histolojik bakımdan hasarlar olduğu rapor edilmiştir (Sharma *et al.* 2019). Radyasyona bağlı olarak hasar gören dokunun oksidatif stresi tetikleyecek şekilde aşırı miktarda serbest radikal ürettiği tespit edilmiştir. Radyasyonla oluşturulan oksidatif stresin bir sonucu olarak mitokondriyal membran potansiyelinin kaybı, ATP enerjisinin tüketilmesi, hücre içi kalsiyumda artış, hücre zarı hasarının artması, biyolojik bileşenlerde hasar ve nihayetinde hücre ölümünün gerçekleşebileceği rapor edilmiştir (Rostami *et al.* 2016; Zheng *et al.* 2016; Jonsson *et al.* 2019; Kiang and Olabisi 2019; Premkumar *et al.* 2019). Buna karşılık ROS süpürücü enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların kullanımı, radyasyonun karaciğer üzerindeki zararlı etkilerini önemli ölçüde azaltabilmiştir (Wu *et al.* 2019). Histopatolojik analiz, radyasyondan 7 gün önce oral yolla timol verilen sıçanlarda radyasyon muamelesi görmüş grupla karşılaştırıldığında karaciğer dokusunda belirgin olmayan bir koruma sağlandığını göstermiştir. Radyasyona bağlı olarak hepatosit çekirdeklerinde gözlenen karyomegali, hiperkromi ve polarite gibi patolojik bulgular timol ile ön muamele edilmiş gruplarda da benzer bir şekilde tespit edilmiştir. Antioksidan maddelerin esasen hücrelerde sitokinler, proteinler, enzimler, büyüme faktörleri ve bunların reseptörleri, transkripsiyon faktörleri, apoptoz ve hücre proliferasyonunu düzenleyici genler gibi çok sayıda moleküler

hedefler üzerinde belirgin etkilere sahip oldukları rapor edilmiştir (Tessier *et al.* 2015; Li *et al.* 2018; Sztretye *et al.* 2019). Bitkisel antioksidanlar binlerce yıldır geleneksel ve tamamlayıcı Tıp uygulamalarında karaciğer hastalıklarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmışlar ve genellikle güvenilir olarak kabul edilmişlerdir. Ancak mevcut çalışmanın bulgularına göre önemli antioksidan maddelerle karşılaştırıldığında timolün radyasyon hasarını önlemede karaciğer hücrelerindeki hedef moleküller üzerinde antioksidan aktivitesi yoluyla yeterli bir etkinlik oluşturamadığı kanaatine varılmıştır. Teorik tahminlere dayanıldığında ise timolün karaciğer hücrelerinde hedef bağlantılar (Kaspaz 3 ve peroksizom-proliferatör aktive reseptörler gibi) üzerinde etkinlikler sergileyebileceği ve bundan dolayı da hücrelerde hangi proteinlerle ilişki kurabileceği üzerinde mekanizmalara dayalı yoğun çalışmalar yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır (Ming *et al.* 2017). Böylece, apoptoz ve hücre proliferasyonunu düzenleyici genler ve bunların reseptörleri üzerinde timolün etkinliğinin araştırılması bu etken bileşiğin farklı uygulamalar için kullanılabilirliğini artıracaktır düşüncesi uyandırılmıştır (Schrieber *et al.* 2008; Besse-Patin *et al.* 2016). Diğer taraftan, antioksidan ajanların kanser metastazını önlemelerinin yanı sıra redoks düzenleyici kapasiteleri ile de sadece radyoterapiye duyarlılığı değil aynı zamanda kemoterapik ajanlara karşı da duyarlılığı azaltabilecekleri rapor edilmiştir (Jung *et al.* 2019). Bundan dolayı da günümüzde bitkisel etken maddeler üzerinde yoğunlaşan çalışmalar yapılmaktadır. Söz konusu çalışmalar ROS'u azaltmanın veya antioksidan durumu güçlendirmenin yanı sıra hücre ve doku onarımı için anti-inflamatuar aktivite gösteren ve böylece de radyasyon hasarlarından koruyabilecek fitobileşikler üzerinde yapılmaya başlanmıştır. Ancak mevcut çalışmada timol kullanımı radyasyonun neden olduğu inflamasyon hasarına karşı karaciğeri yeterli bir şekilde koruyamamıştır. Araştırmacılar proinflammatuar sitokinlerin inhibisyonunu hedefleyen fitokimyasalların radyasyon sitotoksitesini azaltabileceğini rapor etmişlerdir (Fischer *et al.* 2018). Bir çalışmada timol meme kanseri hücrelerinde NF- κ B sinyal yolunun inhibisyonunu güçlendiren fenolik doğal bir bileşik olarak teklif edilmiştir (Chamanara *et al.* 2019). Ayrıca vücudun hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık tepkimelerinde kritik bir düzenleyici olarak tanımlanan TNF-alfa ise hücre proliferasyonunu, göçünü ve anjiyogenezi teşvik edebilen ve aynı zamanda apoptozu inhibe edebilecek özelliklere sahip bir sitokin olarak değerlendirilmiştir (Elie *et al.* 2018). Üstelik kronik inflamasyonun bilhassa kromozomal instabilite ve anöploidinin yanı sıra epigenetik değişikliklerin indüksiyonu yoluyla tümör oluşumlarına da yol açabilmesi organ veya dokularda geri dönüşümsüz hasarlar bırakması açısından büyük önem arz etmiştir (Ren *et al.* 2011). Proinflammatuar sitokinlerin hareketli hücrelerde, özellikle makrofajlarda eksprese edildiği (Archambault *et al.* 2019) ve hepatosit dejenerasyonlarıyla ilişkili oldukları belirtilmiştir (Mansour *et al.* 2017). Bu yüzden de

inflamatuvar hücrelerin inhibisyonu hepatik dokuda radyasyon hasarına karşı optimal bir terapötik strateji olarak teklif edilmiştir. Bu çalışmada, 10 Gy'lik radyasyon dozuna maruz kalma ile karaciğerde belirgin bir inflamasyon gözlenmiş ancak hepatik dokuda radyasyon hasarıyla ortaya çıkmış lökosit infiltrasyonuna karşı timol etkisiz kalmıştır. İnflamasyon şiddetinin radyasyon dozu ile orantılı olarak arttığı belirtilmiş ve en yüksek doku hasarlarının 14 ve 16 Gy'lik dozlarda radyasyon alan hayvanlarda görüldüğü tespit edilmiştir (Measey *et al.* 2018). Lokal immün cevapların karaciğerde belirgin patolojik bulgular oluşturabileceği ve bu durumun organın hem morfolojisini hem de metabolik durumunu etkileyerek geri dönüşümsüz hasarlara neden olabileceği tartışma konusu olmuştur (Duvigneau *et al.* 2019). Bu bağlamda, törepatik stratejiler inflamasyonu ve patolojik değişiklikleri azaltarak hepatosit rejenerasyonunu artıran immün baskılayıcı tedaviler üzerinde yoğunlaşmıştır (Harrell *et al.* 2019). Antioksidan ajanlar ise bu noktada inflamasyonu baskılayarak hepatik dokudaki hasarın ciddiyetini azaltan en önemli törepatik yaklaşımlar olarak kabul edilmiştir (Hu *et al.* 2020). Son zamanlardaki bir çalışmada timolün ucuz, toksisitesi olmayan güvenilir doğal aktif bir bileşik olduğu ve *in vitro* şartlarda nono taşıyıcılar içinde anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler sunduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte timolün etkinliklerinin daha fazla karşılaştırmalı çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmıştır (Sheorain *et al.* 2019).

Radyasyon almış grubun karaciğerlerinde sentral venin belirgin konjesyonu, Kupffer hücrelerinde aktifleşme, sitoplazmik vakuolar dejenerasyonlar, hepatik lobüler yapının bozulması ve organ sinüzoidlerinde genişlemeler dikkat çekici bulunmuştur. Benzer bulgular farklı araştırmacılar tarafından da tespit edilmiştir (Radwan and Mohamed 2017; El-Sheikh *et al.* 2018). Timol ile ön muamele, radyasyon grubundaki hayvanların karaciğerleriyle karşılaştırıldığında sadece hemorajik oluşumların önemsiz düzeyde azalmasına yardımcı olmuş ancak konjesyon, hidropik dejenerasyonlar, genişlemiş sinüzoidler ve Kupffer hücre sayısındaki artışlar üzerinde olumlu yönde bir etki sunmamıştır.

Radyasyondan önce timol verilmiş hayvan gruplarının PAS ile boyanmış karaciğer kesitlerinde hepatositlerdeki glikojen içeriğinin yer yer arttığı görülmüştür. Mide kanserlerinde radyoterapi uygulamasının bazı enzimlerin aktiviteleri ve karaciğer glikojeni üzerinde doza bağlı etkiler sergileyerek karaciğer hasarı oluşturduğu rapor edilmiştir (Djakova *et al.* 1981; Pan *et al.* 2010). Radyasyon maruziyetine bağlı olarak hepatositlerdeki glikojen içeriğinde homojen olmayan bir dağılım söz konusu edilmiş (Tarantino *et al.* 2005) ve bu durum bu çalışmadaki gözlemlerle paralellik göstermiştir. Timolün karaciğer glikojeni üzerindeki etkilerine önceki literetür kayıtlarında rastlanmamış sadece balıklarda bu etken

bileşiğin saf formunun kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında karaciğer ve kas glukozunu artırdığı rapor edilmiştir (Cunha *et al.* 2018). Radyasyonun karaciğerde aerobik glikoliz yoluyla etkili olduğu ve reaktif oksijen türlerinde artışa yol açtığı belirtilmiştir. Bu yüzden de radyoterapiden sonra glikolitik mekanizmayı bloke eden veya azaltan tedavi metotlarının kemoterapi ve radyoterapiyle tümör hücrelerini öldürmek için geliştirilebileceği teklif edilmiştir (Zhong *et al.* 2013). Bu noktada bu çalışmanın bulgularına dayanıldığında radyasyonun karaciğerdeki etkilerine karşı timol ön muamelesinin organın glikojen içeriğini koruyabilmek açısından faydalı olabileceği düşünülmüştür. Radyasyona maruz kaldıktan sonra üretilen reaktif oksijen türlerinin yüksek lipid içerikleri nedeniyle bilhassa eritrositlere saldırabileceği belirtilmiş (Mennen *et al.* 2004), bu noktada fenolik bileşiklerin potansiyel hematolojik faydalarından birisinin de lipid peroksidasyonunu azaltarak ve serbest radikalleri temizleyerek hücre zarlarını korumak olduğu rapor edilmiştir (Rafiei *et al.* 2019). Ancak mevcut araştırmanın bulgularına göre timol sıçanlarda radyasyonun zararlı etkilerini giderememiş ve karaciğerdeki kan akımını normale döndürememiş ve konjesyonları önleyememiştir. Diğer taraftan karaciğer dokusunun redoks durumundaki hızlı değişikliklerin Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (Hege *et al.* 2017). Antioksidanların karaciğer fibrözünün tedavisinde Kupffer hücre aktivasyonunu inhibe ederek kemokin salgılanmasını azaltabileceği rapor edilmiştir (Zhao *et al.* 2018). Mevcut çalışmada ise önemli bir antioksidan olarak radyasyon hasarının önlenmesi amacıyla kullanılan timol karaciğerde Kupffer hücre aktivasyonuna ve aynı zamanda lökosit infiltrasyonuna engel olamamıştır. Diğer taraftan, Masson trikrom ve Oil red O boyama metotları ile hem deneysel gruplar hem de kontrol gruplarında karaciğerin bağ dokusu ve yağ içeriğinde herhangi bir değişiklik söz konusu olmamıştır. Kronik radyasyonun doku üzerindeki etkilerinin kollajen liflerde bozulma ve eksikliğe neden olabileceği belirtilmiştir (Rittié and Fisher 2015; Irlbeck *et al.* 2018). Oysa mevcut çalışmada akut radyasyon uygulamasına bağlı olarak karaciğerin stroması ve yağ deposunda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Yukarıdaki literatür bulguları ile kıyaslandığında mevcut araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1 Sıçanların tüm vücuduna 10 Gy'lik dozda akut radyasyon uygulandığında karaciğerde önemli derecede biyokimyasal ve histolojik değişiklikler gözlenmiştir.
- 2 Uygulanan radyasyon hepatik dokuda TOS seviyesini belirgin bir şekilde artırırken TAK seviyesinin önemli bir şekilde azalmasına neden olmuştur.
- 3 Radyasyon maruziyetine bağlı olarak artan oksidatif stres karaciğerde sentral venin belirgin konjesyonuna, Kupffer hücrelerinde aktifleşmeye, sitoplazmik vakuolar

dejenerasyonlara, hepatik lobüler yapının bozulmasına, organ sinüzoidlerinde genişlemelere, lökosit infiltrasyonlarına, nekroza, hepatosit çekirdeklerinde karyomegali, hiperkromi ve polariteye neden olmuştur.

- 4 Timol ön muamelesi hepatik dokuda antioksidan durumu destekleyip oksidatif stresi azaltmıştır.
- 5 Timol karaciğerde hemorajik oluşumları önemsiz düzeyde azaltarak etkili olmuş ancak organın normal histolojik yapısını koruyamamıştır.
- 6 Literatür bulgularına göre glikolitik mekanizmayı bloke eden veya azaltan tedavi metotlarının kemoterapi ve radyoterapiyle tümör hücrelerini öldürmek için geliştirilebileceği teklif edilmiştir. Bu çalışmada timolün radyasyon hasarına karşı karaciğerdeki glikojeni koruyabildiği gözlenmiştir.
- 7 Mevcut araştırmanın sonuçları timolün *in vivo* şartlarda karaciğer için etkili bir radyoprotektif ajan olarak tavsiye edilemeyeceğini ancak organın glikojeni üzerindeki etkisinden dolayı kanser tedavilerinde değerlendirilebilecek önemli bir fitobileşik olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- A M Djakova, N V Stefani, N I Senokosov, B A Berdov. Dose dependence of the activity of several enzymes and liver glycogen in the radiation therapy of stomach cancers. *Radiobiol Radiother (Berl)*. 1981;22(1):90-5. PMID: 7232711.
- Abayomi Sofowora, Eyitope Ogunbodede, Adedeji Onayade. The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013 Aug 12;10(5):210-29. doi: 10.4314/ajtcam.v10i5.2. PMID: 24311829.
- Abdelrazek B Abdelrazzak, Mohamed A El-Missiry, Moustafa T Ahmed, Basma F Elnady. Effect of low-dose X-rays on the liver of whole-body irradiated rats. *Int J Radiat Biol*. 2019 Mar;95(3):264-273. doi: 10.1080/09553002.2019.1554925. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30507334.
- Abedi SM, Yarmand F, Motallebnejad M, Seyedmajidi M, Moslemi D, Bijani A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective Effect of Thymol Against Salivary Glands Dysfunction Induced by Ionizing Radiation in Rats. *Iran J Pharm Res*. 2016 Fall;15(4):861-866.
- Abreu TB, Ribeiro AA, Provenzano LPC, Ribeiro Filho J, Schanaider A. Assessment of remnant liver function and volume after selective ligation of portal vein and hepatic artery in a rat model. *Acta Cir Bras*. 2020 Jan 10;34(11):e201901103. doi: 10.1590/s0102-865020190110000003. eCollection 2020. PMID: 31939502.
- Adam Kowalczyk, Martyna Przychodna, Sylwia Sopata, Agnieszka Bodalska, Izabela Fecka. Thymol and Thyme Essential Oil-New Insights into Selected Therapeutic Applications. *Molecules* . 2020 Sep 9;25(18):4125. doi: 10.3390/molecules25184125. PMID: 32917001
- Adams JM, Jafar-Nejad H. The Roles of Notch Signaling in Liver Development and Disease. *Biomolecules*. 2019 Oct 14;9(10):608. doi: 10.3390/biom9100608. PMID: 31615106
- Akyazi, I., Eraslan, E., Gülçubuk, A., Ekiz, E.E., Çıraklı, Z.L., Haktanır, D., Bala, D.A., Özkurt, M., Matur, E., Özcan, M., 2013. Long-term aspirin pretreatment in the prevention of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol*, 19 (19), 2894-2903.
- Albers BK, Khanna G. Vascular Anomalies of the Pediatric Liver. *Radiographics*. 2019 May-Jun;39(3):842-856. doi: 10.1148/rg.2019180146. PMID: 31059404.

- Alessandrino F, Ivanovic AM, Souza D, Chaoui AS, Djokic-Kovac J, Morteale KJ. The hepatoduodenal ligament revisited: cross-sectional imaging spectrum of non-neoplastic conditions. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Apr;44(4):1269-1294. doi: 10.1007/s00261-018-1829-0. PMID: 30448917.
- Alfredo Cruz-Gregorio, Imelda Martínez-Ramírez, José Pedraza-Chaverri, Marcela Lizano. Reprogramming of Energy Metabolism in Response to Radiotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* . 2019 Feb 5;11(2):182. doi: 10.3390/cancers11020182. PMID: 30764513.
- Ali Pashazadeh, Axel Boese, Michael Friebe. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook. *J Dermatolog Treat* . 2019 Dec;30(8):831-839. doi: 10.1080/09546634.2019.1573310. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30703334.
- Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis*. 2017 Feb;21(1):1-20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001. PMID: 27842765.
- Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19:790–9.
- Anonim,2021a
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdrahmetdobrucali.com%2Fprimer-biliyer-siroz%2F&psig=AOvVaw1l53x3TDw6AkPzivLyq7SH&ust=1621425779204000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCJiQk_KX0_ACFQAAAAAdAAAAABA
 J
- Anonim,2021b
https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.tkciv.org%2Findex.php%3Foption%3Dcom_content%26view%3Darticle%26id%3D13%3Akaracigerini-tani%26catid%3D8%3Akaraciger-ve-hastalıkları%26Itemid%3D144&psig=AOvVaw3g4zsJxNr-9xyChpbBw5CK&ust=1618306419395000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCJD_r8mz-O8CFQAAAAAdAAAAABAZ
- Anonim,2021c
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.msxlab.org%2Fforum%2Ftip-bilimleri%2F208374-karaciger-nedir-karacigerin-yapisi-ve-gorevleri.html&psig=AOvVaw2gNqhROjtClQIjPT0fMfPn&ust=1618302031543000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqGAoTCMiDyISj-O8CFQAAAAAdAAAAABCBAQ>

Anonim,2021d

https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Ftrbulten.blogspot.com%2F2016%2F12%2Fsafrakesesi-tasi-nedir-belirtileri.html&psig=AOvVaw19Uaqfqnb1nrE3724Sa_L&ust=1618311041919000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCKjp5cvE-O8CFQAAAAAdAAAAABAP

Anonim,2021e

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fsagliklimiyim.com%2Fkaracigerin-dokusal-yapisi%2F&psig=AOvVaw34MLw4BurW4w1jixAl4_IQ&ust=1618320129553000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCJiOmrfm-O8CFQAAAAAdAAAAABAZ

Anonim,2021f https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fedunzy.com%2F9-sinif-kimya-atomun-yapisi-konu-anlatimli-ders-notlari-pdf%2F&psig=AOvVaw1JaD21kpusvz_IcrUFBTfG&ust=1621338500324000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCIjlod7S0PACFQAAAAAdAAAAABAD

Anonim,2021g

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fkhosann.com%2Fradioaktif-atiklar-lazerle-temizlenecek%2F&psig=AOvVaw1M61uZb6RObINKnFKuBJcj&ust=1621338559641000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCNDY3oDT0PACFQAAAAAdAAAAABAK>

Anonim,2021h

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.biz.tr%2Fslide%2F9491207%2F&psig=AOvVaw17b2uSSb9nzZ9I3ImdWXHx&ust=1621338661335000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCIDT_brT0PACFQAAAAAdAAAAABAD

Anonim,2021i

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fevrimagaci.org%2Fyari-omur-nedir-radioaktif-maddeler-nasil-yarilanir-2452&psig=AOvVaw1M61uZb6RObINKnFKuBJcj&ust=1621338559641000&source=images&cd=vfe&ved=0CAkQjhxqFwoTCKD-sdLT0PACFQAAAAAdAAAAABAK>

Aparicio-Vergara M, Tencerova M, Morgantini C, Barreby E, Aouadi M. Isolation of Kupffer Cells and Hepatocytes from a Single Mouse Liver. *Methods Mol Biol.* 2017;1639:161-171. doi: 10.1007/978-1-4939-7163-3_16.PMID: 28752456

- Arash Asfaram, Hossein Sadeghi, Alireza Goudarzi, Esmaeel Panahi Kokhdan, Zeinab Salehpour. Ultrasound combined with manganese-oxide nanoparticles loaded on activated carbon for extraction and pre-concentration of thymol and carvacrol in methanolic extracts of *Thymus daenensis*, *Salvia officinalis*, *Stachys pilifera*, *Satureja khuzistanica*, and *mentha*, and water samples. *Analyst*. 2019 Mar 11;144(6):1923-1934. doi: 10.1039/c8an02338g. PMID: 30688952.
- Archana PR, Nageshwar Rao B, Ballal M, Satish Rao BS (2009) Thymol, a naturally occurring monocyclic dietary phenolic compound protects Chinese hamster lung fibroblasts from radiation-induced cytotoxicity. *Mutat Res* 680:70–77.
- Atzori L, Poli G, Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Aug-Sep;41(8-9):1639-42. doi: 10.1016/j.biocel.2009.03.001. PMID: 19433304.
- Azar Aghamohammadi, Seyed Jalal Hosseinimehr, Arash Ghasemi, Mohammad Azadbakht, Tayyeb Allahverdi Pourfallah. Radiosensitization Effects of a *Zataria multiflora* Extract on Human Glioblastoma Cells. *Asian Pac J Cancer Prev* . 2015;16(16):7285-90. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.16.7285. PMID: 26514525
- B Davies, T Morris. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res* . 1993 Jul;10(7):1093-5. doi: 10.1023/a:1018943613122. PMID: 8378254.
- B.J. Juven, J. Kanner, F. Schved, H. Weisslowicz. Factors that interact with the antibacterial action of thyme essential oil and its active constituents. *Journal of Applied Bacteriology*, 76 (6) (1994), pp. 626-631.
- Bagher Farhood, Keywan Mortezaee, Nasser Hashemi Goradel, Neda Khanlarkhani, Ensieh Salehi, Maryam Shabani Nashtaei, Masoud Najafi, Amirhossein Sahebkar. Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy. *J Cell Physiol* . 2019 May;234(5):5728-5740. doi: 10.1002/jcp.27442. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317564.
- Baldissera MD, Souza CF, De Matos AFIM, Doleski PH, Baldisserotto B, Da Silva AS, Monteiro SG. Blood-brain barrier breakdown, memory impairment and neurotoxicity caused in mice submitted to orally treatment with thymol. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018 Sep;62:114-119. doi: 10.1016/j.etap.2018.06.012. PMID: 30005306.
- Bancroft, J.D. and Stevens, A., 1990. Theory and practice of histological techniques. (No. 616.07583 T4).
- Barutcu SA, Girnius N, Vernia S, Davis RJ. Role of the MAPK/cJun NH(2)-terminal kinase signaling pathway in starvation-induced autophagy. *Autophagy*. 2018;14(9):1586-1595. doi: 10.1080/15548627.2018.1466013. PMID: 29950132

- Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol.* 2012;56:952–964. [PubMed] [Google Scholar]
- Bera et al. 2010; Kim et al. 2010; Yang et al. 2015; Lohse et al. 2016; Luo et al. 2016; Khoei et al. 2017; Nicholson et al. 2017; Montazeri et al. 2018; Ren et al. 2018; Zhao et al. 2018; Zhu et al. 2018; Aghamiri et al. 2019; Shah et al. 2019; Sekhar et al. 2019).
- Besse-Patin A., Leveille M., Oropeza D., Nguyen B.N., Prat A., Estall J.L. Estrogen signals through peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α to reduce oxidative damage associated with diet-induced fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2016;152:243–256. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.017.
- Bonnin A, Durot C, Djelouah M, Dohan A, Arrivé L, Rousset P, Hoeffel C. MR Imaging of the Perihepatic Space. *Korean J Radiol.* 2021 Apr;22(4):547-558. doi: 10.3348/kjr.2019.0774. PMID: 33236541.
- Brian W Davis, Terje Raudsepp, Alison J Pearks Wilkerson, Richa Agarwala, Alejandro A Schäffer, Marlys Houck, Bhanu P Chowdhary, William J Murphy. A high-resolution cat radiation hybrid and integrated FISH mapping resource for phylogenomic studies across Felidae. *Genomics* . 2009 Apr;93(4):299-304. doi: 10.1016/j.ygeno.2008.09.010. Epub 2008 Nov 5. PMID: 18951970.
- Budai A, Fulop A, Hahn O, Onody P, Kovacs T, Nemeth T, Dunay M, Szijarto A. Animal Models for Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): Achievements and Future Perspectives. *Eur Surg Res.* 2017;58(3-4):140-157. doi: 10.1159/000453108. PMID: 28273656.
- Camille L Stewart, Susanne Warner, Kaori Ito, Mustafa Raoof, Geena X Wu, Jonathan Kessler, Jae Y Kim, Yuman Fong. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg.* 2018 Sep;55(9):330-379. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004. PMID: 30526930 PMID: 30526930 PMCID: PMC6422355 DOI: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004.
- Cardoso-Moreira M, Halbert J, Valloton D, Velten B, Chen C, Shao Y, Liechti A, Ascensão K, Rummel C, Ovchinnikova S, Mazin PV, Xenarios I, Harshman K, Mort M, Cooper DN, Sandi C, Soares MJ, Ferreira PG, Afonso S, Carneiro M, Turner JMA, VandeBerg JL, Fallahshahrudi A, Jensen P, Behr R, Lisgo S, Lindsay S, Khaitovich P, Huber W, Baker J, Anders S, Zhang YE, Kaessmann H. Gene expression across mammalian organ development. *Nature.* 2019 Jul;571(7766):505-509. doi: 10.1038/s41586-019-1338-5. PMID: 31243369.

- Chamanara M, Abdollahi A, Rezayat SM, Ghazi-Khansari M, Dehpour A, Nassireslami E, Rashidian A. Thymol reduces acetic acid-induced inflammatory response through inhibition of NF-kB signaling pathway in rat colon tissue. *Inflammopharmacology*. 2019 Dec;27(6):1275-1283. doi: 10.1007/s10787-019-00583-8. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30903350.
- Charlie C Pan, Brian D Kavanagh, Laura A Dawson, X Allen Li, Shiva K Das, Moyed Miften, Randall K Ten Haken. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S94-100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.092. PMID: 20171524.
- Chen MY, Li CH, Huang ZQ, Liu JC, Zhou NX, Huang XQ, Wang YS. Protective effects of lidocaine injected into the hepatoduodenal ligament on warm ischemia-reperfusion injury to the rat liver. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Feb;117(2):275-9. PMID: 14975216.
- Chen X, Yu R, Xu Z, Zhang Y, Liu C, Chen B, Jin H. Re-Arterialized Rat Partial Liver Transplantation with an in vivo Vessel-Oriented 70% Hepatectomy. *J Vis Exp*. 2018 Apr 8;(134):56392. doi: 10.3791/56392. PMID: 29683437.
- Chen XC, Sekhon M, Ma XZ, Manuel J, Chung S, He E, Bartczak A, Fischer S, Thoeni C, Oldani G, Perciani CT, MacParland S, McGilvray I. Reduced Complications after Arterial Reconnection in a Rat Model of Orthotopic Liver Transplantation. *J Vis Exp*. 2020 Nov 7;(165). doi: 10.3791/60628. PMID: 33226024.
- Christine E Hill-Kayser, John P Plastaras, Zelig Tochner, Eli Glatstein. The case for combined-modality therapy for limited-stage Hodgkin's disease. *Oncologist*. 2012;17(8):1006-10. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0148. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22807513.
- Costea AN, Iacob N, Pusztai AM, Pleş H, Matusz P. Common hepatic artery arising from the left gastric artery: a case report using MDCT angiography and a brief review of the literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(4):1349-1353. PMID: 32239116.
- De Oliveira JE, Druyan S, Uni Z, Ashwell CM, Ferket PR. Metabolic profiling of late-term turkey embryos by microarrays. *Poult Sci*. 2013 Apr;92(4):1011-28. doi: 10.3382/ps.2012-02354. PMID: 23472025.
- Dawson LA, Winter KA, Katz AW, Schell MC, Brierley J, Chen Y, Kopek N, Crane CH, Willett CG. NRG Oncology/RTOG 0438: A Phase I Trial of Highly Conformal Radiation Therapy for Liver Metastases. *Pract Radiat Oncol*. 2019 Feb 27. pii: S1879-8500(19)30067-0.

- DeJesus OT. Chemical Consequences of Radioactive Decay and their Biological Implications. *Curr Radiopharm.* 2017 Nov 10;10(3):155-165. doi: 10.2174/1874471010666170714163359. PMID: 28714401.
- Dong H, Jian P, Yu M, Wang L. Silencing of long noncoding RNA LEF1-AS1 prevents the progression of hepatocellular carcinoma via the crosstalk with microRNA-136-5p/WNK1. *J Cell Physiol.* 2020 Oct;235(10):6548-6562. doi: 10.1002/jcp.29503. PMID: 32068261.
- Driskill JH, Pan D. The Hippo Pathway in Liver Homeostasis and Pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2021 Jan 24;16:299-322. doi: 10.1146/annurev-pathol-030420-105050. PMID: 33234023.
- Elie BT, Fernández-Gallardo J, Curado N, Cornejo MA, Ramos JW, Contel M. Bimetallic titanocene-gold phosphane complexes inhibit invasion, metastasis, and angiogenesis-associated signaling molecules in renal cancer. *Eur J Med Chem.* 2019 Jan 1;161:310-322. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.034.
- Elliss H. Marie Curie: pioneer of radioactivity, twice winner of the Nobel Prize. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017 Oct 2;78(10):593. doi: 10.12968/hmed.2017.78.10.593. PMID: 29019722.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005 Dec;38(12):1103-11.
- Eugene J Koay, Dawn Owen, Prajnan Das. Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2018 Oct;28(4):321-331. doi: 10.1016/j.semradonc.2018.06.007. PMID: 30309642.
- Fabregat I, Moreno-Càceres J, Sánchez A, Dooley S, Dewidar B, Giannelli G, Ten Dijke P; IT-LIVER Consortium. TGF-beta signalling and liver disease. *FEBS J.* 2016 Jun;283(12):2219-32. doi: 10.1111/febs.13665. PMID: 26807763.
- Felix Heymann, Frank Tacke. Immunology in the liver--from homeostasis to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* . 2016 Feb;13(2):88-110. doi: 10.1038/nrgastro.2015.200. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26758786.
- Fiévet B, Bailly du Bois P, Voiseux C, Godinot C, Cazimajou O, Solier L, De Vismes Ott A, Cossonnet C, Habibi A, Fleury S. A comprehensive assessment of two-decade radioactivity monitoring around the Channel Islands. *J Environ Radioact.* 2020 Nov;223-224:106381. doi: 10.1016/j.jenvrad.2020.106381. PMID: 32912704.
- Fischer N, Seo EJ, Efferth T. Prevention from radiation damage by natural products. *Phytomedicine.* 2018 Aug 1;47:192-200. doi: 10.1016/j.phymed.2017.11.005.

- Flávio H F Galvão, Rafael M N Santos, Marcel A C Machado, Telesforo Bacchella, Marcel C C Machado. Simplified rat model of intestinal transplantation. *Transplantation* . 2005 Nov 27;80(10):1522-3. doi: 10.1097/01.tp.0000184448.86704.c8. PMID: 16340801.
- Gasparella P, Singer G, Arneitz C, Benesch M, Sorantin E, Kampelmühler E, Schemmer P, Till H. Rapidly involuting congenital hemangioma of the liver in a newborn with incomplete Pentalogy of Cantrell: description of a new association. *J Surg Case Rep*. 2021 Mar 22;2021(3):rjab047. doi: 10.1093/jscr/rjab047. eCollection 2021 Mar. PMID: 33777350.
- Geyikoglu, Fatime; Yilmaz, Elif Gulcan; Erol, Huseyin Serkan; et al. Hepatoprotective Role of Thymol in Drug-Induced Gastric Ulcer Model. *ANNALS OF HEPATOLOGY* Volume: 17 Issue: 6 Pages: 980-991 Published: NOV-DEC 2018.
- Geyikoglu F, Yilmaz EG, Erol HS, Koc K, Cerig S, Ozek NS, Aysin F. Hepatoprotective Role of Thymol in Drug-Induced Gastric Ulcer Model. *Ann Hepatol*. 2018 Oct 16;17(6):980-991. doi: 10.5604/01.3001.0012.7198.
- Ghader Ghasemi, Abolfazl Alirezalu, Youbert Ghosta, Azadeh Jarrahi, Seyed Ali Safavi, Mahdi Abbas-Mohammadi, Francisco J Barba, Paulo E S Munekata, Rubén Domínguez, José M Lorenzo. Composition, Antifungal, Phytotoxic, and Insecticidal Activities of *Thymus kotschyanus* Essential Oil. *Molecules* . 2020 Mar 4;25(5):1152. doi: 10.3390/molecules25051152. PMID: 32143475.
- Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*. 2015;142:2094–2108. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Gruppuso PA, Sanders JA. Regulation of liver development: implications for liver biology across the lifespan. *J Mol Endocrinol*. 2016;56:115–125. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Gryshchenko VA, Chernyshenko TM, Gornitska OV, Platonova TM. EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER AND THE EFFICIENCY OF THERAPY FOR ENTEROPATHY OF CALVES. *Fiziol Zh*. 2016;62(6):102-109. doi: 10.15407/fz62.06.102. PMID: 29762978.
- H. Bendaha, L. Yu, R. Touzani, R. Souane, G. Giaever, C. Nislow, ..., M. Bellaoui. New azole antifungal agents with novel modes of action: Synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (9) (2011), pp. 4117-4124.
- Haldipur P, Dupuis N, Degos V, Moniaux N, Chhor V, Rasika S, Schwendimann L, le Charpentier T, Rougier E, Amouyal P, Amouyal G, Dournaud P, Bréchet C, El Ghouzzi V, Faivre J, Fleiss B, Mani S, Gressens P. HIP/PAP prevents excitotoxic neuronal death

- and promotes plasticity. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Oct;1(10):739-54. doi: 10.1002/acn3.127. PMID: 25493266.
- Hamilton Vernon, Chase J. Wehrle, Anup Kasi. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Liver. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Jul 31. PMID: 29763190.
- Hammoutene A, Rautou PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019 Jun;70(6):1278-1291. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.012. PMID: 30797053.
- He L, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W, Yuan F. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9729107. doi: 10.1155/2017/9729107. PMID: 28326329.
- Hege M, Jung F, Sellmann C, Jin C, Ziegenhardt D, Hellerbrand C, Bergheim I. An iso- α -acid-rich extract from hops (*Humulus lupulus*) attenuates acute alcohol-induced liver steatosis in mice. *Nutrition.* 2018 Jan;45:68-75. doi: 10.1016/j.nut.2017.07.010.
- Heslop JA, Duncan SA. FoxA factors: the chromatin key and doorstep essential for liver development and function. *Genes Dev.* 2020 Aug 1;34(15-16):1003-1004. doi: 10.1101/gad.340570.120. PMID: 32747476.
- Hijmans BS, Grefhorst A, Oosterveer MH, Groen AK. Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: mechanism and metabolic consequences. *Biochimie.* 2014;96:121–129. [PubMed] [Google Scholar]
- Hill RV, Nassrallah Z. A Game-Based Approach to Teaching and Learning Anatomy of the Liver and Portal Venous System. *MedEdPORTAL.* 2018 Mar 22;14:10696. doi: 10.15766/mep_2374-8265.10696. PMID: 30800896.
- Ho H, Dahmen U, Hunter P. An in silico rat liver atlas. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2020 Aug;23(10):597-600. doi: 10.1080/10255842.2.
- Holly E Barker, James T E Paget, Aadil A Khan, Kevin J Harrington. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer* . 2015 Jul;15(7):409-25. doi: 10.1038/nrc3958. PMID: 26105538.
- Jamali T, Kavooosi G, Safavi M, Ardestani SK. In-vitro evaluation of apoptotic effect of OEO and thymol in 2D and 3D cell cultures and the study of their interaction mode with DNA. *Sci Rep.* 2018 Oct 25;8(1):15787. doi: 10.1038/s41598-018-34055-w.
- Janek J, Laca L, Kminiak R, Necpal R, Slobodnik I, Hampl F, Valky J, Skladany L, Blazej S, Dedinska I. Impact of the venting via vena cava inferior on the outcome of liver

- transplantation. Bratisl Lek Listy. 2020;121(7):493-498. doi: 10.4149/BLL_2020_081. PMID: 32990003.
- Jankeel A, Menicucci AR, Woolsey C, Fenton KA, Mendoza N, Versteeg K, Cross RW, Geisbert TW, Messaoudi I. Early Transcriptional Changes within Liver, Adrenal Gland, and Lymphoid Tissues Significantly Contribute to Ebola Virus Pathogenesis in Cynomolgus Macaques. J Virol. 2020 May 18;94(11):e00250-20. doi: 10.1128/JVI.00250-20. PMID: 32213610.
- Jessyka Arruda da Cunha, Guerino Bandeira Junior , Elisia Gomes da Silva , Cecília de Ávila Scheeren , Viviane Pedroso Fausto , Joseânia Salbego , Rodrigo de Almeida Vaucher , Agueda Castagna de Vargas, Bernardo Baldisserotto. The survival and hepatic and muscle glucose and lactate levels of Rhamdia quelen inoculated with Aeromonas hydrophila and treated with terpinen-4-ol, carvacrol or thymol. Microb Pathog. 2019 Feb;127:220-224. doi: 10.1016/j.micpath.2018.12.005. PMID: 30529428.
- Jiang JY, Li AD, Yang SX, Hong HR, Song HR, Mei Y, Zhou HY, Yang HJ. [Expression of HNF4alpha and HNF6 mRNA during the process of mouse liver development]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005 Jul;36(4):493-6. PMID: 16078569.
- Jim Zhong, Narasimhan Rajaram, David M Brizel, Amy E Frees, Nirmala Ramanujam, Ines Batinic-Haberle, Mark W Dewhirst. Radiation induces aerobic glycolysis through reactive oxygen speciesRadiother Oncol. 2013 Mar;106(3):390-6. doi: 10.1016/j.radonc.2013.02.013. PMID: 23541363 PMCID: PMC3770265 DOI: 10.1016/j.radonc.2013.02.013.
- Jonsson M, Fjeldbo CS, Holm R, Stokke T, Kristensen GB, Lyng H. Mitochondrial Function of CKS2 Oncoprotein Links Oxidative Phosphorylation with Cell Division in Chemoradioresistant Cervical Cancer. Neoplasia. 2019 Mar 8;21(4):353-362. doi: 10.1016/j.neo.2019.01.002.
- Jung AY, Cai X, Thoene K, Obi N, Jaskulski S, Behrens S, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. Am J Clin Nutr. 2019 Jan 1;109(1):69-78. doi: 10.1093/ajcn/nqy223. PMID: 30668630.
- Kandilis AN, Papadopoulou IP, Koskinas J, Sotiropoulos G, Tiniakos DG. Liver innervation and hepatic function: new insights. J Surg Res. 2015 Apr;194(2):511-519. doi: 10.1016/j.jss.2014.12.006. PMID: 25555404.
- Katarína Vdoviaková, Katarína Vdoviaková, Eva Petrovová, Lenka Krešáková, Marcela Maloveská, Jana Teleky, Janka Jenčová, Jozef Živčák, Andrej Jenča Jr. Importance Rat

- Liver Morphology and Vasculature in Surgical Research. *Med Sci Monit.* 2016 Dec 2;22:4716-4728. doi: 10.12659/msm.899129. PMID: 27911356.
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014 Apr;6(4):748-73. doi: 10.1039/c3mt00347g.
- Khatab HAH, Abdallah IZA, Yousef FM, Huwait EA. Efficiency of Borage Seeds Oil against Gamma Irradiation-Induced Hepatotoxicity In Male Rats: Possible Antioxidant Activity. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2017 Jun 5;14(4):169-179. doi: 10.21010/ajtcam.v14i4.20. eCollection 2017.
- Khan A, Manna K, Das DK, Kesh SB, Sinha M, Das U, Biswas S, Sengupta A, Sikder K, Datta S, Ghosh M, Chakrabarty A, Banerji A, Dey S. Gossypetin ameliorates ionizing radiation-induced oxidative stress in mice liver--a molecular approach. *Free Radic Res.* 2015 Oct;49(10):1173-86. doi: 10.3109/10715762.2015.1053878.
- Kiang JG, Olabisi AO. Radiation: a poly-traumatic hit leading to multi-organ injury. *Cell Biosci.* 2019 Mar 12;9:25. doi: 10.1186/s13578-019-0286-y. eCollection 2019.
- Kim, JH, Chan, KL, Mahoney, N, et al. Antifungal activity of redox-active benzaldehydes that target cellular antioxidation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2011; 10: 23.Özkan ve Erdoğan 2012.
- Kim S, Kim TU, Lee JW, Lee TH, Lee SH, Jeon TY, Kim KH. The perihepatic space: comprehensive anatomy and CT features of pathologic conditions. *Radiographics.* 2007 Jan-Feb;27(1):129-43. doi: 10.1148/rg.271065050. PMID: 17235003.
- Kinoshita T, Miyajima A. Cytokine regulation of liver development. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Nov 11;1592(3):303-12. doi: 10.1016/s0167-4889(02)00323-3. PMID: 12421674.
- Kojima H, Yasuchika K, Fukumitsu K, Ishii T, Ogiso S, Miyauchi Y, Yamaoka R, Kawai T, Katayama H, Yoshitoshi-Uebayashi EY, Kita S, Yasuda K, Sasaki N, Komori J, Uemoto S. Establishment of practical recellularized liver graft for blood perfusion using primary rat hepatocytes and liver sinusoidal endothelial cells. *Am J Transplant.* 2018 Jun;18(6):1351-1359. doi: 10.1111/ajt.14666. PMID: 29338127.
- Kokoska L, Kloucek P, Leuner O, Novy P. Plant-Derived Products as Antibacterial and Antifungal Agents in Human Health Care. *Curr Med Chem.* 2019;26(29):5501-5541. doi: 10.2174/0929867325666180831144344. PMID: 30182844
- Kruepunga N, Hakvoort TBM, Hikspoors JPJM, Köhler SE, Lamers WH. Anatomy of rodent and human livers: What are the differences? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 May 1;1865(5):869-878. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.019. PMID: 29842921.

- Kruepunga N, Hakvoort TBM, Hikspoors JPJM, Köhler SE, Lamers WH. Anatomy of rodent and human livers: What are the differences? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 May 1;1865(5):869-878. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.019. PMID: 29842921.
- L.I. Mennen, D. Sapinho, A. de Bree, N. Arnault, S. Bertrais, P. Galan, S. Hercberg. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. *J. Nutr.*, 134 (2004), pp. 923-926.
- Laura A Dawson, Daniel Normolle, James M Balter, Cornelius J McGinn, Theodore S Lawrence, Randall K Ten Haken. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2002 Jul 15;53(4):810-21. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02846-8. PMID: 12095546.
- Laure Rittié, Gary J Fisher. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jan 5;5(1):a015370. doi: 10.1101/cshperspect.a015370. PMID: 25561721 PMCID: PMC4292080 DOI: 10.1101/cshperspect.a015370.
- Li N, Hua J. Immune cells in liver regeneration. *Oncotarget.* 2017 Jan 10;8(2):3628-3639. doi: 10.18632/oncotarget.12275. PMID: 27690296.
- Li X, Zhang X, Lu Q, Li A, Lin J, Fan H, Tang R. An accessory right hepatic artery derived from the superior mesenteric artery for anterior right liver lobe supply: a case report. *Surg Radiol Anat.* 2019 Aug;41(8):969-971. doi: 10.1007/s00276-018-2173-3. PMID: 30580394.
- Liu Y, Wang R, Zheng K, Xin Y, Jia S, Zhao X. Metabonomics analysis of liver in rats administered with chronic low-dose acrylamide. *Xenobiotica.* 2020 Aug;50(8):894-905. doi: 10.1080/00498254.2020.1714791. PMID: 31928121.
- Loan Khanh L, Thanh Truc N, Tan Dat N, Thi Phuong Nghi N, van Toi V, Thi Thu Hoai N, Ngoc Quyen T, Thi Thanh Loan T, Thi Hiep N. Gelatin-stabilized composites of silver nanoparticles and curcumin: characterization, antibacterial and antioxidant study. *Sci Technol Adv Mater.* 2019 Mar 29;20(1):276-290. doi: 10.1080/14686996.2019.1585131. eCollection 2019.
- M. Nikolic, K.K. Jovanovic, T. Markovic, D. Markovic, N. Gligorijevic, S. Radulovic, M. Sokovic. Monoterpene's multiple free radical scavenging capacity as compared with the radioprotective agent cysteamine and amifostine. *Ind Crop Prod.*, 61 (2014), pp. 225-232.
- Maerckx C, Scheers I, Tondreau T, Campard D, Nyabi O, Najimi M, Sokal E. Hepato-biliary profile of potential candidate liver progenitor cells from healthy rat liver. *World J Gastroenterol.* 2012 Jul 21;18(27):3511-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i27.3511. PMID: 22826615.

- Maor Y and Malnick S: Liver injury induced by anticancer chemotherapy and radiation therapy. *Int J Hepatol* 2013;815105, 2013. PMID: 23970972.
- McCormack L, Petrowsky H, Jochum W: Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg* 245:923–930, 2007. PMID: 17522518.
- Mehdi Sharifi-Rad, Elena Maria Varoni, Marcello Iriti, Miquel Martorell, William N Setzer, María Del Mar Contreras, Bahare Salehi, Azam Soltani-Nejad, Sadegh Rajabi, Mercedeh Tajbakhsh, Javad Sharifi-Rad. Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytother Res.* 2018 Sep;32(9):1675-1687. doi: 10.1002/ptr.6103. Epub 2018 May 9. PMID: 29744941.
- Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, Heymans J, Frankema JS, de Jong KP, Richel DJ, Prevoo W, Vlayen J. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018 Aug;41(8):1189-1204. doi: 10.1007/s00270-018-1959-3.
- Michurina SV, Borodin IuI, Kolesnikov SI, Ischenko Iu, Konenkov VI. [Liver and Its Lymph Region at Benzo[a]pyrene Effects in an Experiment]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2015;(2):242-8. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1319. PMID: 26234098.
- Miller BW. Radiation Imagers for Quantitative, Single-particle Digital Autoradiography of Alpha- and Beta-particle Emitters. *Semin Nucl Med.* 2018 Jul;48(4):367-376. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2018.02.008. PMID: 29852946.
- Miłowska K, Grabowska K, Gabryelak T. [Applications of electromagnetic radiation in medicine].
- Ming Hong, Sha Li, Hor Yue Tan, Fan Cheung, Ning Wang, Jihan Huang, Yibin Feng. A Network-Based Pharmacology Study of the Herb-Induced Liver Injury Potential of Traditional Hepatoprotective Chinese Herbal Medicines. *Molecules.* 2017 Apr 14;22(4):632. doi: 10.3390/molecules22040632. PMID: 28420096 PMCID: PMC6154655 DOI: 10.3390/molecules22040632.
- Mohamed Fizur Nagoor Meeran, Hayate Javed, Hasan Al Tae, Sheikh Azimullah, Shreesh K Ojha. Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development. *Front Pharmacol .* 2017 Jun 26;8:380. doi: 10.3389/fphar.2017.00380. eCollection 2017. PMID: 28694777.
- Murgasova R. Further Assessment of the Relay Hepatocyte Assay for Determination of Intrinsic Clearance of Slowly Metabolised Compounds Using Radioactivity Monitoring

- and LC-MS Methods. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Dec;44(6):817-826. doi: 10.1007/s13318-019-00571-x. PMID: 31422548.
- Nádia Backes A, Aoun Tannuri AC, Mendonça Coelho MC, Mendes Gibelli NE, Backes FN, Tannuri U. Liver regeneration model in growing rats with hepatic artery ligation: histologic and molecular studies. *Transplant Proc.* 2015 May;47(4):1033-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.03.012. PMID: 26036512.
- Nagoor Meeran MF, Javed H, Al Taei H, Azimullah S, Ojha SK. Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 26;8:380. doi: 10.3389/fphar.2017.00380. eCollection 2017.
- Nakajima T, Ninomiya Y, Neno M. Radiation-Induced Reactions in The Liver - Modulation of Radiation Effects by Lifestyle-Related Factors. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 3;19(12). pii: E3855. doi: 10.3390/ijms19123855.
- Nguyen MC, Black S, Washburn K, El-Hinnawi A. En bloc liver-kidney transplantation with renal artery variation using donor splenic artery and left gastric artery as inflow to the kidney: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;53:13-16. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.10.002. PMID: 30366170.
- Nilima Thosar, Silpi Basak, Rakesh N Bahadure, Monali Rajurkar. Antimicrobial efficacy of five essential oils against oral pathogens: An in vitro study. *Eur J Dent.* 2013 Sep;7(Suppl 1):S071-S077. doi: 10.4103/1305-7456.119078. PMID: 24966732.
- Nimker S, Sharma K, Saraswathy R, Chandna S. Delineating the Effects of Ionizing Radiation on Erythropoietic Lineage-Implications for Radiation Biodosimetry. *Health Phys.* 2019 May;116(5):677-693. doi: 10.1097/HP.0000000000000975.
- Nodir Madrahimov, Olaf Dirsch, Christoph Broelsch, Uta Dahmen. Marginal hepatectomy in the rat: from anatomy to surgery. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):89-98. doi: 10.1097/01.sla.0000218093.12408.0f. PMID: 16794393.
- Oliveira MM, Ratti BA, Daré RG, Silva SO, Truiti MDCT, Ueda-Nakamura T, Auzély-Velty R, Nakamura CV. Dihydrocaffeic Acid Prevents UVB-Induced Oxidative Stress Leading to the Inhibition of Apoptosis and MMP-1 Expression via p38 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jan 17;2019:2419096. doi: 10.1155/2019/2419096. eCollection 2019.
- Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Apr;100:62-73. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.10.007. PMID: 31669133.

- Ozougwu, Jervas C Physiology and Biomedical Research unit, Department of Biological Sciences, College of Basic and Applied Sciences, Rhema University, Nigeria. Volume 4, Issue 8, 2017
- Ozkan A, Erdogan A. A comparative study of the antioxidant/prooxidant effects of carvacrol and thymol at various concentrations on membrane and DNA of parental and drug resistant H1299 cells. *Nat Prod Commun.* 2012 Dec;7(12):1557-60.
- Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken RK. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S94-100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.092.PMID: 20171524.
- Patrizia Tarantino, Remigio Lanubile, Giovanni Lacalandra, Luigi Abbro, Luciana Dini. Post-continuous whole body exposure of rabbits to 650 MHz electromagnetic fields: effects on liver, spleen, and brain. *Radiat Environ Biophys.* 2005 May;44(1):51-9. doi: 10.1007/s00411-005-0274-y.PMID: 15812656. DOI: 10.1007/s00411-005-0274-y.
- Paulo Ney Aguiar Martins, Peter Neuhaus. Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat. *Liver Int .* 2007 Apr;27(3):384-92. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01414.x. PMID: 17355461.
- Payancé A, Rautou PE. Cirrhosis regression: extrahepatic angiogenesis and liver hyperarterialization persist. *Clin Sci (Lond).* 2018 Jun 28;132(12):1341-1343. doi: 10.1042/CS20180129. Print 2018 Jun 29. PMID: 29954952.
- Premkumar K, Nair J, Shankar BS. Differential radio-adaptive responses in BALB/c and C57BL/6 mice: pivotal role of calcium and nitric oxide signalling. *Int J Radiat Biol.* 2019 Jan 24;1-12. doi: 10.1080/09553002.2019.1571647.
- Pommé S, Stroh H, Altzitzoglou T, Paepen J, Van Ammel R, Kossert K, Nähle O, Keightley JD, Ferreira KM, Verheyen L, Bruggeman M. Is decay constant ?. *Appl Radiat Isot.* 2018 Apr;134:6-12. doi: 10.1016/j.apradiso. 2017.09.002. PMID: 28947247.
- Rafiei H, Omidian K, Bandy B. Dietary Polyphenols Protect Against Oleic Acid-Induced Steatosis in an in Vitro Model of NAFLD by Modulating Lipid Metabolism and Improving Mitochondrial Function. *Nutrients.* 2019 Mar 3;11(3). pii: E541. doi: 10.3390/nu11030541.
- Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarin GA, Otero Regino W. [Primary biliary cholangitis. Part 1. State of the art, epidemiology, physiopathology and clinical manifestations]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017 Oct-Dec;37(4):357-364. PMID: 29459807.

- Rostami A, Moosavi SA, Changizi V, Abbasian Ardakani A. Radioprotective effects of selenium and vitamin-E against 6MV X-rays in human blood lymphocytes by micronucleus assay. *Med J Islam Repub Iran*. 2016 May 10;30:367. eCollection 2016.
- Rozance PJ, Jones AK, Bourque SL, D'Alessandro A, Hay WW Jr, Brown LD, Wesolowski SR. Effects of chronic hyperinsulinemia on metabolic pathways and insulin signaling in the fetal liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;319(4):E721-E733. doi: 10.1152/ajpendo.00323.2020.
- Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2014;4:177–197. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Ruiter SJS, Heerink WJ, de Jong KP. Liver microwave ablation: a systematic review of various FDA-approved systems. *Eur Radiol*. 2019 Aug;29(8):4026-4035. doi: 10.1007/s00330-018-5842-z. PMID: 30506218.
- Schadde E, Hertl M, Breitenstein S, Beck-Schimmer B, Schläpfer M. Rat Model of the Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Procedure. *J Vis Exp*. 2017 Aug 14;(126):55895. doi: 10.3791/55895. PMID: 28829432
- Schrieber S.J., Wen Z., Vourvahis M., Smith P.C., Fried M.W., Kashuba A.D., Hawke R.L. The pharmacokinetics of silymarin is altered in patients with hepatitis C virus and nonalcoholic Fatty liver disease and correlates with plasma caspase-3/7 activity. *Drug Metab. Dispos*. 2008;36:1909–1916. doi: 10.1124/dmd.107.019604.
- Shen N, Jiang S, Lu JM, Yu X, Lai SS, Zhang JZ, Zhang JL, Tao WW, Wang XX, Xu N, Xue B, Li CJ. The constitutive activation of Egr-1/C/EBPa mediates the development of type 2 diabetes mellitus by enhancing hepatic gluconeogenesis. *Am J Pathol*. 2015 Feb;185(2):513-23. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.10.016. PMID: 25438063.
- Sherba AE, Efimov DIu, Rummo OO. [Combined resection of liver and inferior vena cava]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2014;(10):39-44. PMID: 25484149.
- Sherif R Z Abdel-Misih, Mark Bloomston. Liver anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010 Aug;90(4):643-53. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017. PMID: 20637938
- Smith TA, Kirkpatrick DR, Smith S, Smith TK, Pearson T, Kailasam A, Herrmann KZ, Schubert J, Agrawal DK. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *J Transl Med*. 2017 Nov 9;15(1):232. doi: 10.1186/s12967-017-1338-x.PMID: 29121966.
- Sharma S, Singla N, Chadha VD, Dhawan DK. A concept of radiation hormesis: stimulation of antioxidant machinery in rats by low dose ionizing radiation. *Hell J Nucl Med*. 2019 Jan-Apr;22(1):43-48. doi: 10.1967/s002449910958.

- Shiojiri N, Sugiyama Y. Immunolocalization of extracellular matrix components and integrins during mouse liver development. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):346-55. doi: 10.1002/hep.20303. PMID: 15368439.
- Shuhong Zhang, Guangli Yang, Shugui Hou, Tingjun Zhang, Zhiguo Li, Feng Liang. Distribution of ARGs and MGEs among glacial soil, permafrost, and sediment using metagenomic analysis. *Environ Pollut*. 2018 Mar;234:339-346. doi: 10.1016/j.envpol.2017.11.031. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29195175.
- Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell*. 2010;18:175–189. [PubMed] [Google Scholar]
- Sobrevals L, Enguita M, Rodriguez C, Gonzalez-Rojas J, Alzaguren P, Razquin N, Prieto J, Fortes P. AAV vectors transduce hepatocytes in vivo as efficiently in cirrhotic as in healthy rat livers. *Gene Ther*. 2012 Apr;19(4):411-7. doi: 10.1038/gt.2011.119. PMID: 21850051.
- Spáčilová J, Hůlková M, Hruštinová A, Čapek V, Tesařová M, Hansíková H, Zeman J. Analysis of expression profiles of genes involved in F(o)F(1)-ATP synthase biogenesis during perinatal development in rat liver and skeletal muscle. *Physiol Res*. 2016 Nov 8;65(4):597-608. doi: 10.33549/physiolres.933126. PMID: 26988161.
- Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, Kim JY, Fong Y. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018 Sep;55(9):330-379. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004. PMID: 30526930.
- Strowitzki MJ, Kirchberg J, Tuffs C, Schiedeck M, Ritter AS, Biller M, Harnoss JM, Lasitschka F, Schmidt T, Radhakrishnan P, Ulrich A, Schneider M. Loss of Prolyl-Hydroxylase 1 Protects against Biliary Fibrosis via Attenuated Activation of Hepatic Stellate Cells. *Am J Pathol*. 2018 Dec;188(12):2826-2838. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.08.003. PMID: 30248340.
- Sueishi Y, Nii R. Monoterpene's multiple free radical scavenging capacity as compared with the radioprotective agent cysteamine and amifostine. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018 Oct 1;28(18):3031-3033. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.08.003.
- Sun Y, Zhang N, Ding YL, Yu LJ, Cai J, Ma D, Yang W, Lu WK, Niu JL. Effect of lipid metabolism disorder on liver function in patients with malignant tumors after chemotherapy: a case-control study. *Lipids Health Dis*. 2019 May 10;18(1):108. doi: 10.1186/s12944-019-1063-y. PMID: 31077212.
- Sylwia Kellas-Ślęczka, Brygida Białas, Marek Fijałkowski, Piotr Wojcieszek, Marta Szlag, Agnieszka Cholewka, Marcin Wesołowski, Maciej Ślęczka, Tomasz Krzysztofiak,

- Dawid Larysz, Zofia Kołosza, Karolina Trzaska, Agnieszka Pruefer. Nineteen-year single-center experience in 76 patients with penile cancer treated with high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. Jul-Aug 2019;18(4):493-502. doi: 10.1016/j.brachy.2019.03.006. Epub 2019 May 14. PMID: 31101437.
- Sztretye M, Dienes B, Gönczi M, Czirják T, Csernoch L, Dux L, Szentesi P, Keller-Pintér A. Astaxanthin: A Potential Mitochondrial-Targeted Antioxidant Treatment in Diseases and with Aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 11;2019:3849692. doi: 10.1155/2019/3849692. eCollection 2019. PMID: 31814873.
- Tahereh Jamali, Gholamreza Kavooosi, Maliheh Safavi, Susan K Ardestani. In-vitro evaluation of apoptotic effect of OEO and thymol in 2D and 3D cell cultures and the study of their interaction mode with DNA. *Sci Rep*. 2018 Oct 25;8(1):15787. doi: 10.1038/s41598-018-34055-w. PMID: 30361692.
- Tamburini BAJ, Finlon JM, Gillen AE, Kriss MS, Riemondy KA, Fu R, Schuyler RP, Hesselberth JR, Rosen HR, Burchill MA. Chronic Liver Disease in Humans Causes Expansion and Differentiation of Liver Lymphatic Endothelial Cells. *Front Immunol*. 2019 May 15;10:1036. doi: 10.3389/fimmu.2019.01036. eCollection 2019. PMID: 31156626.
- Tang H, Qu EZ, Li K, Ye LS, Zhang Q, Yang Y, Chen GH, Zhang YC. Effect of Hepatic Artery Spasm on a Rat Model of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *J Ultrasound Med*. 2019 Mar;38(3):597-604. doi: 10.1002/jum.14726. PMID: 30378156.
- Tessier SN, Katzenback BA, Pifferi F, Perret M, Storey KB. Cytokine and Antioxidant Regulation in the Intestine of the Gray Mouse Lemur (*Microcebus murinus*) During Torpor. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015 Apr;13(2):127-35. doi: 10.1016/j.gpb.2015.03.005. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26092185.
- Thomas Irlbeck, Silke Janitza, Balázs Poros, Monika Golebiewski, Lorenz Frey, Philipp M Paprottka, Teresa da Silva, Michael Irlbeck, Wolfgang Böcker, Thomas Weig. Quantification of Adipose Tissue and Muscle Mass Based on Computed Tomography Scans: Comparison of Eight Planimetric and Diametric Techniques Including a Step-By-Step Guide. *Eur Surg Res*. 2018;59(1-2):23-34. doi: 10.1159/000486173. PMID: 29393202 DOI: 10.1159/000486173.
- Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019. PMID: 29112863.
- Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 1st. Vol. 135. Amsterdam: Elsevier; 2015. Exercise and the regulation of hepatic metabolism; pp. 203–225. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- Ure DR, Trepanier DJ, Mayo PR, Foster RT. Cyclophilin inhibition as a potential treatment for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Feb;29(2):163-178. doi: 10.1080/13543784.2020.1703948. PMID: 31868526.
- Valliammai A, Selvaraj A, Yuvashree U, Aravindraja C, Karutha Pandian S. sarA-Dependent Antibiofilm Activity of Thymol Enhances the Antibacterial Efficacy of Rifampicin Against *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol*. 2020 Jul 31;11:1744. doi: 10.3389/fmicb.2020.01744. eCollection 2020. PMID: 32849374.
- Visser G, Talboom A, Gys B, Desbuquoit D, Komen N, Hubens G. Internal herniation through the falciform ligament of the liver: a case report. *Acta Chir Belg*. 2019 Oct;119(5):331-334. doi: 10.1080/00015458.2018.1453439. PMID: 29560798.
- Vivek Verma, Jingxia Liu, Laura Eschen, Jonathan Danieleley, Christopher Spencer, James S Lewis Jr, Jason Diaz, Jay F Piccirillo, Douglas R Adkins, Brian Nussenbaum, Wade L Thorstad, Hiram A Gay. Pre-radiotherapy feeding tube identifies a poor prognostic subset of postoperative p16 positive oropharyngeal carcinoma patients. *Radiat Oncol* . 2015 Jan 9;10:8. doi: 10.1186/s13014-014-0314-3. PMID: 25572866.
- Voskanyan SE, Kolyshev IY, Artemyev AI, Naidenov EV, Bashkov AN, Shcherbin VV, Rudakov VS, Shabalin MV. [Use of polytetrafluoroethylene grafts for reconstruction of major veins of mesenteric-portal system]. *Angiol Sosud Khir*. 2019;25(3):129-134. doi: 10.33529/ANGIO2019318. PMID: 31503257.
- Wang X, Chen Y, Wang Q, Sun L, Li G, Zhang C, Huang J, Chen L, Zhai H. Support for Natural Small-Molecule Phenols as Anxiolytics. *Molecules*. 2017 Dec 6;22(12). pii: E2138. doi: 10.3390/molecules22122138.
- Wang X, Xing C, Yang F, Zhou S, Li G, Zhang C, Cao H, Hu G. Abnormal expression of liver autophagy and apoptosis-related mRNA in fatty liver haemorrhagic syndrome and improvement function of resveratrol in laying hens. *Avian Pathol*. 2020 Apr;49(2):171-178. doi: 10.1080/03079457.2019.1698712. PMID: 31774299.
- Wasserman DH. Four grams of glucose. 2009;37232:11–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Wei W, Hua C, Zhang T, Dirsch O, Gremse F, Homeyer A, Settmacher U, Dahmen U. Size of portally deprived liver lobe after portal vein ligation and additional partial hepatectomy: Result of balancing proliferation and apoptosis. *Sci Rep*. 2020 Mar 17;10(1):4893. doi: 10.1038/s41598-020-60310-0. PMID: 32184404.
- Wu KC, Cui JY, Liu J, Lu H, Zhong XB, Klaassen CD. RNA-Seq provides new insights on the relative mRNA abundance of antioxidant components during mouse liver

- development. *Free Radic Biol Med.* 2019 Apr;134:335-342. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.017. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30659941.
- Yamada M, Furukawa D, Yazawa N, Izumi H, Masuoka Y, Mashiko T, Kawaguchi Y, Ogawa M, Kawashima Y, Mine T, Hirabayashi K, Nakagohri T. Undifferentiated carcinoma of the ampulla of Vater. *Surg Case Rep.* 2017 Dec;3(1):9. doi: 10.1186/s40792-016-0284-9. PMID: 28063144.
- Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Oct;19(10):654-672. doi: 10.1038/s41580-018-0044-8. PMID: 30104701.
- Yıldırım, S., 2017. Investigation by histopathological and TUNEL method of the protective effect of Resveratrol on carbon tetrachloride induced liver toxicity in rats. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12 (2), 178–186.
- Yi Li, Jia-Ming Wen, Chuan-Jun Du, Su-Min Hu, Jia-Xi Chen, Shi-Geng Zhang, Nan Zhang, Feng Gao, Shao-Jiang Li, Xia-Wa Mao, Hiroshi Miyamoto, Ke-Feng Ding. Thymol inhibits bladder cancer cell proliferation via inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Sep 16;491(2):530-536. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.009. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28389245.
- Yi Ma, Zhi-Yong Guo. Use of surgical techniques in the rat pancreas transplantation model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008 Apr;7(2):156-60. PMID: 18397850.
- Yong Han Ting, Kian Soon Lim. Horizontal liver cleft: a rare anatomic variant. *Am J Case Rep.* 2014 Sep 20;15:401-3. doi: 10.12659/AJCR.892274. PMID: 25238973.
- Yu X, Wu Y, Liu H, Gao L, Sun X, Zhang C, Shi J, Zhao H, Jia B, Liu Z, Wang F. Small-Animal SPECT/CT of the Progression and Recovery of Rat Liver Fibrosis by Using an Integrin alphavbeta3-targeting Radiotracer. *Radiology.* 2016 May;279(2):502-12. doi: 10.1148/radiol.2015150090. PMID: 26669696.
- Yue Cao, Charlie Pan, James M Balter, Joel F Platt, Isaac R Francis, James A Knol, Daniel Normolle, Edgar Ben-Josef, Randall K Ten Haken, Theodore S Lawrence. Liver function after irradiation based on computed tomographic portal vein perfusion imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1;70(1):154-60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.078. Epub 2007 Sep 12. PMID: 17855011.
- Zhang MY, Zhang RJ, Jiang HJ, Jiang H, Xu HL, Pan WB, Wang YQ, Li X. (18)F-fluoromisonidazole positron emission tomography may be applicable in the evaluation of colorectal cancer liver metastasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019 Apr;18(2):164-172. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.02.008. PMID: 30850340.

- Zhao XA, Chen G, Liu Y, Chen Y, Wu H, Xiong Y, Wang G, Jia B, Li Y, Xia J, Wang J, Yan X, Zhang Z, Huang R, Wu C. Curcumin reduces Ly6Chi monocyte infiltration to protect against liver fibrosis by inhibiting Kupffer cells activation to reduce chemokines secretion. *Biomed Pharmacother.* 2018 Oct;106:868-878. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.028. 2018 Jul 11.
- Zhao Y, Xu B, Liang W, Ding Y, Li J, Zhang Y, Xu F, Zhou H, Xu Y. Multisite Injection of Bioengineered Hepatic Units from Collagen Hydrogel and Neonatal Liver Cells in Parenchyma Improves Liver Cirrhosis. *Tissue Eng Part A.* 2019 Aug;25(15-16):1167-1174. doi: 10.1089/ten.TEA.2018.0107. PMID: 30608034.
- Zheng J, Hewage SR, Piao MJ, Kang KA, Han X, Kang HK, Yoo ES, Koh YS, Lee NH, Ko CS, Lee JC, Ko MH, Hyuna JW. Photoprotective Effect of *Carpomitra costata* Extract against Ultraviolet B-Induced Oxidative Damage in Human Keratinocytes. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2016;35(1):11-28. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016014003.
- Zhou, X., and Yao, Y., 2013. Unexpected nephrotoxicity in male ablactated rats induced by *Cordyceps militaris*: the involvement of oxidative changes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1-9.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı: Doğum tarihi: Doğum Yeri: Uyruğu: Adres: E-mail:	Gamze AKAY
Eğitim	
Lise: Lisans: Yüksek lisans: Doktora:	Erzurum Lisesi Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı (2021)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce: Almanca: Rusça: Diğer	İyi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	