



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**TENASCİN C'NİN SIÇAN KARACİĞERİNDE
İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDAKİ ETKİSİ**

Dr. Yücel DOĞRUTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**TENASCİN C'NİN SIÇAN KARACİĞERİNDE
İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINDAKİ ETKİSİ**

Dr. Yücel DOĞRUTÜRK

Tez danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Metin YALÇIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜRLER

Tıp eğitimim boyunca bana her açıdan destek olan, meslek hayatımda her zaman yardım eden, bana önderlik eden canım abim Op. Dr. Mevlüt DOĞRUTÜRK'e,

Cerrahi eğitimim süresince her zaman bizlerin yanında olan, tecrübesini aktaran klinik şefimiz Doç. Dr. Uğur DOĞAN'a

Bize cerrahinin bir aile olduğunu öğreten her zaman desteğini arkamızda hissettiğimiz eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Osman Zekai ÖNER'e,

Cerrahi eğitimim ve tez yazım sürecinde her durumda bana yardımcı olan tez danışmanlığımı yapan Başasistan Uzm. Dr. Metin YALÇIN'a,

Tez sürecimde bana birçok konuda önderlik eden, yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hamit Yaşar Ellidağ'a,

Tez çalışmamda verdiği destek için Uzm. Dr. Şenay Yıldırım'a,

Genel cerrahi kliniğinde beraber çalıştığım hocalarıma, uzman abilerim ve ablalarıma, bütün asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman beni destekleyen annem Ayşe DOĞRUTÜRK ve babam Ramazan DOĞRUTÜRK'e,

Her konuda desteğini esirgmeden yanımda olan sevgili eşim Yaren Kamer DOĞRUTÜRK'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ	3
2.2. KARACİĞER FİZYOLOJİSİ	9
2.3 İSKEMİ ve REPERFÜZYON HASARI	14
2.4. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN	15
2.5. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ	16
2.6. TENASCİN C.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	20
3.1. Gruplar.....	20
3.2. Cerrahi İşlem	21
3.3. Biyokimyasal Analiz	23
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	23
3.5. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AST : Aspartat Aminotransferaz

ALT : Alanin Aminotransferaz

ATP : Adenin Trifosfat

AMP : Adenin Monofosfat

ALB: Albumin

Ca : Kalsiyum

K : Potasyum

Cl : Klor

Na : Sodyum

HE : Hematoksilen Eozin

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

IL-32 : İnterlökin-32

NFκB : Nükleer faktör- kappaB

IL-1β : İnterlökin 1 beta

İMA : İskemi Modifiye Albümin

H : Hidrojen

H₂O₂ : Hidrojen Peroksit

OH⁻ : Hidroksil Radikali

O₂⁻ : Süperoksit Radikali

O₂ : Moleküler Oksijen

SMA : Süperior Mezenterik Arter

SOR : Serbest Oksijen Radikali

TOS : Total Oksidan Status

TAS : Total Antioksidan Status

OSİ : Oksidatif Stres indeksi

TNF : Tümör Nekroz Faktör

MMPaz : Matriks metallopreteinaz

ESM : Ekstraselüler Matriks

gr : gram

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğer ligamentleri 1.....	4
Şekil 2: Karaciğer ligamentleri 2.....	4
Şekil 3: Karaciğerin segmentlerinin görünümü	5
Şekil 4: Turunkus çölyakus ve dalları.....	7
Şekil 5: Hepatik arter ve farklı varyasyonları	7
Şekil 6: Pringle Manevrası	8
Şekil 7: Karaciğer lobülü.....	10
Şekil 8: Gruplar içinde Tenascin C değerleri dağılımı.....	25
Şekil 9: Gruplar içinde Tas değerleri dağılımı	26
Şekil 10: Gruplar içinde Tos değerleri dağılımı	26
Şekil 11: Gruplar içinde Ast değerleri dağılımı.....	27
Şekil 12: Gruplar içinde Alt değerleri dağılımı.....	27
Şekil 13: Gruplar içinde İma değerleri dağılımı.....	28
Şekil 14: Gruplar içinde Albumin değerleri dağılımı.....	29
Şekil 15: Gruplar içinde Tos/Tas değerleri dağılımı.....	29
Şekil 16: Gruplar içinde İma/Alb değerleri dağılımı.....	30
Şekil 17: Gruplarda gradelerin dağılımı	35
Şekil 18: Gradeler arası Tenascin C düzeyleri.....	39
Şekil 19: Gradeler arası Tas düzeyleri	40
Şekil 20: Gradeler arası Tos düzeyleri.....	40
Şekil 21: Gradeler arası Ast düzeyleri.....	41
Şekil 22: Gradeler arası Alt düzeyleri.....	41
Şekil 23: Gradeler arası İma düzeyleri.....	42
Şekil 24: Gradeler arası Albumin düzeyleri.....	42
Şekil 25: Gradeler arası Tos/Tas düzeyleri	43
Şekil 26: Gradeler arası İma/Alb düzeyleri	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Karaciğer hasar gradelendirilmesi.....	24
Tablo 2: Gruplara göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırılması.....	36
Tablo 3: Histopatolojik grade değerleri ile grupların ilişkisi.....	30
Tablo 4: Tenascin-C ile serum parametreleri arasındaki ilişki	37
Tablo 5: Patolojik gradelere göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırılması.....	38

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Laparotomi, ekartasyon ve eksplorasyon sonrası görünüm.....	22
Resim 2: Hepatoduodenal ligamanın bulunması ve klemp eşliğinde dönülmesi.....	22
Resim 3: Hepatoduodenal ligamanın klemplenme aşaması.....	23
Resim 4: Karaciğer histopatolojik Grade 0 hasarlanma.	32
Resim 5: Karaciğer histopatolojik Grade 1 hasarlanma.	33
Resim 6: Karaciğer histopatolojik Grade 1 hasarlanma	34

ÖZET

AMAC

Deneyssel olarak oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarında karaciğerde meydana gelen inflamasyon ve iyileşme sürecinin değerlendirilmesi amacıyla serum Tenascin C değerleri ölçülmesi amaçlanmıştır. Oluşturulan gruplarda biyokimyasal değerlendirme ve histopatolojik inceleme yapıldı. İskeminin teyit olması ile beraber saatlere göre TNC değerleri serumda kontrol edildi. Elde edilen sonuçlar ile TNC'nin reperfüzyon ile birlikte meydana getirdiği değişiklikleri değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Amaç doğrultusunda wistar albino dişi 40 adet ratı 5 ayrı gruba ayırdık.

1. grupta kontrol (Sham),
2. grupta 30 dk iskemi sonrasında 0 dk reperfüzyon uygulanan,
3. grupta 30 dk iskemi sonrasında 1 saat reperfüzyon uygulanan,
4. grupta 30 dk iskemi sonrasında 2 saat reperfüzyon uygulanan,
5. grupta 30 dk iskemi sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulanan ratlar yer aldı.

Deney aşamasında intrakardiyak ve arteriyel kan numuneleri ile karaciğerden doku numuneleri toplanan ratlar çalışma gereği kurban edildi. Kan numunelerinden serum tenascin C, TOS (total oksidan status), TAS (total antioksidan status), AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), albumin, İMA (iskemi modifiye albümin) değerleri ve İMA/Albumin oranı, TOS/ TAS oranı incelendi. Doku numuneleri hematoksin-eozin ile boyandı. Işık mikroskobu eşliğinde değerlendirme yapıldı.

BULGULAR

Tenascin-C bakımından beş grup arasında yapılan değerlendirmede iskeminin belli düzeylerinde Tenascin C yüksek bulundu ama istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,147>0,05$). Tas değişkeni bakımından beş grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p=0,037<0,05$). Burada Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4'te en yüksek ortalamaya sahiptir. Tos değişkeni bakımından beş

grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p<0,0001$). Tos bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4'te en yüksek ortalamaya sahiptir. Tos/Tas değişkeni bakımından beş grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p<0,0001$). Tos/Tas bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4'te en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 4; diğer gruplar arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir. Grup 2 ile Grup 3 ve Grup 5 karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Ast değişkeni bakımından beş grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p<0,0001$). Ast bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4'te en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 4 ile Grup 5 karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlı görülmemektedir. Alt değişkeni bakımından beş grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p<0,0001$). Alt bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4'te en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 4 diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak farklıdır. İma/Alb değişkeni bakımından beş grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p<0,0001$). İma/Alb bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 2'de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 1; diğer gruplar ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak fark görülmektedir. Grup 1 dışındaki diğer gruplar karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan farklılık bulunmamaktadır.

Tenascin-C değişkeninin serum parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sadece Tenascin-C ile tos/tas değeri göz önünde bulundurulduğu zaman aralarında pozitif yönde ve zayıf istatistiksel açıdan anlamlı durumda bir ilişki saptanmıştır. Diğer değişkenler ile Tenascin-C arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Patolojik gradeler arası Tenascin-C düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Tenascin-C düzeyleri açısından beş grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p=0,037<0,05$). Burada en küçük ortalamaya Grade 0 ve Grup 1'de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grade 1 ile Grade 0 arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Grade 2 ne Grade 0'dan ne de Grade 1'den istatistiksel olarak farklı değildir.

SONUÇ

Deneyssel olarak oluşturduğumuz karaciğerdeki iskemi ve reperfüzyon hasarında Tenascin C seviyelerinde artış izlenmiştir. Tenascin C'nin inflamasyonun ilk anından itibaren artışı izlenmiş olup, reperfüzyona bağlı doku rejenerasyonu ile zamanla normale döndüğü gözlemlenmiştir. Bu da bize karaciğer hasarında proinflamatuvar etkisi ile sitokinleri aktive edip inflamatuvar mediatör olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bununla ilgili daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Tenascin C, karaciğer hasarlanması, karaciğer iskemi reperfüzyon

EFFECT OF TENASCIN-C ON ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGE IN RAT LIVER

ABSTRACT

AIM

It was aimed to measure serum Tenascin C values in order to evaluate the inflammation and healing process occurring in the liver in experimentally induced ischemia reperfusion injury. Biochemical evaluation and histopathological examination were performed in the groups created. Once ischemia was confirmed, TNC values were checked in serum according to hours. We evaluated the results obtained and the changes caused by TNC with reperfusion.

MATERIALS AND METHODS

For this purpose, we divided 40 Wistar albino female rats into 5 separate groups.

Control (Sham) in group 1,

In the 2nd group, 0 minutes of reperfusion was applied after 30 minutes of ischemia,

In the 3rd group, 1 hour reperfusion was applied after 30 minutes of ischemia,

In the 4th group, 2 hours of reperfusion was applied after 30 minutes of ischemia,

The 5th group included rats that received 3 hours of reperfusion after 30 minutes of ischemia.

During the experimental phase, intracardiac and arterial blood samples and liver tissue samples were collected from the rats, which were sacrificed for the purpose of the study. Serum tenascin C, TOS (total oxidant status), TAS (total antioxidant status), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), albumin, IMA (ischemia modified albumin) values and IMA/Albumin ratio, TOS/TAS from

blood samples rate was examined. Tissue samples were stained with hematoxylin and eosin. Evaluation was made using a light microscope.

RESULTS

In the evaluation made among five groups in terms of Tenascin-C, Tenascin C was found to be high at certain levels of ischemia, but there was no statistical significance ($p=0.147>0.05$). There is a statistical difference in the evaluation made between the five groups in terms of the Tas variable ($p=0.037<0.05$). Here Group 1 has the smallest mean and Group 4 has the highest mean. In the evaluation made between the five groups in terms of the Tos variable, there is a statistical difference ($p<0.0001$). In terms of Tos, Group 1 has the smallest average and Group 4 has the highest average. There is a statistical difference in the evaluation made between the five groups in terms of the Tos/Tas variable ($p<0.0001$). In terms of Tos/Tas, Group 1 has the smallest average and Group 4 has the highest average. Group 4; There is a statistical difference in the evaluation between other groups. It is not statistically significant when comparing Group 2 with Group 3 and Group 5.

There is a statistical difference in the evaluation made between the five groups in terms of the subordinate variable ($p<0.0001$). In terms of subordinates, Group 1 has the smallest average and Group 4 has the highest average. The comparison between Group 4 and Group 5 does not appear to be statistically significant. There is a statistical difference in the evaluation made between the five groups in terms of the sub-variable ($p<0.0001$). In terms of subgroups, Group 1 has the smallest average and Group 4 has the highest average. Group 4 is statistically different from all other groups. There is a statistical difference in the evaluation made between the five groups in terms of the Ima/Alb variable ($p<0.0001$). In terms of Ima/Alb, Group 1 has the smallest average and Group 2 has the highest average. Group 1; A statistical difference is seen in comparison with other groups. There is no statistical difference when comparing groups other than Group 1.

The relationship between serum parameters of the Tenascin-C variable was examined. When only Tenascin-C and tos/tas value were taken into consideration, a positive and weakly statistically significant relationship was detected between them.

There is no statistically significant relationship in the evaluation between other variables and Tenascin-C ($p>0.05$).

Comparison of Tenascin-C levels between pathological grades is included. In the evaluation made between the five groups in terms of Tenascin-C levels, a statistical difference was observed ($p=0.037<0.05$). Here, Grade 0 has the smallest average and Group 1 has the highest average. There is a statistical difference between Grade 1 and Grade 0. Grade 2 is not statistically different from either Grade 0 or Grade 1.

CONCLUSION

An increase in Tenascin C levels was observed in the ischemia and reperfusion injury in the liver that we created experimentally. An increase in Tenascin C was observed from the first moment of inflammation, and it was observed that it returned to normal over time with tissue regeneration due to reperfusion. This makes us think that it can be used as an inflammatory mediator by activating cytokines with its pro-inflammatory effect in liver damage. More studies are needed on this subject.

Key words: tenascin C, liver injury, liver ischemia reperfusion

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İskemi, bir dokunun herhangi bir nedenle kan akışının kesilmesi veya azalması durumunu ifade eder. Reperfüzyon ise iskemik dokuda kan akışının normale dönmesi anlamına gelir. Dokunun canlılığını sürdürebilmesi için reperfüzyonun gerçekleşmesi önemlidir. Ancak, reperfüzyona bağlı olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin (SOR) neden olduğu hasara ise "iskemi reperfüzyon hasarı" denir (1).

İskemi-reperfüzyon hasarı, travma, şok, karaciğer cerrahisi ve nakil gibi durumlar gibi klinikte sık görülen olaylardan kaynaklanabilir (3,4). Bu tür hasarın mekanizmaları arasında mitokondri görevlerinin bozulması; oksidatif fosforilasyonun etkilenmesi, ATP düzeyinin düşmesi, hücredeki iyon dengesinin bozulması, kalsiyum konsantrasyonunun artması ve hücre yapısı ile hücre zarındaki fosfolipitlerinin bozulmasına bağlı fosfatazların ve proteazların aktif hale geçmesi gibi süreçler yer alır. Bu etkileşimler sonucunda aşırı miktarda SOR üretilir, bu da hücrelerde oksidatif stres oluşturarak zarar verir. İskemi reperfüzyon hasarı, hücrelerin ve dokuların normal fonksiyonlarını bozabilir ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (2)

İskemi ve sonrasında yapılan reperfüzyon durumunda dokuların içerisinde mikrovasküler fonksiyonda bozulmalar meydana gelir. Mikrosirkülasyonda görev alan, aktif duruma geçen endotel hücreleri, serbest oksijen radikali üretimini artırır. Bu hücrelerde üretilen süperoksit radikalleri sebebiyle inflamasyonu artırıcı sitokinlerin ve mediatörlerin salınımını artırır. Bu mediatörlerin başında IL-1 β ve TNF- α yer alır. Özellikle TNF- α makrofajlardan IL-1 salınımını tetikler. IL-1- α ve IL-1- β proinflamatuvar olarak görev yapan IL-1 türleridir. Hücre zarı ile temas kurarak etkilerini gösterirler. Bu süreçler, iskemik reperfüzyon hasarının moleküler mekanizmalarını anlamak için önemli bir rol oynar (5,6).

İskemi reperfüzyon hasarı, etkilediği dokularda ciddi tahribata yol açabilen önemli bir tıbbi sorundur. Bu tür hasarın tedavisi halen aktif bir araştırma alanıdır. İskemi reperfüzyon hasarını önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilecek farmakolojik ajanlar, cerrahi müdahaleler, doku mühendisliği yöntemleri ve diğer tedavi stratejileri üzerinde yapılan araştırmalar devam etmektedir. Daha fazla çalışma yapılması, bu tür hasarın etkilerini azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak için daha etkili ve güvenli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Tenascin C, doku hasarında, fibrotik süreçlerde ve özellikle inflamasyonda önemli rol oynayan ESM'nin büyük bir kısmını oluşturan hekzamerik yapıda glikoproteindir (7). Çalışmamızda wistar albino dişi ratların karaciğerinde iskemi gerçekleştirmek için pringle manevrası uygulandı. Karaciğerde gerçekleşen iskemi ve sonrasında yapılan reperfüzyon ile oluşan karaciğer hasarındaki Tenascin C'nin düzeyleri incelendi. Tenascin C'nin bu durumdaki etkisi değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER ANATOMİSİ

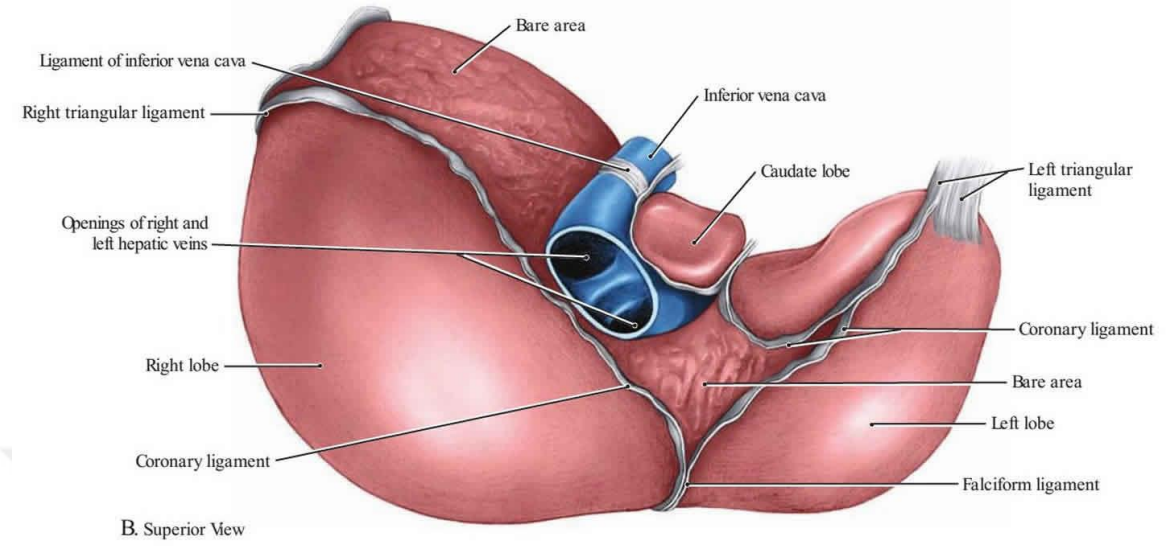
Yetişkin insanlarda, karaciğer vücut kütesinin neredeyse %2'sini oluşturur. Erkeklerde genellikle 1400-1800 gram arasında, kadınlarda ise 1200-1400 gram arasında değişen bir ağırlığa sahiptir. Karaciğerin ortalama transvers çapı 20-23 cm, anteroposterior çapı ise 10-12,5 cm'dir. Bu büyük iç organ, kahverengi kırmızımsı bir renge sahiptir (8).

Karının üst sağ tarafında bulunan karaciğerin sınırları oldukça belirgindir. Üst sınırında diafram kubbesi yer alırken alt sınırda ise kaburga hattını aşmaz. Çoğunlukla vücutun orta hattının sağında, alt kaburgaların altında korumalı bir şekilde bulunur. Sol lob, karın orta seviyesinden sol tarafına doğru uzanır ve karın duvarının önünde ve sol diyafram arasında konumlanır (10).

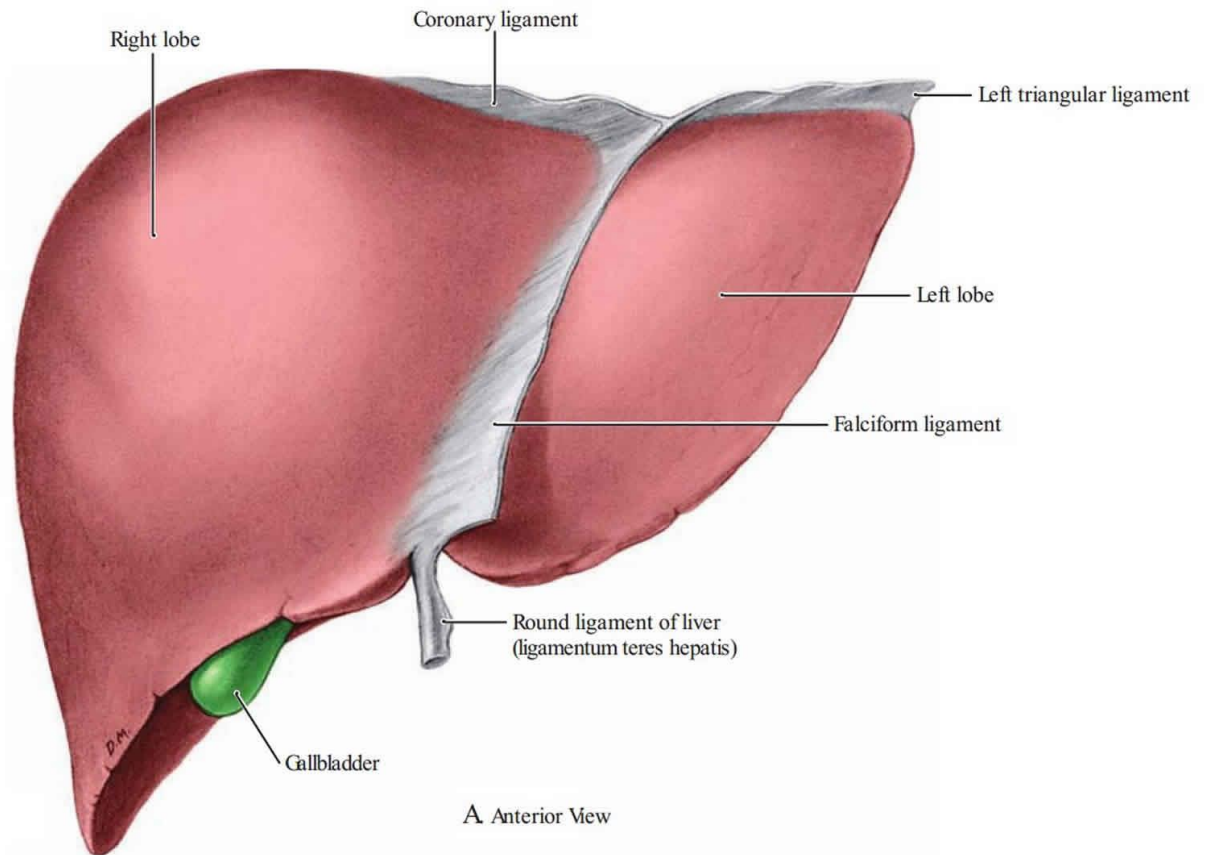
Karaciğerin çoğu, periton adı verilen zar ile örtülüdür, sadece belirli alanlar dışında. Bu alanlar arasında safra kesesi alanı, portal triad ve arka yüzde inferior vena kava yer alır. Karaciğerin dış yüzeyi, özellikle inferior vena kavanın sağında kalan bölge olmak üzere peritonla kaplıdır. Bu yüzeyde periton katmanları, ligamentleri meydana getirir. Diyafragmatik ligamentlerin bir kısmı koroner ligament olarak bilinir ve sağ ve sol tarafta trianguler ligamentleri oluşturur. Koroner ligamentten merkezi hat halinde uzanan falsiform ligament, karaciğeri karın duvarına, diyaframa ve umblikusa bağlar. Oblitere haldeki umblikal ven ligamentum teres olarak adlandırılır. Falsiformun alt ucundan, umblikus ile umblikal yarık arasında uzanır. Umblikal yarık, sol lobun yüzünde bulunur ve sol taraf portal pedikülü içerir. Falsiform ligament ile umblikal yarık, sol lobu lateral ve medial segmentlere böler. Sol lateral segment ile kaudat lob arasında ligamentum venozum yer almaktadır. Ligamentum venozum duktus venozumun obliterasyonu sonucu oluşmuştur (9-11). (Şekil 1 ve 2)

Karaciğerin merkezinde, hepatoduodenal ve gastrohepatik ligamentler bulunur. Hepatoduodenal ligament, porta hepatis olarak da bilinir. İçerisinde arteria hepatica, vena porta ve ortak hepatik kanalı barındırır. Porta hepatisin sağındaki alana foramen Winslow denir. Porta hepatis içerisindeki ana damarlar karaciğer hilusuna doğru tek bir kanal şeklinde girer ve karaciğerde dallarına ayrılır. Venöz dönüş ise orta, sol ve sağ

hepatik venler aracılığıyla doğrudan suprahepatik inferior vena kavaya gerçekleşir.
(Şeklil 1 ve 2)



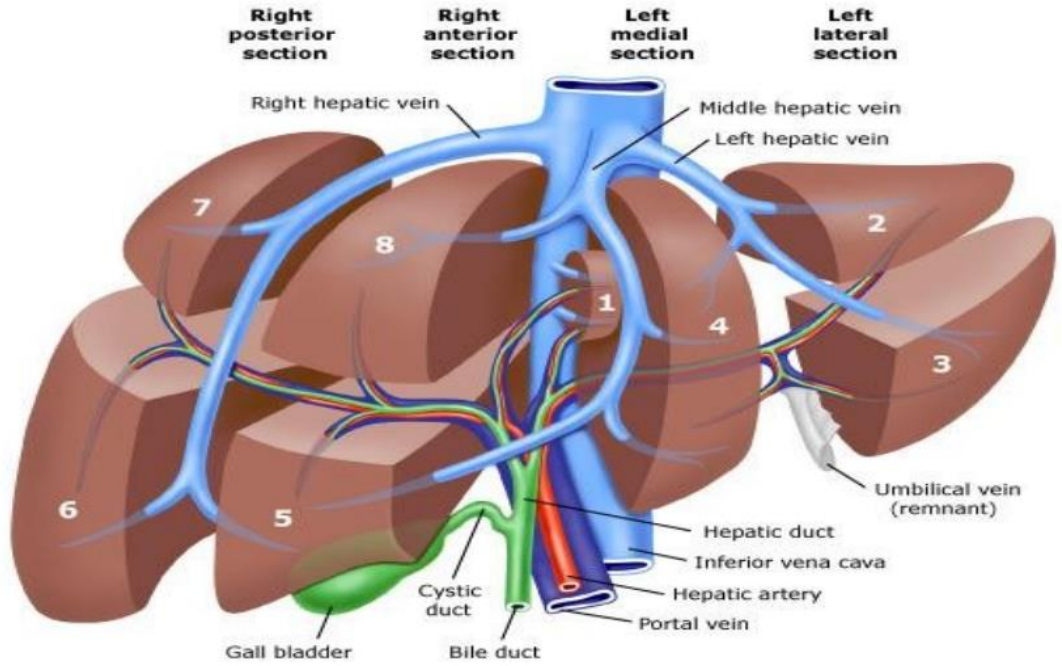
Şekil 1. Karaciğer ligamentleri 1 (11)



Şekil 2. Karaciğer ligamentleri 2 (11)

Karaciğer anatomisinde kullanılan Couinaud sistemi, karaciğeri sekiz ana segmente bölen bir sınıflamadır. Lobları fonksiyonel olarak ayırmıştır. Vena portanın dallanması ile loblara bölünmüştür. Couinaud'un adını taşıyan bu sistem, karaciğer cerrahisinde önemli bir rol oynar. Bu sınıflamanın değeri, belirli segmentlerin cerrahi müdahalelerde ayrı ayrı çıkarılabilmesine olanak tanınmasıdır.

Couinaud sistemi, karaciğeri iki ana kısma ayırır. Sağ taraf, sağ vena hepatica aracılığıyla anterior ve posterior segmentlere ayrılmakta. Sol lob, sol vena hepatica aracılığıyla lateral ve medial segmentlere ayrılır. Karaciğerin posteroinferior kesiminde ise kaudat lob yer alır ve sol ve sağ karaciğer lobu arasında farklı bir segment olarak kabul edilir (segment 1). Ayrıca, sol ve sağ vena portalardan paralel yatay bir hatla, kaudat lob ve sol lob medial segment haricindeki segmentler altsegmentlere ayrılır. Bu sınıflamaya göre ön yüzden bakıldığında, kaudat lob dışındaki diğer segmentler saat yönünde olmak üzere segment 2'den segment 8'e kadar isimlendirilir. Bu detaylı sınıflama, karaciğer cerrahisinde karmaşık anatomik yapıları anlamak ve cerrahi planlamalar yapmak için kullanılır (9,11). (Şekil 3)



Şekil 3. Karaciğer segmentlerinin görünümü (11)

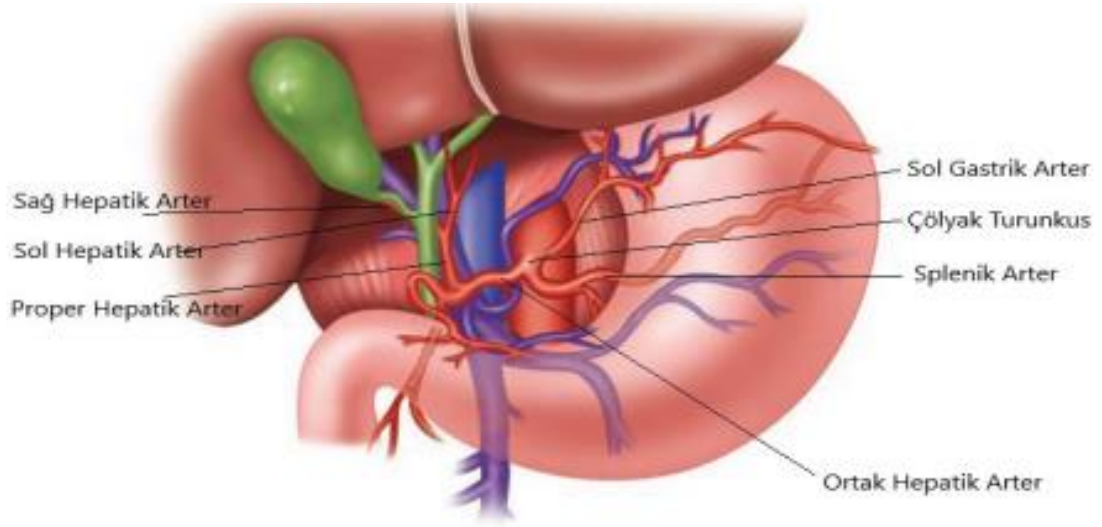
Karaciğer, vücudun en büyük iç organı olup, kendine özgü bir kan akım sistemine sahiptir. Bu sistemde portal ven ve hepatik arter, karaciğeri besleyen iki ana kan damarıdır. Bu ikili kan akımı, karaciğerin hayati fonksiyonlarını yerine getirmesinde önemli bir rol oynar.

Hepatik arter ve portal ven, karaciğerin kan arzını sağlayan ana damarlardır. Karaciğerin kan akışının yaklaşık %75'i vena porta aracılığıyla gelirken, geri kalan %25'i arteria hepatica tarafından karşılanır. Oksijen desteği açısından, karaciğerin ihtiyacının neredeyse yarısı vena portadan, diğer yarısı ise arteria hepatica sayesinde karşılanır.

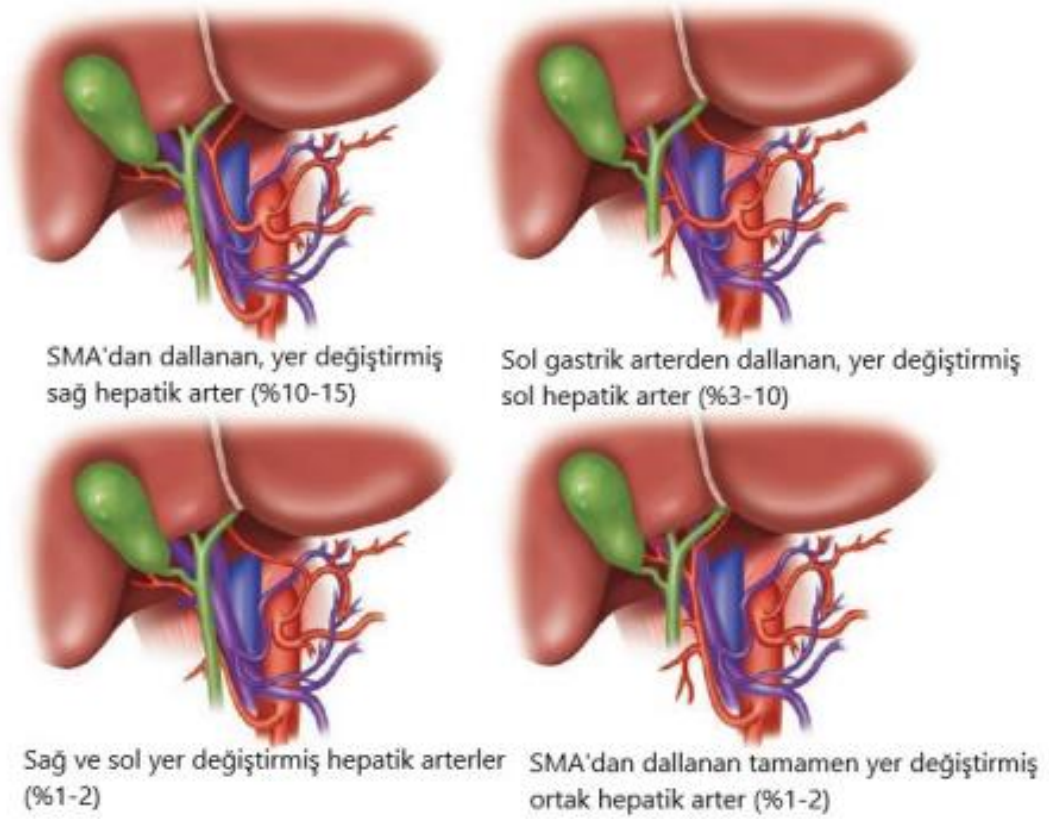
Vena porta, sindirilmiş besinlerin emildiği mide, ince bağırsak ve kalın bağırsak da dahil olmak üzere gastrointestinal sistemdeki çeşitli organlardan besin açısından zengin kanın taşınmasından sorumludur. Öte yandan, hepatik arter, abdominal aortadan kaynak alır ve karaciğere oksijen yönünden zengin olan kanı taşır. Bu iki büyük damar, karaciğer lobüllerinin içinde dallanarak karaciğer sinüzoidlerine ulaşır.

Oksijen açısından fakirleşmiş kan, karaciğerde işlenir ve daha sonra alt ana toplardamara, yani hepatik venlere drene edilir. Bu işlenmiş kan, hepatik venler aracılığıyla vena cava inferiora karışarak sistemik dolaşıma katılır.

Çöliak arterden doğan ortak hepatik arter, omental bursanın posterior duvarında sağa ve öne doğru seyreder. Daha sonra, duodenumun superior kısmındaki omental foramene ulaşmak için aşağı doğru hareket eder. Gastroduodenal arter dalını verdikten sonra, arteria hepatica propria adını alarak omentum minus katmanları arasından geçer. Porta hepatis seviyesinde, sağ ve sol hepatik arterlere ayrılır. Bu anatomide, sıkça görülen varyasyonlar arasında süperior mezenterik arterden (SMA) köken alan replaced ya da aksesuar sağ hepatik arter ile sol gastrik arterden köken alan replaced ya da aksesuar sol hepatik arter yer alır. Bu varyasyonlar, karaciğer cerrahisinde önemli bir rol oynar (10,11). (Şekil 4 ve 5)



Şekil 4. Trunkus çölyakus ve dalları (11)

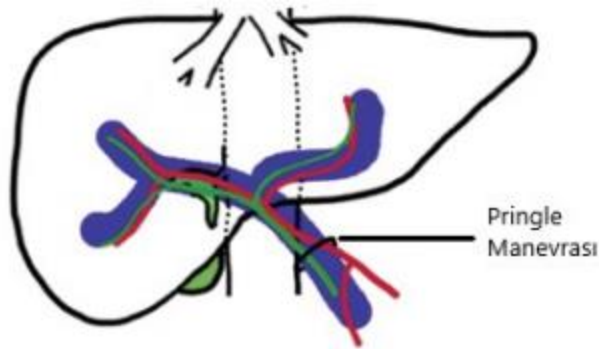


Şekil 5. Hepatik arter ve farklı varyasyonları (11)

Karaciğerin ana vasküler besleyicisi olan portal ven, pankreas boynunun posterior seviyesinde süperior mezenterik ven ile splenik venin birleşmesiyle oluşur. Bu önemli damar, omentum minusun serbest sağ kenarı boyunca yer alır, hepatik arterin arkasından geçer ve koledokun posteriorundan ve omental foramenin anteriorundan geçer. Porta hepatisin sağ ucunda sağ ve sol dallara ayrılır (11).

Karaciğerin lobüler yapısındaki santral venlerin birleşmesiyle hepatik venler oluşur. Bu venler, diafragmanın hemen altında yer alan inferior vena kavaya dökülürler. Üstteki grup genellikle sağ ve sol hepatik venleri içerir, ancak genellikle kaudat lob kökenli orta hepatik ven de bulunur. Alt grup ise 6-18 küçük ven içerir ve sağ lob ile kaudat lobun bir kısmından dallanarak gelir (11).

Pringle manevrası (hepatik triadın klempe edilmesi), hepatik travma ve karaciğer rezeksiyonu sırasında oluşan kanamayı kontrol etmek için yaygın bir şekilde kullanılır. Bu manevra ilk kez 1908'de tanımlanmıştır (12). Pringle manevrası genellikle karaciğer fonksiyonlarına zarar vermez, ancak uzun süre uygulandığında karaciğere zarar verebilir. Bu durumda hasta irreversibl bir şoka girebilir ve sonuçta kaybedilebilir. Hepatik triadın klemplenmesi ve klemplenme sonrası karaciğerde mitokondrial enerji metabolizmasında bozulmalar meydana gelebilir. Bu manevranın bir saatten uzun süre uygulanması ciddi hepatik yetmezliğe yol açabilir (Şekil 6).



Şekil 6. Pringle manevrası (13)

2.2 KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Karaciğer, insan vücudundaki en büyük bezdir ve bir dizi önemli fizyolojik fonksiyona sahiptir. Karaciğerde bulunan sistemler, karaciğerin kompleks işlevlerini gerçekleştiren temel bileşenlerdir. Bu sistemler dört ana gruba ayrılabilir:

1. Hepatositler (Karaciğer Hücreleri): Karaciğerin ana hücreleri olan hepatositler, birçok metabolik işlemi gerçekleştirir. Protein sentezi, glikojen depolama, lipid metabolizması ve detoksifikasyon gibi önemli işlevleri vardır (15).
2. Safra Sistemi: Karaciğerde üretilen safra, sindirim sisteminde yağların sindirimine yardımcı olur. Safra, karaciğerden safra kesesine depolanır ve sindirim sırasında ince bağırsaklara salgılanır (19).
3. Kan Dolaşım Sistemi: Karaciğer, vücuttaki kan dolaşımını düzenler. Portal ven sistemi aracılığıyla gastrointestinal sistemden gelen kanı işler, sindirilmiş besinlerin emilimini ve metabolizmasını gerçekleştirir (15).
4. Retikulo-endotel Sistem: Bu sistem, karaciğerde bulunan çeşitli hücre türlerini içerir. Kupfer hücreleri, vücutta dolaşan zararlı maddeleri temizler ve bağışıklık sistemiyle ilişkilidir. Ito hücreleri, yağ depolama ve karaciğer fibröz doku oluşumunda rol oynar. Endotel hücreleri, kan damarlarının iç yüzeyinde bulunur ve kan akışını düzenler (16).

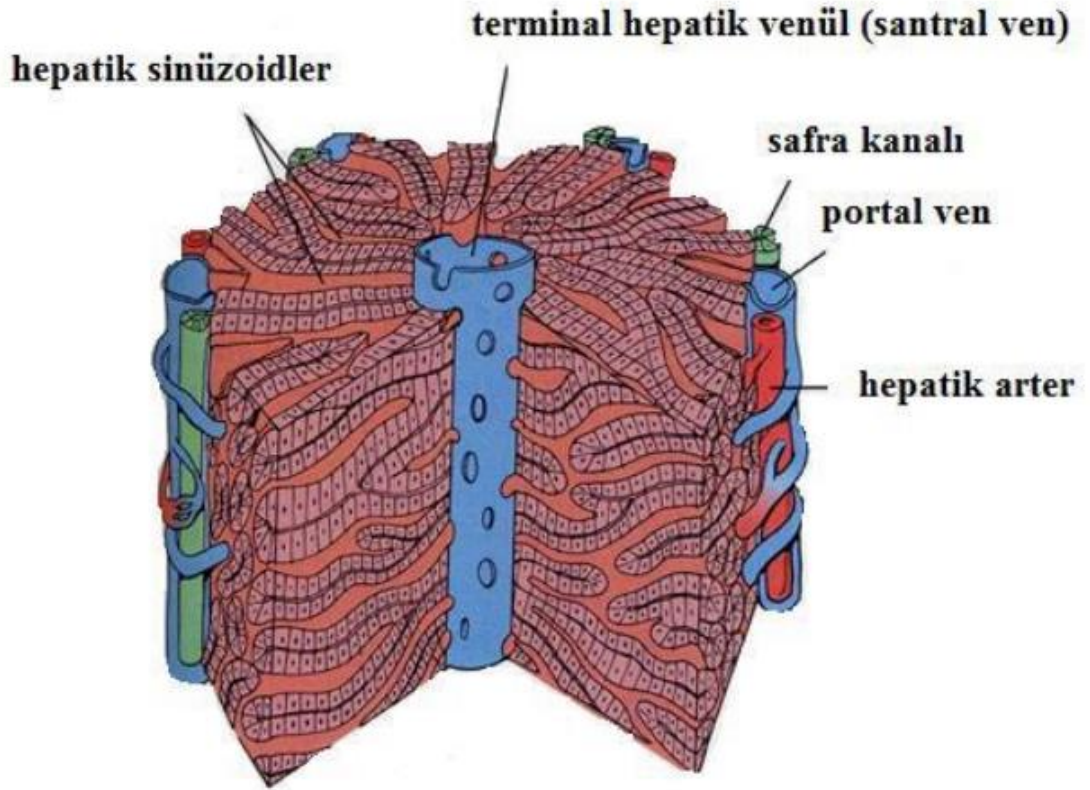
Bu sistemlerin karmaşık etkileşimi, karaciğerin sağlıklı bir şekilde çalışmasını ve vücuttaki birçok temel fonksiyonun düzenlenmesini sağlar (14-16). Karaciğer, sindirim, enerji metabolizması, toksinlerin temizlenmesi ve protein sentezi gibi birçok hayati süreci kontrol eden çok önemli bir organdır.

Karaciğer, kompleks bir yapıya sahiptir ve çeşitli hücre tipleri ile organize olmuştur. Karaciğerin temel bileşenlerinden biri olan hepatositler, karaciğerin yaklaşık %67'sini oluşturan ana hücre türüdür. Bunlar, karaciğerin temel metabolik ve detoksifikasyon işlemlerini gerçekleştiren hücrelerdir.

Bunun dışında, farklı görevler üstlenen hücre tipleri bulunmaktadır. Safra kanal epitel hücreleri, safra üretimine ve taşınmasına katkıda bulunurken, Ito hücreleri yağ depolama ve fibröz doku oluşumunda rol oynar. Kupfer hücreleri, bağışıklık

sistemiyle ilgili görevleri yerine getirirken, fibroblastlar ise doku yapılarını destekler (16).

Kesinlikle karaciğerin yapısal organizasyonunu çok doğru anlattınız. Karaciğerin lobüller olarak bilinen fonksiyonel birimleri çokyüzlü prizma şeklindeki yapılardır. Kesitte altıgen bir görünüm sergilerler. Altıgen lobülün her köşesi, hepatik arter, portal ven ve safra kanalından oluşan üçlü bir kanal sistemi olan bir "portal üçlüsü" içerir. Santral ven lobülün merkezinde yer alır. Karaciğerdeki sayıları ortalama 50.000 ila 100.000 arasında değişen çok sayıda lobül, vücudun genel sağlığı için gerekli olan karmaşık görevleri yerine getirmek üzere birlikte çalışır (17). (Şekil 7)



Şekil 7. Karaciğer lobülü (17)

Karaciğerin İşlevleri:

1. Karbohidratların kimyasal ve metabolik süreçleri: Karaciğer, karbohidratların kimyasal ve metabolik süreçlerinin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. Kan glukoz seviyelerinin belirli aralıklarda tutulması, karaciğerin temel görevlerinden biridir. Tokluk durumunda karaciğer ve kaslar, glukozu depo etmek için

glikojen formunda saklarlar. Açlık durumunda veya enerji gereksinimi olduğunda, depolanan glikojen parçalanarak glukozla dönüştürülür. Glukoz kana geçer ve kandaki seviyenin dengelenmesine katkıda bulunur. Ayrıca, diğer organlar glukozu ihtiyaç duyduklarında, karaciğer serbest glukozu bu organlar tarafından kullanılabilir hale getirir. Karaciğerde bulunan bu önemli enzim sayesinde, glukoz düzeyi dengelenirken enerji gereksinimleri de karşılanmış olur. Diğer yandan, kas hücrelerinde bu enzim bulunmadığı için, kaslar glukozu hücre dışına çıkaramaz ve sadece kendi enerji gereksinimlerini karşılamak için kullanır. Bu şekilde, karaciğer glukozun dengeli bir şekilde kullanılmasını sağlayarak vücudun enerji dengesini korur (18, 19).

2. Lipit kimyasal ve metabolik süreçleri: Kolesterol sentezi aslında karaciğerin temel bir fonksiyonudur ve hidroksimetil glutaril CoA redüktaz enzimi tarafından düzenlenir. Karaciğer, kolesterolü asetil CoA'dan sentezler ve sonuçta esterlerin üretimine yol açar ve bunlar daha sonra depolanır. Bu depolanmış kolesterol esterleri, esterazlarla etkileşimler yoluyla tekrar serbest kolesterole dönüştürülebilir ve bu da onları çeşitli fizyolojik işlevler için kullanılabilir hale getirir.

Lipitlerin çözünmesini ve hücrelere taşınmasını sağlayan lipoproteinler, lipit metabolizmasında hayati bileşenlerdir. Bu lipoproteinler yoğunluk farklılıklarına göre beş sınıfa ayrılırlar; HDL, IDL, LDL, VLDL, şilomikron. Lipoproteinlerin "apolipoproteinler" adı verilen protein bileşenleri ağırlıklı olarak karaciğerde sentezlenir ve bu da organın lipid taşınması ve metabolizmasındaki merkezi rolünü yansıtır (19).

3. Protein kimyasal ve metabolik süreçleri: Karaciğer çeşitli hayati proteinlerin sentezinde ve metabolizmasında merkezi bir rol oynar. Albümin, seruloplazmin, transferrin ve haptoglobulin gibi taşıma ve bağlama proteinleri karaciğer tarafından üretilerek kan dolaşımındaki maddelerin uygun şekilde taşınmasını sağlar. Proteaz inhibitörleri olan antitrombin III, alfa 1-antitripsin gibi moleküllerin sentezi de karaciğerin işlevlerindendir. Hemostaz proteinleri olan protrombin, fibrinojen gibi moleküllerin de üretimi de karaciğerde gerçekleştirilir.

Karaciğer, amino asitlerin parçalanmasının bir yan ürünü olan toksik amonyağı böbrekler tarafından güvenli bir şekilde atılabilen üreye dönüştürerek kan pH'nın

dengelenmesine yardımcı olur. Bu dönüşüm süreci vücutta zararlı amonyak birikmesini önleyerek çeşitli biyokimyasal yolların düzgün çalışmasını sağlar.

Karaciğer, protein dengesini koruyarak ve amonyak gibi toksik maddelerin düzeylerini düzenleyerek, vücudun genel sağlığının ve iç dengesinin geliştirilmesinde hayati bir rol oynar (19).

4. Safra kimyasal ve metabolik süreçleri: Karaciğerde hepatositler içerisinde üretilen ardından safra kesesinde depolanan safra, kolesterolün taşınması ve emilmesinin yanı sıra lipitlerin sindiriminde de temel bir rol oynar. Ayrıca metabolik atıkların uzaklaştırılmasına ve ilaçların vücuttan atılmasına da destek sağlar.

Kolesterolün safra asitlerine dönüşümü ve bunların taurin ve glisin ile konjugasyonu, sindirim için gerekli olan safra tuzlarının oluşumuyla sonuçlanır. Bu safra asitleri safra tuzlarıyla birlikte ince bağırsağa taşınarak yağların emülsifiye edilmesine yardımcı olur, parçalanmasını ve emilmesini sağlar.

Enterohepatik döngü, birincil safra asitlerinin bağırsakta ikincil safra asitlerine dönüştürüldüğü hayati bir mekanizmadır. Bu safra asitleri daha sonra yeniden emilir, albümine bağlanır ve portal sistem yoluyla karaciğere geri taşınır. Bu geri dönüşüm işlemi safra asitlerinin verimli bir şekilde geri kazanılmasını sağlayarak vücudun enerjiyi daha etkin kullanmasını sağlar ve sindirim sisteminin sağlıklı çalışmasına destek olur (19).

5. Bilirubin kimyasal ve metabolik süreçleri: Bir kırmızı kan hücresi içerisinde neredeyse 300 milyona yakın hemoglobin bulunmaktadır. Bu da hücre yapısının büyük bir bölümünü kapsamaktadır. Ortalama 120 günlük ömürleri olan eritrositler, dalakta parçalanırlar. Hemoglobinin parçalanmasıyla elde edilen bilirubin, suda çözünür hale gelmek ve vücuttan atılmak üzere çeşitli dönüşümlere uğrar. Bu enterohepatik döngü olarak adlandırılan bilirubin döngüsünde karaciğerin çok önemli işlevi vardır. Gerekli enzimleri barındırmak, gerekli molekülleri sentezlemek. Normal şartlarda bilirubin verimli bir şekilde işlenir ve elimine edilir. Ancak karaciğer hastalıkları veya safra kanalı tıkanıklığı gibi durumlarda bilirubin gerektiği gibi uzaklaştırılamaz, bu da kanda birikmesine ve bilirubin seviyesinin yükselmesi nedeniyle ciltte ve gözlerde sararma ile karakterize sarılığa neden olur (19).

6. İlaç kimyasal, metabolik süreçleri ve detoksifikasyonu: Karaciğer, hormonlar, ilaçlar ve toksinler de dahil olmak üzere çeşitli maddelerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar. Bunu biyotransformasyon veya ksenobiyotik metabolizması olarak bilinen bir dizi enzimatik reaksiyonla başarır.

Faz 1 Reaksiyonları: Bu reaksiyonlar sırasında oksidoredüktazlar da dahil olmak üzere karaciğer enzimleri maddelerin kimyasal yapısını değiştirir. Bu modifikasyon genellikle fonksiyonel grupların eklenmesini veya açığa çıkarılmasını ve bu bileşiklerin polaritesinin artırılmasını içerir. Bu artan polarite vücuttan atılmalarını kolaylaştırır (20).

Faz 2 Reaksiyonları: Bu aşamada, Faz 1 reaksiyonlarından elde edilen değiştirilmiş maddeler daha fazla işlenir. Transferazlar gibi enzimler, bu değiştirilmiş molekülleri suda çözünür maddelerle birleştirerek onları oldukça polar ve kolayca atılabilir hale getirir. Konjugasyon reaksiyonları bu maddeleri daha az toksik hale getirir ve idrar veya safra yoluyla daha kolay elimine edilebilir hale getirir (20).

Bu iki aşamalı süreç, vücudun zararlı veya gereksiz bileşikleri etkili bir şekilde ortadan kaldırma yeteneğini artırır. Bu işlemler sırasında oluşan polar bileşikler kan dolaşımı yoluyla kolaylıkla böbreklere taşınabilmekte ve idrarla atılabilmektedir. Bununla birlikte, polar olmayan maddelerin hücre zarlarından geçebildiklerinden atılmaları daha zor olabilir. Karaciğer, bu toksik bileşiklerin polaritesini artırarak bunların idrar veya safra yoluyla vücuttan atılmasını hızlandırır ve vücudun detoksifikasyonunu ve genel sağlığını sağlar.

7. Depo görevi: Karaciğer, A vitamini gibi birtakım vitaminler ve eser miktardaki mineraller için depo görevi üstlenmektedir. Beta-karotenin retinole dönüşümü direkt olarak karaciğerde olur. Retinol, karaciğerde depo edilir. Burası, vücudun ihtiyaç duyduğunda bu besin öğelerini serbest bırakarak düzenli bir şekilde sağlanmasını sağlar.

2.3 İSKEMİ ve REPERFÜZYON HASARI

Dokulara yeterli oksijen sağlanmasını ve kan akışını engelleyen; arter tıkanmaları, kanamalar, oksijen seviyesinin azalması gibi durumlar iskemi olarak adlandırılmaktadır. İskemi, dokuları oksijensiz bırakarak besin eksikliği ve toksik madde birikimine neden olur (21).

Karaciğerde iskemi genellikle organ nakilleri, büyük hepatik cerrahilerde yapılan Pringle manevrası, travma, şok, sepsis gibi durumlarda meydana gelir (22). Cerrahi müdahale sırasında kan kaybını en aza indirmek amacıyla dokuya giden kan akımı geçici olarak kesildiğinde, bu süre dokudaki hasarın geri dönüşümlü veya kalıcı olmasını belirler. Bu iskemik durumların ardından tekrar kan akışı sağlandığında, karaciğerde hasar meydana gelebilir. Bu durum, iskemi reperfüzyon hasarı olarak adlandırılır (23,24).

Organ veya dokunun arteriyel ya da venöz kan akımındaki azalmaya bağlı olarak oksijensiz kalması durumu olan iskemi, hücrel enerjinin tükenmesi ve zararlı atıkların birikmesi nedeniyle hücre ölümüne yol açar. İskemik dokuyu iyileştirmek ve bu zararlı maddeleri uzaklaştırmak için yeniden kan akımına ihtiyaç vardır. Ancak, iskemik dokunun yeniden kan akımına maruz kalması, paradoksal bir şekilde yalnızca iskemi nedeniyle oluşan hasardan daha tehlikeli bir zarara yol açabilir. Hücre zarı yapıtaşları ve nükleik asitler bu reperfüzyon hasarına karşı en hassas yapılardır (23,24).

İskemi durumunda hücre içindeki ATP kaynakları tükenir ve ADP üretilir. ATP depoları tükendikçe ATP'ye bağımlı iyon kanalları bozularak hücre içine Na^+ , Cl^- , Ca^{+2} gibi iyonların girişi artar. Artan hücre içi Na^+ miktarı nedeniyle hücre su çeker ve aynı zamanda voltajla kontrol edilen Ca^{+2} kanalları açılarak hücre içine Ca^{+2} girişi hızlanır. Bu durum, Ca^{+2} fosfolipazını aktive eder, fosfolipidlerin parçalanmasına, araşidonik asit metabolitlerinin ortaya çıkmasına ve serbest radikallerin oluşmasına yol açar (25,26).

İskemi sırasında ATP üretimi durur, ancak tüketim devam eder. Bu durumda ATP önce AMP'ye, ardından adenezine, inozine ve hipoksantine dönüşür. ATP'den oluşan hipoksantin, normalde aerobik yolda ksantin dehidrogenaz aracılığıyla ürik

asit ve ksantine dönüşür. Ancak iskemi durumunda, ksantin dehidrogenaz form değiştirir ve ksantin oksidaza dönüşür. Bu enzim, oksijen kullanarak hipoksantini metabolize ederken serbest oksijen radikali üretir. İskemi sırasında oksijen olmadığı için ksantin oksijenaz işlev göremez. İskemi devam ederse hücre geri dönüşümsüz aşamaya girer ve nekroza geçer. Reperfüzyon gerçekleştiğinde biriken hipoksantin, ksantin oksijenaz ve oksijenin etkisiyle metabolize edilirken bol miktarda serbest oksijen radikali üretilir (21,25,26).

Reperfüzyon sırasında genellikle iskemiden daha büyük hasar oluşur. Normalde vücutta serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve yok edilmesi arasında bir denge bulunur. Bu denge bozulmadığı sürece vücut bu radikallerden etkilenmez. Ancak, iskemi-reperfüzyon durumunda bu denge bozulur ve oksidatif stres meydana gelir.

En önemli serbest oksijen radikalleri; O_2^- (süperoksit), H_2O_2 (hidrojen peroksit), peroksinitrit, OH^- (hidroksil), hipoklorik asittir (21,28). Bunlar daha çok hücre membranları, nükleik asitler, reseptörler ve enzimler gibi önemli makromoleküllere zarar verir. Bu radikallerin en hassas olduğu yapılardan biri membran lipitleridir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu uyararak membran yapısının bozulmasına neden olur. Bu durumda membran geçirgenliği bozulur ve hücre hasarı meydana gelir (25). Ayrıca serbest oksijen radikalleri protein oksidasyonuna neden olarak proteinlerin parçalanmasına ve dolayısıyla hücre için önemli olan enzimlerin kaybına yol açar. DNA'da zincir yapısında bozulmalar ile hasara yol açabilir (27).

2.4 İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

Plazmada en fazla bulunan protein, albumindir ve bu proteinlerin yaklaşık %50'sini oluşturur. Albumin, plazma onkotik basıncının düzenlenmesi, kan pH'sının ayarlanmasında etkilidir. Hormon, molekül ve ilaç taşınmasının kolaylaştırılması dahil olmak üzere birçok fonksiyona hizmet eder. Ayrıca metabolizma için önemli veya toksik birçok molekülün vücuttaki dağılımını düzenler ve serbest radikalleri temizler (29).

İskemi durumunda serum albuminin yapısında değişiklikler meydana gelir. Albuminin N-terminal kısmında geçiş metallerinin bağlandığı yer bulunmaktadır. İskemi, hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bütünlüğü bozulması gibi etkenler, albumin yapısında değişikliklere yol açar. Bu değişikliklere uğrayan albumine "iskemi modifiye albumin (İMA)" denir. İskemi sonrası, albuminin N-terminal bölgesine bağlanan geçiş metallerinin miktarı azalır. İMA, iskeminin yanı sıra akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklar, karaciğer yetmezlikleri, ciddi travmalar, bazı kanser türleri ve enfeksiyonlar gibi durumlarda artabilir (29,30,31).

Normal şartlarda, İMA düzeyi serum albumin düzeyinin %1-2'si civarındadır. Ancak iskemi durumunda bu oran %6-8 seviyelerine kadar artış gösterebilir (32).

2.5 OKSİDATİF STRESS İNDEKSİ

Metabolizmanın normal süreçlerinde, oksijenin katılımıyla birlikte serbest radikaller oluşur. Bu oluşum doğal bir yan üründür ve organizmanın normal metabolik aktivitelerinin bir parçasıdır. Ancak, oksijenin yanı sıra radyasyona, ilaçlara, xsenobiyotiklere ve zararlı kimyasal maddelere maruz kalma gibi durumlar, organizmada sürekli serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Serbest radikallerin etkisiyle ortaya çıkan oksidatif stres, hücrelere ve genetik materyale zarar verebilen sitotoksik ve genotoksik etkilere sahiptir (33,34).

Organizma, sürekli olarak oluşan oksidatif stresi dengelemek ve serbest radikal bileşenlerini etkisiz hale getirmek için antioksidan sistemini kullanır. Bu sistem, bir dizi enzim ve enzim dışı yapıyı içerir. Bu antioksidan bileşenler, oluşan serbest radikalleri nötralize ederek organizmanın iç dengesini korur. Ancak, oksidatif stresin artması ve antioksidan sistem bileşenlerinin bu artışı dengeleyememesi durumunda oksidatif hasar meydana gelir. Bu nedenle, antioksidan sistem tarafından serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi, organizmanın sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürebilmesi için hayati öneme sahiptir (35).

Oksijenli solunum yapan organizmalar, dışarıdan aldıkları oksijeni metabolik süreçlerde kullanarak enerji üretirler. Bu süreçte, oksijen bir dizi reaksiyona girer ve suya dönüşür. Ancak, oksijenin bu dönüşümü sırasında bazı radikaller oluşabilir.

Oksijen bir elektron kazandığında süperoksit radikaline dönüşür, iki elektron kazandığında ise hidrojen peroksit'e dönüşür. Üçüncü bir elektronun eklenmesi bir hidroksil radikalının oluşmasıyla sonuçlanır ve dördüncü bir elektronun eklenmesiyle sonuçta su haline gelir. Bu radikaller, kendileri toksik olmasa da demirin katalitik etkisiyle hidroksil radikali haline dönüşebilirler, bu da hücreler için zararlıdır. Süperoksit ve hidrojen peroksidin zararlı etkilerini önlemek için hızlı bir enzimatik metabolizmaya uğraması gerekir. Bu serbest radikaller, yüksek reaktiviteleri sebebiyle lipitlere, proteinlere ve nükleik asitlere hasar vererek hücresel yapının bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle, serbest radikallerin kontrol edilmesi ve etkisiz hale getirilmesi önemlidir (33-35).

Organizmaların antioksidan sistemleri içerisinde oksidatif strese karşı koymada hayati bir rol oynayan çeşitli bileşenler bulunur. Bu bileşenler enzimlerden, vitaminlerden ve metal iyonlarını bağlayabilen çok sayıda proteinden oluşur. Bu bileşenler, serbest radikallerle mücadele ederek hücrelerin ve dokuların oksidatif hasardan korunmasına yardımcı olur. Bu antioksidan sistem bileşenleri, organizmanın dengesini koruyarak sağlıklı bir yaşam sürdürmesine katkı sağlar (36).

Oksidatif stres ve antioksidan durumun belirlenmesi için birçok parametre bulunmaktadır. Ancak tüm bu parametreleri aynı anda ölçmek ve değerlendirmek karmaşık olabilir. Bu nedenle, genel bir durum göstergesi olarak kullanılabilecek laboratuvar parametreleri araştırılmıştır. Geliştirilen yöntemlerle Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ölçülebilmektedir. Bu parametrelerin kesinliği, uygulanabilirliği ve geçerliliği kanıtlanmıştır. Ayrıca, bu iki parametreyi temel alarak Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanabilir. OSİ, reaktif artışları göz önünde bulundurarak oksidatif stres ile antioksidan kapasite arasındaki dengeyi gösterme özelliğine sahiptir. Bu sayede, organizmanın oksidatif stres düzeyini anlamak ve antioksidan sisteminin durumunu değerlendirmek daha etkili ve detaylı bir şekilde mümkün olur (36,37).

2.6 TENASCİN C

Tenascin gen ailesinin ilk üyesi 1983 yılında tanımlanmış ve adı TnC olarak belirlenmiştir. Daha sonra tenascin R, W, X, Y gibi diğer üyeler de tanımlanmıştır (7,38,39).

Tenascin-C'nin yapısı; Tenascin düzenek alanı, epidermal büyüme faktörü benzeri (EGF-L) tekrarları, FNIII benzeri tekrarları ve fibrinojen benzeri halka yapıları olmak üzere dört bölümden oluşur (40). Bu bölgeler, hücre yüzey reseptörleri ve diğer hücre dışı bileşenler de dahil olmak üzere çeşitli bağlanma bölgeleri ile etkileşime girebilir. Tenascin-C geni, 9q33 kromozomunda yer alır ve alternatif olarak eklenen toplam 29 ekson içerir. Alternatif eklemeler, değişen sayıda FNIII tekrarı içeren çeşitli Tenascin-C formlarına yol açar. FNIII tekrarlarından sekizi yapısal olarak ifade edilir (FNIII 1-8) ve dokuzuncusu alternatif olarak eklenir (FNIIIA1-D) (45). Tenascin-C'nin FNIII bölgesinin birçok büyüme faktörüne karşı yüksek bir afinitesi vardır (46). Tenascin-C, FBG integrinlere bağlanabilir ve TLR4'ü aktive edebilir (47). Bu özellikler, Tenascin-C'nin hücre göçü, hücre bağlanması, hücre yayılması, fokal yapışma, hücre hayatta kalması, matris montajı ve proinflamatuvar sitokin sentezi gibi bir dizi işlevde yer almasını sağlar. Normalde Tenascin-C, embriyogenez sırasında belirgin bir şekilde sentezlenirken, sağlıklı yetişkin dokusunda sınırlı miktarda bulunur. Bununla birlikte, yara iyileşmesi ve dinamik doku yeniden şekillenmesi sırasında geçici olarak miktarı yükselir. Kanser, romatoid artrit ve fibroz gibi çeşitli kronik patolojik durumlar ve kimyasal veya mekanik bir yaralanmaya yanıt olarak persistan Tenascin-C birikimi ortaya çıkar (45).

Tenascin-C, malignite, tromboz, hipoksi, kardiyak yetmezlik ve aterosklerotik süreçler gibi patolojik durumlarda yüksek düzeyde ifade edilir. Karsinogeneizde, hücre çoğalması, anjiogenez ve invazyon süreçlerinde rol alır. Ayrıca, Tenascin-C'nin immün sistem inhibisyonunu, mikroçevre ile büyüme faktörleri veya hücreler arasındaki etkileşimi sağlamak ve hücre büyümesi, migrasyonu ve farklılaşması üzerinde etkisi olduğu belirtilmiştir (7).

Tenascin-C ekspresyonu, çeşitli inflamatuvar sitokinler, TGF- β ve PDGF gibi büyüme faktörleri, integrinler ve oksidatif veya mekanik stres tarafından indüklenir. Ayrıca, Tenascin-C'nin transkripsiyonunu indüklediği bilinen TCF/LEF, Sp1, c-Jun,

Ets1 gibi farklı sinyal yolları mevcuttur (49,50). Ayrıca, kortikosteroid tedavilerinin kemik iliği stromal hücrelerinde Tenascin-C ekspresyonunu güçlü bir şekilde baskıladığı bilinmektedir (48).

Tenascin-C, doku hasarında inflammatuar ve fibrotik süreçlerde de rol oynar. Tenascin-C'nin pro-inflammatuar ve anti-inflammatuar özelliklerinin bazı sitokinler aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (41,42). Tenascin-C'nin hücre hasarının erken dönemlerini göstermede etkili olduğu ve inflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir (43,44).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 240-280 gram olmak üzere 40 adet dişi wistar albino rat kullanıldı. Ameliyat öncesinde ve sonrasındaki zamanda denekler uygun çevre koşullarında (23°C, %56 nem) muhafaza edildi. Uygun yem ve su ile beslendi.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Deneysel Tıp ve Hayvan Laboratuvarında;

Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 04.01.2023 tarihli ve B.30.2.AKD.0.05.07.00/2 sayılı onayı ile gerçekleştirildi.

3.1 GRUPLAR

Ratlar aşağıdaki şekilde 5 ayrı gruba randomize olacak şekilde ayrıldı.

Grup 1 (Sham): Laparotomi gerçekleştirildi. Arteriyel, kardiyak kan ve karaciğerden doku numuneleri alındı. Hayvanlara ötenazi uygulandı.

Grup 2: Laparotomi gerçekleştirildi. Ardından hepatik arter ve portal venin yer aldığı pedikül bulunuldu. Klemp eşliğinde dönüldü, klempaj uygulandı. 30 dakikalık iskemi süresi uygulandıktan sonra klemp serbestlenildi. Ardından reperfüzyon olmadan 0. dakikada arteriyel, kardiyak kan ve karaciğerden doku numuneleri alındı. Hayvanlara ötenazi uygulandı.

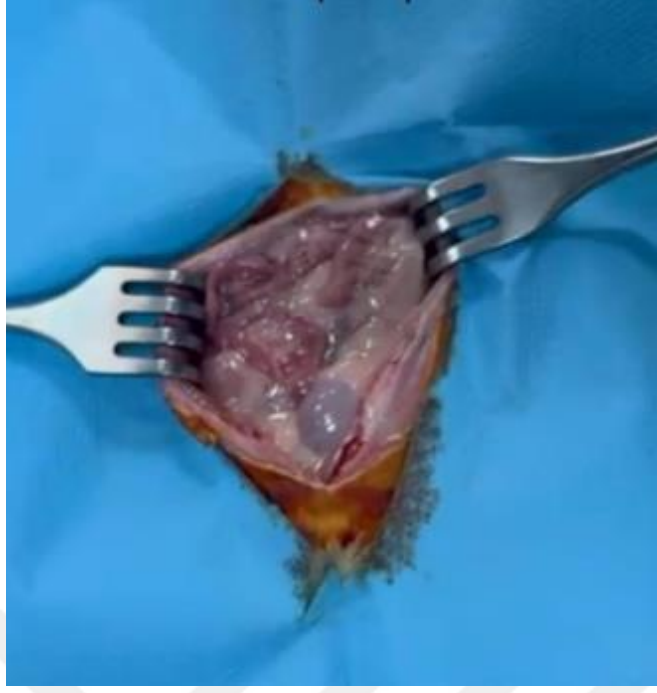
Grup 3: Laparotomi gerçekleştirildi. Ardından hepatik arter ve portal venin yer aldığı pedikül bulunuldu. Klemp eşliğinde dönüldü, klempaj uygulandı. 30 dakikalık iskemi süresi uygulandıktan sonra klemp serbestlenildi. Ardından 1 saatlik reperfüzyon süresi uygulandı. Reperfüzyon sonrası arteriyel, kardiyak kan ve karaciğerden doku numuneleri alındı. Hayvanlara ötenazi uygulandı.

Grup 4: Laparotomi gerçekleştirildi. Ardından hepatik arter ve portal venin yer aldığı pedikül bulunuldu. Klemp eşliğinde dönüldü, klempaj uygulandı. 30 dakikalık iskemi süresi uygulandıktan sonra klemp serbestlenildi. Ardından 2 saatlik reperfüzyon süresi uygulandı. Reperfüzyon sonrası arteriyel, kardiyak kan ve karaciğerden doku numuneleri alındı. Hayvanlara ötenazi uygulandı.

Grup 5: Laparotomi gerçekleştirildi. Ardından hepatik arter ve portal venin yer aldığı pedikül bulunuldu. Klempe eşliğinde döndü, klempe uygulandı. 30 dakikalık iskemi süresi uygulandıktan sonra klempe serbestlenildi. Ardından 3 saatlik reperfüzyon süresi uygulandı. Reperfüzyon sonrası arteryel, kardiyak kan ve karaciğerden doku numuneleri alındı. Hayvanlara ötenazi uygulandı.

3.2 CERRAHİ İŞLEM

Tüm deneklere intraperitoneal 50 mg/kg ketamin ve 20 mg/kg ksilazin enjeksiyonu yoluyla genel anestezi uygulandı. Tüm deneklere aynı cerrah tarafından tutarlı bir cerrahi prosedür uygulandı. Sırtlarının üzerine konularak karın kıllarının alındı. Ardından karın derisi povidon-iyot ile temizlenerek sterilize edildi. Medyan laparotomi gerçekleştirildi. Grup 1 (Sham) dışındaki tüm gruplarda karaciğer pedikülü belirlendi ve klemplenerek 30 dakika süreyle iskemi oluşturuldu. İskemik dönemde karın içerisi ısıtılmış steril solüsyonla nemli tutuldu ve karın geçici olarak kapatıldı. 30 dakikalık iskeminin ardından klempler serbest bırakıldı. Grup 2'ye reperfüzyon uygulanmadı. Grup 3, 4 ve 5'e reperfüzyon uygulandı. Sırası ile; 1 saatlik, 2 saatlik, 3 saatlik uygulandı. Arteryal ve kardiyak kan numuneleri alındı. Total hepatektomi uygulandı. Grup 1'de ise laparotomi yapıldı, arteryal ve kardiyak kan numuneleri alındı ardından total hepatektomi yapıldı.



Resim 1: Laparotomi, ekartasyon ve eksplorasyon sonrası görünüm



Resim 2: Hepatoduodenal ligamanının bulunması ve klemp eşliğinde dönülmesi



Resim 3: Hepatoduodenal ligamanın klemplenme aşaması

3.3 BİYOKİMYASAL ANALİZ

Ratlardan elde edilen kan numuneleri sarı kapaklı biyokimya tüplerine dolduruldu. Kanlar, 4000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Ardından serumları ayrıştırıldı. Elde edilen örnekler ile tenascin C, TOS (total oksidan seviyesi), TAS (total antioksidan seviyesi), AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), albumin, İMA (iskemi modifiye albumin) değerleri çalışıldı.

3.4 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Rat karaciğerinden alınan numuneler %10 formaldehit içeren solüsyonlarda muhafaza edildi. Ortalama 5 mikron büyüklüğünde parafin bloklar oluşturuldu. Hematoksilen-eozin ile boyama işlemi gerçekleştirildi. Işık mikroskopu kullanarak tek bir patolog tarafından değerlendirme yapıldı. Karaciğer dokuları, literatürde açıklanan yöntemler izlenerek kanama, lökosit infiltrasyonu, nekroz, vakuolizasyon ve hepatositler arasındaki bağlantılar açısından incelendi. Bu özellikler değerlendirme için patolojik olarak derecelendirildi.

Tablo 1: Karaciğer Hasar Gradelendirilmesi

GRADE 0	Hafif ya da hasar yok
GRADE 1	Hafif hasar, fokal nükleer piknoz ve sitoplazmik vakuolizasyon
GRADE 2	Orta-ağır hasar, yaygın nükleer piknoz, sitoplazmik hipereozinofili ve hücreler arası köprü kaybı
GRADE 3	Şiddetli nekroz, hepatik kordonlarda ayrışma, kanama ve nötrofil infiltrasyonu

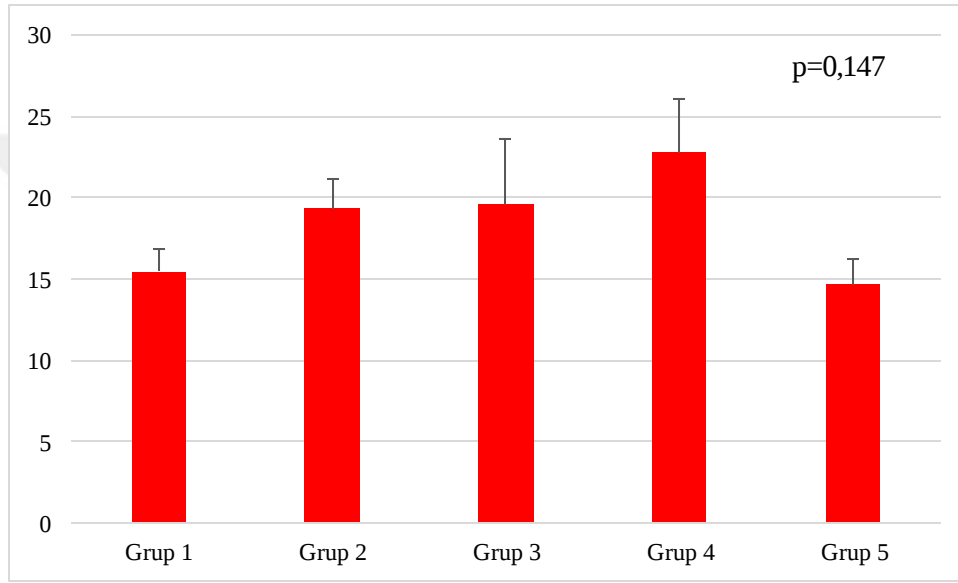
3.5 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Açıklayıcı istatistikler frekans, ortalama, yüzde, standart sapma, minimum, medyan, maksimum, 25. percentile ve 75. percentile değerleri aracılığıyla gösterilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde beklenen değerin 5’den küçük görüldüğü hücre yüzdesi %20’den büyük olduğundan Fisher- Freeman Halton Exact testi kullanılmıştır. Normallik dağılımı Shapiro Wilk Testi aracılığıyla teyit edilmiştir. Dağılım homojenliği Levene Testi ile kontrol edilmiştir. İki den fazla grubun değerleri arasındaki farkın karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun olduğundan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Anlamlı bulunan durumlarda ikili karşılaştırmalar Tukey Testi kullanılarak yapılmıştır. Varsayımlar sağlanmadığında ise parametrik olmayan Kruskal Wallis Testinden faydalanılmıştır. Anlamlı olduğu görülen farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn Prosedüründen faydalanılmıştır. Sayısal değerler arasındaki ilişkiler parametrik olmayan Spearman Korelasyon Testi ile karşılaştırılmıştır. Analizler SPSS 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

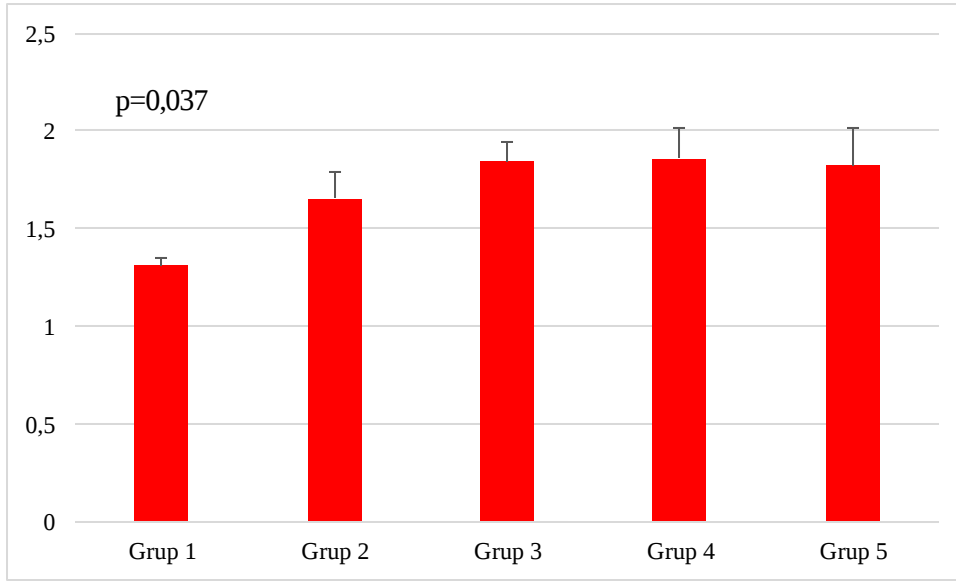
5 gruba ayrılmış toplamda 40 tane olan rattan Tenascin-c, Tas, tos, ast, alt, ima, albümin ve tos/tas değerleri ölçülmüştür. Bunlara ait tanımlayıcı istatistikler ve 5 grubun karşılaştırılması Tablo 2’de yer almaktadır. Ayrıca her bir ölçüme ait gruplar arasındaki düzeyleri gösteren grafikler de Şekil 8- Şekil 16’da verilmiştir.

Şekil 8’de gruplar arası Tenascin-C düzeyleri verilmiştir. Tenascin-C bakımından 5 grup içinde istatistiksel açıdan fark bulunmamaktadır ($p=0,147>0,05$).

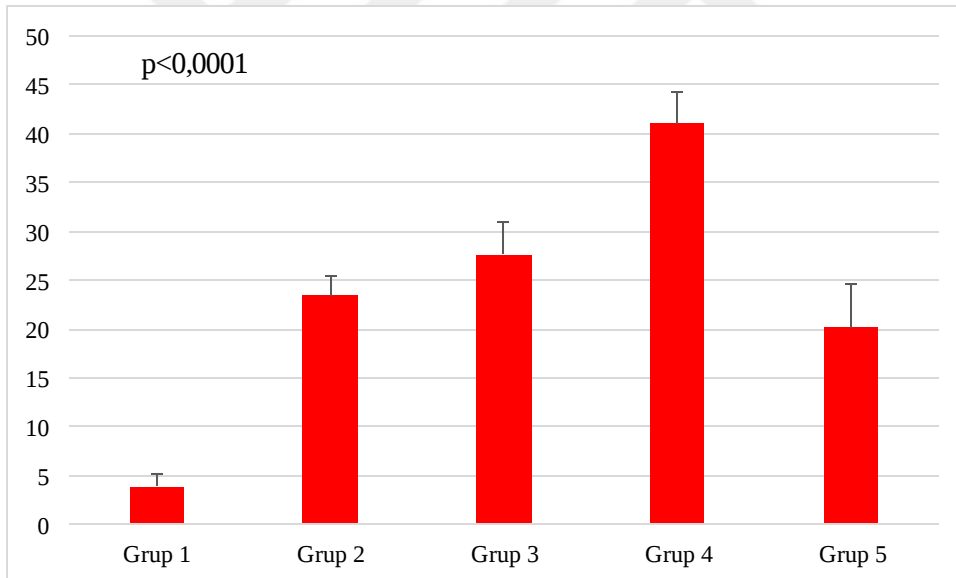


Şekil 8. Gruplar içinde Tenascin C değerleri dağılımı

Şekil 9’da gruplar arası Tas düzeyleri verilmiştir. Tas değişkeni bakımından 5 grup içinde istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p=0,037<0,05$). Burada Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4’te en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 1 değerlendirildiğinde Grup 3, Grup 4 ve Grup 5’e karşı istatistiksel açıdan farklıdır. Grup 2 ise tüm gruplar ile istatistiksel olarak farklı değildir.

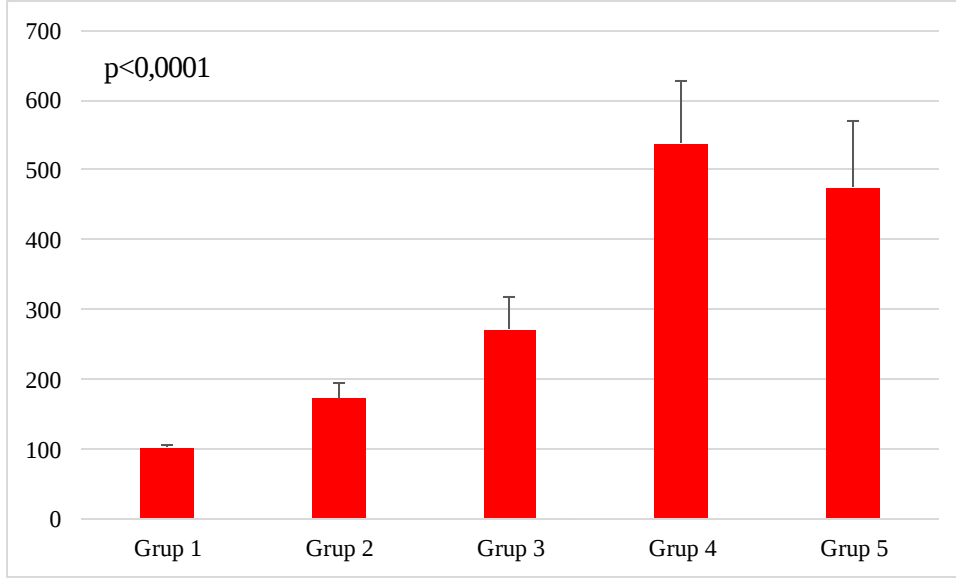


Şekil 9. Gruplar içinde Tas değerleri dağılımı



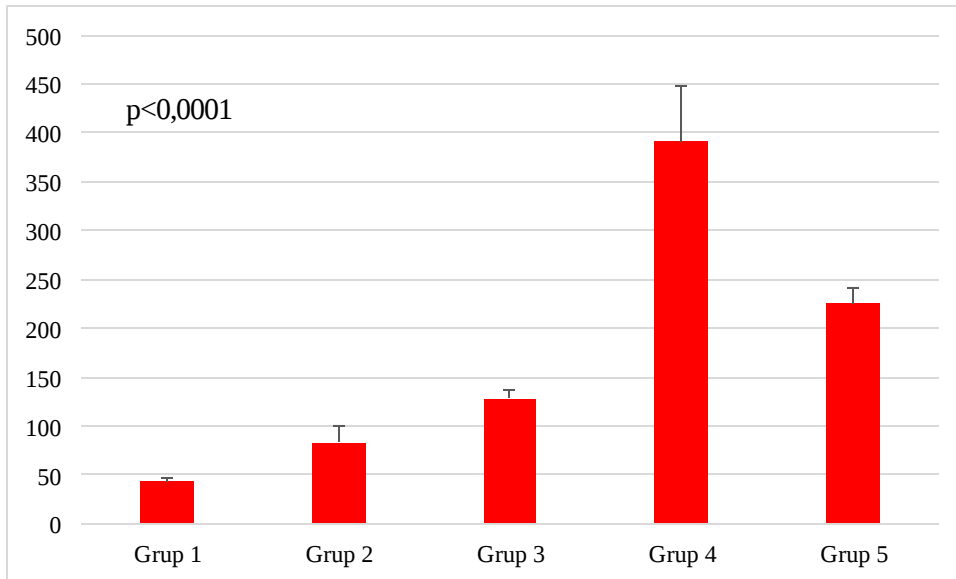
Şekil 10. Gruplar içinde Tos değerleri dağılımı

Şekil 10’da gruplar arası Tos düzeyleri verilmiştir. Tos değişkeni değerlendirildiğinde 5 grup içinde istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p<0,0001$). Tos bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4’ de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 1 göz önüne alındığı zaman diğer gruplardan istatistiksel olarak farklıdır. Grup 4 değerlendirildiği zaman diğer gruplardan istatistiksel olarak farklıdır. Grup 2, Grup 3 ve Grup 5 arasında ise Tos değişkeni bakımından istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır.



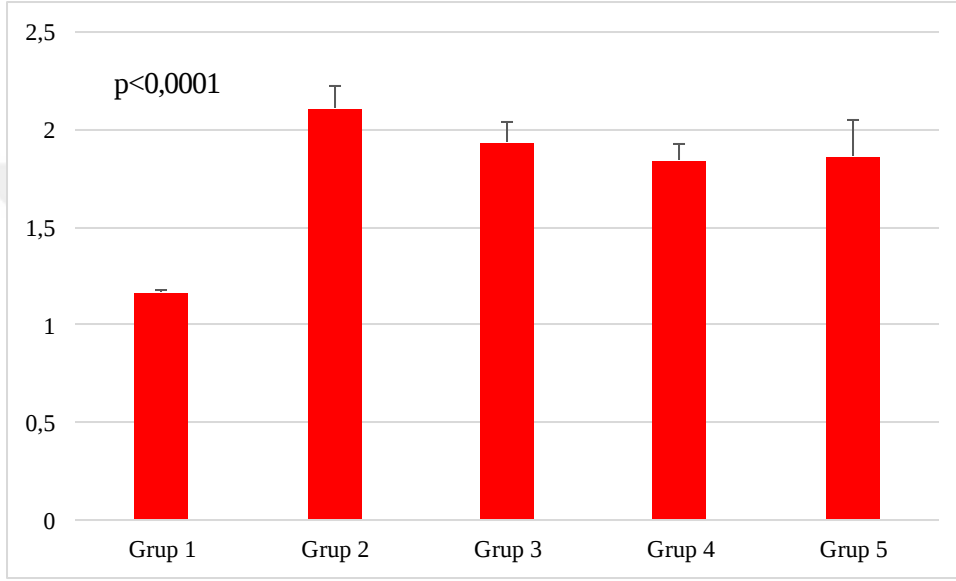
Şekil 11. Gruplar içinde Ast değerleri dağılımı

Şekil 11’de gruplar arası Ast düzeyleri verilmiştir. Ast değişkeni bakımından 5 grup içinde istatistiksel açıdan fark bulunmuştur ($p<0,0001$). Ast bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4’ de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 4 ile Grup 5 arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir. Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir. Grup 4 ve Grup 5, Grup 1 ve Grup 2’den istatistiksel olarak farklıdır. Grup 3 ise Ast değişkeni bakımından hiçbir gruptan istatistiksel olarak farklı değildir.



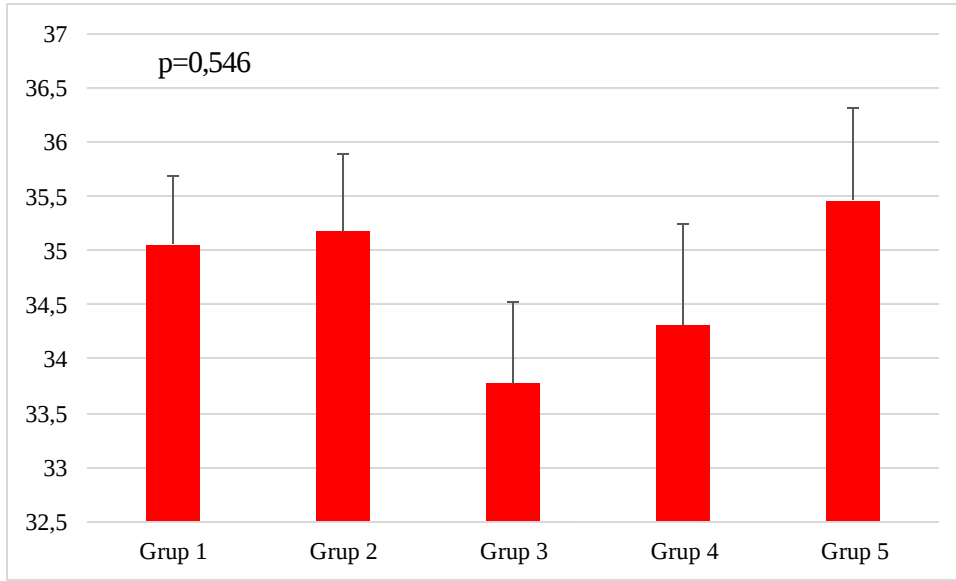
Şekil 12. Gruplar içinde Alt değerleri dağılımı

Şekil 12’de gruplar arası Alt düzeyleri verilmiştir. Alt değişkeni bakımından 5 grup içinde istatistiksel açıdan fark bulunmuştur ($p<0,0001$). Alt bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4’te en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 4 diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak farklıdır. Grup 5, Grup 2 ve Grup 1’den istatistiksel olarak farklıdır. Grup 3 ise Grup 5’den ve Grup 2 ve Grup 1’den istatistiksel olarak farklı değildir.



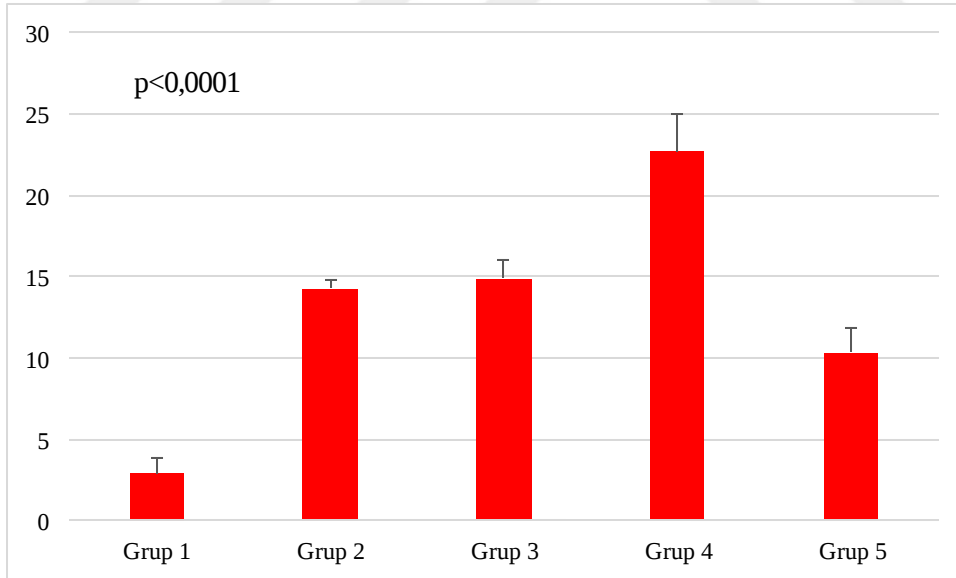
Şekil 13. Gruplar içinde İma değerleri dağılımı

Şekil 13’de gruplar arası İma düzeyleri verilmiştir. İma değişkeni bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). İma bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 2’de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir. Grup 1 diğer tüm gruplar istatistiksel olarak farklıdır ve en düşük değere sahiptir.



Şekil 14. Gruplar içinde Albumin değerleri dağılımı

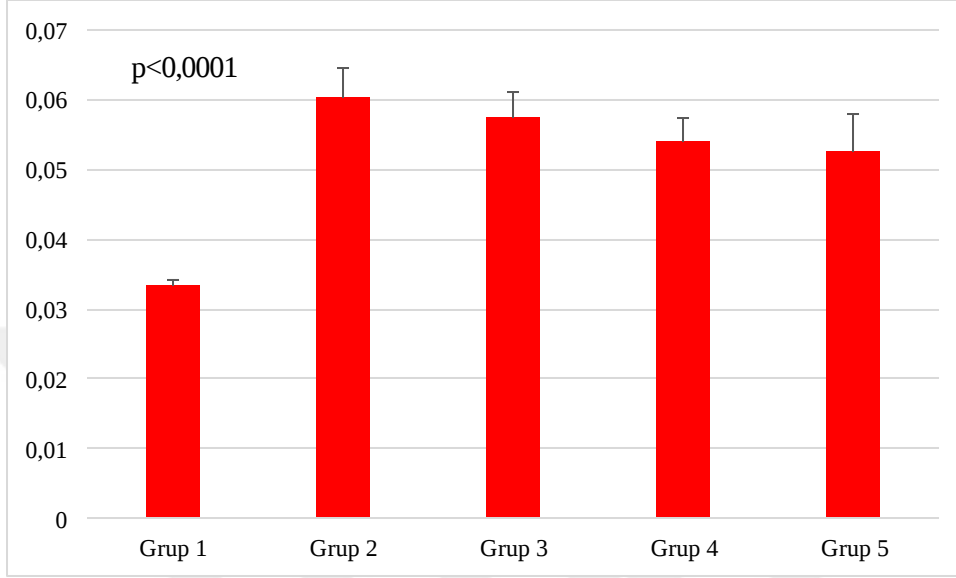
Şekil 14’ de gruplar arası Albumin düzeyleri verilmiştir. Albumin değişkeni bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,546>0,05$).



Şekil 15. Gruplar içinde Tos/Tas değerleri dağılımı

Şekil 15’ de gruplar arası Tos/Tas düzeyleri verilmiştir. Tos/Tas değişkeni bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Tos/Tas

bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4’ de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 4; Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 5 arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Grup 2, Grup 3 ve Grup 5 arasında istatistiksel olarak farklı değildir.



Şekil 16. Gruplar içinde İma/Alb değerleri dağılımı

Şekil 16’da gruplar arası İma/Alb düzeyleri verilmiştir. İma/Alb değişkeni bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). İma/Alb bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 2’de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 1; Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 3. Histopatolojik grade değerleri ile grupların ilişkisi

Grup	PATOLOJİ			Toplam n(%)	p
	0 n(%)	1 n(%)	2 n(%)		
Grup 1	8(100)	0(0)	0(0)	8(100)	<0,0001
Grup 2	0(0)	2(25)	6(75)	8(100)	
Grup 3	1(12,5)	4(50)	3(37,5)	8(100)	
Grup 4	4(50)	4(50)	0(0)	8(100)	
Grup 5	8(100)	0(0)	0(0)	8(100)	

Fisher- Freeman Halton Exact testi kullanılmıştır. Satır boyunca farklı küçük harfler sütun oranlarını karşılaştırmaktadır.

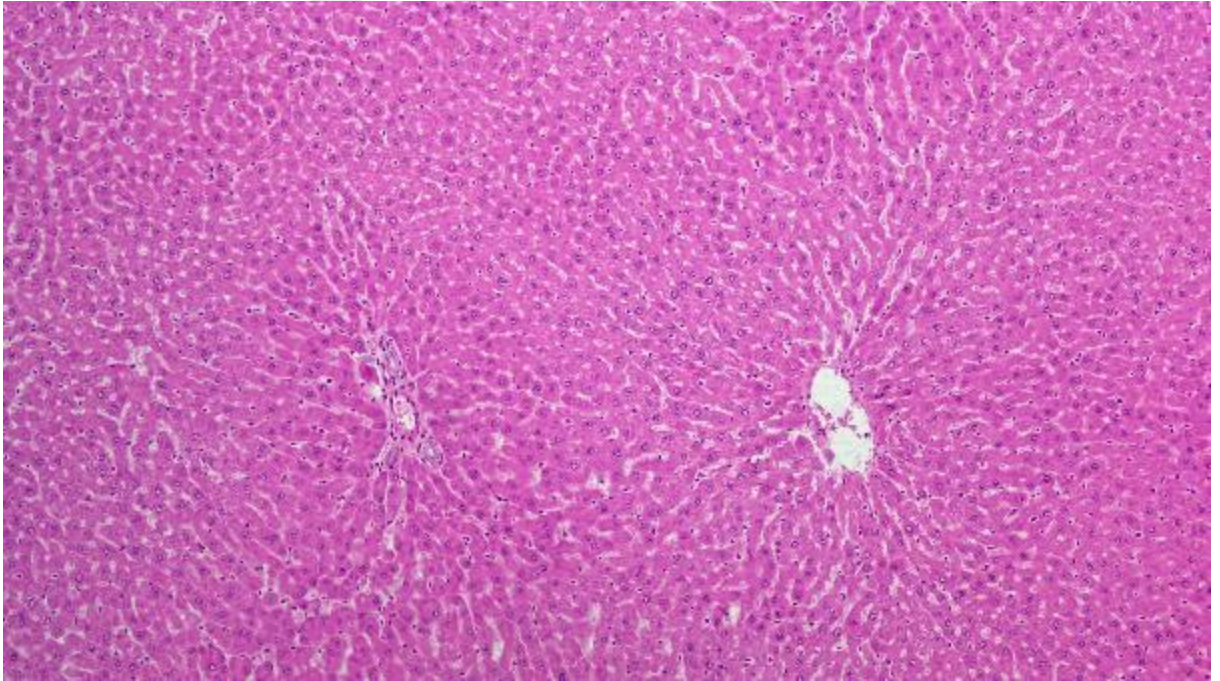
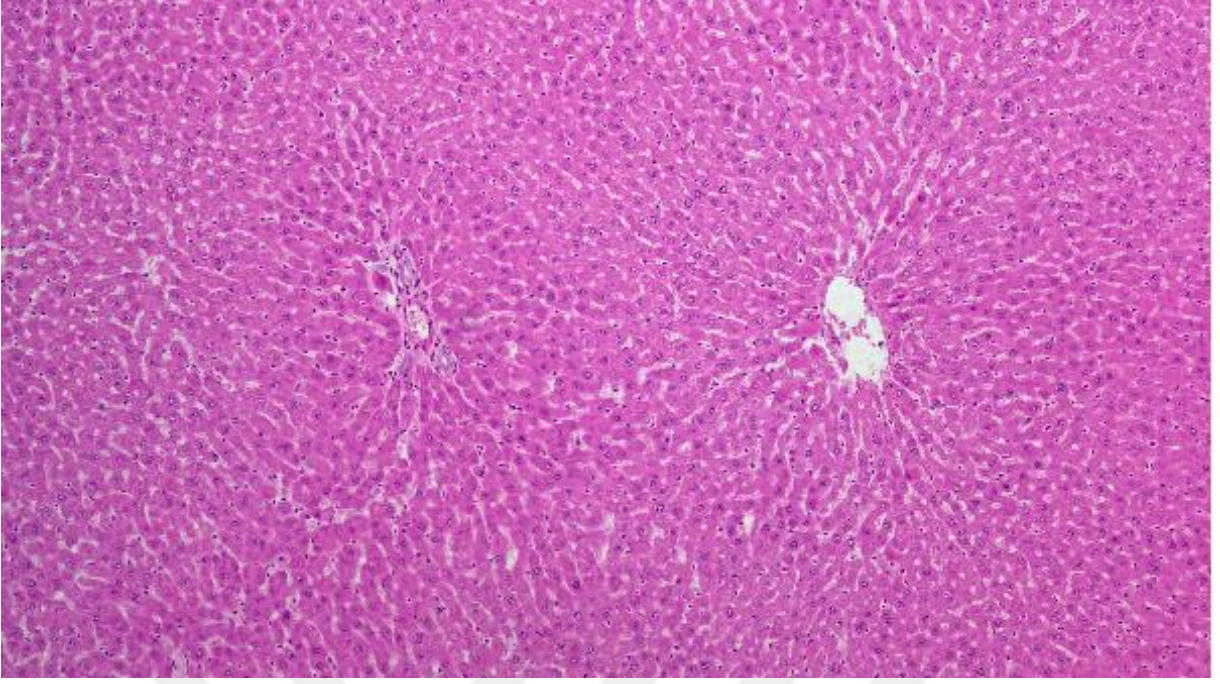
Grup 1 kontrol grubu olan ratlardır. Karaciğer parankiminde herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Grup 2 olgularında (30 dk iskemi ardından 0 dk reperfüzyon) ise baskın olarak izlenen bulgu Zon 3 hepatositlerde hipereozinofili, nükleer piknozis, intersellüler sınırların kaybı nedeniyle hepatositlerin ayrışmasıdır.

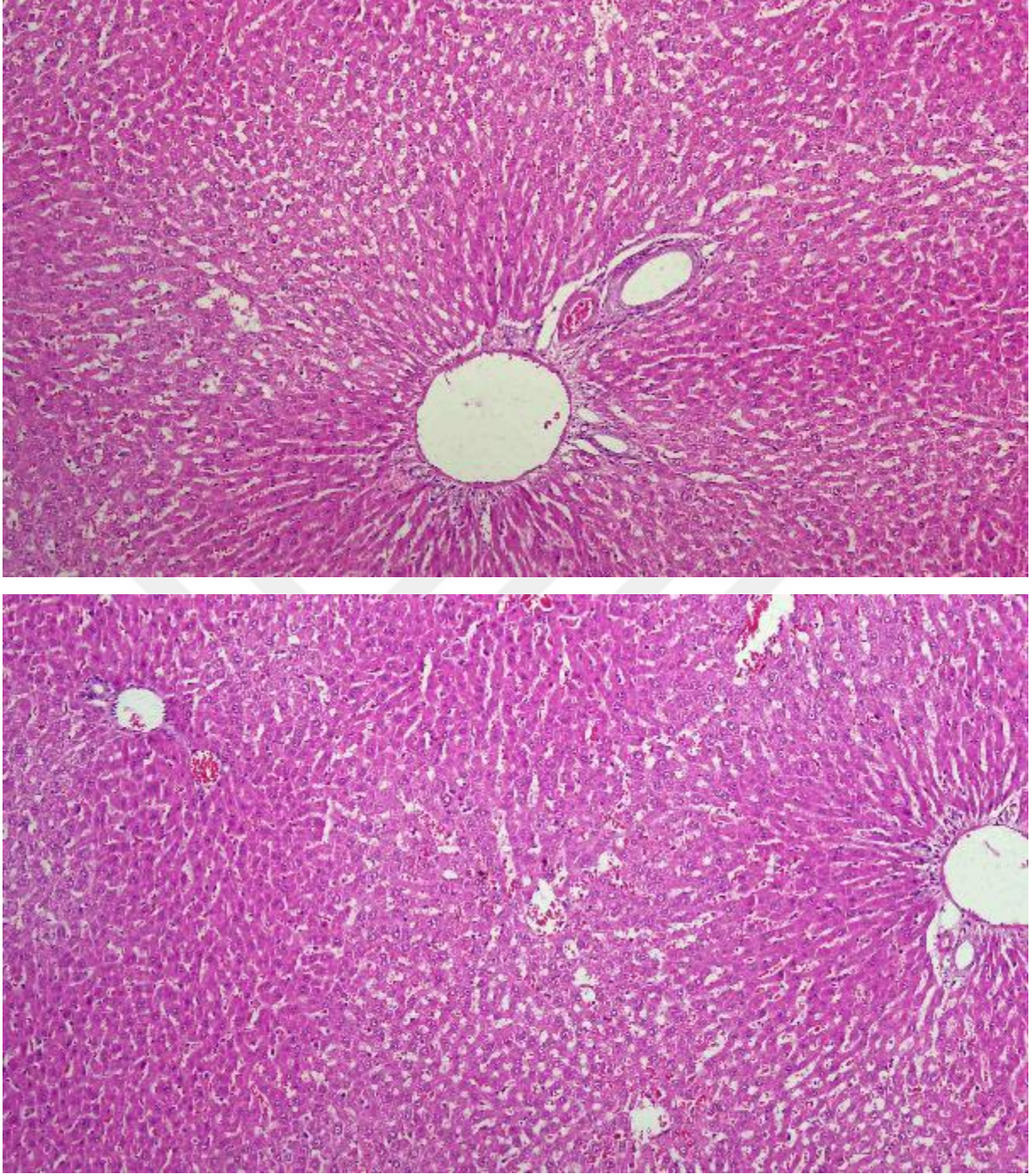
Grup 3 olgularda (30 dk iskemi ardından 1 saat reperfüzyon) perivenüler (Zon 3) hepatositlerin büyük bir kısmında sitoplazmik vakuolizasyon ve piknozis izlenirken az bir kısmında da hipereozinofili, tek hücre nekrozu ve hepatositler arası ayrışma dikkati çekmiştir.

Grup 4 olgularında (30 dk iskemi ardından 2 saat reperfüzyon) hepatositlerde iskemik değişiklikler yoktur. En dikkat çekici bulgu sinüzoidlerde genişleme ve konjesyon varlığıdır.

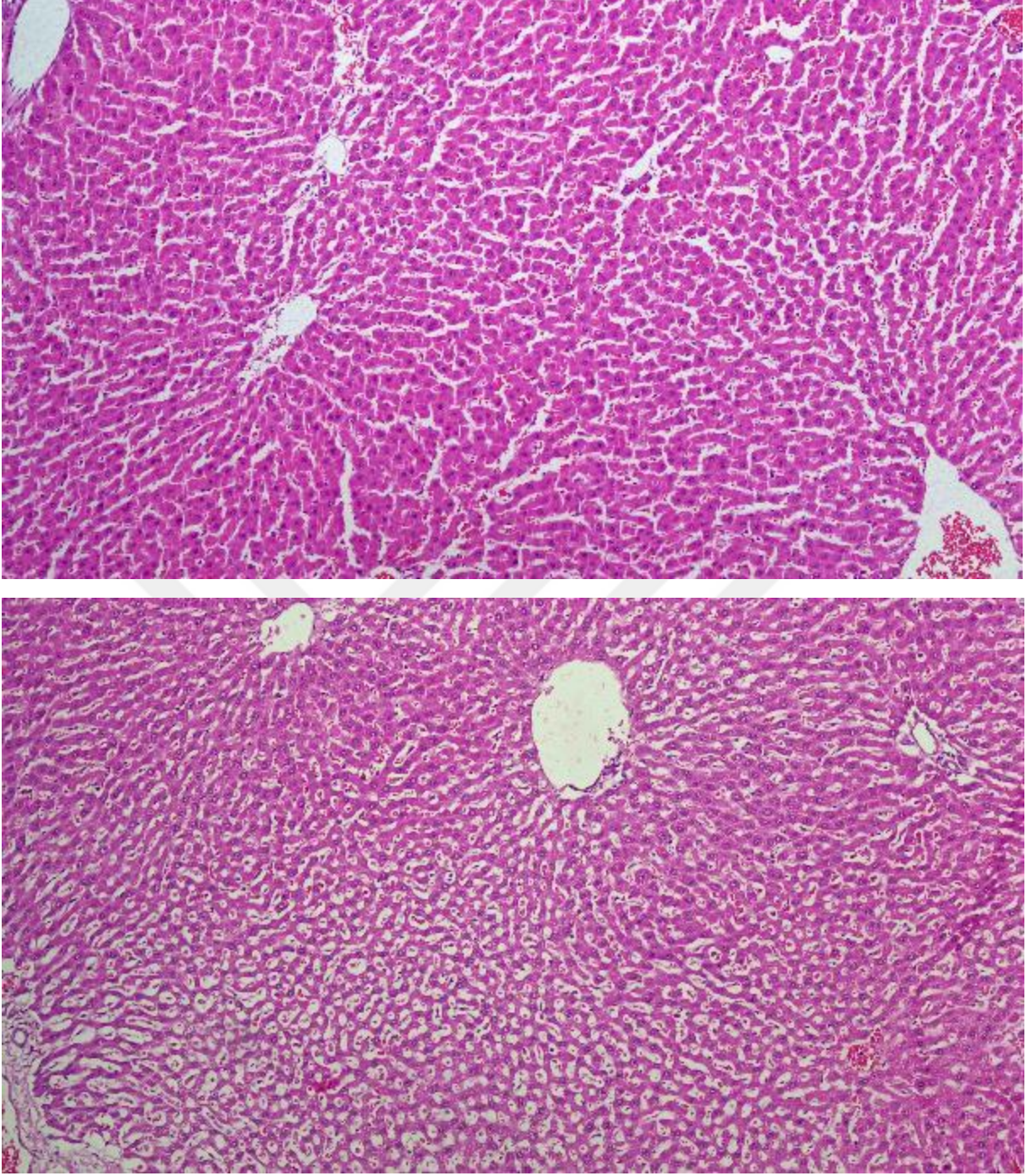
Grup 5 olgularda (30 dk iskemi ardından 3 saat reperfüzyon) ise iskemik değişikliklerde düzelme (iyileşme) dikkati çekmiştir. Kesitlerde normal histolojik özellikte karaciğer parankimi izlenmiştir.



Resim 4: Karaciğer histopatolojik Grade 0 hasarlanma (HE x100)

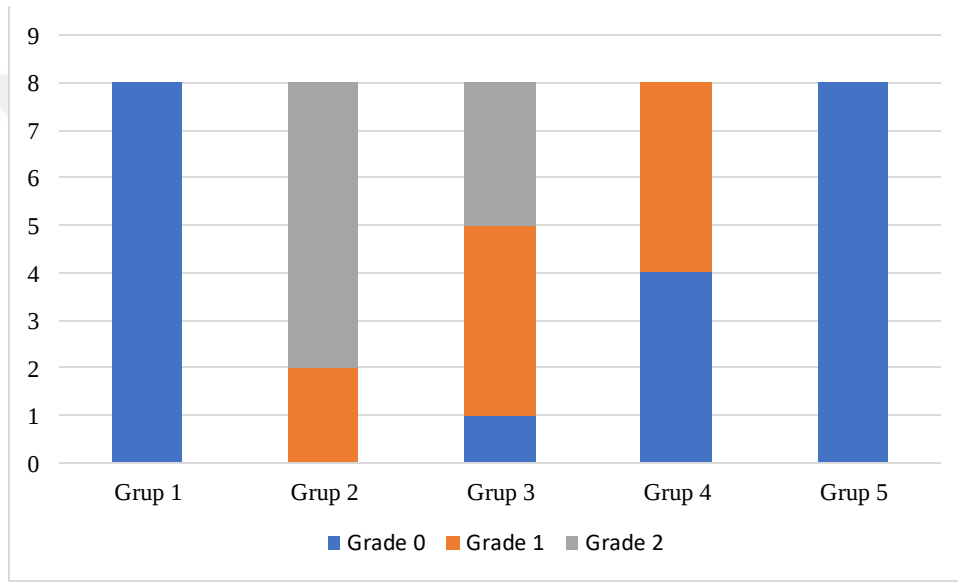


Resim 5: Karaciğer histopatolojik Grade 1 hasarlanma (HE x100)



Resim 6: Karaciğer histopatolojik Grade 2 hasarlanma (HE x100)

5 grupta bulunan rat karaciğerlerinin histopatolojik gradelerine ait frekans ve yüzdeleri Tablo 3'te yer almaktadır. Bu sonuçlar değerlendirildiği zaman 5 grup ile patolojik gradeler arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,0001$). Grup 1'deki ratların %100'ünün patoloji gradei 0'dır. Grup 2'deki ratların %25'inin patolojik gradei 1, %75'inin gradei 2'dir. Grup 3'teki ratların %12,5'inin patolojik gradei 0, %50'sinin 1, %37,5'inin 2'dir. Grup 4'teki ratların %50'sinin gradei 0, %50'sinin gradei 1'dir. Grup 5'te ise %100'ünün gradei 0'dır. Ayrıca gruptaki gradelerin dağılımı Şekil 17'de de verilmiştir.



Şekil 17. Grupta gradelerin dağılımı

Tablo 2. Gruplara göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	
	Ort±SS(Min-Max)	Ort±SS(Min-Max)	Ort±SS(Min-Max)	Ort±SS(Min-Max)	Ort±SS(Min-Max)	
	Medyan (Q₁-Q₃)	Medyan (Q₁-Q₃)	Medyan (Q₁-Q₃)	Medyan (Q₁-Q₃)	Medyan (Q₁-Q₃)	p
TENASCİN_C	15,48±3,67 (8,36-19,33) 15,54(13,9-18,65)	19,31±5,19 (12,85-25,75) 19,65(14,16-24,13)	19,55±11,34 (10,05-39,54) 15,22(11,39-26,81)	22,75±9,44 (13,93-44,42) 20,92(17,01-23,89)	14,67±4,48 (5,61-19,42) 15,8(12,69-17,68)	0,147 ²
TAS	1,31±0,11B (1,09-1,43) 1,34(1,26-1,39)	1,65±0,38AB (1,14-2,21) 1,67(1,32-1,95)	1,84±0,29A (1,42-2,34) 1,78(1,67-2,05)	1,86±0,44A (1,43-2,51) 1,78(1,46-2,23)	1,82±0,56A (1,2-2,96) 1,69(1,5-2,02)	0,037 ¹
TOS	3,88±3,59C (0,26-8,59) 3,33(0,55-7,21)	23,47±5,82B (16,64-35) 21,87(19,73-26,44)	27,68±9,06B (18,17-44,73) 26,99(19,42-32,89)	41,06±9,25A (28,98-54,07) 40,52(33,8-48,4)	20,14±12,51B (6,9-42,95) 17,58(10,77-27,27)	<0,0001 ¹
AST	102,63±5,78B (96-115) 101(99,5-104,5)	173±62,69B (102-275) 163,5(125-215)	270,75±135,87AB (167-572) 216,5(189-308)	538,38±247,99A (262-1002) 499(353,5-669)	475±271A (255-1061) 351(300-591)	<0,0001 ²
ALT	43,5±11,51C (26-62) 39,5(38-52,5)	83,5±48,16C (52-192) 61(55-96)	128,63±22,71BC (107-161) 120(109,5-151)	391,5±159,66A (170-642) 383,5(274-502,5)	225,63±46,73B (148-291) 219(204,5-259,5)	<0,0001 ²
İMA	1,17±0,04B (1,11-1,23) 1,16(1,15-1,19)	2,11±0,33A (1,55-2,59) 2,13(1,94-2,29)	1,93±0,31A (1,51-2,28) 1,88(1,69-2,26)	1,84±0,25A (1,51-2,2) 1,78(1,65-2,08)	1,86±0,52A (1,39-2,9) 1,67(1,54-2,09)	<0,0001 ²
ALBUMİN	35,05±1,8 (32,7-37,4) 34,95(33,5-36,7)	35,17±2,04 (31,9-38,6) 35,1(34-36,35)	33,78±2,1 (30,8-37,1) 33,1(32,55-35,5)	34,31±2,65 (29,9-37,5) 33,75(32,85-36,95)	35,46±2,4 (31,1-38,2) 35,15(34,3-37,75)	0,546 ¹
TOS/TAS	2,92±2,66C (0,19-6,14) 2,62(0,45-5,45)	14,27±1,65B (11,38-15,86) 14,76(12,97-15,71)	14,87±3,42B (10,17-19,14) 15,66(11,63-17,53)	22,71±6,33A (18,37-37,37) 20,45(19,29-23,25)	10,36±4,14B (5,76-18,91) 10,37(7,25-11,5)	<0,0001 ²
İMA/ALB	0,033±0,002B (0,03-0,04) 0,03(0,03-0,04)	0,060±0,011A (0,04-0,08) 0,06(0,05-0,07)	0,057±0,010A (0,05-0,07) 0,06(0,05-0,07)	0,054±0,009A (0,04-0,07) 0,05(0,05-0,06)	0,052±0,014A (0,04-0,08) 0,05(0,04-0,06)	<0,0001 ¹

Q₁: 25. Percentile, Q₃: 75. Percentile, 1: ANOVA, 2: Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Satır boyunca farklı büyük harfler istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir (p<0,05).

Tablo 4. Tenascin-C ile serum parametreleri arasındaki ilişki

	TENASCİN- C	
	p	p
TAS	0,095	0,561
TOS	0,291	0,069
AST	0,167	0,304
ALT	0,202	0,211
İMA	0,172	0,29
ALBUMİN	-0,079	0,626
TOS/TAS	,349*	0,027
İMA/ALB	0,202	0,212

ρ : Spearman korelasyon katsayısı, *:0,05 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

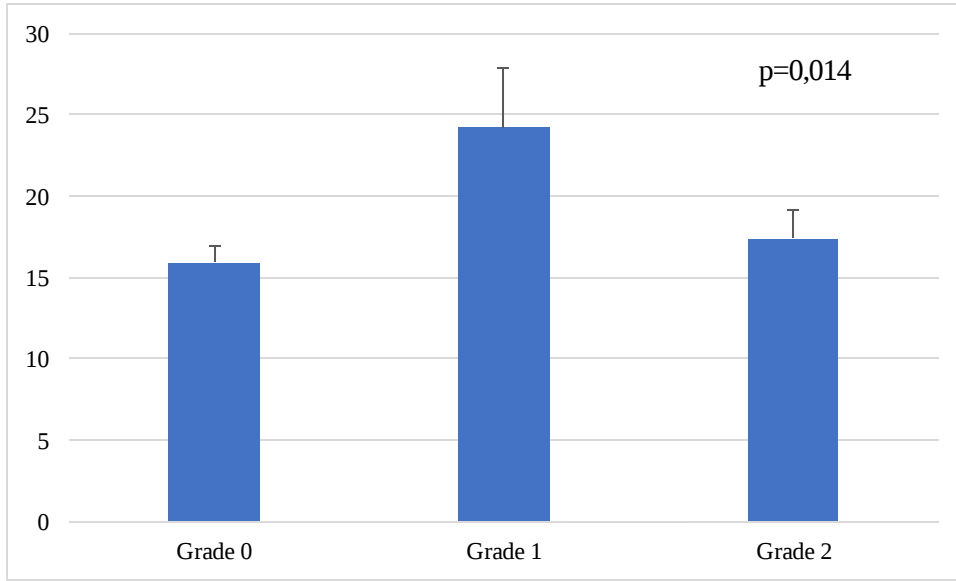
Tablo 4'te Tenascin-C değişkeninin serum parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sadece Tenascin-C ile Tos/Tas değişkeni karşılaştırıldığında pozitif yönde ancak zayıf istatistiksel açıdan anlamlı sayılabilecek bir ilişki görülmektedir. Diğer değişkenler ile Tenascin-C karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 5. Patolojik gradelere göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırılması

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	
	Ort±SS(Min-Max)	Ort±SS(Min-Max)	Ort±SS(Min-Max)	
	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	p
TENASCİN_C	15,95±4,45B (5,61-24,37) 16,2(13,9-19,13)	24,24±11,56A (10,93-44,42) 20,92(13,93-34,87)	17,43±5,26AB (10,05-25,75) 16,67(13-20,79)	0,014 ¹
TAS	1,65±0,46 (1,09-2,96) 1,43(1,35-1,78)	1,78±0,42(1,3-2,51) 1,69(1,45-2,03)	1,72±0,32(1,14-2,21) 1,72(1,67-1,79)	0,698 ¹
TOS	18,11±15,65B (0,26-44,62) 11,22(6,9-33,16)	34±12,8A (20,39-54,07) 30,8(21,06-44,73)	23,28±5,98AB (16,64-35) 22,68(18,45-26,71)	0,018 ²
AST	329,52±262,35 (96-1061) 269(103-440)	378±268,87 (102-1002) 259(197-558)	197,56±77,35 (114-360) 172(155-225)	0,323 ²
ALT	182,14±145(26-555) 170(49-231)	228,1±185,57 (54-642) 138(110-321)	97,33±48,12(52-192) 80(59-125)	0,216 ²
İMA	1,62±0,5(1,11-2,9) 1,51(1,17-1,82)	1,92±0,31(1,51-2,42) 1,88(1,69-2,16)	1,99±0,34(1,55-2,59) 2,12(1,7-2,13)	0,061 ²
ALBUMİN	34,76±2,27 (29,9-38,2) 34,5(33,1-36,5)	34,58±2,05 (31,9-37,5) 34,1(32,8-36,2)	34,93±2,4(30,8-38,6) 34,6(33,9-36,9)	0,943 ¹
TOS/TAS	9,86±7,55B (0,19-25,71) 8,09(5,44-15,86)	19,15±6,87A (12,54-37,37) 17,52(15,71-19,76)	13,61±2,77AB (10,17-18,85) 13,29(11,38-14,94)	0,006 ²
İma/Alb	0,047±0,0152 (0,0307-0,0833) 0,0434 (0,0347-0,0554)	0,0558±0,0092 (0,0452-0,0676) 0,0557(0,0465-0,0634)	0,0575±0,0123 (0,0402-0,0763) 0,0599(0,0478-0,062)	0,056 ²

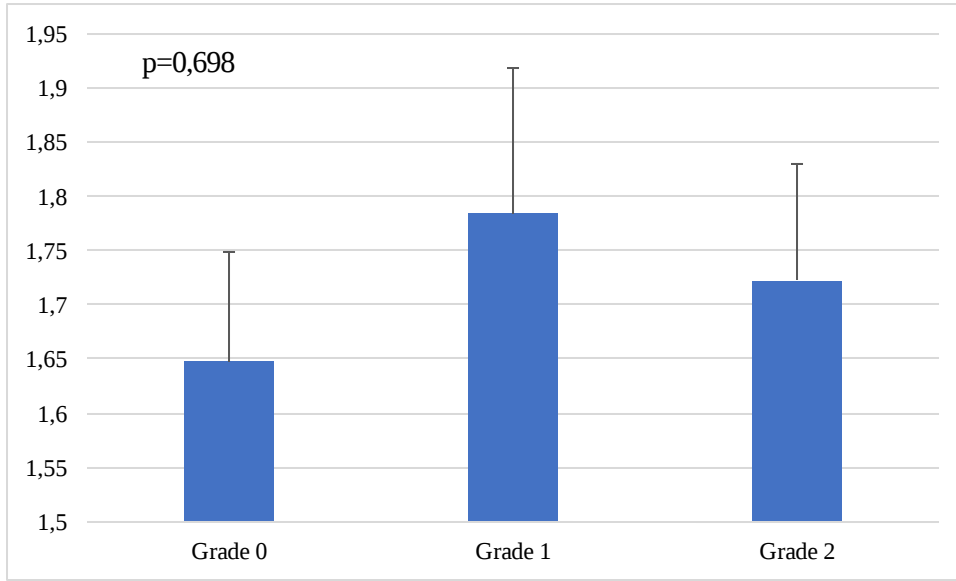
Q₁: 25. Percentile, Q₃:75. Percentile, 1: ANOVA, 2: Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. (p<0,05).

Tablo 5'te Patolojik gradelere göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırılması yer almaktadır. Ayrıca Şekil 18-Şekil 26'da da gradeler arasında bu değişkenlere ait düzey gösterilmiştir.



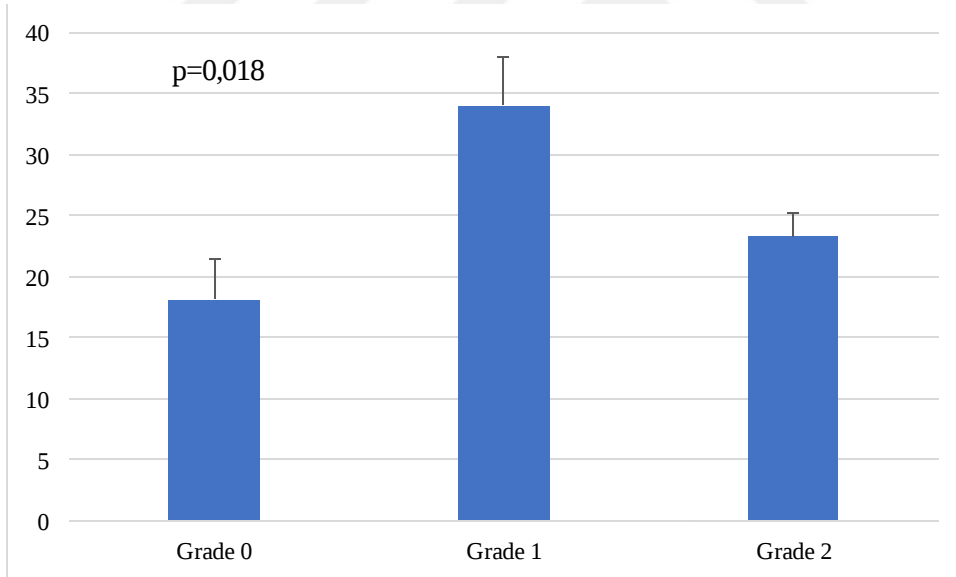
Şekil 18. Gradeler arası Tenascin-C düzeyleri

Şekil 18’de gradeler arası Tenascin-C düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Tenascin-C düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark bulunmaktadır ($p=0,037<0,05$). Burada en küçük ortalamaya Grade 0 ve Grade 1’de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grade 1 ile Grade 0 arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Grade 2 ne Grade 0’dan ne de Grade 1’den istatistiksel olarak farklı değildir.



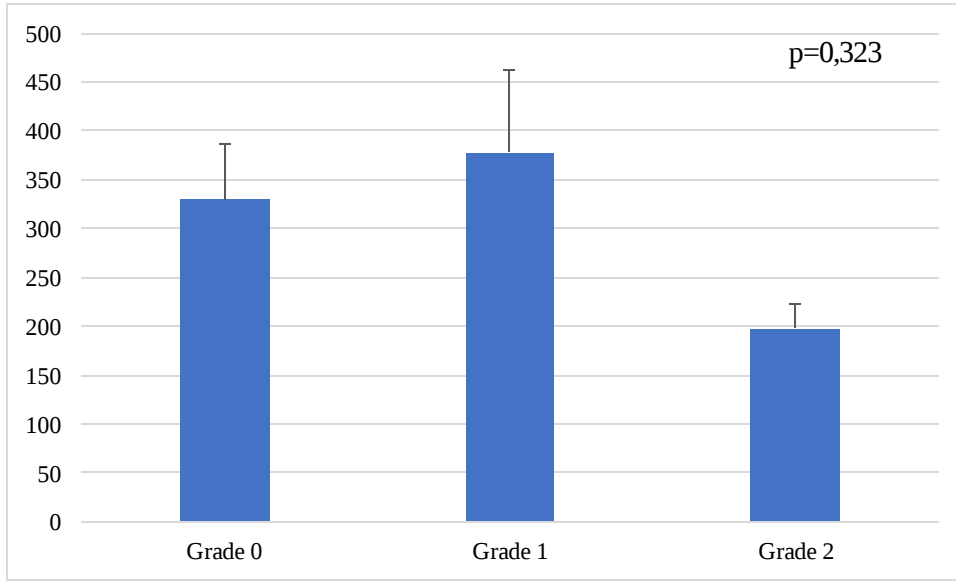
Şekil 19. Gradeler arası Tas düzeyleri

Şekil 19’da gradeler arası Tas düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Tas düzeyleri değerlendirildiği zaman gradeler arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamaktadır ($p=0,698>0,05$).



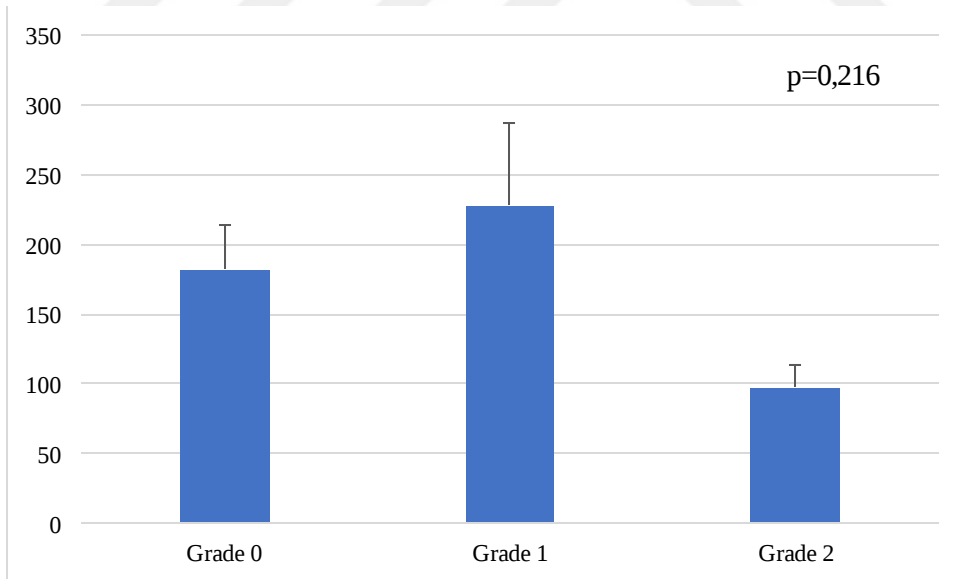
Şekil 20. Gradeler arası Tos düzeyleri

Şekil 20’de gradeler arası Tos düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Tos düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p=0,018<0,05$). Burada en küçük ortalamaya Grade 0 ve Grade 1’de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grade 1 ile Grade 0 arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Grade 2 ne Grade 0’dan ne de Grade 1’den istatistiksel olarak farklı değildir.



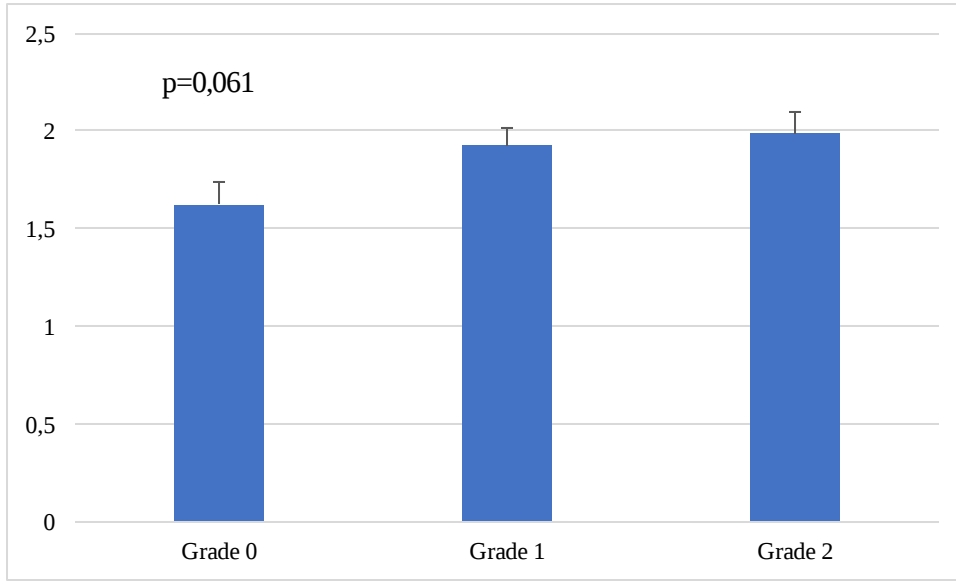
Şekil 21. Gradeler arası Ast düzeyleri

Şekil 21’de gradeler arası Ast düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Ast düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark görülmemektedir ($p=0,323>0,05$).



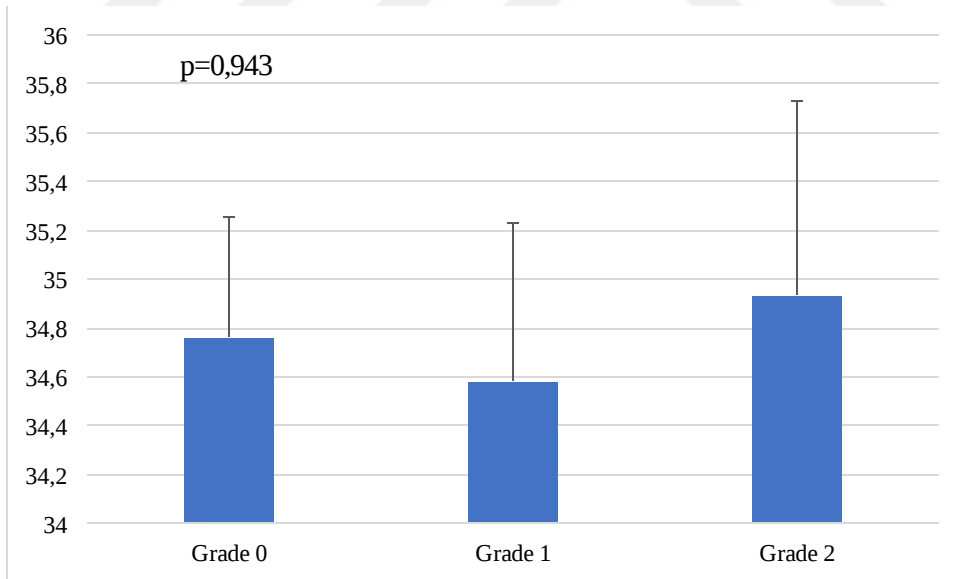
Şekil 22. Gradeler arası Alt düzeyleri

Şekil 22’de gradeler arası Alt düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Alt düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamaktadır ($p=0,216>0,05$).



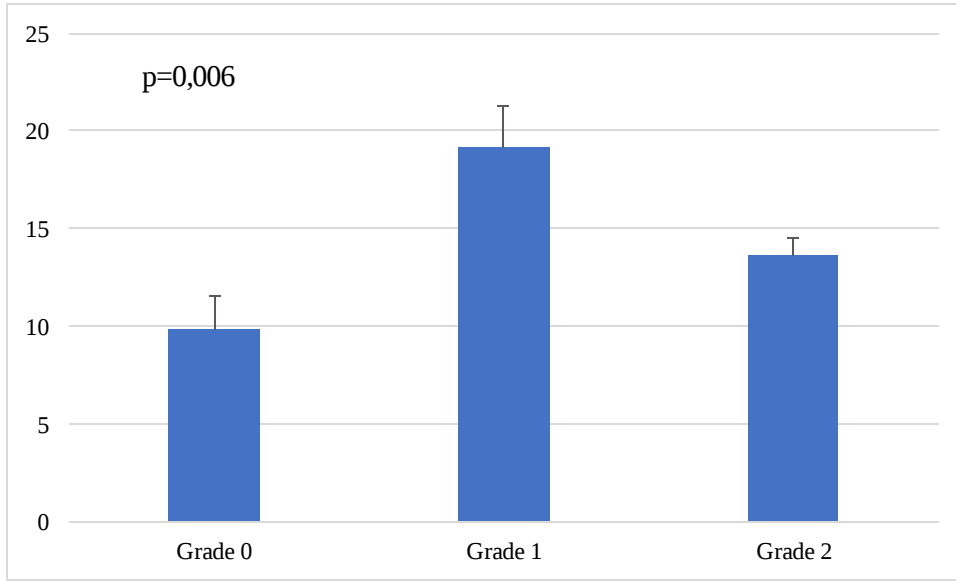
Şekil 23. Gradeler arası İma düzeyleri

Şekil 23'te gradeler arası İma düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. İma düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamaktadır ($p=0,061>0,05$).



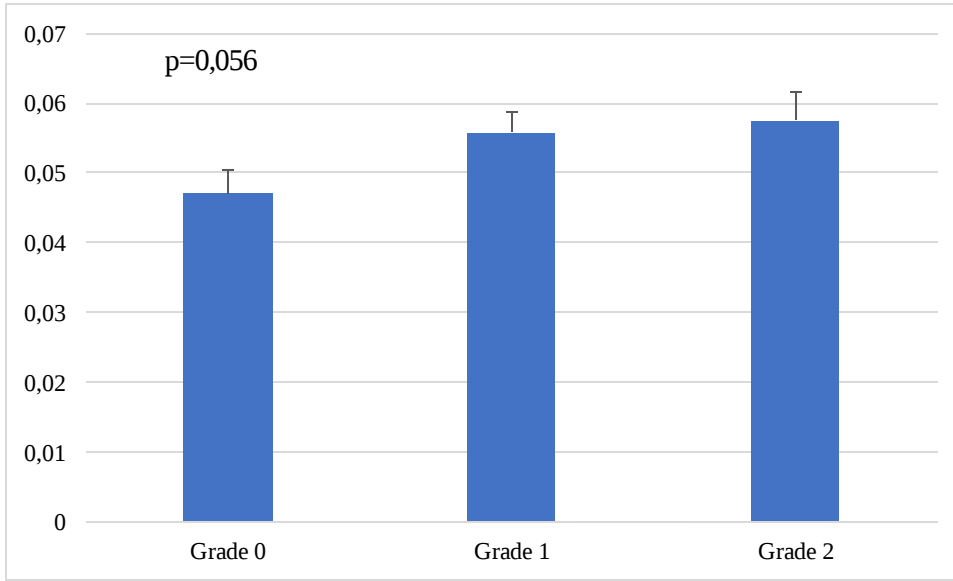
Şekil 24. Gradeler arası Albumin düzeyleri

Şekil 24'te gradeler arası Albumin düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Albumin düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark görülmemektedir ($p=0,943>0,05$).



Şekil 25. Gradelar arası Tos/Tas düzeyleri

Şekil 25'te gradeler arası Tos/Tas düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. Tos/Tas düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark görülmektedir ($p=0,006<0,05$). Burada en küçük ortalamaya Grade 0 ve Grade 1'de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grade 1 ile Grade 0 arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. Grade 2 ne Grade 0'dan ne de Grade 1'den istatistiksel olarak farklı değildir.



Şekil 26. Gradeler arası İma/Alb düzeyleri

Şekil 26’da gradeler arası İma/Alb düzeylerinin karşılaştırması yer almaktadır. İma/Alb düzeyleri değerlendirildiğinde gradeler arasında istatistiksel açıdan fark görülmemektedir ($p=0,056>0,05$).

5. TARTIŞMA

Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı, karmaşık cerrahi müdahaleler, ciddi travma ve nakil vakalarında sıkça karşımıza çıkar. Bu hasarın etkilerini azaltmak için çeşitli yöntemler araştırılmış olmasına rağmen, iskemi reperfüzyon hasarının tamamen önlenmesi maalesef mümkün değildir. Bizim çalışmamızda karaciğer iskemisi ve sonrası reperfüzyon ile gelişen karaciğer hasarıyla beraber serum tenascin C düzeyini ölçtük. Birtakım biyokimyasal değerler ile histopatolojik hasarlanma durumu da incelenerek tenascin C etkisini göstermeyi amaçladık. Tenascin C düzeyinin takibi ile iskemi reperfüzyon durumunda tanı ve tedavide yeni protokollerin geliştirilebilmesi açısından literatüre katkı sunmayı amaçladık.

Domuz karaciğeri insan karaciğerine en yakın olanı olmasına rağmen, deneysel çalışmalarda kullanılması zor ve maliyetlidir. Bu nedenle, çoğu deneysel araştırmada insan karaciğerine benzeyen yapıya sahip olmasa da temini ve bakımı daha kolay olan Wistar Albino sıçanları tercih edilmektedir. Bu çalışmada da biz Wistar Albino sıçanları kullandık.

Karaciğer, diğer organlara göre daha fazla kan akımına sahip olarak sentez ve çeşitli fonksiyonlarını sürdürebilir. Bu sebeple, iskemi ve ardından reperfüzyon ile ortaya çıkan hasara karşı çok hassas bir organdır. Hasar ortaya çıktığında ilk olarak etkili olan serbest oksijen radikalleridir. Süre uzadıkça nötrofillerin de etkisiyle hasar daha da belirginleşmektedir (51). İskemi sırasında, oksidatif fosforilasyon dengesi değişir. ATP'den oluşan hipoksantin, normalde aerobik yolda ksantin dehidrogenaz aracılığıyla ürik asit ve ksantine dönüşür. Ancak iskemi durumunda, ksantin dehidrogenaz form değiştirir ve ksantin oksidaza dönüşür çünkü oksijene ihtiyaç duyulan bu enzim iskemik koşullarda etkili olamaz. Reperfüzyonla birlikte dokuya yeniden oksijen girişi olur. Bu durumda oksijen ile etkileşen ksantin oksijenaz aktif duruma geçer. Hipoksantini parçalarına ayırarak serbest oksijen radikallerini (SOR) oluşturur (25,26). Bu durum, iskemi reperfüzyon hasarının moleküler mekanizmalarını anlamak için önemli bir rol oynamaktadır.

İMA (İskemi Modifiye Albümin), albuminin yapısının iskemi sonucu değiştiği bir belirteçtir. İMA, sadece iskemi ile ilişkilendirilmemekle birlikte, aynı zamanda akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklar, karaciğer yetmezlikleri, son dönem

böbrek yetmezliği, ağır travmalar, pulmoner emboli, sepsis, diyabet, sistemik skleroz, bazı neoplastik hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi bir dizi başka durumda da yükselme eğilimindedir (29,31,52). Bir kronik karaciğer hastalığı çalışmasında, 43 kronik karaciğer hastalığına sahip birey ile 28 sağlıklı birey karşılaştırıldığında, İMA değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ancak bu yükseklik AST, ALT ve albumin seviyeleri ile korele değildir. İMA ile albumin seviyeleri arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (53). Sağlam ve kronik karaciğer hastalığına sahip çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, İMA ve fibröz skorlama arasında bir korelasyon saptanmış, ancak diğer biyokimyasal parametrelerle bir ilişki bulunmamıştır (54). Ayrıca, deneysel bir çalışmada, akut mezenter iskemi modeli uygulanan bireylerde İMA seviyelerinde belirgin artışlar izlenmiş olmasına rağmen, bu artışın anlamlı bir farkla ilişkilendirilmediği belirlenmiştir (55). Bizim çalışmamızda İma bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 2’de en yüksek ortalamaya sahiptir. Grup 1 haricindeki gruplar karşılaştırıldığı zaman istatistiksel açıdan herhangi bir farklılıkları bulunmamaktadır. Grup 1 diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak farklıdır ve en düşük değere sahiptir. İskeminin başlangıcında kontrol grubuna göre yüksekken, reperfüzyon süresi arttıkça anlamlı bir farklılık görülmemiştir. İma/Alb değerlendirmesi de aynı şekilde kontrol grubunda düşük seyredip iskeminin başlangıcında en yüksektir. Reperfüzyon süresi uzadıkça değer düşmektedir. Ama anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Oksidatif stres, vücutta günlük hayatta sürekli olarak ortaya çıkmaktadır ve hücrelerde, dokularda ve organlarda oksidatif hasara neden olabilir. Bu hasarın önlenmesi, denge içinde tutulması ve canlılığın devamı sadece antioksidan etkinlikle mümkündür. Antioksidan sistemin görev aldığı yapılardan biri bir dizi enzim bulunmaktadır. Antioksidan sistemde yer alan enzimlerin aktivitesi, antioksidan durumu göstermek için ölçülmektedir. Oksidatif stresin artması durumunda, vücut reaktif olarak antioksidan aktivitesini artırmaya çalışır, bu nedenle bu parametreler tek başına değerlendirilmemelidir. Oksidatif stres düzeyi ile antioksidan düzeyini ölçen yöntemler beraber kullanılmalıdır. Oksidan ve antioksidan durumdaki denge bozulduğunda, ortaya çıkan serbest radikallerin birçok hastalığa sebebiyet verdiği bilinmektedir. Bu nedenle, oksidatif stresi ile antioksidan durumu değerlendiren yeni yöntemler, yeni parametreler bulunmaya çalışılmaktadır (56-64). Çalışmamızda Oksidatif stres indeksini Tos/Tas değeri ile ölçtük. Tos/Tas düzeyi değerlendirildiği

zaman 5 grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktadır. Tos/Tas bakımından Grup 1 en küçük ortalamaya ve Grup 4'te en yüksek ortalamaya sahiptir. Oksidan kapasite; Tos değişkeni bakımından iskemi reperfüzyon aşamalarında artmaya devam etmiş ancak reperfüzyonun uzamasıyla azalmıştır. Ama yine de kontrol grubundan yüksek seyretmektedir. Antioksidan kapasite; Tas değişkeni bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir. En düşük değer kontrol grubunda yer almaktadır.

Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında parankim hasarını değerlendirmede birçok yöntem olsa da en sık kullanılan ölçümler serum AST, ALT, ALP, GGT ve LDH değerleridir (50). Biz çalışmamızda bu değerlerden AST ve ALT'ye baktığımızda kontrol grubu en küçük ortalamaya ve Grup 4'te en yüksek ortalamaya sahiptir. İskemi sonrası reperfüzyonun ilk aşamalarında yükselen AST, ALT değerleri; reperfüzyonun devam etmesiyle gerilemektedir. Ama kontrol grubundan ve iskemi sonrası reperfüzyona uğramamış gruptan yüksek bulunmaktadır. Bu da bize reperfüzyonun yarattığı hasarı desteklemektedir.

TNC, doku hasarı durumunda artan bir hücre dışı matris proteindir ve altı protein alt birimi olan hekzamerik bir yapıya sahiptir. TNC'nin sürekli yüksek seviyede ifadesi otoimmün hastalıklar, fibrozis, metabolik rahatsızlıklar, birçok kanser türü ve farklı patolojik koşullarla ilişkilidir. TNC, dört ana bölgeden oluşur: Tenascin düzenleme bölgesi, epidermal büyüme faktörü benzeri (EGF-L) tekrarları, FNIII benzeri tekrarlar ve fibrinojen benzeri halka yapıları (65, 66). Bu bölgeler, farklı bağlanma bölgeleri içeren hücre yüzey reseptörleri ve diğer hücre dışı bileşenlerle etkileşimde bulunabilen yapılara sahiptir. TNC geni, 9q33 kromozomu üzerinde bulunur ve 29 alternatif ekzon içerir. Bu alternatif ekleme süreci, çeşitli FNIII tekrarlarını içeren birkaç farklı TNC formunun oluşmasına yol açar. FNIII tekrarlarının sekizi yapısal olarak tanımlanmıştır (FNIII 1-8) ve dokuzuncusu (FNIIIA1-D) alternatif olarak eklenebilir (67). TNC'nin FNIII alanı, bir dizi büyüme faktörüne yüksek bir afinitesi vardır (68).

TNC, fibrinojen (FBG) integrinlere bağlanarak ve Toll-like reseptör 4 (TLR4) aktivasyonunu tetikleyerek çeşitli işlevlerde rol alır (69). Bu, TNC'nin hücre göçü, hücre yapışması, hücre yayılması, fokal yapışma oluşumu, hücre hayatta kalma, matris oluşturma ve proinflatuar sitokin sentezi dahil olmak üzere çeşitli biyolojik

süreçlere katılmasına olanak tanır (65). Normalde, TNC embriyogenez sırasında belirgin bir şekilde sentezlenirken, sağlıklı yetişkin dokusunda sınırlı miktarlarda bulunur. Ancak yara iyileşmesi ve dinamik doku yeniden şekillenmesi süreçlerinde geçici olarak miktarı yükselir. Ayrıca, çeşitli kronik patolojik durumlar, kanser, romatoid artrit ve fibroz gibi, ve kimyasal veya mekanik yaralanma yanıtı olarak TNC'nin kalıcı bir artışına neden olabilir (67).

TNC ekspresyonu, çeşitli inflamatuvar sitokinler, TGF- β ve PDGF gibi büyüme özellikleri, integrinler ve oksidatif ve/veya mekanik stres tarafından indüklenir. Ayrıca TNC transkripsiyonu bazı sinyal yolları ile tetiklenmektedir. Örneğin TCF/LEF, Sp1, c-Jun, CBP/p300 benzeri yollar mevcut (70-72). Öte yandan, PDGF'nin TNC gen ekspresyonunu düzenleyen önemli bir faktör olduğu ve bunun için PI3K/AKT sinyal yolu üzerinden kaydedildiği kaydedildi (73, 74). Kardiyak fibroblastlarda ise, TNC ekspresyonunun anjiyotensin II, TGF β 1 ve PDGF gibi fibrozis patogenezinin önemli sitokinleri tarafından indüklendiği görülür (75). Diğer bir deyişle, kortikosteroid tedavilerinin, kemik iliği stromal kısmında TNC ekspresyonunu kuvvetli bir şekilde baskıladığı belirtilmektedir (76).

Bubova ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, Ankilozan Spondilit (AS) hastalarının serum Tenascin-C seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu seviyelerin hastalık aktivitesi ile korele bulunmamış olması, ancak kronik yapısal spinal değişiklikleri yansıtabileceği düşünülmüştür (77). Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında Tenascin-C'nin serum ve sinoviyal sıvı düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, ortalama serum Tenascin-C düzeylerinin AS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve Tenascin-C seviyelerinin erken hastalıkta inflamasyonun belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, ölçülen sinoviyal sıvı Tenascin-C düzeylerinin serum değerlerine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (78).

Chevalier ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, osteoartrit ve romatoid artrit (RA) tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında eklem kıkırdağında Tenascin-C ekspresyonu incelenmiş ve Tenascin-C'nin artritlik kıkırdağın arttığı, normal kıkırdağta ise zayıf bir şekilde ifade edildiği gözlenmiştir (79). Bu bulgular, Tenascin-C'nin eklem kıkırdağında hastalıklı durumların bir işareti

olabileceğini işaret etmektedir. Chevalier ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada, Tenascin-C'nin normal kıkırdakta bulunduğu ancak osteoartritik kıkırdağında arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, normal ve osteoartritik kıkırdakta Tenascin-C varlığı ve dağılımının proinflatuar bir sitokin olan IL-1 beta tarafından etkilendiği gösterilmiştir (80). Cutolo ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada ise, Tenascin-C seviyelerinin romatoid artritli (RA) hastalarda eklem erozyonları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle Tenascin-C'nin RA'nın erken teşhisi ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (81).

Zavada ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, 59 sistemik lupus eritematozus (SLE) tanılı hasta ile 65 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışmanın sonuçlarına göre, iki grup değerlendirildiği zaman Tenascin-C seviyelerinde herhangi bir anlamlı durum görülmedi. Ancak, hastalığı aktif olan SLE hastalarının Tenascin-C seviyelerinin, hem sağlıklı kontrol grubundan hem de hastalığı aktif olmayan SLE hastalarından belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, Tenascin-C'nin hastalığa özgü bir belirteç olmadığını, ancak SLE hastalığının aktivitesini ve immünosupresif tedavi ihtiyacını öngörebileceğini gösterdi. Bu bağlamda, Tenascin-C'nin SLE hastalığında aktiviteye özgü faydalı bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceği öne sürüldü (82).

Çok sayıda çalışma, TNC'nin hayvan modellerinde doku fibrozunu ilerlettiğini göstermiştir. Örneğin, El-Karef ve arkadaşları, konkanavalin A'nın intravenöz enjeksiyonları ile indüklenen immün aracılı hepatit modelinde TNC'nin karaciğer fibrozuna katkısını inceledi ve TNC eksik farelerin vahşi tipte olanlarla karşılaştırıldığında daha az fibrotik ve inflammatuar yanıt gösterdiğini belirledi (83). Ayrıca, rekombinant TNC tedavisi, hepatik stellat hücrelerinin migrasyonunu ve tip I kollojen üretimini TGF- β 1 ve α 9 β 1 integrin sinyal yoluyla arttırmaktadır (84). Sonuç olarak, TNC, hepatik fibrozun ilerlemesi sırasında hepatik stellat hücrelerinin toplanmasını, sitokinlerin ve TGF- β 'ların salınımını artırarak inflammatuar ve fibrotik reaksiyonları tetiklemekte ve karaciğer fibrozunun progresyonuna neden olmaktadır (83).

Ayrıca, TNC eksikliği durumunda hepatik iskemi/reperfüzyon hasar modelinde, lökositlerin bozulmuş migrasyonu ve IL-1 β , IL-6, CXCL2 ve matris

metalloproteinaz-9'un azalmış ekspresyonu sonucunda karaciğer rejenerasyonunda iyileşme ve karaciğer hasarında azalma gözlemlenmiştir (85). İntratrakeal bleomisin ile indüklenen akut akciğer hasarı modelinde, WT farelerinin hasarlı dokularında TNC'nin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Buna karşılık, TNC eksik farelerin TGF- β aktivasyonunun bozulduğu, akciğer kollojeninde, miyofibroblast farklılaşmasında ve intranükleer Smad2/3'te azalma sonucu interstisyel fibrozdan korundukları gözlemlenmiştir (86).

Miyokard fibrozundaki rolü üzerine yapılan pek çok çalışma, TNC'nin ana kaynağının hasarlı kardiyomiyositlerin çevresindeki interstisyel fibroblastlar olduğunu göstermiştir. Ratlarda miyokard enfarktüsü modelinde, koroner ligasyondan 24 saat sonra interstisyel fibroblastlardan TNC eksprese edildiği ve 14. günde bu ekspresyonun kaybolduğu belirtilmiştir (87). Miyokarddaki iyileşme süreci sırasında, fibroz gelişiminin efektör hücresi olan α -düz kas aktin-pozitif miyofibroblastların, hasarlı miyokard çevresinde TNC ile birlikte yerleştiği gözlemlenmiştir. İnterstisyel hücreler tarafından erken dönemden itibaren sentezlenen TNC, miyofibroblastlara farklılaşmayı indükler ve otokrin ve parakrin etkiler ile hasarlı bölgelere migrasyonu sağlar. Hem elektrik ile hem de anjiotensin II ile uyarılan miyokard fibroz modellerinde TNC eksikliği, fibrotik süreçte azalmaya neden olmuştur (88). Bu modellerde TNC tarafından hızlandırılmış makrofaj göçü ve artan proinflamatuvar/profibrotik sitokinler ve integrin α V β 3/FAK-Src/NF- κ B'nın artmış ekspresyonları saptanmıştır (89). Yonebayashi ve arkadaşları, kalpte TNC'yi aşırı eksprese eden transgenik fareler üretmiştir. Bu farelerde miyokard enfarktüsünden sonraki akut evrede proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunun belirgin olarak arttığı ve ilişkili olarak yine bu farelerde ölüm oranlarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür. TNC ekspresyonları, skleroderma hastalarında hem etkilenen dokuda hem de dolaşımda önemli ölçüde yükselmiştir (90). Makhluף ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sklerodermalı hastaların hastalıktan etkilenen dokusunda TNC düzeyinin yüksek görüldüğü ve bunun yüksek IL-4 seviyesinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Sklerodermalı ve sağlıklı fibroblastlar arasında TNC ekspresyonunda veya sitokinlerin TNC ekspresyonu üzerindeki etkilerinde farklılık gözlemlenmemiş olmasına rağmen, sklerodermalı hastaların etkilenen cildinde hem IL-4 hem de TNC'nin yüksek seviyede bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, sklerodermalı hastaların etkilenen dokusunda bulunan

yüksek TNC seviyesinin, mevcut yüksek IL-4 seviyelerinden kaynaklandığı belirtilmiştir (90). Sistemik sklerozda, kalıcı organ fibrozunun sürdürülmesinden sorumlu faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte, sunulan kanıtlar, skleroderma patogeneğinde toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) rol oynadığını göstermektedir. Bhattacharyya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, deri, sklerodermalı hastaların dermal fibroblastları ve fare organ fibroz modellerinde endojen TLR aktivatörlerinin ekspresyonu, etki mekanizması ve patojenik rolü araştırıldı. Çalışma, skleroderma cilt biyopsi örneklerinde, serumda, sklerodermalı fibroblastlarda ve farelerden alınan fibrotik cilt dokularında TNC seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir. Eksojen TNC, TLR4 sinyal yoluyla kollojen gen ekspresyonunu ve miyofibroblast farklılaşmasını tetikler. TNC eksik farelerde, cilt ve akciğer fibrozunun hafiflediği ve fibroz çözünürlüğünün hızlandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, TNC'nin sklerodermada ekspresyonun arttığı ve TLR4'e bağlı fibroblast aktivasyonunu yönlendiren ve kalıcılığı ile fibroz çözünürlüğünü engelleyen endojen bir tehlike sinyali olarak tanımlanmasını sağlamıştır (91).

Yukarıda bahsedilen çalışmalar Tenascin-C'nin (TNC) yara iyileşmesinde ve doku fibrozunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu çalışmalar, Tenascin-C'nin eklem kıkırdığında, karaciğerde, kalpte ve diğer dokularda artış gösterdiğini, özellikle inflamasyon, hastalık aktivitesi ve doku hasarı gibi durumlarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, Tenascin-C'nin doku iyileşmesi süreçlerinde aktif bir şekilde yer aldığını ve doku fibrozunu etkileyebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ratlar üzerinde yaptığımız iskemi reperfüzyon modellerinde; patolojik veriler, biyokimyasal değerler ile Tenascin C düzeyi değerlendirilmiştir. Tenascin-C ile oksidatif stres indeksi değerlendirildiği zaman pozitif yönde ancak zayıf istatistiksel açıdan anlamlı sayılabilecek ilişki bulunmaktadır. Tenascin-C düzeyleri bakımından patolojik gradeler arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir.

Tenascin C'nin iskemi gerçekleşikten sonra yükselmesi, doku hasarında, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasında etkili bir ESM glikoproteini olduğu için beklediğimiz bir durum. Reperfüz ile Tenascin C değerinin yükselmeye devam etmesi ise; hem reperfüzyon hasarı hem de sitokinlerin etkileşiminin devam etmesi sebebiyle

inflamasyonda etkili olmasından kaynaklanmaktadır. Reperfüzyonun 60 ve 120 dakika yapıldığı gruplarda beklediğimiz durumlar gözlenmektedir. Ancak 180 dakika reperfüzyon yapılan grupta Tenascin C değeri kontrol grubu ile eş seviyelere geldiğini gözlemledik. Ama aynı grupta histopatolojik değerlendirme de tamamen normale dönmüş durumda gözükmemektedir. Yani 180 dakika reperfüze edilen karaciğer dokusunda tamamen iyileşme görülmüş olup, rejenerasyon ile eski haline gelmiş. Tenascin C değerlerinin de kontrol grubu ile 180 dakika reperfüzyon sonrası tamamen iyileşmiş karaciğer dokularında benzer seviyelerde olması olası beklediğimiz bir sonuç. İstatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilememiş olmasına rağmen, patolojik veriler, biyokimyasal değerler ve daha önce yapılmış olan benzer çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda Tenascin C'nin iskemi reperfüzyon hasarında etkili olduğu yorumu yapılabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda pringle manevrasıyla ratlarda oluşturduğumuz karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında, Tenascin C seviyelerinde artış izlenmiştir. Tenascin C'nin inflamasyonun ilk anından itibaren artışı izlenmiş olup, reperfüzyona bağlı doku rejenerasyonu ile zamanla normale döndüğü gözlemlenmiştir. Bu da bize karaciğer hasarında proinflamatuvar etkisi ile sitokinleri aktive edip inflamatuvar mediatör olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Karaciğerin iskemi reperfüzyon hasarında Tenascin C etkisini değerlendirebilmek, mediatör olarak kullanılabilmesini önermek için; daha fazla denekle, iskemi ve reperfüzyon sürelerindeki değişikliklerle farklı çalışmalar yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Lu TF, Yang TH, Zhong CP, Shen C, Lin WW, Gu GX, Xia Q, Xu N. Dual Effect of Hepatic Macrophages on Liver Ischemia and Reperfusion Injury during Liver Transplantation. *Immune Netw.* 2018 Jun 28;18(3):e24. doi: 10.4110/in.2018.18.e24. PMID: 29984042; PMCID: PMC6026692.
2. Daban Ugras, u.m., et al., Protective effects of escin on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Acta Medica*, 2016. 32: p. 973.
3. Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Büchler M, Schemmer P, Müller M. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology. *HPB Surg.* 2012;2012:176723. doi: 10.1155/2012/176723. Epub 2012 May 30. PMID: 22693364; PMCID: PMC3369424.
4. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:906965. doi: 10.1155/2014/906965. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24799983; PMCID: PMC3995148.
5. Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando).* 2012 Apr;26(2):103-14. doi: 10.1016/j.trre.2011.10.006. PMID: 22459037; PMCID: PMC3575198.
6. Siriussawakul A, Zaky A, Lang JD. Role of nitric oxide in hepatic ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 28;16(48):6079-86. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6079. PMID: 21182222; PMCID: PMC3012576.
7. Golledge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2011 Oct 1;92(1):19-28. doi: 10.1093/cvr/cvr183. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21712412
8. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, et al. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg.* 1989 Feb;209(2):211-8. doi: 10.1097/00000658-198902000-00012. PMID: 2916865; PMCID: PMC1493903.
9. Couinaud, C., *The Liver. Anatomical and surgical investigations.* 1957, Paris: Masson
10. Abbasoğlu, O. (2019). *Karaciğer, Safra Yolları ve Pankreas Cerrahisi.* Ankara: Dünya Tıp Kitabevi. s:(3-13)
11. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*, 11th edition: McGraw-Hill Education; 2019.
12. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg.* 1908 Oct;48(4):541-9. doi: 10.1097/00000658-190810000-00005. PMID: 17862242; PMCID: PMC1406963.

13. van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch OR, Gouma DJ. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg*. 2007;24(4):274-81. doi: 10.1159/000103658. Epub 2007 Jul 27. PMID: 17657152
14. John E. Hall, A.C.G., The Liver as an Organ, in Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, A.C.G. John E. Hall, Editor. 2011, saunders elseviers: University of Mississippi Medical Center Jackson, Mississippi. p. 837-843.
15. Mescher, A.L., J. Basic Histology Text& Atlas, in Junqueira's Basic Histology, M.G. Hill, Editor. 2013. p. 329-339
16. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int*. 2006 Dec;26(10):1175-86. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x. PMID: 17105582.
17. Ross M.H. PW. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas (6 bs.): Palme Yayınevi
18. Mitra, V. and J. Metcalf, Metabolic functions of the liver. *Anaesthesia & intensive care medicine*, 2009. 10(7): p. 334-335.
19. Harvey, R.A. and D.R. Ferrier, *Biochemistry*. 2009, Lippincott Williams & Wilkins. p. 78- 127
20. Grant DM. Detoxification pathways in the liver. *J Inher Metab Dis*. 1991;14(4):421-30. doi: 10.1007/BF01797915. PMID: 1749210
21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.
22. Hardy KJ, Tancheroen S, Shulkes A. Comparison of continuous versus intermittent ischaemia-reperfusion during liver resection in an experimental model. *Br J Surg*. 1995 Jun;82(6):833-6. doi: 10.1002/bjs.1800820636. PMID: 7627525.
23. Lee SH, Culbertson C, Korneszcuk K, Clemens MG. Differential mechanisms of hepatic vascular dysregulation with mild vs. moderate ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 May;294(5):G1219-26. doi: 10.1152/ajpgi.00527.2007. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18325981.
24. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;10(2):79-89. doi: 10.1038/nrgastro.2012.225. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23229329; PMCID: PMC3577927.
25. Kuboki S, Shin T, Huber N, Eismann T, Galloway E, Schuster R, Blanchard J, Edwards MJ, Lentsch AB. Hepatocyte signaling through CXC chemokine receptor-2 is detrimental to liver recovery after ischemia/reperfusion in mice. *Hepatology*. 2008 Oct;48(4):1213-23. doi: 10.1002/hep.22471. PMID: 18688883; PMCID: PMC2695827.

26. Toledo-Pereyra LH. Organ Preservation for Transplantation. 3rd ed. Austin, TX: Landes Bioscience; 2010
27. Gujral JS, Bucci TJ, Farhood A, Jaeschke H. Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats: apoptosis or necrosis? *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):397-405. doi: 10.1053/jhep.2001.22002. PMID: 11172341.
28. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*. 2004 Oct 19;70:71-86. doi: 10.1093/bmb/ldh025. Erratum in: *Br Med Bull*. 2005;73-74:139. PMID: 15494470.
29. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(4):333-41. doi: 10.2133/dmpk.24.333. PMID: 19745560.30. Chatterjea M, Shinde R. Textbook of Medical Biochemistry: Eighth Edition: Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited; 2011.
31. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Feb;49(2):177-84. doi: 10.1515/CCLM.2011.037. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21083441.
32. Yin M, Liu X, Chen X, Li C, Qin W, Han H, Guo H, Yang H, Cao D, Du Z, Wu D, Wang H. Ischemia-modified albumin is a predictor of short-term mortality in patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2017 Feb;37:7-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.005. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27610585.
33. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Third ed. Oxford: Oxford Science Publications, 2000, p: 617-24.
34. Gürdöl F. Biyokimya. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2012, s: 548-50.
35. Young IS, Woodside JV. Antioxidant in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001; 54(5): 356-61.
36. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004 Apr;37(4):277-85. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015. PMID: 15003729.
37. Sirmatel O, Sert C, Sirmatel F, Selek S, Yokus B. Total antioxidant capacity, total oxidant status and oxidative stress index in the men exposed to 1.5 T static magnetic field. *Gen Physiol Biophys*. 2007 Jun;26(2):86-90. PMID: 17660581.
38. Kasprzycka M, Hammarström C, Haraldsen G. Tenascins in fibrotic disorders -from bench to bedside. *Cell Adh Migr*. 2015;9(1-2):83-9. doi: 10.4161/19336918.2014.994901. PMID: 25793575; PMCID: PMC4594616.
39. Pawitan JA. Weighting the potential of using tenascin C in diagnosis and therapy of atherosclerosis. *Acta Med Indones*. 2010 Apr;42(2):104-7. PMID: 20513936.

40. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: Form versus function. *Cell Adh Migr*. 2015;9(1-2):48-82. doi: 10.4161/19336918.2014.987587. PMID: 25482829; PMCID: PMC4422809.
41. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol*. 2004 Apr;19(2):517-25. doi: 10.14670/HH-19.517. PMID: 15024713.
42. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta*. 2009 May;1793(5):888-92. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.12.012. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19162090.
43. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, Inglis J, Trebault A, Chan E, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med*. 2009 Jul;15(7):774-80. doi: 10.1038/nm.1987. Epub 2009 Jun 28. PMID: 19561617.
44. Wallner K, Li C, Shah PK, Wu KJ, Schwartz SM, Sharifi BG. EGF-Like domain of tenascin-C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Aug;24(8):1416-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000134299.89599.53. Epub 2004 Jun 3. PMID: 15178565.
45. Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, Orend G. Tenascin-C at a glance. *J Cell Sci*. 2016 Dec 1;129(23):4321-4327. doi: 10.1242/jcs.190546. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27875272.
46. De Laporte L, Rice JJ, Tortelli F, Hubbell JA. Tenascin C promiscuously binds growth factors via its fifth fibronectin type III-like domain. *PLoS One*. 2013 Apr 18;8(4):e62076. doi: 10.1371/journal.pone.0062076. PMID: 23637968; PMCID: PMC3630135.
47. Piccinini AM, Zuliani-Alvarez L, Lim JM, Midwood KS. Distinct microenvironmental cues stimulate divergent TLR4-mediated signaling pathways in macrophages. *Sci Signal*. 2016 Aug 30;9(443):ra86. doi: 10.1126/scisignal.aaf3596. PMID: 27577261; PMCID: PMC5338747.
48. Chiovaro F, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Transcriptional regulation of tenascin genes. *Cell Adh Migr*. 2015;9(1-2):34-47. doi: 10.1080/19336918.2015.1008333. PMID: 25793574; PMCID: PMC4422812.
49. Mettouchi A, Cabon F, Montreau N, Dejong V, Vernier P, et al. The c-Jun-induced transformation process involves complex regulation of tenascin-C expression. *Mol Cell Biol*. 1997 Jun;17(6):3202-9. doi: 10.1128/MCB.17.6.3202. PMID: 9154819; PMCID: PMC232173.
50. Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Trojanowska M, Tamaki K. Tenascin-C upregulation by transforming growth factor-beta in human dermal fibroblasts involves Smad3, Sp1, and Ets1. *Oncogene*. 2004 Mar 4;23(9):1656-67. doi: 10.1038/sj.onc.1207064. PMID: 15001984.
51. Tapuria N, Junnarkar S, Abu-Amara M, Fuller B, Seifalian AM, Davidson BR. Modulation of microcirculatory changes in the late phase of hepatic ischaemia-reperfusion injury by remote ischaemic

- preconditioning. HPB (Oxford). 2012 Feb;14(2):87-97. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00407.x. Epub 2011 Nov 27. PMID: 2221569; PMCID: PMC3277050.
52. Yin M, Liu X, Chen X, Li C, Qin W, Han H, Guo H, Yang H, Cao D, Du Z, Wu D, Wang H. Ischemia-modified albumin is a predictor of short-term mortality in patients with severe sepsis. J Crit Care. 2017 Feb;37:7-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.005. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27610585.
53. Kumar PA, Subramanian K. The Role of Ischemia Modified Albumin as a Biomarker in Patients with Chronic Liver Disease. J Clin Diagn Res. 2016 Mar;10(3):BC09-12. doi: 10.7860/JCDR/2016/17168.7399. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27134856; PMCID: PMC4843242.
54. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB, Erduran E. Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease. Gut Liver. 2012 Jan;6(1):92-7. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.92. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22375177; PMCID: PMC3286745.
55. Dunder ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Girgin S. Serum ischemia-modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. Acad Emerg Med. 2010 Nov;17(11):1233-8. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00916.x. PMID: 21175522.
56. Canbolat MF, Savas HB, Gultekin F. Improved catalytic activity by catalase immobilization using γ -cyclodextrin and electrospun PCL nanofibers. 2017. J. Appl. Polym. Sci. 2017, DOI: 10.1002/app.44404
57. Savaş HB, Yüksel Ö, Şanlıdere Aloglu H, Öner Z, Demir Özer E, Gultekin F. Effects of food based yeast supplementation on oxidative stress in rats fed by high cholesterol diet. Cell Membranes and Free Radical Research. 5:3 2013; 252-255.
58. Turkkan A, Savas HB, Yavuz B, Yigit A, Uz E, Bayram NA, Kale B. The prophylactic effect of *Viscum album* in streptozotocin-induced diabetic rats. North Clin Istanbul. 2016 Nov 22;3(2):83-89. doi: 10.14744/nci.2016.22932. PMID: 28058393; PMCID: PMC5206470.
59. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. Anal Biochem. 1966 Aug;16(2):359-64. doi: 10.1016/0003-2697(66)90167-9. PMID: 6007581.
60. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal Biochem. 1968 Oct 24;25(1):192-205. doi: 10.1016/0003-2697(68)90092-4. PMID: 4973948.
61. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. Biochem Biophys Res Commun. 1976 Aug 23;71(4):952-8. doi: 10.1016/0006-291x(76)90747-6. PMID: 971321.
62. Uguz AC, Cig B, Espino J, Bejarano I, Naziroglu M, Rodríguez AB, Pariente JA. Melatonin potentiates chemotherapy-induced cytotoxicity and apoptosis in rat pancreatic tumor cells. J Pineal Res. 2012 Aug;53(1):91-8. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00974.x. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22288984.

63. Ghazizadeh V, Nazroğlu M. Electromagnetic radiation (Wi-Fi) and epilepsy induce calcium entry and apoptosis through activation of TRPV1 channel in hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis.* 2014 Sep;29(3):787-99. doi: 10.1007/s11011-014-9549-9. Epub 2014 May 3. PMID: 24792079.
64. Gültekin F, Nazroğlu M, Savaş HB, Çiğ B. Calorie restriction protects against apoptosis, mitochondrial oxidative stress and increased calcium signaling through inhibition of TRPV1 channel in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis.* 2018 Oct;33(5):1761-1774. doi: 10.1007/s11011-018-0289-0. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30014177.
65. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: Form versus function. *Cell Adh Migr.* 2015;9(1-2):48-82. doi: 10.4161/19336918.2014.987587. PMID: 25482829; PMCID: PMC4422809.
66. Vyavahare N, Jones PL, Tallapragada S, Levy RJ. Inhibition of matrix metalloproteinase activity attenuates tenascin-C production and calcification of implanted purified elastin in rats. *Am J Pathol.* 2000 Sep;157(3):885-93. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64602-0. PMID: 10980128; PMCID: PMC1885691.
67. Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, Orend G. Tenascin-C at a glance. *J Cell Sci.* 2016 Dec 1;129(23):4321-4327. doi: 10.1242/jcs.190546. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27875272.
68. De Laporte L, Rice JJ, Tortelli F, Hubbell JA. Tenascin C promiscuously binds growth factors via its fifth fibronectin type III-like domain. *PLoS One.* 2013 Apr 18;8(4):e62076. doi: 10.1371/journal.pone.0062076. PMID: 23637968; PMCID: PMC3630135.
69. Chiquet-Ehrismann R, Matsuoka Y, Hofer U, Spring J, Bernasconi C, Chiquet M. Tenascin variants: differential binding to fibronectin and distinct distribution in cell cultures and tissues. *Cell Regul.* 1991 Nov;2(11):927-38. doi: 10.1091/mbc.2.11.927. PMID: 1725601; PMCID: PMC361891.
70. Chiovaro F, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Transcriptional regulation of tenascin genes. *Cell Adh Migr.* 2015;9(1-2):34-47. doi: 10.1080/19336918.2015.1008333. PMID: 25793574; PMCID: PMC4422812.
71. Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Role of tenascin-C in articular cartilage. *Mod Rheumatol.* 2018 Mar;28(2):215-220. doi: 10.1080/14397595.2017.1349560. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28722504.
72. Matsumoto KI, Aoki H. The Roles of Tenascins in Cardiovascular, Inflammatory, and Heritable Connective Tissue Diseases. *Front Immunol.* 2020 Dec 1;11:609752. doi: 10.3389/fimmu.2020.609752. PMID: 33335533; PMCID: PMC7736112.
73. Gremlich S, Cremona TP, Yao E, Chabenet F, Fytianos K, Roth-Kleiner M, Schittny JC. Tenascin-C: Friend or Foe in Lung Aging? *Front Physiol.* 2021 Oct 27;12:749776. doi: 10.3389/fphys.2021.749776. PMID: 34777012; PMCID: PMC8578707.

74. Chiquet M. Tenascin-C: From Discovery to Structure-Function Relationships. *Front Immunol.* 2020 Nov 26;11:611789. doi: 10.3389/fimmu.2020.611789. PMID: 33324426; PMCID: PMC7725900.
75. Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Tenascins and the importance of adhesion modulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 May 1;3(5):a004960. doi: 10.1101/cshperspect.a004960. PMID: 21441591; PMCID: PMC3101840.
76. Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Tenascin-C in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2020 Sep 30;11:577015. doi: 10.3389/fimmu.2020.577015. PMID: 33101302; PMCID: PMC7554343.
77. Bubová K, Prajzlerová K, Hulejová H, Gregová M, Mintálová K, Hušáková M, Forejtová Š, Filková M, Tomčík M, Vencovský J, Pavelka K, Šenolt L. Elevated Tenascin-C Serum Levels in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Physiol Res.* 2020 Aug 31;69(4):653-660. doi: 10.33549/physiolres.934414. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32584134; PMCID: PMC8549897.
78. Gupta L, Bhattacharya S, Aggarwal A. Tenascin-C, a biomarker of disease activity in early ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2018 May;37(5):1401-1405. doi: 10.1007/s10067-017-3938-5. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29313272.
79. Chevalier X, Groult N, Larget-Piet B, Zardi L, Hornebeck W. Tenascin distribution in articular cartilage from normal subjects and from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Jul;37(7):1013-22. doi: 10.1002/art.1780370706. PMID: 7517675.
80. Chevalier X, Claudepierre P, Groult N, Godeau GJ. Influence of interleukin 1 beta on tenascin distribution in human normal and osteoarthritic cartilage: a quantitative immunohistochemical study. *Ann Rheum Dis.* 1996 Oct;55(10):772-5. doi: 10.1136/ard.55.10.772. PMID: 8984945; PMCID: PMC1010298.
81. Cutolo M, Soldano S, Paolino S. Potential roles for tenascin in (very) early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr;79(4):e42. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215063. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30709814.
82. Závada J, Uher M, Svobodová R, Olejárová M, Hušáková M, Ciferská H, Hulejová H, Tomčík M, Šenolt L, Vencovský J. Serum tenascin-C discriminates patients with active SLE from inactive patients and healthy controls and predicts the need to escalate immunosuppressive therapy: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 25;17:341. doi: 10.1186/s13075-015-0862-4. PMID: 26608564; PMCID: PMC4660660.
83. El-Karef A, Yoshida T, Gabazza EC, Nishioka T, Inada H, Sakakura T, Imanaka-Yoshida K. Deficiency of tenascin-C attenuates liver fibrosis in immune-mediated chronic hepatitis in mice. *J Pathol.* 2007 Jan;211(1):86-94. doi: 10.1002/path.2099. PMID: 17121418.

84. Ma JC, Huang X, Shen YW, Zheng C, Su QH, Xu JK, Zhao J. Tenascin-C promotes migration of hepatic stellate cells and production of type I collagen. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016 Aug;80(8):1470-7. doi: 10.1080/09168451.2016.1165600. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27031437.
85. Kuriyama N, Duarte S, Hamada T, Busuttil RW, Coito AJ. Tenascin-C: a novel mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):2125-36. doi: 10.1002/hep.24639. PMID: 21898491; PMCID: PMC3230719.
86. Gremlich S, Roth-Kleiner M, Equey L, Fytianos K, Schittny JC, Cremona TP. Tenascin-C inactivation impacts lung structure and function beyond lung development. *Sci Rep*. 2020 Mar 20;10(1):5118. doi: 10.1038/s41598-020-61919-x. PMID: 32198404; PMCID: PMC7083919.
87. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, Ishiyama S, Shimojo T, Ohta Y, Sakakura T, Yoshida T. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest*. 2001 Jul;81(7):1015-24. doi: 10.1038/labinvest.3780313. PMID: 11454990.
88. Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, Sakakura T, Yoshida T. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *Am J Pathol*. 2005 Jul;167(1):71-80. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62954-9. PMID: 15972953; PMCID: PMC1603439.
89. Shimojo N, Hashizume R, Kanayama K, Hara M, Suzuki Y, Nishioka T, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C may accelerate cardiac fibrosis by activating macrophages via the integrin α V β 3/nuclear factor- κ B/interleukin-6 axis. *Hypertension*. 2015 Oct;66(4):757-66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06004. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26238448.
90. Brissett M, Veraldi KL, Pilewski JM, Medsger TA Jr, Feghali-Bostwick CA. Localized expression of tenascin in systemic sclerosis-associated pulmonary fibrosis and its regulation by insulin-like growth factor binding protein 3. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):272-80. doi: 10.1002/art.30647. PMID: 21898349; PMCID: PMC3241902.
91. Bhattacharyya S, Wang W, Morales-Nebreda L, Feng G, et al. Tenascin-C drives persistence of organ fibrosis. *Nat Commun*. 2016 Jun 3;7:11703. doi: 10.1038/ncomms11703. PMID: 27256716; PMCID: PMC4895803.