

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

CİSPLATİN İLE İNDÜKLENMİŞ KARACİĞER
HEPATOTOKSİSİTESİ ÜZERİNE MYRİCETİN'İN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Sümeyye AKSOY

Danışman
Prof. Dr. Birkan YAKAN

İkinci Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Nurhan KULOĞLU

Yüksek Lisans Tezi

TEMMUZ 2023
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

CİSPLATİN İLE İNDÜKLENMİŞ KARACİĞER
HEPATOTOKSİSİTESİ ÜZERİNE MYRİCETİN'İN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
SümeyyeAKSOY

Danışman
Prof. Dr. Birkan YAKAN
İkinci Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Nurhan KULOĞLU

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2021-11547 kodlu proje ile desteklenmiştir.

TEMMUZ 2023
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Sümeyye AKSOY

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Cisplatin ile İndüklenmiş Karaciğer Hepatotoksisitesi Üzerine Myricetin’in Etkisinin Araştırılması” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Sümeyye AKSOY

Danışman

Prof. Dr. Birkan YAKAN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Birkan YAKAN

Prof. Dr. Birkan YAKAN ve Dr. Öğr. Üyesi Nurhan KULOĞLU danışmanlığında **SümeYYe AKSOY** tarafından hazırlanan “**Cisplatin ile İndüklenmiş Karaciğer Hepatotoksisitesi Üzerine Myricetin’in Etkisinin Araştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

JÜRİ

Danışman : Prof. Dr. Birkan YAKAN.....

Üye : Doç. Dr. Derya KARABULUT.....

Üye : Doç. Dr. Züleyha DOĞANYİĞİT.....

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu destek ve yardımlarından ötürü tez danışmanım Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Birkan YAKAN'a Yüksek Lisans eğitimim boyunca tezimin planlanması ve gerçekleştirilmesinde, önerileri ve yardımlarının dışında beni her konuda destekleyen ve benim için bir hocadan daha fazlası olan Dr. Öğr. Üyesi Nurhan KULOĞLU'na ve çalışmalarım süresince birçok fedakârlıklar gösterip, yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için aileme en derin duygularla teşekkür ederim.

Sümeyye AKSOY

KAYSERİ, Temmuz 2023

CİSPLATİN İLE İNDÜKLENMİŞ KARACİĞER HEPATOTOKSİSİTESİ ÜZERİNE MYRİCETİN'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sümeyye AKSOY

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2023

Danışman: Prof. Dr. Birkan YAKAN

Dr. Öğr. Üyesi Nurhan KULOĞLU

ÖZET

Cisplatin, çeşitli kanser tedavilerinde kullanılmasına rağmen birçok organda hasara sebep olduğu gibi karaciğerde de hepatotoksisiteye yol açabilen bir etkiye sahiptir. Flavonoid grubunun bir üyesi olan Myricetin'in inflamasyon, mikrobiyal enfeksiyon, tromboz gibi çoğu hastalıkta etkin bir mekanizma göstermesinin dışında, birçok organda meydana gelen toksisiteyi önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Cisplatin'in oluşturduğu toksisite mekanizmasının belirlenmesi ve buna karşı koruyucu ve tedavi edici yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu sebeple çalışmada Myricetin'in, Cisplatin kaynaklı hepatotoksisiteye karşı etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 32 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar her grupta 8 sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n:8); deney sonuna kadar sadece su ve besin erişimi sağlandı, Myricetin grubu (n:8); 7 gün boyunca 10mg/kg i.p., Cisplatin grubu (n:8); 7. günün sonunda tek doz 7,5mg/kg i.p., Myr+Cis grubu (n:8); 7 gün boyunca 10mg/kg i.p. Myricetin uygulandı ve yedinci günün sonunda tek doz 7,5mg/kg Cisplatin i.p. olarak verildi. Karaciğer dokuları histolojik olarak Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Periodik Asit Schiff (PAS) ile boyandı, immünohistokimyasal olarak TNF- α , IL-17 ve IL-6 ekspresyonları ve biyokimyasal analizlerden serum AST ve ALT değerleri incelendi.

Karaciğer dokusunun histolojik değerlendirilmesinde Kontrol ve Myricetin gruplarına kıyasla Cisplatin grubu hücrelerinde H&E boyamalarında yoğun eozinofili, minimal vakuolizasyon ile konjesyon ve sinüzoidal genişlemeler ile birlikte PAS boyamasında ise pozitif reaksiyonda azalma gözlemlendi. Bu histolojik bulgularla uyumlu olarak Cisplatin grubunda TNF- α , IL-17 ve IL-6 ekspresyonlarında artış ve beraberinde AST ve ALT değerlerinde de yükselme izlendi. Myricetin ile koruyuculuk sağlanan grupta ise hem histolojik hem biyokimyasal tüm bu değerlerde önemli düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak, Cisplatin birçok organı etkilediği gibi karaciğer dokusunda da çok ciddi histopatolojik değişiklikler oluşturmaktadır. Myricetin hem histolojik hasar belirteçlerini hem de biyokimyasal aktiviteleri düzenleyerek Cisplatin kaynaklı hasarın ortadan kaldırılmasında önemli bir ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Myricetin; Cisplatin, Hepatotoksisite, Sıçan.

INVESTIGATION OF MYRICETIN'S EFFECT ON CISPLATIN INDUCED LIVER HEPATOTOXICITY

Sümeyye AKSOY

**Erciyes University, Graduate School of Healthy Sciences Department of Histology
and Embriyology**

M.S.c. Thesis, July 2023

Supervisor: Prof. Dr. Birkan YAKAN

Asst. Prof. Nurhan KULOĞLU

ABSTRACT

Although cisplatin is used in various cancer treatments, it has an effect that can cause hepatotoxicity in the liver as well as causing damage to many organs. Myricetin, a member of the flavonoid group, is known to significantly reduce toxicity in many organs, apart from showing an effective mechanism in many diseases such as inflammation, microbial infection, and thrombosis. It is necessary to determine cisplatin's toxicity mechanism and develop preventive and therapeutic methods against it. For this reason, it was aimed to investigate the effect of Myricetin against cisplatin-induced hepatotoxicity in this study. 32 Wistar Albino male rats were used in the study. The animals were divided into 4 groups with 8 rats in each group. Control group (n:8); only water and food access was provided until the end of the experiment, the Myricetin group (n:8); 10mg/kg i.p. for 7 days, Cisplatin group (n:8); At the end of the 7th day, a single dose of 7.5mg/kg i.p., Myr+Cis group (n:8); 10mg/kg i.p. for 7 days. Myricetin was administered and at the end of the seventh day a single dose of 7.5mg/kg Cisplatin i.p. given as. Liver tissues were histologically stained with Hematoxylin-Eosin (H&E) and Periodic Acid Schiff (PAS), immunohistochemically TNF- α , IL-17 and IL-6 expressions and biochemically serum AST and ALT values were examined. In the histological evaluation of liver tissue, intense eosinophilia in H&E staining, congestion and sinusoidal enlargements with minimal vacuolization, and a decrease in the positive reaction in PAS staining were observed in the Cisplatin group cells compared to the Control and Myricetin. Consistent with these histological findings, an increase in TNF- α , IL-17, and IL-6 expressions was observed in the Cisplatin group, along with an increase in AST and ALT values. Significant improvement was observed in all these histological and biochemical values in the group that was protected with myricetin. As a result, cisplatin affects many organs as well as causes serious histopathological changes in liver tissue. Myricetin regulates both histological damage markers and biochemical activities, revealing that it may be an important agent in the elimination of cisplatin-induced damage.

Key words: Antioxidant, Myricetin; Cisplatin, Hepatotoxicity, Rat.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xix
TABLOLAR LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Karaciğer	3
2.1.1. Karaciğer Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Karaciğer Anatomisi.....	5
2.1.3. Karaciğer Fizyolojisi	6
2.1.4. Karaciğer Histolojisi.....	8
2.1.5. Karaciğer hücreleri ve fonksiyonları.....	14
2.1.5.1.Hepatositler	14
2.1.5.2. Kupffer Hücreleri.....	16
2.1.5.3. Stellat Hücreleri.....	16
2.1.5.4. Endotel Hücreleri.....	17
2.1.6. Karaciğer Lenfatik Sistemi.....	17
2.1.7. Karaciğer Sinir Sistemi.....	17
2.1.8. Safra Üretimi	18
2.1.9. İlaç Toksisitesine Bağlı Karaciğer Hasarı	19
2.2. Cisplatin	19
2.2.1. Cisplatin'in Hücresel Mekanizması	21

2.2.2. Cis'in Yan Etkileri.....	22
2.3. Antioksidanlar	23
2.4. Myricetin	24
2.5. TNF- α	25
2.6. IL-6.....	25
2.7. IL-17.....	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	28
3.1. Deney Grupları	28
3.2. İmmunohistokimyasal Uygulama	31
3.3. Biyokimyasal Analizler	34
3.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Işık Mikroskopik Bulgular	35
4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	37
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	43
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR.....	49
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

AGER	: Agranüler Endoplazmik Retikulum
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
CİS	: Cisplatin
CRP	: C-Reaktif protein
FASL	: Fas Ligandı
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
GGT	: Gama-Glutamiltranspeptitaz
MPT	: Mitokondrial Geçirgenlik Geçışı
mtDNA	: mitokondriyal DNA
MYR	: Mricetin
IL-6	: İnterlokın 6
IL-17	: İnterlokın 17
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAA	: Serum Amiloid A
TNF	: Tömür Nekroz Faktör

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1.	Doku Hazırlama Metodu	30
Tablo 3.2.	Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniğı.....	31
Tablo 3.3.	Periyodik Asit Shiff (PAS) Tekniğı.....	31
Tablo 3.4.	İmmünohistokimya Boyama Tekniğı	33
Tablo 4.1.	Deney Gruplarına Ait Karaciğer Dokusu TNF- α , IL-17 ve IL-6 İmmünoreaktivite Ölçüm Sonuçları.....	38
Tablo 4.2.	Serum AST ve ALT Sonuçları.....	44



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Hepatik divertikülden, karaciğer, safra sistemi ve ventral pankreas oluşumu	4
Şekil 2.2. Karaciğerin komşu organlarla anatomik ilişkisi.....	5
Şekil 2.3. Karaciğerin anatomik ön ve arka yüzeyleri.....	6
Şekil 2.4. Karaciğerin histolojik yapısı	9
Şekil 2.5. Karaciğer lobül yapılarının şematik görüntüsü	10
Şekil 2.6. Klasik karaciğer lobülü	12
Şekil 2.7. Karaciğer asinüsü	12
Şekil 2.8. Karaciğerin santral bölgesinin mikroskopik görüntüsü.....	13
Şekil 2.9. Karaciğer portal alanın mikroskopik görüntüsü.....	13
Şekil 2.10. Cisplatin'in kimyasal yapısı.	20
Şekil 2.11. Oksidatif stres ve inflamasyon: antioksidanların ve serbest radikallerin dengesizliği.....	23
Şekil 2.12. Myricetin'in kimyasal yapısı	24
Şekil 4.1. Deney gruplarına ait karaciğer dokusu H-E boyaması.	36
Şekil 4.2. Deney gruplarına ait karaciğer dokusu PAS reaksiyonu.	37
Şekil 4.3. TNF- α immünohistokimya boyama görüntüsü	38
Şekil 4.4. TNF- α immunoreaktivite yoğunluğu.	39
Şekil 4.5. IL-17 immünohistokimya boyama görüntüsü	40
Şekil 4.6. IL-17 immunoreaktivite yoğunluğu.....	41
Şekil 4.7. IL-6 immünohistokimya boyama görüntüsü	40
Şekil 4.8 IL-6 immunoreaktivite yoğunluğu.....	43
Şekil 4.9. Serum AST ve ALT değerleri	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Cisplatin (Cis) bileşiği 1845'te Peynore tarafından bulunmuş olmasına rağmen hücre inhibinasyonu özelliği Barnett Rosenberg tarafından bulunmuştur (Rosenberg ve ark., 1965). Cis, Diamindikloroplatin olarak da adlandırılan suda az çözünen sarı-turuncu kristalin yapıda, normal sıcaklıkta stabil ancak yavaş yavaş trans-izomere dönüşebilen bir bileşiktir (Dasari ve Tchounwou, 2014). 1960'larda sitotoksik özelliklere sahip olduğu bulunan Cis, 1978'de kanser için yaygın olarak kullanılan birçok kemoterapi ilaçları arasında FDA onaylı ilk platindir (Kelland, 2007). Cis'in farklı kanser türlerinin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanıldığı klinik olarak kanıtlanmıştır (Desoize ve Madoulet, 2002). Cis'in bir ilaç haline gelmesine rağmen dokularda ciddi toksik yan etkiler oluşturması sebebiyle klinik kullanımları sınırlıdır (Rosenberg ve ark., 1965; Wang ve Lippard, 2005). Teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkili bir ajan olan Cis; ovaryum, serviks, baş ve boyun kanseri gibi çeşitli kanser tedavilerinde kullanılmaktadır. Ancak birçok organda istenmeyen yan etkiler yapmaktadır (Karadeniz ve ark., 2011). Karaciğerde de hepatotoksite gibi birkaç toksik etkiye sahiptir (Al-Majed, 2006). Birçok çalışmada, Cis toksisitesinin mitokondrilerde artan reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimi sebebiyle meydana geldiği ve hepatotoksite mekanizmasının membran sertleşmesi içerdiği ve bununla birlikte Cis'in apoptoz ile hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (Santos ve ark., 2007). Cis'in hepatotoksite üzerindeki etkinliğinin ROS ile ilgili olduğu öne sürülmektedir. Epitel hücrelerinde indüklenmiş ROS üretimi çeşitli sitokinlerde bir artışa neden olur. Sonunda apoptoza ve karaciğer hücre hasarına yol açar (Shahid ve ark., 2017). Cis'in neden olduğu hepatotoksitoyi ortadan kaldırmak için çeşitli antioksidanlar araştırılmaktadır (Treskes ve ark., 1992). Myricetin (Myr). Flavonol adı verilen flavonoid grubunun bir üyesidir. Çeşitli meyve, sebze, çay, çilek ve benzeri bitkilerden elde edilir. Myr birçok kanı

türünde anti proliferatif, anti angiogenik ve anti invaziv etkileri olduğu bulunmuştur (Mo ve ark., 2007). Myr'in antioksidan aktivitesi deneysel olarak kanıtlanmıştır (Limassetve ark., 1993; Takahama, 1985). Myr'in farklı tipteki tümörler, inflamatuvar hastalıklar, ateroskleroz, tromboz, serebral iskemi, diyabet, Alzheimer hastalığı ve patolojik mikrobiyal enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok hastalıkta etkili olduğu bildirilmektedir (Xu ve ark., 2016). Myr'in Cis tarafından indüklenen Nükleer faktör eritroit-2 (Nrf-2), İnterloklin-6 (IL-6) ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin geri kazandırılmasıyla inflamasyonu azalttığı ileri sürülmüştür (Rehman ve Rather, 2020). Myr ile yapılan çalışmalarda kimyasal maddelerle indüklenen karaciğer DNA hasarını azalttığını ve artan Aspartat Transaminaz (AST), Alanin Transaminaz (ALT), Alkalın Fosfataz (ALP) ve toplam bilirubin serum seviyelerini azalttığı ileri sürülmektedir (Matic ve ark., 2013). Yaygın olarak kullanılan Myr, anti-inflamatuvar ve anti-toksik olarak kullanılacak kadar güvenlidir (Agrawal, 2011). Bu çalışmalar temel alındığında Cis'in karaciğer dokusu üzerindeki olası yan etkilerini azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak için bir antioksidan olan Myr'in deneysel olarak uygulanması amaçlanmıştır.

Projenin amacı Cis'in sıçan karaciğer dokusunda muhtemel doku hasarına karşı Myr'in koruyucu etkilerini ışık mikroskopik düzeyde incelemektir. Böylece literatüre kaynak sağlanması amaçlanmaktadır. Cis kliniklerde birçok kanser tedavisinde kullanılan güçlü bir kemoterapötik olmasına rağmen birçok organda yan etkiler oluşturmaktadır. Bunlardan birisi de hepatotoksisitedir. Bu durum, klinikte tedavi dozlarının azaltılması ve bazen tedaviyi sonlandırabilecek düzeyde olabilir. Buna karşın bir flavonoid olan Myr karaciğer hasarında birçok çalışmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca tromboz, serabral iskemi, enfeksiyonlar, diyabet gibi birçok hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır. Bundan dolayı Cis'in oluşturduğu karaciğer hasarına karşı Myr'in koruyucu etkisi üzerine araştırma yapmayı amaçlandı. Bu iki kimyasal maddenin karaciğer dokusu üzerindeki karşılıklı deneysel etkisinin araştırılmasına benzer çok sayıda kaynak mevcuttur. Bu sebeple araştırma sonuçlandığında hem literatüre hem de kliniğe katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

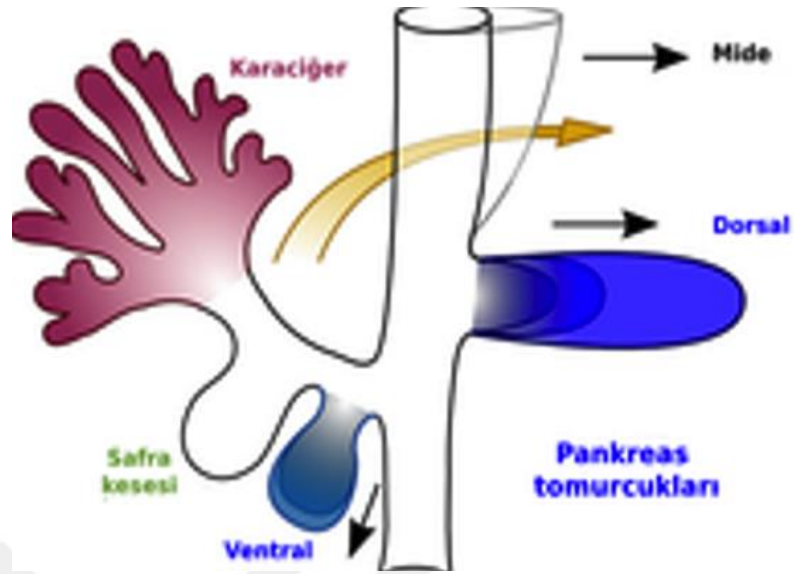
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Karaciğer embriyolojisi

Karaciğer, akciğer, pankreas, tiroid ve gastrointestinal sistem gastrulasyon sırasında ortaya çıkan üç germ tabakasından biri olan anterior-ventral kesin endodermden türetilir. Başlangıçta endoderm, embriyonun ventral yüzeyini çizen bir epitel tabakasıdır. Embriyonun ön ve arka kısımlarında tabakanın katlanması ön ve arka bağırsakları oluşturur. Bu morfogenetik hareketler embriyonun ortasına ulaştığında bağırsak tüpü kapanır. Bağırsak tüpü oluşumu sırasında, embriyonun ön-arka ve dorsal-ventral eksenleri boyunca farklı dokular belirir ve karaciğer, ön bağırsağın prospektif ventral endoderm alanından doğar (Fukuda-Taira, 1981; Le Douarin, 1975).

Hepatik endodermden karaciğer tomurcuğuna ilerleme, üç morfogenetik aşamaya bölünmüştür (Bort, 2006). Evre I, kalınlaşmış, kolumnar hepatik epitel oluşumu; evre II, yalancı çok katlı epitel oluşumu ve evre III, laminin parçalanması ve epitelden septum transversumun mezenkimine hepatik hücre göçü gerçekleşir. Hepatoblast göçüne, hepatik hücreleri çevreleyen hücre dışı matriksin majör yeniden şekillenmesi eşlik eder (Sosa-Pineda ve ark., 2000). Bu süre boyunca, tüm ventral ön bağırsak alanı, karaciğer bölgesini beraberinde getirerek orta bağırsağa doğru uzanır. Endodermal epitelden çıkan ve septum transversumda yoğunlaşan hücre kütesine karaciğer tomurcuğu, karaciğer tomurcuğu içindeki hücrelere de hepatoblastlar denir. Hepatoblastlar daha sonra hepatositlere ve kolanjiyositlere (safra hücreleri) farklılaşacaktır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hepatik divertikülden, karaciğer, safra sistemi ve ventral pankreas oluşumu (Suckale ve Salimena, 2008)

Karaciğer tomurcuğu oluşumuna aynı zamanda anjiyogenez ve vaskülojenezin bir kombinasyonu yoluyla oluşan hepatik vaskülatürün gelişimi eşlik eder (Couvelard ve ark., 1996; Matsumoto ve ark., 2001; Peres-pomares ve ark., 2004).

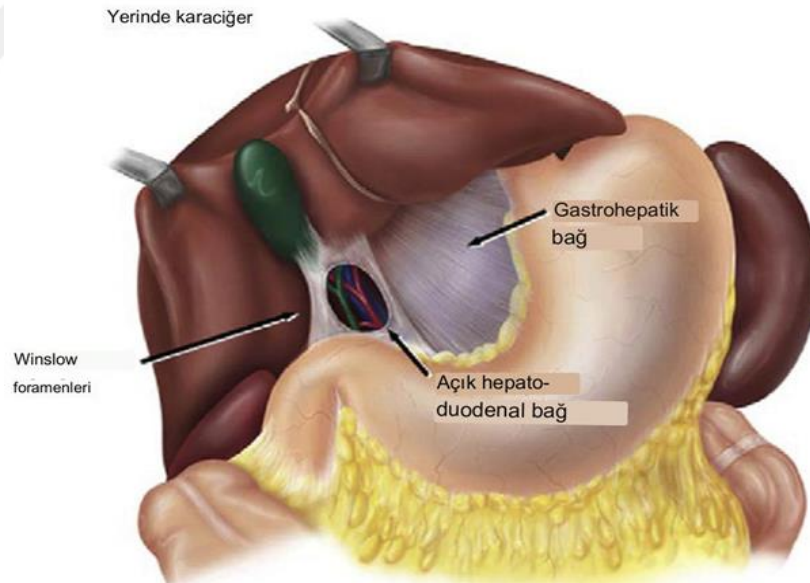
Birincil karaciğer tomurcuğu endodermden çıkar çıkmaz, anjiyoblastlar veya endotelial hücreler onu çevreler ve onu septum transversum mezenkiminden ayırır (Matsumoto ve ark., 2001; Shiojiri ve Sugiyama, 2004).

Erişkin memelilerde, karaciğerin afferent kan damarları hepatik arter ve portal venlerin dallarından oluşur ve efferent damarlar, sentrilobüler venlerden oluşur. Bu iki sistem sinüzoid adı verilen küçük kılcık damarlardan oluşan bir ağ ile birbirine bağlıdır. Hepatositlerin bazal yüzeyinden, aynı zamanda retinoid depolayan hepatik stellat hücreleri de içeren Disse boşluğu ile ayrılır. Sinüzoidal kılcık damarlar, dolaşımdaki kullanılmış hücre kalıntılarını temizleyen fagositik kupffer hücrelerinden ve hepatositler ile kan arasında seçici taşımayı kolaylaştırmak için oldukça özelleşmiş pencereci endotelial hücrelerden oluşur (Braet ve ark., 2001). Kupffer hücrelerinin erişkinlerde kemik iliği kaynaklı monositlerden geliştiği bilinmekle birlikte, fetal karaciğerdeki

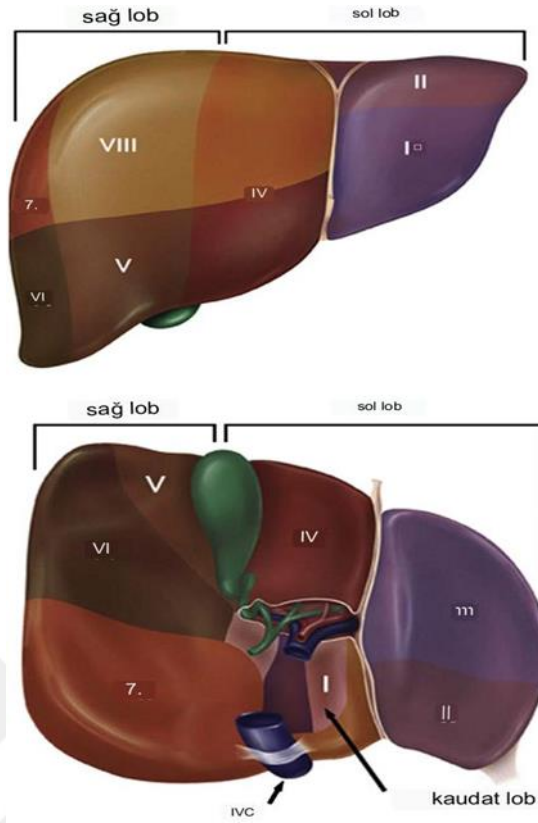
varlıkları kemik iliği gelişiminden önce gelir ve vitellus (yolk) kesesinden köken alabilirler (Enzan ve ark., 1983). Sinüzoidal kılcal damarlar ve portal damarlar, daha sonra oluşan sentrilobüler damarlar ve portal arterler ile ilk gelişen hepatik damarlar arasındadır (Gouysse ve ark., 2002).

2.1.2. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer insan vücudundaki en büyük iç organdır. Bir yetişkinde toplam vücut ağırlığının %3'ünü oluşturur. Vücudun sağ üst kadranda epigastrik bölgenin büyük bölümünde diyaframanın altında, midenin üstünde sağ böbrek ile komşu olacak şekilde göğüs kafesi tarafından korunur. Koyu kırmızı kahve renktedir. Erkeklerde yaklaşık 1400-1600 gr ve kadınlarda 1200-1400 gr ağırlığındadır. Anatomik olarak sol, sağ, kaudat ve kuadrat olarak 4 ayrı loba ayrılır. Sağ lob falciform bağ ile sol lobtan ayrılır. Kaudat lob, inferior vena cavanın etrafını sarıp sağ lobun arka tarafından uzanır. Kuadrat lob sağ lobun arka tarafından uzanıp safra kesesinin etrafını sarar (Abdel-Misih ve Bloomston, 2010; Grisham, 2009) (Şekil 2.2, Şekil 2.3.).



Şekil 2.2. Karaciğerin komşu organlarla anatomik ilişkisi (Brunicardi ve ark., 2010)



Şekil 2.3. Karaciğerin anatomik ön ve arka yüzeyleri (Brunicardi ve ark., 2010)

Karaciğer yapısal organizasyonu nedeniyle hem arteriyel ve hem de venöz kan ile desteklenir. Portal ven, toksik maddeler de dahil olmak üzere emilen, sindirilmiş bileşikler taşıyan gastrointestinal kanı taşır. Hepatik arter ise aortadan oksijenli kanı taşır. Bu kan damarları ayrıca küçük kılcal damarlara bölünür. Bir lobüle yol açan karaciğer sinüzoidleri olarak bilinir (Roberts ve ark., 2002).

Karaciğerin safra salgılanması, kolesterol dengesi, metabolizmanın düzenlenmesi ve ilaç detoksifikasyonu gibi işlevleri vardır. Bu çeşitli işlevler karaciğerin mide, ince bağırsak, kalın bağırsak, pankreas, dalak gibi büyük organların yakınında stratejik olarak konumlandırılmasındandır (Adams ve Eksteen, 2006).

2.1.3. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer karmaşık bir yapının, oldukça entegre bir şekilde birkaç fonksiyonel aktiviteyi desteklediği kompleks bir organdır. Karaciğer parankimi tüm vücut

organizasyonunda ve dolaşımında olduğu kadar safra ve bağırsak taşımalarını düzenlemede önemli bir yere sahiptir.

Karaciğer, birçok metabolik aktivite, moleküllerin kan dolaşımına salgılanması ve safranin kanaliküler eliminasyonunun yanında biyokimyasal dönüşüm (tüm enzime bağlı süreçler dahil), taşımalar (alım, salgılama ve atılım dahil) ve pasif intraluminal nakiller (kan temini ve biliyer drenaj dahil) olmak üzere birden çok görevleri vardır (Diguardi, 1989; Molino ve ark., 1990).

Karaciğerin diğer bir kritik işlevi, ksenobiyotiklerin metabolizması veya detoksifikasyonudur. Karaciğer bu maddelerin bazıları için lizozomları kullanır, ancak metabolizmanın ve detoksifikasyonun ana yolu biyotransformasyondur. Karaciğer, ksenobiyotikleri esas olarak iki reaksiyon yoluyla lipofilik bir formdan hidrofilik bir forma dönüştürerek dönüştürme işlevi görür. Bu reaksiyonlar esas olarak hepatositlerin agranüler endoplazmik retikulumunda gerçekleşir. Faz I reaksiyonları, öncelikle sitokrom P450 enzim ailesini kullanarak oksidasyon, indirgeme ve hidroliz yoluyla daha hidrofilik bir çözünene oluşturur. Faz II reaksiyonları, faz I'de oluşturulan metabolitleri kan veya safraya salgılanmak üzere daha hidrofilik hale getirmek için konjuge eder (Almazro ve ark., 2017).

Safra kanalikülleri yoluyla safraya salgılanan bilirubinin küçük miktarlarında kanda çözünür ve daha sonra böbrekler tarafından atılmak üzere filtrelendir. Çoğu konjuge bilirubin safraya girer ve bağırsak duvarı tarafından emilemediği için dışkıdan safra ile birlikte atılır. Bazı bilirubin, enterohepatik dolaşıma girmek üzere yeniden emilim için bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojene veya konjuge olmayan bilirubine dönüştürülür (O'Brien ve ark., 2015; Stec ve ark., 2016).

Karaciğer fonksiyon testleri, bir hastanın karaciğerini değerlendirmeye yardımcı olmak için klinisyenler arasında yaygın olarak istenen bir tetkiktir. Bileşenleri olan AST, ALT, bilirubin, ALP ve gama-glutamyltranspeptidaz (GGT) karaciğerde meydana gelenlerin bir portresini çizmeye yardımcı olurken, tetkik yalnızca eğer varsa hücre hasarının derecesini tanımlar. Bu enzimler, hepatosit hasarı üzerine dolaşıma salınan hepatosit bileşenleridir. ALT ve AST, glukoneogenezde önemli enzimlerdir ve AST çeşitli

dokularda bulunduğundan ALT karaciğer için daha spesifiktir. ALP biliyer ağacın yanı sıra kemikte de bulunabilir, bu nedenle o kadar spesifik değildir, ancak tetkikin geri kalanıyla kombinasyon halinde kullanıldığında hepatoselüler hasar kanıtı sağlar. Özellikle, yükselmiş ALP, safra yollarındaki hasara işaret eder (Hoekstra ve ark., 2013).

Karaciğerin işlevini değerlendirmek için gerçek bir test, protein sentezleme yeteneğidir. Albümin, karaciğerin ürettiği önemli bir protein olsa da, albümin seviyeleri sadece karaciğerin nasıl çalıştığı hakkında bir fikir vermez, aynı zamanda seviyeleri beslenme durumu ve nefrotik sendrom gibi diğer faktörlerden de etkilenir (Hoekstra ve ark., 2013).

2.1.4. Karaciğer Histolojisi

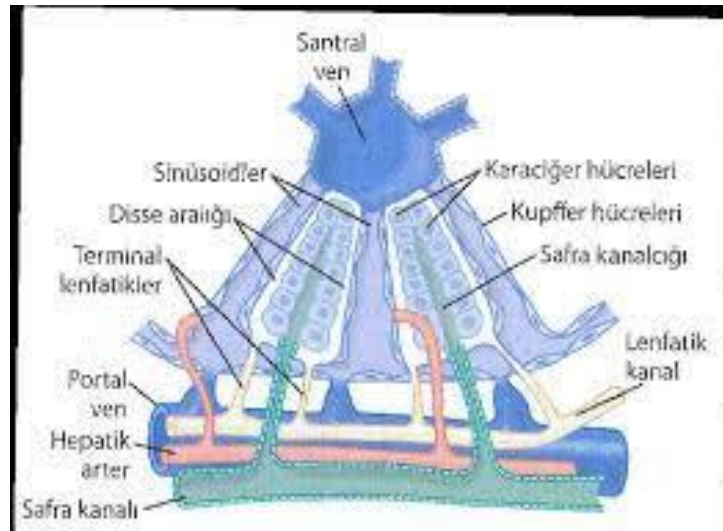
Karaciğer sindirim sistemi ve vücudun geri kalan kısmı arasında köprü görevi gören bir organdır. Bu konumundan dolayı vücudun hemostazisini düzenleme gibi temel işlevleri vardır (Kumar ve ark., 2005). Karaciğer Glisson adı verilen bir kapsülle sarılmıştır ve kapsülün hemen üzerinde seröz bir zar olan periton ile örtülüdür. Glisson kapsülü karaciğerin içine uzantılarını göndererek karaciğeri lob, segment ve lobüllere ayırır (Sancak B, 1999). Karaciğer lobülü, karaciğerin histolojik olarak iyi tanımlanmış yapısal birimdir. Bir lobül altıgen bir şekle, yaklaşık 1 mm çapa ve yaklaşık 2 mm kalınlığa sahiptir. Yetişkinlerde lobül, altıgenin ortasındaki merkezi bir damardan yayılan hepatosit plakalarından oluşur. Bitişik hepatositler sıkı bağlantılarla birleşir. Sıkı bağlantılar, yaklaşık 1 µm çapındaki safra kanaliküllerini sınırlar. Bir plakadaki hepatositler, her iki tarafta kılcal damarlara (sinüzoidler) maruz kalır (Jungermann ve Kietzmann, 1996; Kietzmann ve Jungermann, 1997).

Altıgenin her bir köşesinde safra kanalı, portal ven ve hepatik arter dallarından oluşan portal triadlarla çevrilidir. Hilustan itibaren, hepatik arter ve portal venin sürekli dallanması, sinüzoidler adı verilen, iç içe geçmiş karmaşık bir kılcal damar ağıyla sonuçlanır (Blouin ve Bolender, 1977). Endotel hücrelerinin bir derlemesi olan sinüzoidal hücreleri, Kupffer hücreleri (yerleşik karaciğer makrofajları), yağ depolayan

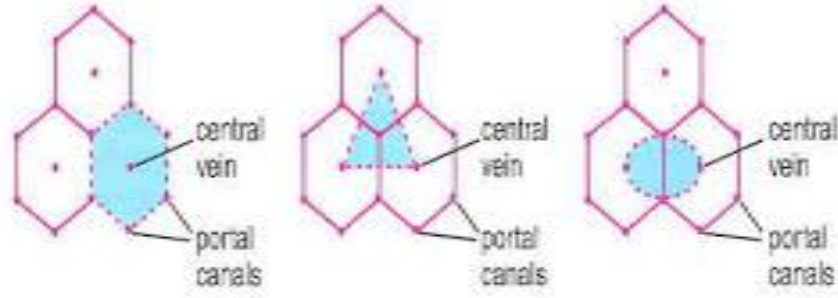
hücreler (yıldız hücreleri veya İto hücreleri olarak da adlandırılır) toplam hücre sayının yaklaşık %33'ünü oluşturur (Do ve ark., 1999) (Şekil 2.4).

Disse boşluğu sinüzoidal lümen ile hepatositleri çevreleyen bazolateral membran arasındaki boşluğa denir. Bu boşluk hepatositlerin bazolateral zarından uzanan ve kılcıl damarla iletişim kuran mikrovillus tarafından işgal edilir ve hepatositin kan kaynağına ulaşmasını sağlar. Disse alanı, hepatositler ve dolayısıyla bir bütün olarak lobül için yapı iskelesi sağlamaya yardımcı olan çeşitli kollajenler, proteoglikanlar ve diğer proteinlerden oluşan hücre dışı bir matriksi barındırır. Disse alanında yer alan yapı iskelesinin önemi, hepatositlerin gerçek bir bazal membran içermemesi gerçeğiyle daha da artar. Disse alanı ayrıca Kupffer hücreleri (makrofajlar) ve İto hücreleri (yıldız hücreleri) içerir. Kupffer hücreleri, dolaşımdaki gereksiz veya patolojik materyali filtrelemek için boşluğa oturur. İto hücreleri, A vitamini gibi yağ deposu görevi görür. Gerektiğinde miyofibroblastlar olarak da görev yapabilirler ve karaciğerin yenilenmesine yardımcı olabilirler (Si-Tayeb ve Lemaigre, 2010).

Sinüzoidlerin içindeki maddeler ilaçlar da dahil olmak üzere parankima hücrelerine geçer. Burada çeşitli biyokimyasal işlemlere maruz kalırlar. Daha sonra kana ya da safra kanalcıklarına atılırlar (Yıldırım, 1998).



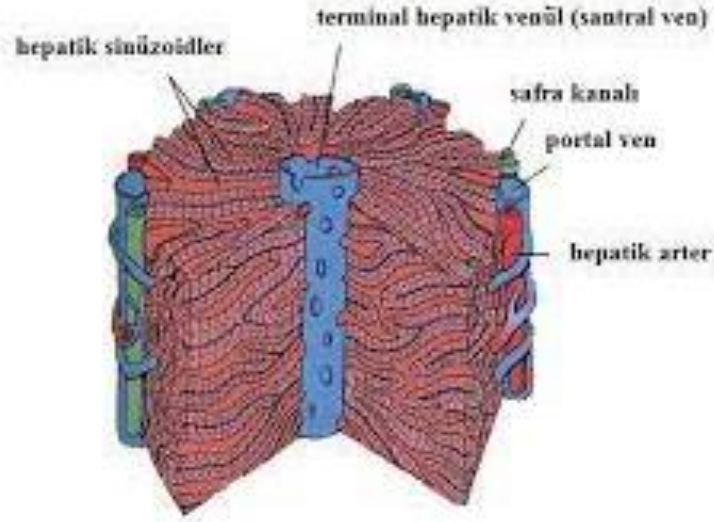
Şekil 2.4. Karaciğerin histolojik yapısı (Guyton ve Hall., 2013)



Şekil 2.5. Karaciğer lobül yapılarının şematik görüntüsü A: Klasik lobül, B: Portal lobül, C: Karaciğer Asinüsü (Rosse ve ark., 1995).

A. Klasik karaciğer lobülü

Karaciğer, diyaframa ve arka yüzünde abdomen duvarına temas eden kısımları dışında peritonla örtülüdür. Periton altında ise, hilumda kalınlaşma gösteren ve organı dıştan kuşatan elastik fibrillerden zengin Glisson kapsülü denen ince bir bağ dokusu kapsülle örtülüdür. Kapsül organa uzantılarını göndererek organı lobül ve segmentlere ayırır. Lobül karaciğerin işlevsel birimidir. Her lobül altıgendir ve altıgenin her köşesinde bir portal üçlüsü (portal ven, hepatik arter, safra kanalı) bulunur. Lobülün temeli, fizyolojik olarak farklı apikal ve bazolateral membranlara sahip hepatositlerden oluşur. Lobülün merkezinde bir merkezi ven bulunur. Portal venden ve hepatik arterden kan akışı lobülün merkezine doğrudur. Safra ise lobülün merkezinden safra kanalına doğrudur (Şekil 2.5). Kanın lobülün merkezine doğru akmasıyla oksijen ve metabolitlerle ince bağırsaktan emilen toksik veya nontoksik maddeler önce lobülün periferik hücrelerine sonra merkez hücrelerine ulaşır. Lobülün merkezinde ışınsal bir şekilde anastamozlaşarak dallanan hepatositler birbiriyle bağlantılı plakalar halinde gruplaşmışlardır. Lobülün çevresinden merkezine doğru ışınsal bir biçimde hepatosit kordonları uzanır. Kordonlar iki sıralı epitel hücrelerinden oluşmuşlardır (Bloom ve Fawcett, 1994; Erbeni, 1990; Junquera ve ark., 1995; Rhodin, 1974; Saxena ve ark., 1999) (Şekil 2.6).



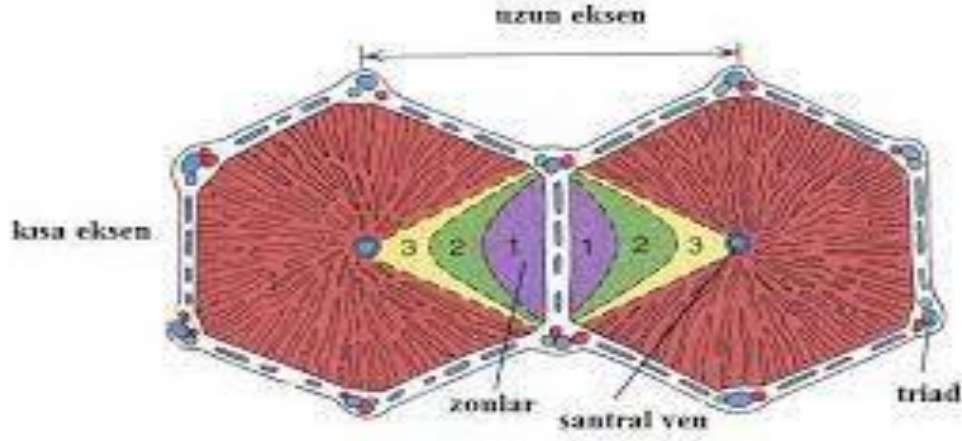
Şekil 2.6. Klasik karaciğer lobülü (Ross ve Pawlina, 2014)

B. Portal lobül

Portal lobül safranın salgılanışı temel alınarak tanımlanmıştır. Lobülün merkezinde portal alan, periferinde ise komşu karaciğer lobülün vena sentralisi yer alır. Portal lobül üç köşelidir ve birbiriyle birleşmiş üç karaciğer lobülünün parçalarından oluşur. Safra salgısı merkezde yer alan portal kanaldaki safra kanalına doğru, kan ise merkezden perifere doğru hareket eder (Junquera ve ark., 1995; Rhodin, 1974).

C. Karaciğer asinüsü

Karaciğer asinüsü tanımı komşu iki lobüldeki metabolik aktivitenin hipoksik ve toksik hasarlardaki hücre dejenerasyonu, siroz gibi hasarların araştırılmasında fonksiyonel bir kolaylık sağlar. Fonksiyon ve perfüzyona bağlı olarak, bir birine komşu iki lobül 3 bölgeye ayrılır (Gartner ve Hiat, 1997; Henderiks ve ark., 1985; Nakono ve Worner, 1982; Rhodin, 1974; Ross ve ark., 1989) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Karaciğer asinüsü (Ross ve Pawlina, 2014)

a. Periferik bölge

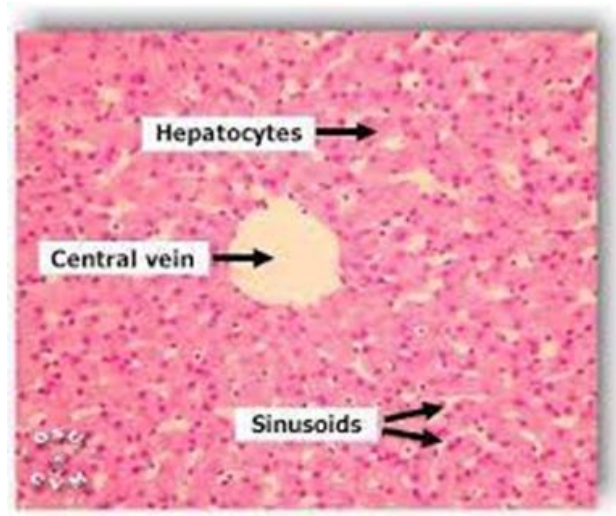
Hepatositlerin periportal bölgesi olarak kabul edilir ve oksijenli kan ve besinlere yakınlıkları nedeniyle en iyi perfüze edilen ve ilk yenilenen bölgedir. Yüksek perfüzyonu nedeniyle periferik bölge, beta-oksidasyon, glukoneogenez, safra oluşumu, kolesterol oluşumu ve amino asit katabolizması gibi oksidatif metabolizmalarda büyük rol oynar (Saxena ve ark., 1999).

b. Ara bölge

Bu bölgedeki hepatositler kana ikinci derecede cevap veren hücrelerdir. Periferik bölgeden geçen bir miktar glikoz bu bölgede depolanır. Periferik bölgedeki glikojen tükeninceye kadar açlık durumunda cevap vermezler (Junquera ve ark., 1995).

c. Santral bölge

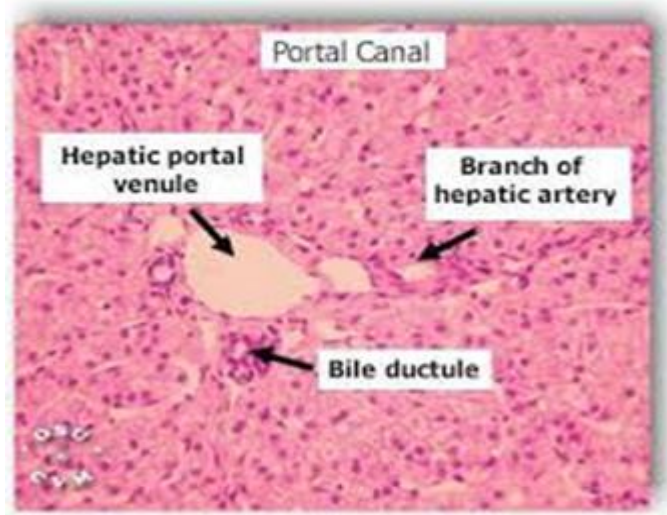
Portal triaddan uzaklığı nedeniyle en düşük perfüzyona sahiptir. Detoksifikasyon, ilaçların biyotransformasyonu, ketogenez, glikoliz, lipogenez, glikojen sentezi ve glutamin oluşumunda en büyük rolü oynar (Saxena ve ark., 1999) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Karaciğerin santral bölgesinin mikroskopik görüntüsü (Paker, 1993)

d. Portal alanlar

Portal alanlar iki komşu lobülün köşelerinde yer alan boşluklardır. Bağ dokusu ve portal venin dalları (portal venül) hepatik arter dalı (hepatik arteriyol) safra kanalı, lenfatik damarlar ve vagus sinir dalı bulunur (Al, 1990) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Karaciğer portal alanın mikroskopik görüntüsü (Paker, 1993).

e. Karaciğer sinüzoidleri

Klasik karaciğer lobülü esas alındığında hepatositler bir-iki hücre kalınlığında tabaka oluşturarak ışınal tarzda lobülün çevresinden merkezine vena sentralise doğru anastamozlaşarak ilerlerler. Bu oluşturulan dizi şeklindeki plakalar arasında karaciğer sinüzoidleri yer alır (Gartner ve Hiat, 1997; Junquera ve ark., 1995).

Sinüzoidleri kaplayan karaciğer endotel hücreleri benzersiz bir şekilde dizilmişlerdir. Sinüzoidleri sıralarlar ve plazmadan hepatositlere serbest molekül akışına (toksik maddeler, besinler, hormonlar, proteinler ve diğer plazmada çözünür bileşenler) izin veren 0,1 µm ile 0,3 µm arasında bir çapa sahip büyük gözeneklere (fenestrae) sahiptirler. Diğer organların aksine, karaciğer endotel hücresi sinüzoidlerinde bazal lamina bulunmadığından; karaciğerin epitel hücre yüzeyi ile plazma arasında sürekli bir bariyer yoktur (Kmieć, 2001).

2.1.5. Karaciğer hücreleri ve fonksiyonları

2.1.5.1. Hepatositler

Karaciğer dokusunun %70'ini oluşturan polihedral epitel hücreleridir. 30-40µm genişliğindedir. Hepatositler karaciğerin metabolik, endokrin ve salgılama gibi birçok görevi yerine getiren enzimler açısından zengin hücrelerdir (Grisham, 2009). Portal kanaldan farklı uzaklıkta bulunan hepatositler yapısal ve işlevsel farklılıklar gösterebilir (Gartner ve Hiat, 1997; Junquera ve ark., 1995).

Hepatositler, metabolik fonksiyonların çoğunu gerçekleştiren ana parankimal hücrelerdir ve toplam karaciğer hücre popülasyonunun çoğunluğunu oluştururlar. Albümin taşıyıcılar, proteaz inhibitörleri, kan pıhtılaşma faktörleri ve bağışıklık kompleksleri ve iltihaplanma modülatörleri gibi dolaşımdaki plazma proteinlerinin çoğu hepatositler tarafından ifade edilir. Glikoz/glikojen, trigliseritler, kolesterol, safra asitleri ve A ve D vitaminleri gibi moleküllerin homeostazını kontrol ederler ve amino asitleri, metalleri ve bilirubin gibi endojen bileşikler metabolize ederler. Amonyak detoksikasyonu ve pH regülasyonu, hepatositler tarafından gerçekleştirilen üre sentezine ihtiyaç duyar, bu

nedenle amonyak metabolizması genellikle hepatik fenotipin fonksiyonel bir belirtici olarak kullanılır (Michalopoulos, 2007; Saunders, 1996; Tanaka ve ark., 2011).

Hepatositler komşu hücelere yanal zarlarında sıkı bağlantılar ve desmozomlarla bağlanır. Buna karşılık, hepatositler benzersiz bir topolojiye sahiptir, apikal alanları (kanaliküler plazma zarı), iki bitişik hepatositin sıkı bağlantılarla bağlanmasıyla tübüler bir sistem oluşturur. Bu tübüller bir anastomoz ağı oluştururlar, kanaliküller olarak adlandırılırlar ve safra ağacının en küçük dallarını temsil ederler (Jansen, 2000). Hepatositlerin bazolateral alanı, sinüzoidal ve lateral plazma zarı tarafından oluşturulur. Sinüzoidal tarafta hepatositler, sinüzoidal kılcal damarlar pencereli olduğundan ve tam olarak bir bazal lamina ile çevrili olmadıklarından, kan plazması ile doğrudan temas halindedirler. Yanal zarda, hepatositler komşu hepatositlerle desmozomlar ve boşluk bağlantıları yoluyla temas halindedir. Bu benzersiz mimari, bazolateral plazma zarının kan plazması ile yoğun bir çözünen madde değişimine aracılık etmesine izin verir (Hofmann ve Small, 1967).

Hücrelerin %25'i çift nükleus taşıyabilir. Heterokromatin özellikte olan yuvarlak nükleusa sahiptir. Sitoplazmalarında bol poliribozom bulunur. Poliribozomlarda kan albümini fibrojen gibi birkaç tip kan plazma protein sentezi yaparlar (Bloom ve Fawcett, 1994; Gartner ve Hiat, 1997). Agranüler endoplazmik retikulum (AGER) bol bulunur. AGER periportal bölgede iyi gelişmemiştir. Üçüncü bölgedeki hepatositlerde aktif lipid metabolizması nedeniyle boldur (Bloom ve Fawcett, 1994; Gartner ve Hiat, 1997).

Bir karaciğer hücresi ortalama 2000 tane mitokondriyon içerebilir (Junquera ve ark., 1995). Vena sentralise yakın mitokondriyonlar daha küçüktür ve birinci bölgedeki hepatositler üçüncü bölgeye göre iki kat daha fazla mitokondriyon içerir (Bloom ve Fawcett, 1994; Gartner ve Hiat, 1997).

Sitoplazmadaki lipid damlacıkları normal bir karaciğer dokusunda az olmasına rağmen alkol veya karaciğer hepatotoksik maddelere maruz kaldığında artmaya başlar. Lipid birikimi genelde üçüncü bölgede başlar. İlk başlarda çoğul damlacıklar şeklinde iken daha sonra birleşir ve büyük bir yağ damlası haline gelerek hücre için oldukça önemli

toksik durumlar oluşturabilir (Bloom ve Fawcett, 1994). Bu hücreler lipofuksin ve lipopigment yapılarını da içerirler. Safra kanaliküllerine yakın yerleşmişlerdir (Henderiks ve ark., 1985).

2.1.5.2. Kupffer hücreleri

Kupffer hücreleri sinüzoidal endotelial hücrelerden biridir ve karaciğerin yerleşik makrofajlarıdır (Tobe ve ark., 1985). Sinüzoidal duvara sabitlenmiş olarak karaciğerin stratejik alanlarında bulunur. Bu hücreler portal alandan ya da arteriyal dolaşımdan giren patojenlerin fagosite olmalarını sağlar (Nguyen ve Horuzsko, 2015). Kana giren bakterilerin % 70-80'ni karaciğerde birikir ve bu hücreler tarafından uzaklaştırılır (Benacerraf ve ark., 1959; Nakashima ve ark., 2012; Seki ve ark., 2012). Endotel hücrelerinden daha büyük ve soluk boyanırlar, nukleusları yuvarlak, büyük ve belirgindir. Hücre sitoplazması bol ve içinde tipik fagositik hücre organellerini içerir (Ross ve ark., 1989). Elektron mikroskopunda sitoplazmada mitokondriyon, GER, küçük bir golgi cisimciği ve bol miktarda lizozom ve endozom bulunur (Gartner ve Hiat, 1997). Sitoplazmik uzantıları mevcuttur ve bu uzantılarını endotel hücrelerinin arasından pencereci alana doğru uzatırlar. Sitoplazmalarında sıklıkla eritrosit parçaları, demir, lipokrom pigmenti gibi fagositik ürünler içerirler (Bloom ve Fawcett, 1994).

2.1.5.3. Stellat hücreleri (İto hücreleri)

Stellat hücreleri ilk olarak Von Kupffer tarafından 1876'da keşfedilmiştir (Hautekeete ve Geerts, 1997; Kawada, 1997). Sinüzoid duvarlarında yer alan yağ depolayan hücrelerdir. Aynı zamanda lipositler, interstisyel hücreler gibi başka isimleri de vardır (Bloom ve Fawcett, 1994; Junquera ve ark., 1995; Ross ve ark., 1989). Aktif olmayan veya sakin durumdayken, stellat hücreler, sitoplazmik lipid damlacıklarının varlığı ile karakterize edilir. Bu lipid damlacıkları, büyük miktarda A vitamini metabolitleri veya retinoidler içerir, bu hücrelerin altın klorür boyama kullanarak Karl Wilhelm von Kupffer tarafından orijinal olarak tanımlanmıştır (Kupffer, 1876). Aslında, vücuttaki tüm retinoid deposunun %70-95'e kadarı stellat hücrelerde bulunur (Hendriks ve ark., 1985; Knook ve ark., 1982; Wake, 1971). Ayrıca, yüksek seviyelerde A vitamini veya retinil esterler sağlandığında stellat hücrelerinin retinoid deposunun arttığı da

bilinmektedir (Hendriks ve ark., 1985; Kupffer, 1876). Bu lipit damlacıklarının varlığının bir sonucu olarak, "yağ depolayan hücreler" veya "lipositler" hepatik stellat hücreler için verilen ilk isimlerdir. Kupffer bunların Kupffer makrofaj hücrelerinin bir alt kümesi olabileceği sonucuna vardıldıktan sonra, Toshio Ito'nun hücrelere olan ilgisini yeniden canlandırmasının ardından, "Ito hücreleri" stellat hücreler için başka bir yaygın isim olmuştur (Reuben, 2002).

Hepatik stellat hücreler, Disse boşluğu olarak bilinen endotelial hücreler ile hepatositler arasındaki perisinüzoidal alanda yerleşik mezenkimal hücrelerdir. Parankimal olmayan hücreler olarak karaciğerdeki tüm yerleşik hücrelerin %5 ila %10'unu oluşturduğu öne sürülmektedir (Giampieri ve ark., 1981).

Stellat hücreler, karaciğer hasarının tüm etiyolojileri sırasında hepatik hücre dışı matriks birikimine ana katkıda bulunduğundan, ağırlıklı olarak karaciğer hasarına yanıt olarak fibroz üretme kapsamında görülür (Mederacke ve ark., 2013). Normal karaciğerde sakin bir durumda bulunur ve karaciğer hasarına yanıt olarak aktif olurlar. Bu aktivasyon, esasen oksidatif stres ve enflamatuar sinyallerden kaynaklanır ve hücrel aktivasyonla ilgili bir dizi fenotipik değişikliğe neden olur. Gelişmiş proliferasyon, miyofibroblast benzeri hücrelere farklılaşma, kemotaksis, fibrojenesis ve hücre dışı matriks yeniden modelleme enzimlerinin üretiminde görev alırlar (Friedman, 2008).

2.1.5.4. Endotel hücreleri

Endotel hücreleri hepatositlerde Disse boşluğu ile ayrılır. Bu hücrelerin temel özellikleri bazal membran ve çoklu geniş pencerelerin varlığıdır. Hepatositlerin disse boşluğu ve sinüzoidal boşlukta bulunan kan ile maksimum temas kurmasını sağlar. Böylece sıvıların ve makromoleküllerin çift yönlü alışverişine izin verir (De Leve, 2009).

2.1.6. Karaciğer lenfatik sistemi

Karaciğer oldukça fazla miktarda lenf salgısı üretir. Karaciğerde üretilen lenf, diğer bölgedeki lenf salgılarından farklı olarak fazla miktarda plazma proteini içerir. Albümin /globülin oranı plazmaya göre daha yüksektir (Bloom ve Fawcett, 1994). Duktus torasikusa gelen lenfin bir kısmı karaciğerin bir bölümünde mezenterik lenfler aracılığıyla bağırsaklardan gelmektedir (Bloom ve Fawcett, 1994; Ross ve ark., 1989).

Lenfatik damarlar portal alanlardan başlar. Lenfatik ağ, interlobüler portal alanlardaki portal ven ağıyla paralelik göstererek porta hepatisle ulaşır ve portal hepatisle karaciğeri terk eder (Bloom ve Fawcett, 1994; Ross ve ark., 1989).

2.1.7. Karaciğerin sinir sistemi

Karaciğer otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik sinirleriyle inerve edilir. Sinirler porta hepatisden girer ve oradan portal kanallara gelir (Ross ve ark., 1989). Portal kanallardan portal alanlardaki bağ dokusu içine gömülür ve Disse aralığında hepatositlere yakın bir şekilde sonlanır (Bloom ve Fawcett, 1994). Sempatik sinir liflerinin kan damarlarını, parasempatik liflerin ise büyük duktusları inerve ettiği kabul edilmektedir (Ross ve ark., 1989).

2.1.8. Safra üretimi

Safra kanalikülleri birbiriyle bağlantılı olan hepatositler arasında yer alan ve duvarı hepatositlerce oluşturulan küçük kanalcıklardır. Bu küçük kanalcıklar çapları 0,5-1,5 µm arasındadır. Rutin incelemelerde safra kanaliküllerini seçmek zordur ancak gümüşleme ya da alkali fosfataz reaksiyonu ile seçebilmek mümkün olabilir. Kanaliküller; safra kanal sisteminin ilk kısımlarını oluşturur. Kanaliküller çevresindeki sıkı bağlantılar, kanalikül lümeninde safranın sinüzoidlere doğru kaçmasını engeller (Bloom ve Fawcett, 1994; Junquera ve ark., 1995). Klasik karaciğer lobülün periferinde safra kanalikülü Herring kanalı ile birleşir ve bunlar da portal kanaldaki safra duktusuna boşalır (Bloom ve Fawcett, 1994; Gartner ve Hiat, 1997). İnterlobüler safra duktusları giderek genişleyip birleşerek sağ ve sol hepatik duktusları oluşturduktan sonra porta hepatisle birleşerek duktus hepaticus oluşturur. Duktus hepaticus bir süre sonra safra kesesinden gelen duktus sistikusla birleşerek duodenoma açılan duktus koledokus oluşturur. Duktus hepaticus, duktus sistikus, ve duktus koledokus beraberce ekstra hepatik safra yollarını oluşturur (Bloom ve Fawcett, 1994; Junquera ve ark., 1995; Rozga ve ark., 1999). Hepatositler tarafından oluşturulan safra, safradan başlayan bir kanal sistemine dökülür. Kanaliküller ve ortak safra kanalında biter. Bu sıvı safra kesesinde depolanır. Yemekler arasında ve duodenumda ihtiyaç duyulana kadar saklanır

ve konsantre olur. Karaciğer günde 1200 ml safra salgılar. Safra kesesinin depolayabileceği safra 30-60 ml arasındadır (Paparort, 1982).

2.1.9. İlaç toksisitesine bağlı karaciğer hasarı

İlaçların neden olduğu karaciğer hasarı, günlük klinik uygulamada nadir görülen bir olay değildir, ancak teşhis edilmesi zordur (Dossing ve Sonne, 1993). Akut karaciğer yetmezliği ile ilgili İngiltere'de ve ABD'deki önemli merkezlerde yapılan çalışmalar akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeninin ilaç hasarı olduğunu göstermiştir (Ostapowicz ve ark., 2002; Schiodt ve ark., 1999).

A. Hepatik tipte akut ve kronik hasar

Hepatik tipteki akut hasar, morfolojik olarak litik nekroz veya apoptoz ile karakterize edilir. Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz, sitoplazmik büzülme, artmış eozinofili ve karyoreksis (piknotik çekirdeğin parçalanması) ile nükleer piknoz ile karakterizedir. Apoptoz genellikle karaciğer hasarında nekroza eşlik eder.

Nekroz sırasında hücre, plazma zarının yırtılmasıyla parçalanır. Nekrozun boyutuna da bağlı olan ikincil fenomenler, yapı iskelesinin çökmesi, nekrotik alana boş kanama ve çok sayıda seroid yüklü makrofaj kalıntılarıyla rezorbe edici bir lenfohistiyositik klirens reaksiyonu oluşur (Krahenbuhl, 2004).

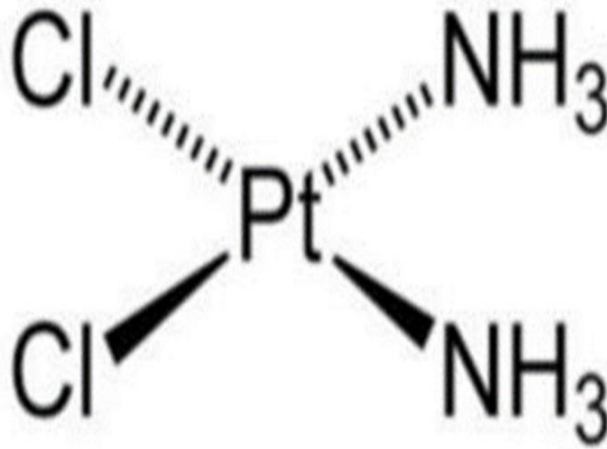
Hepatik tipte kronik hasar, öncelikle ilaç uzun bir süre uygulandığında ve özellikle hepatopati zaten mevcut olduğunda ortaya çıkar. Histolojik olarak, lenfositlerden, plazma hücrelerinden, histiyositlerden ve eozinofilik granülositlerden oluşan belirgin bir portal değişken enflamatuar hücre infiltratı ile sınır bölgesi hepatiti, lobüler inflamasyon ve fibrozis ile karakterize edilirler. Siroza da neden olabilirler (Zimmerman, 1999).

2.2. Cisplatin

Kemoterapi birçok kanser türü için etkili bir tedavi yöntemidir (Patel, 2014; Patel, 2016). Çoğu zaman yüksek başarı oranı sağlar (Patel, 2014; Patel, 2016; Rosenberg ve ark., 1980). Ancak kemoterapi kullanımı sistemik toksisiteleri nedeniyle sınırlıdır

(Patel, 2014; Patel, 2016). Yan etkilerine karşı etkili bir tedavi olmadığı için tedavilerin çoğu semptomların azaltılmasına yöneliktir (Plenderleith, 1990; Serentny, 2014).

Cis [(NH₃)₂Cl₂] birleşği ilk olarak 1845'te Michele Peynore tarafından bulunmuştur (Şekil 2.10). Ancak biyolojik özelliği 1965 yılında biyofizikçi olan Dr. Barnett Rosenberg tarafından keşfedilmiştir (Elizabeth ve ark., 1999). Barnett elektrik alanı üzerindeki etkilerin bakteri üremesi üzerinde çalışırken elektrot olarak platin ve tampon olarak amonyum klorür kullanılmıştır. Deneyleri sırasında *Escherichia coli* bakterilerinin büyüme devam ettiğini ama sonunda hücre bölünmesinin bir platin birleşği tarafından engellendiğini görmüştür. 1969'da Rosenberg Cis'in farelerde sarkom180 ve lösemi L1210'u inhibe etme yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Ulusal Kanseri Enstitüsü ve Wadley Moleküller Enstitüsü tıp klinik öncesi farmakoloji ve toksikoloji testlerine başlamıştır (Rosenberg ve ark., 1980). Son olarak 1971'de Ulusal Kanseri Enstitüsü ilk denemeyi başlattı ve kısa bir süre sonra testis ve yumurtalık kanseri için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandı (Wiltshaw, 1979).



Şekil 2.10. Cisplatin'in kimyasal yapısı (Weiss ve Christian, 1993)

Normalde meyve ve sebzede yüksek konsantrasyonda bulunur. Hayvan ve insanlar tarafından kolayca emilir (Adefegha ve ark., 2015). Kurutulmuş bitkilerden izole edilir. *Hibiscus sabdaritta L.* çiçekleri, havuç, mantar, çilek, yeni dünya, şarap, bal, soya fasülyesi ve çeşitli meyvelerde bulunur (Chao ve Yin, 2009). Farklı moleküler hedefler

üzerinde hareket ederek biyolojik etkiler gösterir. Hidrojen atomu veya hidrojen elektronu vererek serbest radikalleri temizler (Lin ve ark., 2009; Ibitoye ve Ajiboye, 2018).

Cis klinik olarak intravenöz uygulanır. Kan dolaşımıyla tüm vücuda yayılır. Plazma proteinleri albümin, sistein vb. proteinler Cis ile kuvvetli bir şekilde bağlanabilir. Kan dolaşımında 24 saat içinde Cis'in % 65-95'in kan plazma proteinleri tarafından bağlanabileceği bildirilmiştir. Bu da büyük miktarda uygulanan Cis'in deaktivasyonuna neden olur (Nagai ve ark., 1996; Rebecca ve ark., 2006). Cis hücreye girdiğinde klorür ligandlarından su ligandlarına dönüşür. Cis güçlü elektrofildirler. Sülfhidril protein grupları gibi bir dizi nükleofil ile reaksiyona girerler (Dasari ve Tchounwou, 2014).

2.2.1. Cis'in hücresel mekanizması

Cis hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) indükler (Brozovic ve ark., 2010). Sülfhidril grupları değişen farklı sinyal iletim yolları Ca hemolizi gibi DNA hasarına dolayısıyla hücrelerin apoptozisine neden olabilir (Florea ve Büsselberg, 2011). Oksidatif stres ve ROS mitokondriyal sistemi etkileyebilir (Saad ve ark., 2005). Solunum ve hücresel fonksiyon bozukluğuna neden olur.

Cis Bax (Bcl2 ile ilişkili X) , Ca^{2+} ve MPT (mitokondriyal geçirgenlik geçişi) ve mtDNA (mitokondriyal DNA) hasarına yol açabilir (Kroemer ve ark., 1997). Sitolitik Apaf-1 (apoptotik proteaz) ile bağlanan C (sitokrom C) ve procaspaz-9 (kaspaz sistein aspartat-spesifik proteinazdır) ve ATP kaspaz-9 aktive eder (Fuertes ve ark., 2013). Kaspaz-9'da kaspaz-3'ü etkinleştirmek için diğer kaspazlarla etkileşime girer ve böylece apoptoz kompleksini oluşturur. Cis ayrıca hücre zarından hücre apoptozunu indükleyebilir (Rebillard ve ark., 2008). Tip II transmembran proteini ve Fas ligandı (FasL) aktive eder. Daha sonra FADD (Fas ile ilişkili ölüm alanı) ve prokaspaz-8 reseptörleri ile apoptozom kompleksinin oluşmasını kolaylaştırır (Fuertes ve ark., 2002). Apoptozom kompleksi daha sonra aktive olan kaspaz-8'i aktive eder. Sonra temel substratı parçalayarak kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7 ve hücre apoptozuna yol açar.

2.2.2. Cis'in yan etkileri

Cis yumurtalık ve testis kanser tedavisinde çok başarılı olmasına rağmen çok sayıda toksik etkilere yol açabilmektedir (Vitkovic, 1998). Bu yan etkiler başlıca nefrotoksisite, ototoksisite, hepatotoksisite ve gastrointestinal toksisitedir.

Hepatotoksisite cisplatin tedavisinin daha az bilinen bir yönüdür ve altında yatan mekanizma hakkında çok az bilgi vardır. Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar oksidatif stresin de Cis kaynaklı hepatotoksisitede önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Naqshbandi ve ark., 2012).

Cis'e bağlı hepatotoksisite, hepatositlerde Cis birikmesi sonucu gelişir (Gwo ve ark., 2016). Son yapılan çalışmalarda Cis kaynaklı hepatotoksisite çok faktörlü olabilir. ROS'tan kaynaklanan oksidatif stres önemli bir rol oynar (Jordan ve Fonseca, 2000; Astolfi ve ark., 2013). Oksidatif stresin yanı sıra apoptozun da Cis kaynaklı hepatotoksisitede önemli bir rolü vardır (Astolfi ve ark., 2013).

Cis doz aşımına bağlı oluşan hepatotoksisite, transaminazların yükselmesiyle oluşan oksidatif stres ve dolaşımdaki bilirubin artışı esas nedenlerdendir (Lu ve Cederbaum, 2004; Petrovic ve Todorovic, 2016). Glutasyon ve glutasyon redüktaz seviyeleri önemli ölçüde azalırken glutasyon peroksidaz, katalaz ve gama-glutamil transpeptitaz önemli artış gösterir (Florea ve Büsselberg, 2011). Ayrıca Cis sitokrom P450 ve sitokromP450-2E1 seviyeleri (sitokrom P450'nin bir üyesi) artabilir (Caro ve Cederbaum, 2004).

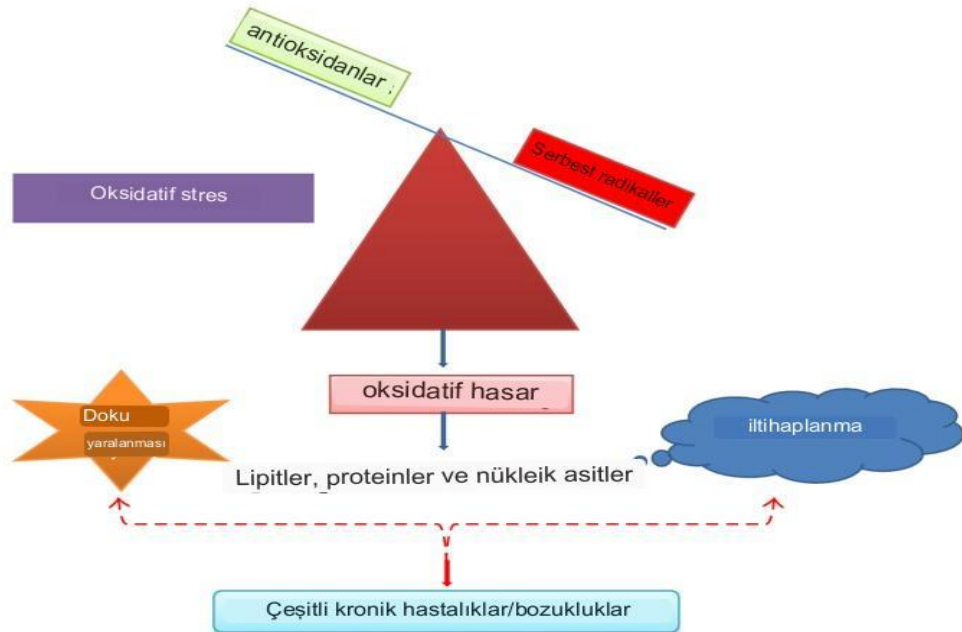
Hücre hasarı ve toksisite ile ilgili spesifik biyobelirteçlerin, genellikle serum transaminazlarında ve daha seyrek olarak ALP ve toplam bilirubin ortalama artışı ile arttığı gösterilmiştir. ALT ve AST serum seviyeleri, karaciğer durumunun oblik bir değerlendirmesi olarak hizmet eder, çünkü bu enzimler normalde sitoplazmada lokalizedir ve yalnızca hepatik hasarı takiben dolaşıma salınır (Contreras ve Hernandez, 2016).

Ayrıca, hücre içi ROS birikimi, çeşitli pro-apoptotik hücresel sinyal kaskadları yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin indüklenmesi ile doğrudan ilişkilidir (P. Sadhukhan ve ark., 2018). Önceki çalışmalar Cis'in TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (Bilgiç ve ark., 2018; Cüre ve ark., 2016).

2.3. Antioksidanlar

Antioksidanlar canlı vücudunda serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif stresi temizlemek ve hücre hasarını ortadan kaldırmak için ya vücut tarafından ya da dışarıdan takviye olarak alınır. İki grup adı altında toplanan antioksidanlar serbest radikal süpürücü görevini görürler. Bu nedenle savunma sisteminin etkinliğini artırarak savunmada rol oynarlar (Shinde ve ark., 2012). Temel etkinlikleri hücre metabolizmasının sonucu ortaya çıkan toksik yan ürünleri temizleyerek serbest radikalleri ortadan kaldırmaktadır (Sen ve ark., 2010).

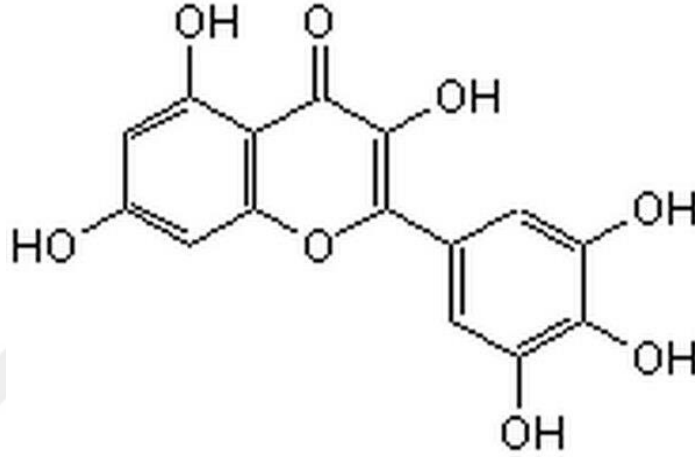
Antioksidan savunma sistemi hücre homeostazını korur. Oksidan ve antioksidanlar hücrenin sinyal iletim sisteminin temel unsurlarıdır. Oksidatif hasar oluştuğunda oksidan/ antioksidan dengesi belirli organlarda organ sistemine zarar veren oksidan ajanların fazlalığına yol açacak şekilde değiştirilir. Belirli bir organ veya organ sisteminin oksidatif sisteme maruz kalması organda bulunan oksidatif stresi indükleyen ve inhibe eden ajanlara bağlıdır (Prechl ve ark., 1996) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Oksidatif stres ve inflamasyon: antioksidanların ve serbest radikallerin dengesizliği (Arulselvan ve ark., 2016)

2.4. Myricetin

Myricetin (Myr) tarihi yüzyıldan fazla bir zamana uzanır. İlk olarak 18.yy'ın sonlarına doğru *Myrica Nagi* ağacının kabuğundan elde edilmiştir (Perkin, 1896). Myr bir polihidroksiflavonol bileşiğidir. Kimyasal formülü C₁₅H₁₀O₈'dir. Açık sarı kristallerden oluşur (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Myricetin'in kimyasal yapısı (Li ve ark., 2021).

Asetonitril, etanol, metanol ve diğer polar çözücülerde kolayca çözünürler. Yaygın olarak meyvelerde, sebzelerde, bal, kırmızı şarap ve çayda bol bulunur (Bridi ve ark., 2019; Deepak ve ark., 2016). En çok siyah frenk üzümünde bulunan flavonoldur (Mikkonen ve ark., 2001). Genetik ve çevresel faktörler, çimlenme ve olgunluk derecesi, çeşitlilik, mevsimsel değişim ve depolama, işleme ve pişirme gibi bitkisel gıdalardaki Myr seviyelerini etkileyebilecek çok sayıda faktör vardır (Mullie ve ark., 2007).

Modern farmakolojik çalışmalar Myr'nin anti-inflamatuar (Hou ve ark., 2018), antitümör (Jiang ve ark., 2019; Stoll ve ark., 2019), antibakteriyel (Jiang ve ark., 2022), antiviral (Ortega ve ark., 2017; Ren ve ark., 2018), anti-obezite etkileri (Hu ve ark., 2018), kardiyovasküler koruma (Wang ve ark., 2019), nörolojik hastalıklara karşı koruma (Giacosa ve ark., 2016) ve karaciğer olası yaralanmalara karşı koruduğu gösterilmiştir (Guo ve ark., 2019).

Hücresiz ve hücre bazlı bir sistemde myricetin birleşiminin ROS üretimini önemli ölçüde inhibe ettiği ayrıca hücreleri peroksit bileşikler tarafından indüklenen toksisiteye karşı koruduğu bulunmuştur (Barzegar, 2016).

Myr'in antikanser üzerindeki etkinliği çeşitli laboratuvar ve klinik çalışmalar doğal kaynaklardan elde edilen Myr'in çeşitli kanser türlerine karşı umut verici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2014; Semwal ve ark., 2016). Myr'in çoklu sinyal yollarıyla kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği görülmüştür (Hou ve ark., 2018).

2.5. TNF- α

Karaciğer, endojen ve ekzojen kimyasalların dönüştürülmesinde ve bozunmasında merkezi bir rol oynar. Bu nedenle karaciğer, bu doğal oluşumlar sırasında üretilen ürünlerin neden olduğu toksisitelere karşı hassastır. Karaciğer hasarına yanıt olarak, karaciğer bütünlüğünü korumak için spesifik hücre içi süreçler başlatılır. TNF bu süreçlerin ana aracısıdır ve çoğalma, hayatta kalma ve ölüm gibi farklı hücre tepkileri aktive eder (Papa ve ark., 2009). Ek olarak, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hepatositlerin zedelenmesinin ilerlemesine ve bunun yanı sıra stellat hücrelerin aktivasyonuna ve sonuç olarak fibrozise neden olduğu gösterilmiştir. Bu birikim, hücre nekrozu veya apoptoz ile sonuçlanan hücre zarlarının veya mitokondriyal zarların lipid peroksidasyonuna neden olur. Daha sonra lipid peroksidasyonu daha fazla inflamatuvar ve immün yanıtları aktive eder ve hepatik hasarın ilerlemesine katkıda bulunur. Bu süreç en iyi şekilde alkollü ve alkolsüz karaciğer hastalığı, iskemi reperfüzyon yaralanması ve ilaca bağlı karaciğer hasarında incelenmiştir (Dasarathy, 2008; Harputoğlu ve ark., 2006).

TNF- α indüksiyonunun uyarılmasının, iltihaplanmayı teşvik ettiği bilinen hücreleri çeken birkaç proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri, matriks metalloproteinazları ve endotelial adezyon moleküllerini aktive ettiği bilinmektedir (Locksley ve ark., 2001).

2.6. IL-6

IL-6 T hücreleri, B hücreleri, monositler, fibroblastlar, osteoblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezangial hücreler ve bazı tümör hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir (Kishimoto., 1989). IL-6 konsantrasyonu, enfeksiyonlar ve doku

yaralanmaları gibi acil olaylar sırasında hızlı biçimde artar. Enfeksiyon bölgelerinde, nötrofiller, monositler ve makrofajlar, patojenle ilişkili moleküler model reseptörleri yoluyla ekzojen patojenlerin bileşenlerinin tanınmasını takiben derhal IL-6 üretirler (Bianchi, 2007). Yanıkların veya travmanın neden olduğu bulaşıcı olmayan iltihaplanma durumlarında ve bağışıklık hücreleri tarafından hasar görmüş veya ölmekte olan hücrelerden salınan hasarla ilişkili moleküler modellerin uyarılması yoluyla üretilir. Bağışıklığı yeterli hücrelerin yanı sıra, endotel hücreleri, mezenkimal hücreler, fibroblastlar ve kanser hücreleri dahil olmak üzere diğer hücre türleri de IL-6'yı sentezleyebilir (Akira ve ark., 1993).

Bir zamanlar hepatosit uyarıcı faktör olarak bilinen IL-6, en önemli akut faz protein indükleyicisidir (Rothwell ve ark., 1991; Veldhuis ve ark., 1995). İnsanlarda hepatositleri C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin, anti-kimotripsin üretmesi için güçlü bir şekilde uyarır ve ayrıca serum amiloid A (SAA) üretimi için temeldir (Castell ve ark., 1988). Aynı zamanda, IL-6 albümin ve transferrin üretimini baskılar (Castell ve ark., 1988). Kolesterol salınımını azaltabilir (Veldhuis ve ark., 1995) ve karaciğer hormonu hepsidin salgılanmasını indükler (Nemeth ve ark., 2004).

2.7. İnterloklin-17 (IL-17)

IL-17, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların kontrolünde önemli bir rol oynar. Ayrıca çeşitli otoimmün/inflamatuvar hastalıklara doğrudan katkısı olan önemli bir inflamatuvar sitokindir (Miossec ve ark., 2009). Bağışıklık hücreleri, strese, yaralanmaya veya patojenlere yanıt olarak IL-17 üretebilir (Cua ve Tato, 2010).

IL-17 hem akut hem de kronik enflamasyonda yer alır. Erken fazda, IL-17, IL-8/CXCL8 kemokin üretimi yoluyla nötrofillerin iltihaplanma bölgesine toplanmasını indükleyerek kilit bir rol oynar. Kontrolsüz ve dolayısıyla kronik bir IL-17 üretimi, otoimmünite ve doku hasarı ile sonuçlanan, bağışıklık hücrelerinin kronik bir şekilde sızmasına yol açar. IL-17'nin etkileri, çok çeşitli hücreler üzerinde hareket ederek ve diğer inflamatuvar sitokinlerle sinerjistik etkileşimler yoluyla güçlendirilir. Örneğin TNF- α , endotelial hücreler, deri ve sinoviyal fibroblastlar ve ayrıca hepatositler tarafından büyük bir IL-6 ve IL-8 üretimini sinerji içinde indüklemek için IL-17 ile

işbirliği yapar (Hot ve ark., 2012; Katzy ve ark., 2001; Osta ve ark., 2015). Bu sinerjistik etki birkaç mekanizma içerir. IL-17 ve TNF- α , proinflamatuvar mediatörlerin gen ekspresyonunda yer alan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu birlikte uyarır (Ruddy ve ark., 2004; Sparna ve ark., 2010). Sinoviyal fibroblastlarda, IL-17, TNF reseptörü II ekspresyonunu yukarı regüle eder ve TNF- α yanıtını artırır (Zrioual ve ark., 2009).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma merkezinde (DEKAM) yetiştirilmiş ortalama 9 haftalık 250 gr ağırlığında 32 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanılmıştır. Araştırma süresince 20-22 °C sabit sıcaklıkta 12 saat aydınlık/karanlık dönemlerin bulunduğu özel hazırlanmış odalarda korunmaları sağlanmıştır. Sıçanların normal su ve yem besin ihtiyaçları sağlanmıştır. Deney süresince yapılan tüm işlemler Uluslararası Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak, Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Başkanlığı'nın 08.09.2021 tarihli 21/187 nolu ve 02.03.2023 tarihli 23/052 nolu etik kurul onayı ile Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TYL-2021-11547 kodlu proje ile desteklenmiştir. Bu çalışma için hayvanlar üzerinde uygulanan deneysel prosedürler Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma merkezinde (DEKAM) gerçekleştirildi. Geriye kalan histolojik prosedürler ve laboratuvar aşamaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Deney Grupları

Deney gruplarında oluşturduğumuz Cis ve Myr dozları literatür çalışması doğrultusunda belirlenmiştir. Cis ve Myr dozları yapılan araştırmalar sonucunda ve çalışmamızın bütçesine uygun olabilecek şekilde belirlenmiştir. Aşağıda literatür araştırılmasından birkaç örnek çalışma gösterilmiştir.

Bakır ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada intraperitoneal olarak 8 mg/kg Cis enjekte edilmiş ve bu doz doğrultusunda hepatotoksisite oluşturulmuştur. Giurgiovich ve ark. (1997) yapmış oldukları çalışmada ise 5 mg/kg ve 15 mg/kg olarak tek doz Cis

uygulanması yapılmıştır her iki grupta da karaciğer toksisitesi gözlemlenirken 15 mg/kg Cis uygulanan grupta toksisite şiddetinin daha fazla olduğu vurgulanmıştır.

Ekinci-Akdemir ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada methotrexat (MTX) hepatotoksitesine karşı 5 gün boyunca 50 mg/kg Myr intraperitoneal olarak uygulanmış ve koruyuculuğu gözlemlenmiştir. Domitrovic ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada karbon tetraklorür (CCl₄) hepatotoksitesine karşı 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg dozlarında Myr uygulanması yapılmış ve üç grupta da iyileşmenin olduğu doz artışına bağlı olarak hasarın azaldığı gözlenmiştir. Hassan ve ark. (Hassan ve ark., 2017) tarafından yapılan Cis'in oluşturduğu böbrek toksisitesinde 7.5 mg/kg Cis uygulanması yapılmış ve toksisite oluşturulmuştur. Koruyucu olarak Myr 5 gün boyunca 3 mg/kg dozu intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda toksisitenin azaldığı iyileşmenin olduğu gözlenmiştir.

Bu ve benzeri çalışmalar doğrultusunda Cis dozu 7,5 mg/kg Myr dozu 10 mg/kg olarak belirledik.

Kontrol grubu: (n:8) deney boyunca sadece su ve besin erişimi sağlandı.

Cisplatin grubu (Cis): (n:8) 7. günde tek doz (7,5 mg/kg) Cisplatin intraperitoneal olarak uygulandı.

Myricetin grubu (Myr): (n:8): 7 gün boyunca myricetin (10mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı.

Myricetin+Cisplatin grubu (Myr+Cis): (n:8) 7 gün boyunca intraperitoneal olarak myricetin (10 mg/kg) uygulandı. 7. günün sonunda tek doz Cisplatin (7,5 mg/kg) intraperitoneal uygulanarak yaşamlarına son verildi.

Tablo 3.1. Doku hazırlama metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Yapılan İşlem	Süre
1	%4 formaldehid	72 saat	8 %100 alkol II	1 saat
2	musluk suyu	1gece	9 %100 alkol III	1saat
3	%50 alkol	1 saat	10 Ksilen I	20dk
4	%70 alkol	1 gece	11 Ksilen II	40dk
5	%80 alkol	1 saat	12 Ksilen III	1 saat
6	%96 alkol	1 saat	13 Eriyik Parafin	1 gece
7	%100 alkol I	1 saat	14 bloklama	

Dokuların fizyolojik yapısını korumak için %4'lük formaldehid ile tespiti yapılan dokuların sudan kurtarma ve kesilebilecek sertliğe getirilebilmesi için alkol serilerinden geçirilerek ksilen ile şeffaflandırıldıktan sonra parafine gömülerek bloklandı. (Tablo 3.1) Mikrotom yardımıyla alınan 5 µm'lik kesitler lamlara alındı. Hazırlanan lamalar histolojik yöntemler kullanılarak önce etüv daha sonra ksilol yardımıyla parafini uzaklaştırıldı. Lamalar giderek azalan alkol serilerinden geçirilip sulandırıldıktan sonra genel histolojik yapıyı görmek amacıyla kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) (Tablo 3.2) ve Periyodik Asit Schiff (PAS) (Tablo 3.3) ile boyanarak önce artan alkol serilerinden daha sonra ksilenden geçirilerek lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskobu altında dokular incelendi.

Tablo 3.2. Hematoksilen-Eozin boyama tekniği

Sıra	yapılan işlem	süre	sıra	yapılan işlem	Süre
1	Etüv	2 saat	12	Çeşme suyu	5dk
2	Ksilen I	10dk	13	Eozin	4dk
3	Ksilen II	10dk	14	Çeşme suyu	5dk
4	Ksilen III	10dk	15	%50 Alkol	30sn
5	%100 alkol	5dk	16	%70 Alkol	30sn
6	%96 alkol	5dk	17	%80 Alkol	30sn
7	%80 alkol	5dk	18	%96 Alkol	30sn
8	%70 alkol	5dk	19	%100 Alkol I	30sn
9	%50 alkol	5dk	20	%100 Alkol II	30sn
10	Çeşme suyu	5dk	21	Ksilen I	10dk
11	Hematoksilen	5-10dk	22	Ksilen II	1 saat

Tablo 3.3. Periyodik asit shiff (PAS) boyama tekniği

Sıra	yapılan işlem	süre	sıra	yapılan işlem	süre
1	Etüv	2 saat	11	Periyodik asit	15dk
2	Ksilen I	10dk	12	Distile su	5-10dk
3	Ksilen II	10dk	13	Shiff solüsyonu	10dk
4	Ksilen III	10dk	14	Çeşme suyu	5dk
5	%100 Alkol I	5dk	15	Hematoksilen	5-6dk
6	%100 Alkol II	5dk	16	Çeşme suyu	5dk
7	%96 Alkol	5dk	17	%1 Asit alkol	1-2 sn
8	%80 Alkol	5dk	18	Alkol serileri	1-2 sn
9	%70 Alkol	5dk	19	Ksilen serileri	40dk
10	%50 Alkol	5dk	20	Kapatma	

3.2. İmmunohistokimyasal uygulama

Karaciğer dokusundaki hasar sonucu meydana gelen değişiklikleri belirlemek amacıyla TNF- α (Elabscience kat no: E-AB-33121, Aktif medikal, Ankara/Türkiye) IL-17 (Bioss kat no: bs-1183R, Yurt Medikal, Elazığ /Türkiye) ve IL-6 (Bioss kat no: bs-4539R, Yurt Medikal, Elazığ/Türkiye) ekspresyonlarını göstermek için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Daha önce 5 μ m şeklinde kesitleri alınmış olan dokular 2 saat etüvde bekletildikten sonra 1. Seri olan Ksilen serilerinden geçirildi. Daha sonra azalan alkol serilerinden ortalama 3dk bekletildikten sonra distile suyla 3 $\times$ 2 süreyle bekletildi. Bundan sonraki uygulama olan Sitrat Buffer ile mikrodalga ve soğuk uygulama yapıldı. 2 $\times$ 5 uygulamayla PBS'de bekletildi. %3 H₂O₂'de 12 dakika bekletildi. 2 $\times$ 5 dakika süreyle PBS alınan preparatlar çıkarılmadan dokuların etrafı asetat kalemle çizildi. Daha sonra 10 dakikalık normal serum uygulamasından sonra primer antikor uygulandı ve +4 °C'de 1 gece bekletildi. Sonraki gün oda koşullarında preparatlar 30dk bekletildi. Ardından 2 $\times$ 5 PBS uygulaması yapıldı. 10 dakikalık Biotin uygulanması ve ardından PBS uygulaması yapıldı. Aynı şekilde 10 dakika Streptavidin Peroksidaz uygulaması ve ardından PBS uygulaması yapıldı. Diammobentidin (DAB) uygulamasından sonra distile suya alınan dokular çekirdeklerin boyanması için ortalama 45 sn içinde Gill Hemotoksilene alındı ve musluk suyu ve distile suyla yıkandı. Son aşama olarak artan alkol serileri ile su uzaklaştırılarak ksilenden geçirilen kesitler entellan ile kapatıldı (Tablo 3.4). Olympus BX51 model ışık mikroskobu altında DP71 model dijital fotoğraf makinesi ile görüntüleri alındı. Alınan görüntüler immünoreaktif yoğunluğu Image J programı ile ölçülerek kaydedildi.

Tablo 3.4. İmmünohistokimya boyama tekniği

Sıra	yapılan işlem	süre
1	Etüv	2 saat
2	Ksilen	5 dakika
3	Ksilen 2	5 dakika
4	Ksilen 3	5 dakika
5	%100 Alkol	5 dakika
6	%96 Alkol	3 dakika
7	%80 Alkol	3 dakika
8	%70 Alkol	3 dakika
9	Distile Su	3×2 dakika
10	Sitrat Buffer	5 dakika
11	PBS	2×5 dakika
12	%H2O2	12dakika
13	PBS	2×5 dakika
14	Normal Serum	10 dakika
15	Primer Antikor	1 gece +4 °C daha sonra 30dk oda koşullarında
16	PBS	2×5 dakika
17	Biotin (Antikor)	10 dakika
18	PBS	2×5 dakika
19	Streptovidin Peroksidaz	10 dakika
20	PBS	2×5 dakika
21	DAB	1,5 dakika
22	Distile Su	2×5 dakika
23	Gill Hemotoksilen	45 saniye
24	Distile Su	3×5 dakika
25	%70 Alkol	2 dakika
26	%80 Alkol	2 dakika
27	%90 Alkol	2 dakika
28	%100 Alkol	2 dakika
29	Ksilen 1	5 dakika
30	Ksilen 2	5 dakika
31	Ksilen 3	5 dakika
32	Entellan (Kapatma)	

3.3. Biyokimyasal Analizler

Hayvanlardan alınan kanlar içinde sitrat bulunmayan tüplere alındı. 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar için Erciyes Üniversitesi Merkez Laboratuvarında hizmet alımı yapılarak AST ve ALT değerleri analiz edildi.

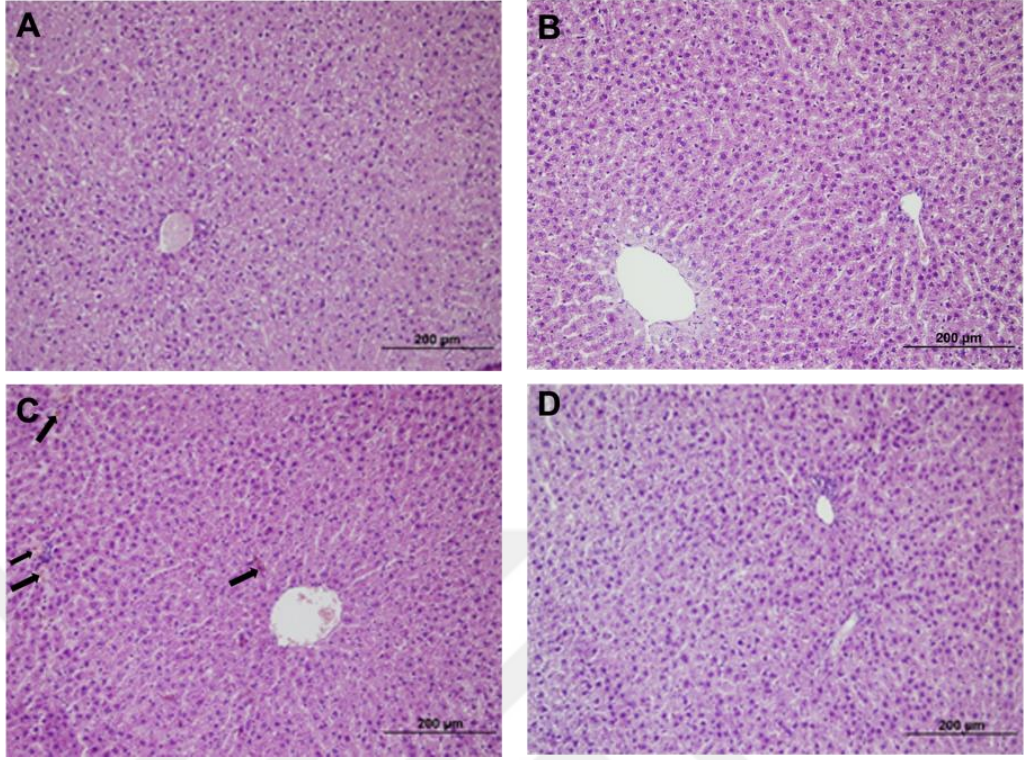
3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada biyokimyasal ve immünoreaktivite verilerinden elde edilen sonuçların istatistiksel analizi GraphPad (Prism 8.00 for Mac, GraphPad Software, La Jolla, California, USA) kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterimine bakmak için D'Agostino Pearson omnibus testi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edilerek parametrik testler için One-way ANOVA testi ve Tukey's post-hoc testi ile analiz edilmiştir. Analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

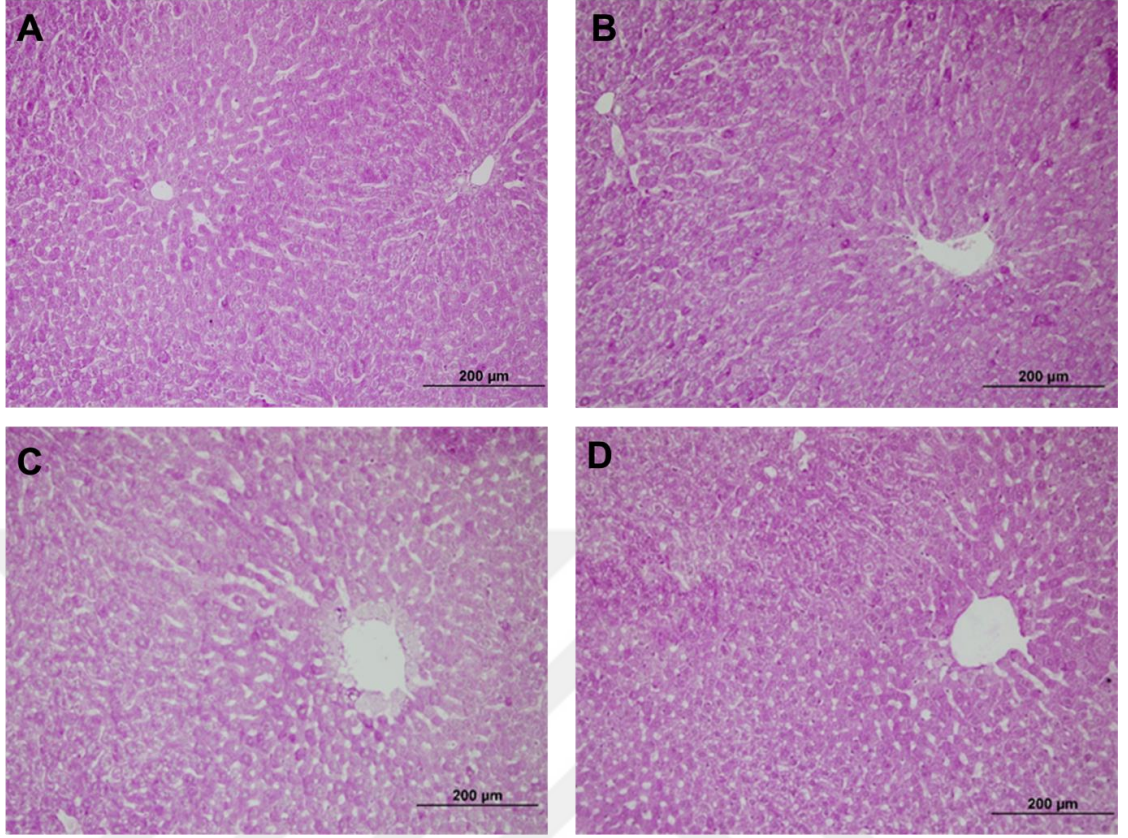
4.1.İşık Mikroskopik Bulgular

Deney gruplarına ait karaciğer dokularının değerlendirilmesi amacıyla H-E boyandı. Kontrol grubu karaciğer kesitlerinde, klasik lobül yapısında yer alan ortada bir vena santralis ve onun etrafında ışınsal dizilimde sıralanmış hepatosit hücreleri görülmektedir. Hepatosit hücreleri arasında sinüzoidal yapılar normal görünümdeydi, kupffer hücreleri lümene bakan duvarlarında yerleşmiş ve herhangi hücresel bozukluk gözlenmedi. Özetle karaciğer kesitlerinde normal sağlıklı hücrelerin histolojik yapısı izlenmiştir. Myr uygulanan grubun karaciğer histolojik görüntüleri Kontrol grubuna benzer histolojik yapıya sahip olduğu gözlemlendi. Işınsal düzende uzanan hücre kordonları vena santralisin etrafında düzenli yerleşime sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, portal alanda bulunan hepatik arter dalı, hepatik ven dalı ve safra duktusu normal görünümde yer almaktadır. Cis uygulanan gruptaki hepatositlerin bazılarının daha yoğun eozinofilik boyandığı görülmektedir. Hücre kordonlarının diziliminde düzensizlik ve bazı kesitlerde sinüzoidal aralıklarda genişleme ve bozulmalar olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, yine hasar grubuna ait dokularda konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu alanları tespit edilmiştir. Ayrıca, Myr ile tedavi edilen grup karaciğer dokularında ise hasar grubuna göre eozinofilik boyanmada azalma vena santralis etrafındaki hepatosit diziliminin daha düzenli olduğu ve sinüzoidal boşluklardaki genişlemenin düzeldiği gözlemlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Deney gruplarına ait karaciğer dokusu H-E boyaması. (A) Kontrol grubu, (B) Myricetin grubu, (C) Cisplatin grubu, (D) Cisplatin+Myricetin grubu. Siyah oklar; Hepatosit hücrelerindeki eozinofilik boyanmanın fazla olduğu alanları göstermektedir. 20X objektif, Scala bar 200 µm.

Karaciğer dokularının, glikojen içeriğini değerlendirmek için PAS boyaması yapıldı ve kontrol grubuna ait kesitlerde hepatosit hücrelerinin kuvvetli PAS pozitif reaksiyon verdiği görüldü. Benzer şekilde Myr uygulanan gruba ait dokularda da PAS (+) yoğunluk yine yüksekti. Fakat, Cis uygulanan grupta ise PAS pozitifliği kontrol grubuna göre azalma vardı. Bunlara ek olarak Myr ile tedavi edilen grupta ise PAS pozitiflik yoğunluğunda ise artış göze çarpmaktadır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Deney gruplarına ait karaciğer dokusu PAS boyaması. A: Kontrol grubu, B: Myricetin grubu, C: Sisplatin grubu, D: Sisplatin+Myricetin grubu. 20X objektif, Scala bar 200 µm.

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

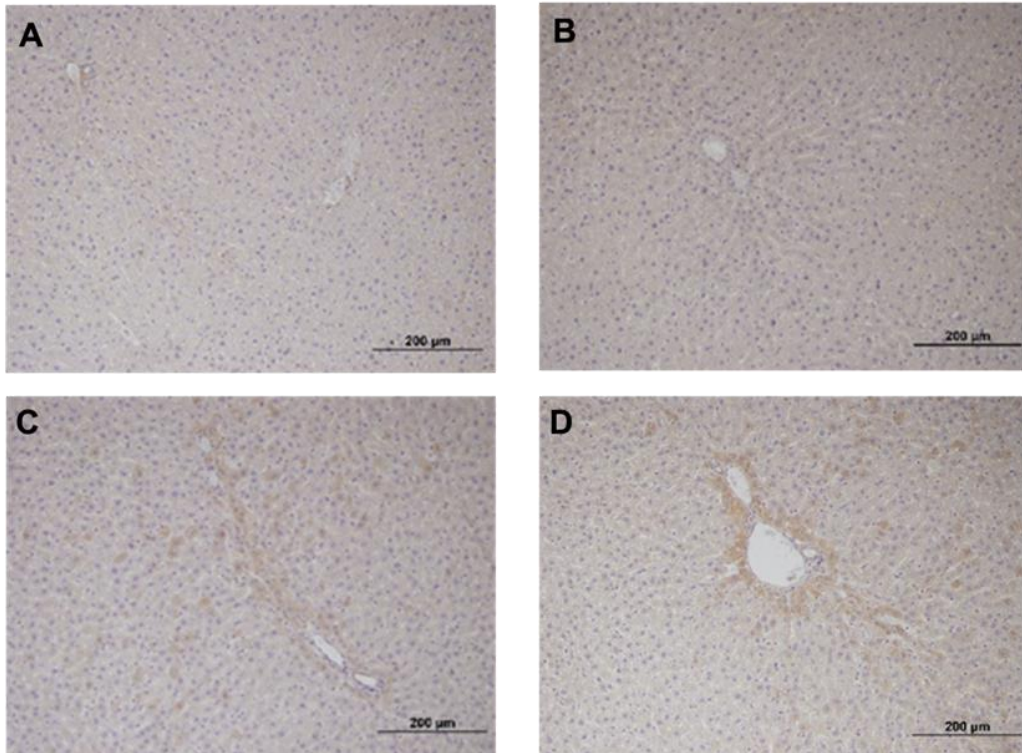
Cis'in karaciğer dokusunda oluşturduğu hasar ve Myr'in koruyucu etkisi ışık mikroskopik olarak incelendi. Çalışmada deney gruplarına ait TNF- α , IL-17 ve IL-6 immünoreaktivitesini belirlemek için immunohistokimyasal boyama yapıldı. Tüm TNF- α , IL-17 ve IL-6 protein ekspresyonları karaciğer dokusunda pozitif immünoreaktivite gösterdi. Bütün deney gruplarına ait TNF- α , IL-17 ve IL-6 protein ekspresyonu ölçüm sonuçları Tablo 4.1 gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Deney gruplarına ait karaciğer dokusu TNF- α , IL-17 ve IL-6 immunoreaktivite ölçüm sonuçları.

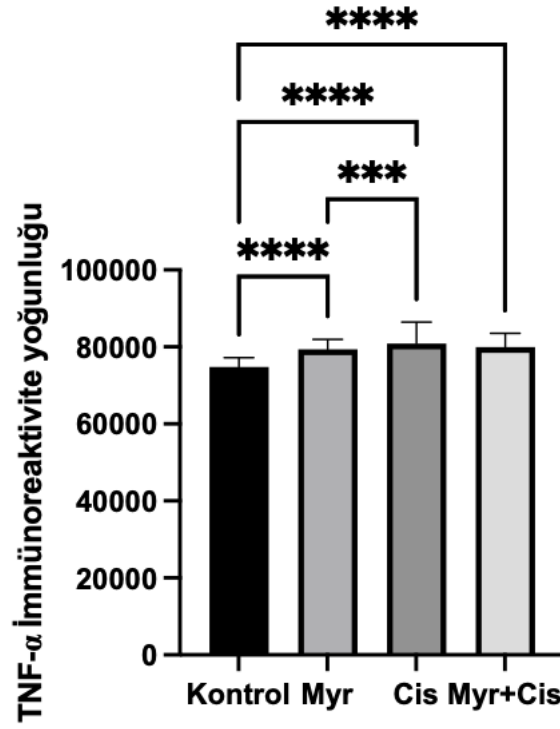
Gruplar	Kontrol	Myr	Cis	Myr + Cis	P
TNF- α	74,7 $\pm$ 2,4 ^a	79,4 $\pm$ 2,5 ^b	80,8 $\pm$ 5,5 ^{cd}	79,9 $\pm$ 3,5 ^{bd}	<0.0001
IL-17	88,2 $\pm$ 4,9 ^a	88,7 $\pm$ 5,8 ^a	95,1 $\pm$ 6,1 ^b	91,4 $\pm$ 3,9 ^c	<0.0001
IL-6	81,8 $\pm$ 2,2 ^a	86,3 $\pm$ 4,7 ^b	90,8 $\pm$ 9,7 ^c	85,1 $\pm$ 2,8 ^{bd}	<0.0001

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı harfi (a ve b) içeren gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

TNF- α protein ekspresyonu incelendiğinde, kontrol grubu değerleri, diğer gruplarla kıyaslandığında diğer gruplarda anlamlı bir artış görüldü. Bu artışın, en fazla hasar grubu olan Cis grubunda olduğu görüldü. Cis grubu ise tedavi grubu olan Myr+Cis grubu ile kıyaslandığında TNF- α protein ekspresyonunda azalma olduğu fakat bu azalmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 4.1, Şekil 4.3, Şekil 4.4).

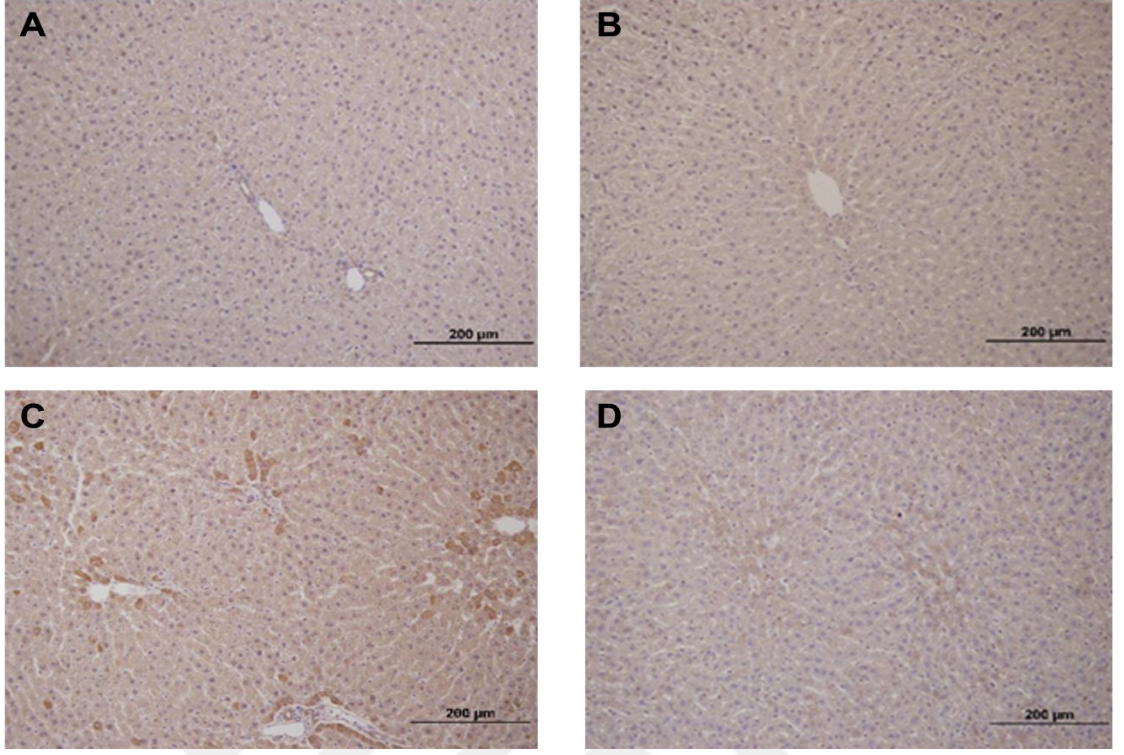


Şekil 4.3. TNF- α immünohistokimya boyama görüntüsü (A) Kontrol grubu, (B) Myricetin grubu, (C) Cisplatin grubu, (D) Cisplatin+Myricetin grubu. 20X objektif, Scala bar 200 μ m.

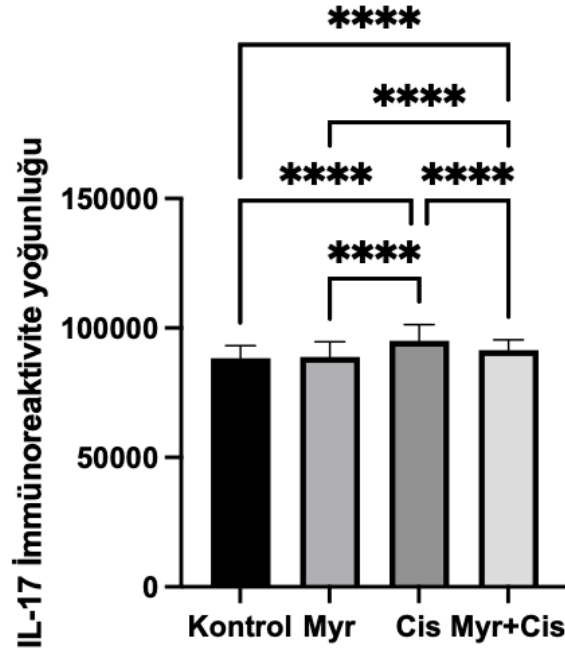


Şekil 4.4. TNF- α immunoreaktivite yoğunluğu. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık (*) ile gösterilmiştir.

IL-17 protein ekspresyonu incelendiğinde, kontrol grubu diğer gruplarla kıyaslandığında, Myr grubu arasında anlamlı bir değişim olmazken Cis ve Myr+Cis grubu arasında nalmalı bir artış görüldü. Cis grubu ile Myr+Cis grubu kıyaslandığında ise Myr+Cis grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (Tablo 4.1, Şekil 4.5, Şekil 4.6).

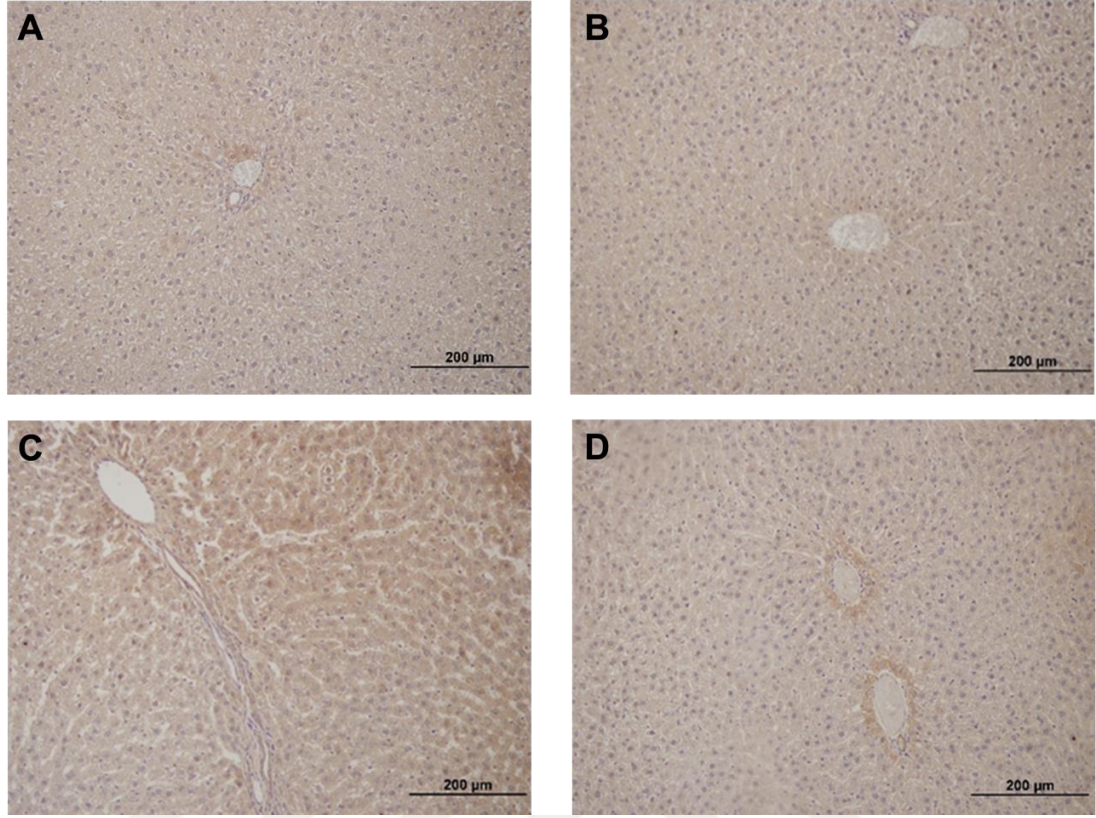


Şekil 4.5. IL-17 immünohistokimya boyama görüntüsü (A) Kontrol grubu, (B) Myricetin grubu, (C) Cisplatin grubu, (D) Cisplatin+Myricetin grubu. 20X objektif, Scala bar 200 µm.

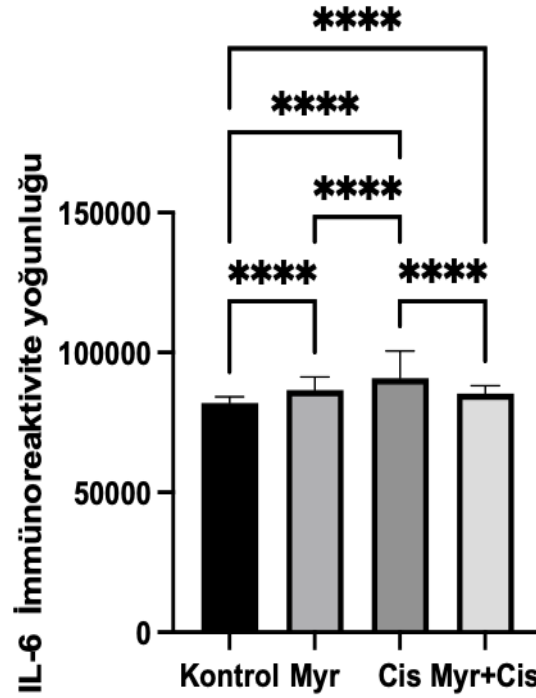


Şekil 4.6. IL-17 immünoreaktivite yoğunluğu. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık (*) ile gösterilmiştir.

IL-6 protein ekspresyonları; kontrol grubunun diğer gruplar arasındaki farkına bakıldığında diğer bütün gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmektedir. En yüksek artışı hasar grubunda göstermiştir. Tedavi grubuna baktığımızda ise hasar grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmektedir (Tablo 4.1, Şekil 4.7, Şekil 4.8).



Şekil 4.7. IL-6 immünohistokimya boyama görüntüsü (A) Kontrol grubu, (B) Myricetin grubu, (C) Cisplatin grubu, (D) Cisplatin+Myricetin grubu. 20X objektif, Scala bar 200 µm.



Şekil 4.8. IL-6 immunoreaktivite yoğunluğu. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık (*) ile gösterilmiştir.

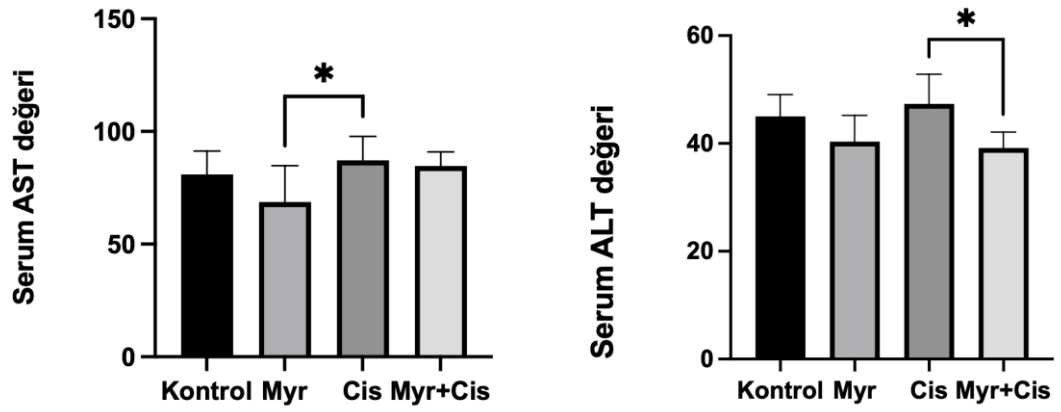
4.3. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmada deney sırasında hayvanlardan alınan kan serum örneklerinden AST ve ALT değerleri ölçüldü. Kontrol grubu AST değeri ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat Cis ile oluşturulan hasar grubunda Kontrol grubuna kıyasla artış izlendi. Yine hasar grubu Myr grubu ile kıyaslandığında hasar grubunda anlamlı artışı gözlemledik. Ayrıca, tedavi grubu olan Myr+Cis grubundaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasada AST değerlerinde düzelme olduğunu belirledik. Bunlara ilave olarak yine karaciğer fonksiyon testlerinden biri olan ALT değerine baktığımızda Kontrol ve Myr grubunun diğer gruplarla anlamlı bir değişiminin olmadığı görüldü. Ancak hasar grubu olan Cis grubunun tedavi grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu değerlendirdik. Bu fark tedavi grubu değerlerindeki önemli düzelmeyi göstermektedir (Tablo 4.2, Şekil 4.9).

Tablo 4.2 Serum AST ve ALT sonuçları

Gruplar	Kontrol	Myr	Cis	Myr + Cis	p
AST	80.8±10,3 ^a	68.6±16.1 ^{ab}	87.1±10.6 ^{ac}	84.6±6.3 ^a	0.0503
ALT	45.0±4.0 ^a	40.3±4.8 ^a	47.3±5.5 ^{ab}	39.1±2.9 ^{ac}	0.0143

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı harfi (a ve b) içeren gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 4.9. Serum AST ve ALT değerleri

5. TARTIŞMA

Cis son 40 yıldır servikal, mesane, yumurtalık, testis, baş ve boyun, gastrointestinal, özofagus ve akciğer kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve başarı oranı % 90'dan fazladır (Florea ve Busselberg, 2011; Pabla ve Dong, 2008; Shahid ve ark., 2018). Cis toksisite etkilerinin fazla olması sebebiyle anti-kanser etkisine göre doz sınırlayıcı faktörüdür. Artan ve sık Cis dozlarının hepatotoksisite, gastrointestinal toksisite, nörotoksisite, miyelosupresyon, ototoksisite ve spermiyotoksisite gibi başka ciddi komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir (İbrahim ve ark., 2009; Rehman ve ark., 2014; Pabla ve Dong, 2008). Bir bütün olarak Cis toksisitesi, serbest radikallerin oluşumunu, membranların peroksidasyonunu, mitokondriyal disfonksiyonu, DNA ve protein sentezi inhibisyonundaki hasarı içerir (Dugbortey ve ark., 2016).

Cis'in neden olduğu akut karaciğer hasarı üzerindeki hepatoprotektif etkilerini çalışan Sun ve ark. (2014), yaptıkları histolojik olarak değerlendirmede Cis grubuna ait görüntülerde santrilobüler nekroz, hepatik kordon dejenerasyonu ve hepatosit balonlaşması gibi karaciğer morfolojisinde değişiklikler belirtilmiştir. Cüre ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada, Cis kaynaklı oluşan hasar grubunun ışık mikroskobu ile değerlendirilmesinde, yoğun bazofilik içerikler ve hepatositlerde şişlik, boş vakuollerle çevrili çekirdekleri olan yoğun, düzensiz şekilli dejeneratif hücre kümeleri ve apoptotik hücrelerde artış gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, bağ dokusundaki artış nedeniyle portal alanda az miktarda perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu görülmüştür. Cis ile karaciğer hasarı oluşturulan diğer çalışmalarda benzer şekilde karaciğer kesitlerinde, hepatik kordlarda düzensizlik, portal triad füzyonu ve merkezi vende tıkanıklık (El-Gizawy ve ark., 2020), dejeneratifatif hepatositler (Demirtaş ve ark., 2023),

hepatosit çekirdeklerinin vena sentralis çevresinde bazılarında piknoz yaptığı ve bazı hepatositlerde hipertrofi oluşturduğu, inflamasyon, damar tıkanıklığı, sinüzoidal dilatasyon (Un ve ark., 2020), nekrotik hepatositler, hacimli sinüzoidler ve genişlemiş bir merkezi damar içeren lobüller görülmüştür (Shahid ve ark., 2021).

Bilgic ve ark. (2018), tarafından yapılan çalışmada Cis grubundaki en belirgin değişiklik sinüzoidal konjesyonların varlığı olmuştur. Bunun dışında aynı grupta azalmış miktarda glikojen birikimi ve önemli ölçüde artmış kupffer hücre sayısı gözlenmiştir. Çalışmamızda, Cis uygulanan gruba ait histolojik değerlendirmede, karaciğer dokusuna özgü klasik lobül yapısında değişiklik, hepatositlerde yoğun eozinofili, vena santralis duvarında kalınlaşmalar, stoplazmada minimal vakuolar değişiklikler, seyrek mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidlerde de genişlemelerin olduğu ve ayrıca kontrol grubunda görülen kuvvetli PAS pozitif reaksiyonun hasar grubunda azaldığı belirlendi. Mevcut çalışmada, azalan PAS pozitifliği, hasarlı mitokondri ve azalmış glukoz seviyelerinden kaynaklanabilir. Myr ile yapılan tedavi grubunda klasik lobül yapısının Cis grubuna kıyasla daha düzenli olduğu, yoğun eozinofili gösteren hücrelerde de azalma, sinüzoidal genişlemelerin düzeldiği ve ayrıca hepatositlerdeki PAS pozitif reaksiyonda artış olduğu görüldü. Cis uygulaması, hepatosit kordonlarının düzeninde morfolojik değişikliklere neden olur. Cis uygulamasından sonra hepatositlerde belirgin bir glikojen kaybı görülmektedir. Hepatositlerdeki glikojen pozitifliği, bu bölümlerin PAS reaksiyonunu iptal eden amilaz ile inkübasyonu ile doğrulanmaktadır (Lucchi ve ark., 2022).

Karaciğer işlevindeki bozulmayı ölçmek için biyokimyasal enzimlerden AST ve ALT, karaciğer dokusundaki en önemli ve en yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerdendir. AST ve ALT hepatosellüler hasar ya da nekroza bağlı olarak artmaktadır (Kamış ve Karabağ, 2019; Palipoch ve Punsawad, 2013). Serum AST, ALT ve ALP düzeylerindeki önemli artış Cis'in hepatotoksik etkilerini yansıtır (Okay ve ark, 2022). Tek doz cisplatin enjeksiyonu uygulanan bir çalışmada AST, ALT ve ALP aktivitelerini ve serum TNF- α seviyesinde normal kontrol grubuna göre önemli ölçüde artışa neden olmuştur (El-Gizawy ve ark, 2020; Taghizadeh ve ark, 2021). Cis'in karaciğer enzim aktivitesinde değişikliğe sebep olması, maddenin karaciğer hücrelerindeki metabolik

süreçler üzerindeki etkilerinden ve bundan sorumlu enzimlerin aktivitesinin inhibe edilmesinden kaynaklanabilir, bu da karaciğer hücrelerine zarar verir ve hücrelerin dışındaki enzimlerin kanda yükselmesine neden olur. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Cis kaynaklı hasar oluşturulan grubun serum AST ve ALT değerlerinde artış olduğu görüldü. Bu artış kontrol grubuna göre önemli bir artış olmasa da Myr grubuna göre AST değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış oldu. Bununla birlikte Myr+Cis grubunda AST değerlerinin minimal oranda düzelmeye başladığı değerlendirildi. Bu düzelmenin yüksek oranda olmamasının deneyde uygulanan Myr dozunun miktarının az ve uygulanma süresinin kısa olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. ALT değerlerinde de benzer şekilde hasar grubunda belirli bir oranda artış görülürken, Myr+Cis grubunda hasar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göze çarpmaktadır. Özetle, Cis kaynaklı oluşturulan hasara karşı Myr ile koruyuculuk sağlanan grubunun karaciğer enzim değerlerinde düzelme görülmüştür.

Karaciğer hasarına yanıt olarak, karaciğer bütünlüğünü korumak için spesifik hücre içi süreçler başlatılır. TNF bu süreçlerin ana aracısıdır ve çoğalma, hayatta kalma ve ölüm gibi farklı hücrel tepkileri aktive eder (Papa ve ark., 2009). ROS'un hepatositlerin zedelenmesinin ilerlemesine ve sonuç olarak fibroze neden olduğu gösterilmiştir. Bu birikim, hücre nekrozu veya apoptoz ile sonuçlanan hücre zarlarının veya mitokondriyal zarların lipid peroksidasyonuna neden olur. Daha sonra lipid peroksidasyonu daha fazla inflammatuar ve immün yanıtları aktive eder ve hepatik hasarın ilerlemesine katkıda bulunur. Bunun dışında IL-17 karaciğer hasarında oldukça indüklendiğini ve hem inflammatuar hem de karaciğerde yerleşik hücreler üzerinde güçlü bir pro-fibrojenik etkiye sahiptir (Meng ve ark., 2012). Wang ve ark. (2014) yapılan bir çalışmada Triptolide ile oluşturulan karaciğer hasarında karaciğer hücreleri tarafından üretilen IL-17, nötrofil infiltrasyonunda ve aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Hasar gruplarında bu nedenle hepatik ve plazma IL-17 seviyeleri ölçülmüş ve hasar grubunda karaciğerlerde IL-17 seviyesinin kademeli olarak arttığı görülmüştür. Liao ve ark. (2016) tarafından yaptıkları çalışmada Acetaminophen (APAP) ile oluşturulan karaciğer toksisitesinde, sitokinlerin ekspresyonunu (TNF- α , IL-6 ve IL-17) önemli ölçüde artırdığı vurgulanmıştır. Halotan kaynaklı karaciğer hasarı çalışmasında, Halotan

uygulanan farelerde plazma IL-17 seviyesinde ve hepatik makrofaj inflamatuvar protein2 ekspresyonunda ve ayrıca nötrofil infiltrasyonunda artışlar görülmüştür (Kobayashi ve ark., 2009). Yang ve ark. (2022) tarafından yapılan başka bir çalışmada Karbon Tetraklorür (CCl₄) konsantrasyonları ile oluşturulan karaciğer hasarlı grupların hücrelerinde transaminazların ve enflamatuvar sitokinlerin, TNF- α ve IL-6 ekspresyon seviyelerinde artış görülmüştür. Cis kaynaklı oluşturulan hasar çalışmalarında da benzer şekilde Cis grubunda şiddetli TNF- α ekspresyonları (Akdemir ve ark., 2022) ve oksidan parametrelerinde artış, antioksidan parametrelerinde azalma ve immünohistokimyasal değerlendirmelerin TNF- α ve Kaspaz-3 ekspresyonları da şiddetli düzeyde yükseliş belirtilmiştir (Ekinci ve ark., 2020). Ayrıca, Cüre ve ark'larının çalışmasında sistemik enflamasyonda yer alan ve sinyal sitokin proteinleri olan TNF- α ve IL-6 seviyelerinde de farklar olduğu anlamlı olarak hasar grubunun daha fazla seviyelerde olduğu belirtilmiştir (Cüre ve ark., 2016). Çalışmamızda bulgularımız literatürü destekler şekilde hasar grubunda TNF- α , IL-17 ve IL-6'nın yukarı regülasyonu ile kendini göstermektedir.

Myr, doğal olarak bulunan en yaygın flavanonlardan biridir ağırlıklı olarak meyvelerde, çayda, sebzelerde ve bitkilerde bulunur (Lee ve Choi., 2008). Myr, insan diyetinin önemli bir bileşenidir ve önemli demir şelatlayıcı ve antioksidan rollere sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, antioksidan, antienflamatuvar, nöro-koruyucu, anti-diyabetik, anti-artritik ve antikanser aktiviteleri dahil olmak üzere çoklu biyolojik aktivitelere sahip olduğu gözlemlenmiş ve kanıtlanmıştır (Semwal ve ark., 2016). Ahmad ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada Etanol ile oluşturulan hepatotoksistide Myr'in serbest radikallerin ve enflamatuvar belirteçlerin üretimini modüle ederek hepatotoksisteyi önlediği gösterilmiştir. Ayrıca Myr tedavisi, NF- κ B ve IL-6 gibi etanol kaynaklı inflamatuvar belirteçleri de azaltmıştır. Wang ve ark. (2023) yapmış oldukları çalışmada lipopolisakkarit (LPS)/D-galaktozamin (D-Gal) enjeksiyonu karaciğer dokularının yapısını açık bir şekilde tahrip ederek ciddi hemorajik nekroza ve portal alanda bir enflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açmıştır. Myr ön tedavisi histolojik değişiklikleri önemli ölçüde azaltmış, daha az kanama ve hücre infiltrasyonu ile sonuçlanmıştır, bu da Myr'in karaciğer dokuları üzerinde koruyucu bir etkiye sahip

olduğunu göstermektedir. Domitrovic ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada CCl₄ ile hasar oluşturulmuş farelerde antioksidan olarak kullanılan Myr uygulaması, karaciğer fonksiyon testlerindeki artışı doza bağlı olarak iyileştirmiştir. Karaciğer proinflatuar belirteçlerden TNF- α ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu, CCl₄ uygulan farelerde sağlıklı hayvanlara göre belirgin şekilde arttığı, oral olarak verilen Myr'in anti-enflatuar aktivitesi, fare karaciğerlerinde doza bağlı olarak TNF- α ve COX-2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Myr'nin etkisini karaciğer dışı farklı organlardaki toksisite çalışmalarında da görmekteyiz. Bu çalışmalardan birkaç tanesi Hassan ve ark. (2017) tarafından yapılan böbrek dokusunda hasara karşı Myr'nin TNF- α ve IL-6'nın serum seviyelerinde belirtilen artışı önemli ölçüde hafiflettiği veya Rehman ve ark. (2019) çalışmasında kolon toksisitesinde Myr'nin çalışmada analiz edilen tüm antioksidan enzimlerin seviyesini eski haline getirdiği ve ayrıca inflamasyonun moleküler belirteçlerinin (IL-6 ve TNF- α) seviyesini düzenleyerek hasarın neden olduğu kötüleştirici etkileri hafiflettiği şeklindedir. Mevcut çalışmamızda, Cis kaynaklı oluşturulan hepatotoksositeye karşı Myr'nin etkisi hem histolojik hem de biyokimyasal değerlendirmelerle araştırıldı. Hasar grubunda meydana gelen histolojik bozuklukların ve biyokimyasal değişimlerin, Myr+Cis grubuna ait değerlerde immünohistokimyasal olarak hasar kaynaklı artmış TNF- α , IL-17 ve IL-6 protein ekspresyonlarının önemli oranda düzeldiği ve biyokimyasal olarak da kısmen düzelme görüldü. Çalışmamızda histolojik değerlendirmelerinde, Cis grubunda patolojik belirteçlerdeki artışın biyokimyasal ve immünohistokimyasal bulgularla uyumlu olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak Cis birçok organı etkilediği gibi karaciğer dokusunda da çok ciddi histopatolojik değişiklikler oluşturmaktadır. Bu hasarı engellemek için koruyucu amaçlı Myr uygulaması inflamatuvar belirteçleri baskılayarak hepatotoksisiteyi önleyebilir. Dolayısıyla Cis kaynaklı hepatotoksisiteye karşı Myr'in histolojik hasar belirteçlerinde ve biyokimyasal aktivitelerde azalmaya sebep olması doku hasarına karşı hücresel yapıyı koruduğu sonucunu doğurur. Myr'nin koruyucu etkisini önemli oranda kuvvetli hale getirmek için uygulanan doz ve sürenin artırılarak araştırılmasına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-Misih SR & Bloomston, M. Liver anatomy. Surg Clin North Am, 2010; 90(4): 643-653.
- Adams DH, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Nat. Rev. Immunol. 2006; 6: 244-251.
- Adefegha SA, Omojokun OS, Oboh G. Modulatory effect of protocatechuic acid on cadmium induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats in vivo, Springerplus, 2015; 4: 619.
- Agrawal AD. Pharmacological activities of flavonoids: A review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. 2011; 1394-1398
- Ahmad SB, Rashid S, Wali AF, Ali S, Rehman MU, Maqbool MT, Nadeem A, Ahma SF & Siddiqui N. Myricetin (3,3',4',5,5',7-hexahydroxyflavone) prevents ethanol-induced biochemical and inflammatory damage in the liver of Wistar rats. Human & experimental toxicology. 2022; 41: 9603271211066843.
- Akdemir FNE, Yıldırım S & Kandemir FM. The possible beneficial impacts of evodiamine on hepatotoxicity induced by cisplatin. Environmental science and pollution research international. 2022; 29(59): 89522-89529.
- Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. Adv Immunol, 1993;54:1-78.

- Al J. "Anatomy of the normal liver." *Hepatology. A textbook of liver disease* 1990; pp 3-30.
- Al-Majed AA, Sayed-Ahmed MM, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Rejai SS, Al-Shabanah OA. Propionyl-L-carnitine prevents the progression of cisplatin-induced cardiomyopathy in a carnitine-depleted rat model. *Pharmacol. Res.* 2006; 53: 278-286.
- Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis.* 2017 Feb;21(1):1-20.
- Astolfi L, Ghiselli S, Guaran V, Chicca M, Simoni E, Olivetto E, Lelli G, Martini A, Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: A retrospective evaluation, *Oncol. Rep.* 2013;29(4): 1285-1292.
- Bakır S, Yazgan ÜC, İbiloğlu İ, Elbey B, Kızıl M, Kelle M. The protective effect of pomegranate extract against cisplatin toxicity in rat liver and kidney tissue. *Archives of physiology and biochemistry* 2015; 121(4): 152-156.
- Barzegar A. Antioxidant activity of polyphenolic myricetin in vitro cell-free and cell-based systems. *Mol Biol Res Commun*, 2016;5(2):87.
- Benacerraf B, Sebestyen M M, Schlossman S. A quantitative study of the kinetics of blood clearance of P32-labelled *Escherichia coli* and *Staphylococci* by the reticuloendothelial system. *J. Exp. Med.* 1959;110: 27-48.
- Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, 2007;81:1-5.
- Bilgic Y, Akbulut S, Aksungur Z, Erdemli ME, Ozhan O, Parlakpinar H, Vardi N & Turkoz Y. Protective effect of dexpanthenol against cisplatin-induced hepatotoxicity. *Experimental and therapeutic medicine*, 2018;16(5): 4049-4057.
- Blouin A, Bolender RP, Weibel ER. Distribution of organelles and membranes. *J Cell Biol*, 1977;72:441-455.

- Bloom and Fawcett. A text book of Histology (12 th ed.), Chapman and Hall New York, 1994: pp 652-677
- Bort R. et al. Hex homeobox gene controls the transition of the endoderm to a pseudostratified, cell emergent epithelium for liver bud development. *Dev Biol*, 2006;290(1):44-56
- Braet F, Luo D, Spector I, Vermijlen D, Wisse E. Endothelial and pit cells. In: I Arias, J Boyer, F Chisari, N Fausto, D Schachter, D Shafritz, eds. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001: 437-45.
- Bridi R, Atala E, Pizarro PN, Montenegro G, Honeybee pollen load: phenolic composition and antimicrobial activity and antioxidant capacity, *J. Nat. Prod*. 2019; 82(3): 559-565.
- Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. *Schwartz's principles of surgery*. 9th edition. New York: McGraw-Hill Publishing; 2010. p. 31-3
- Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2004; 44: 27-42.
- Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes *FEBS Lett*, 1988;232:347-350
- Chao CY, Yin MC. Antibacterial effects of roselle calyx extracts and protocatechuic acid in ground beef and apple juice, *Foodborne Pathog. Dis*. 2009;6: 201-206.
- Contreras-Zentella ML, Hernandez-Munoz R. Is liver enzyme release really associated with cell necrosis induced by oxidant stress? *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016;3529149.
- Couvelard A, Scoazec JY, Dauge MC, Bringuier AF, Potet F, Feldmann G. Structural and functional differentiation of sinusoidal endothelial cells during liver organogenesis in humans. *Blood* 1996; **87**: 4568-4580.

- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;10:479-89.
- Cüre MC, Cüre E, Kalkan Y, Kırbaş A, Tümkaya L, Yılmaz A, Türkyılmaz AK, Şehitoğlu İ & Yüce S. (2016). Infliximab Modulates Cisplatin-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Balkan medical journal* 2016; 33(5): 504-511.
- Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action, *Eur. J. Pharmacol*, 2014; 5: 364-378
- Dasarathy S. Inflammation and liver. *JPEN* 2008; 32:660-666.
- Deepak S, Ruchi S, Sandra C, Alvaro V. Myricetin: a dietary molecule with diverse biological activities, *Nutrients* 2016; 8(2): 90.
- De Leve L D. The Hepatic Sinusoidal Endothelial Cell: Morphology, Function, and Pathobiology. In I. M. Arias (Ed.), *The Liver: Biology and Pathobiology* (Fifth ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 2009
- Demirtas L, Gürbüz M, Akbas EM, Tahirler H, Karatas O & Kemal Arslan Y. The Effects of Sunitinib in Healthy and Cisplatin-Induced Rats. *Chemistry & biodiversity*, 2023;20(2): 202200704.
- Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2002;42: 317-325
- Digouard N. The liver as a self-organizing system. I. Theoretics of its representation - *Res. Clin. Lab.* 1989;19: 281-299
- Do H, Healey JF, Waller EK, Lollar P. Expression of factor VIII by murine liver sinusoidal endothelial cells. *J Biol Chem.* 1999;274:19587-19592.
- Domitrović R, Rashed K, Cvijanović O, Vladimir-Knežević S, Škoda M & Višnić A. Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Chemico-biological interactions*, 2015;230: 21-29.

- Dossing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1993;9: 441-449
- Dugbartey GJ, Peppone LJ, de Graaf IA. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. *Toxicology*. 2016;371:58-66.
- Ekinci-Akdemir FN, Bingöl Ç, Yıldırım S, Kandemir FM, Küçükler S, Sağlam YS. The investigation of the effect of fraxin on hepatotoxicity induced by cisplatin in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 2020; 23(11): 1382-1387.
- Ekinci-Akdemir FN, Yildirim S, Kandemir FM, Gülçin İ, Küçükler S, Sağlam YS, Yakan S. The effects of casticin and myricetin on liver damage induced by methotrexate in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 2018; 21(12): 1281-1288.
- El-Gizawy MM, Hosny EN, Mourad HH & Abd-El Razik AN. Curcumin nanoparticles ameliorate hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2020;393(10): 1941-1953.
- Elizabeth E Trimmer, John M Essigmann. *Cisplatin, Essays Biochem*. 1999;34:191-211.
- Enzan H, Hara H, Yamashita Y, Ohkita T, Yamane T. Fine structure of hepatic sinusoids and their development in human embryos and fetuses. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33: 447- 466.
- Erbengi T. *Histoloji* (2). Güneş Kitabevi Ankara, 1990: 98-111.
- Okkay IF, Okkay U, Aydın IC, Bayram C, Ertugrul MS, Mendil AS, Hacimuftuoglu A. Centella asiatica extract protects against cisplatin-induced hepatotoxicity via targeting oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Environmental science and pollution research international*, 2022;29(22): 33774-33784.
- Florea AM, and Büsselberg D. "Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects." *Cancer*, 2011; 3: 1351-1371.

- Friedman SL. Hepatic stellate cells: Protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiological Reviews*, 2008;88: 125-172.
- Fukuda-Taira S. Hepatic induction in the avian embryo: specificity of reactive endoderm and inductive mesoderm. *J Embryol Exp Morphol*, 1981; 63: 111-125.
- Gampieri MP, Jezequel AM, Orlandi F. The lipocytes in normal human liver: a quantitative study. *Digestion* 1981; 22: 165-169.
- Gartner LP, Hiat JL. *Color Textbook of Histology*. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1997: 369-372.
- Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Faliva MA, Gerbi V, La Vecchia C. Mediterranean way of drinking and longevity, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016; 56(4): 635-640.
- Giurgiovich AJ, Diwan BA, Olivero OA, Anderson LM, Rice JM, Poirier MC. Elevated mitochondrial cisplatin-DNA adduct levels in rat tissues after transplacental cisplatin exposure. *Carcinogenesis*, 1997; 18(1): 93-96.
- Gouysse G, Couvelard A, Frachon S, Bouvier R, Nejjar M, Dauge MC. Relationship between vascular development and vascular differentiation during liver organogenesis in humans. *J Hepatol* 2002; 37: 730-740.
- Grisham JW. Organizational principles of the liver. *The liver: biology and pathobiology*, 2019: 1-15.
- Guo C, Xue G, Pan B, Zhao M, Chen S, Gao J. Myricetin ameliorates ethanol-induced lipid accumulation in liver cells by reducing fatty acid biosynthesis, *Mol. Nutr. Food Res.* 2019; 63(14): 1801393.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji)*. Çeviren: Çağlayan YB, 12. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2013; ss: 837
- Gwo YH, Natasha W, Jermaine IGC. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016; 102: 37-46.

- Harputluoglu MM, Demirel U, Ciralik H, Temel I. Protective effects of Ginkgo bilobaon thioacetamide-induced fulminant hepatic failure in rats. *Hum ExpToxicol*, 2006; 25: 705-713.
- Hassan SM, Khalaf MM, Sadek SA & Abo-Youssef AM. Protective effects of apigenin and myricetin against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Pharmaceutical biology*, 2017; 55(1): 766-774.
- Hautekeete ML, Geerts A. The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. *Virchows Arch* 1997; 430 (3): 195-207.
- Henderiks HFJ, Verhoofstad WAMM, Brouwer A, DeLeeuw AM, Knok DL. Perisinusoidal fat-storing cells themain vitamin A storage sites in rat liver. *Exp Cell Res* 1985; 160: 138-149
- Hoekstra LT, De Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg*. 2013; 257(1): 27-36.
- Hofmann AF, Small DM. Detergent properties of bile salts: correlation with physiological function. *Annu Rev Med*. 1967; 18: 333-376.
- Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelialcells. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 768-776.
- Hou W, Hu S, Su Z, Wang Q, Meng G, Guo T, et al., Myricetin attenuates LPS induced inflammation in RAW 264.7 macrophages and mouse models, *Future Med. Chem*. 2018; 10 (19): 2253-2264.
- Hu T, Yuan X, Wei G, Luo H, Lee HJ, Jin W, Myricetin-induced brown adipose tissue activation prevents obesity and insulin resistance in db/db mice, *Eur. J. Nutr*. 2018; 57(1): 391-403.
- Ibitoye OB, Ajiboye TO, Protocatechuic acid protects against menadioneinduced liverdamage by up-regulating nuclear erythroid-related factor 2, *Drug Chem. Toxicol*. (2018); 1-7.

- Ibrahim MY, Abdul AB, Wahab SIA, Elhassan MM, Alzubairi AS. Attenuation of cisplatin induced hepatotoxicity in rats using zerumbone. *Res. J. Biol. Sci.* 2009; 4: 777-784.
- Jansen PL. Foreword: from classic bile physiology to cloned transporters. *Seminars in Liver Disease.* 2000; 20: 245-50.
- Jiang M, Zhu M, Wang L, Yu S, Anti-tumor effects and associated molecular mechanisms of myricetin, *Biomed. Pharmacother.* 2019; 120: 109-506.
- Jiang S, Tang X, Chen M, He J, Su S, Liu L, et al., Design, synthesis and antibacterial activities against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, *Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri* and *Ralstonia solanacearum* of novel myricetin derivatives containing sulfonamide moiety, *Pest Manag. Sci.* 2022; 76(3): 853-860.
- Al J. "Anatomy of the normal liver." *Hepatology. A textbook of liver disease* 1990; pp 3-30.
- Jordan P, M. Carmo-Fonseca, Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity, *Cell. Mol. Life Sci.* 2000;57 (8–9): 1229-1235.
- Junquera LC, Carneiro JB, Kelley RO. *Basic Histology* (8 th ed.). Appleton and Lang, USA, 1995; pp 306-319
- Jungermann K, Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu Rev Nutr.* 1996;16:179-203.
- Kamiş N, Karabağ F. Parasetamol İndüklü Hepatotoksisite Modelinde Kafeik Asit Fenil Ester’ in İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Araştırılması . *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2019;14(3):290-298.
- Karadeniz A, Simsek N, Karakus E, Yildirim S, Kara A, Can I, Kisa F, Emre H, Turkeli M. Royia lly modulates oxidative stress and apoptosis in liver and kidneys of rats treated with cisplatin. *OxidMed Cell Longev.* 2011; 981: 793-802.
- Katz Y, Nadiv O, Beer Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha-induced synthesis of interleukins 1,6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role

- as a "fine-tuning cytokine" in inflammation processes. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2176-2184.
- Kawada N. The hepatic perisinuzoidal stellate cell. *Histol Histopathol* 1997; 12(4): 1069-1080.
- Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2007;7: 573-584.
- Kietzmann T, Jungermann K. Modulation by oxygen of zonal gene expression in liver studied in primary rat hepatocyte cultures. *Cell Biol Toxicol.* 1997;13:243-55.
- Kim ME, Ha TK, Yoon JH, Lee JS. Myricetin induces cell death of human colon cancer cells via BAX/BCL2-dependent pathway. *Anticancer Res.* 2014; 34(2):701-6.
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6 *Blood*, 1989;74: 1-10.
- Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2001; 161: 1-151
- Knook DL, Seffelaar AM & de Leeuw AM. Fat-storing cells of the rat liver. Their isolation and purification. *Experimental Cell Research*, 1982; 139: 468—471.
- Kobayashi E, Kobayashi M, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M and Yokoi T. Halothane-induced liver injury is mediated by interleukin-17 in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 2009; 111(2): 302-310.
- Kobayashi M, Higuchi S, Mizuno K, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M & Yokoi T. Interleukin-17 is involved in alpha-naphthylisothiocyanate-induced liver injury in mice. *Toxicology*, 2010; 275(1-3): 50-57.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease. Philadelphia US: Elsevier Saunders. 2005; 877-927.
- Kupffer K VW. Ueber sternzellen der leber. Briefliche Mitteilung an Prof. Waldyer. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 1876; 12: 353-358.
- Krahenbuhl S. Toxic liver injuries. *Ther Umsch* 2004; 61: 529-534

- Lee KH, Choi EM. Myricetin, a naturally occurring flavonoid, prevents 2-deoxyDribose induced dysfunction and oxidative damage in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;591:1-6.
- Le Douarin NM. et al. Origin of hemopoietic stem cells in embryonic bursa of Fabricius and bone marrow studied through interspecific chimeras. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1975;72(7):2701-5.
- Li J , Xiang H, Huang C, Lu J. Pharmacological Actions of Myricetin in the Nervous System: A Comprehensive Review of Preclinical Studies in Animals and Cell Models 2021;16(12): 797298.
- Liao CC, Day YJ, Lee HC, Liou JT, Chou AH & Liu FC. Baicalin Attenuates IL-17-Mediated Acetaminophen-Induced Liver Injury in a Mouse Model. *PloS one*, 2016;11(11): 0166856.
- Limasset B, Le Doucen C, Dore JC, Ojasoo T, Damon M, Paulet AC. Effects of flavonoids on therelease of reactive oxygen species by stimulating human neutrophils: multivariateanalysis of structure-activityrelationships. *Biochem. Pharmacol*, 1993; 46:1257-1271.
- Lin CY, Huang CS, Huang CY, Yin MC. Anticoagulatory, antiinflammatory, and antioxidative effects of protocatechuic acid in diabetic mice, *J. Agric. Food Chem.* 2009;57; 6661-6667.
- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001; 104 (4):487-501.
- Lucchi DBM, Sasso GRS, Sena LS, Santos DD, Franco P C, Lice I, Borges FT, Oliani SM & Gil CD. The role of annexin A1-derived peptide Ac₂₋₂₆ on liver and kidney injuries induced by cisplatin in rats. *Life sciences*, 2022;304:120677.
- Petrovic M, Todorovic D, Biochemical and molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer cells, *Med. Biol.* 2016;18 (1): 12-18.
- Matic S, Stanic S, Bogojevic D, Vidakovic M, Grdovic N, Dinic S, Solujic S, Mladenovic M, Stankovic N, Mihailovic M. Methanol extract from the stem of

- Cotinus coggygria Scop., and its major bioactive phytochemical constituent myricetin modulate pyrogallol-induced DNA damage and liver injury. *Mutat. Res.* 2013; 755: 81-89.
- Matsumoto K, Yoshitomi H, Rossant J, Zaret KS. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science* 2001; 294: 559-563.
- Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, Pradere JP, Schwabe RF. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its etiology. *Nature Communication*, 2013;4: 2823.
- Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik Y, Scholten D, Cong M, Iwaisako K, Liu X, Zhang M, Österreicher CH, Stickel F, Ley K, Brenner DA and Kisseleva T. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 2012; 143(3): 765-776.
- Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol.* 2007;213:286-300.
- Mikkonen TP, Maatta KR, Hukkanen AT, Kokko HI, Torronen AR, Karenlampi SO, Karjalainen RO. Flavonol content varies among black currant cultivars. *J Agric Food Chem.* 2001; 49(7): 3274-3277.
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009;361:888-898
- Mo SF, Zhou F, Lv YZ, Hu QH, Zhang DM, Kong LD. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice: Structure-activity relationships. *Biol. Pharm. Bull.* 2007; 30: 1551-1556.
- Molino G, Belforte G, Bona B. Physiological background and elementary processes of liver function. In: CRAMP D. G., CARSON E. R. (Eds): *Liver Function*. Chapman and Hall, London and New York, 1990; pp 1.
- Mullie P, Clarys P, Deriemaeker P, Hebbelinck M. Estimation of daily human intake of food flavonoids. *Plant Foods Hum Nutr.* 2007; 62(3): 93-8.

- Nagai N, Okuda R, Kinoshita M, Ogata H, Decomposition kinetics of cisplatin in human biological fluids, *J. Pharm. Pharmacol.* 1996;48: 918-924.
- Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko A. Kupffer Cell Metabolism and Function. *J Enzymol Metab*, 2015;1(1): 23-27.
- Nakashima M, Kinoshita M, Nakashima H, Habu Y, Miyazaki H, Shono S, Hiroi S, Shinomiya N, Nakanishi K, Seki S. Pivotal advance: characterization of mouse liver phagocytic B cells in innate immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 91: 537-546.
- Naqshbandi A, Khan W, Rizwan S, Khan F. Studies on the protective effect of flaxseed oil on cisplatin-induced hepatotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31: 364-375.
- Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterol* 1982; 83: 777-785.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin *J Clin Invest.* 2004;113: pp. 1271-1276
- O'Brien L, Hosick PA, John K, Stec DE, Hinds TD. Biliverdin reductase isozymes in metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 ;26(4): 212-220.
- Ortega JT, Suarez AI, Serrano ML, Baptista J, Pujol FH, Rangel HR, The role of the glycosyl moiety of myricetin derivatives in anti-HIV-1 activity in vitro, *AIDS Res. Ther.* 2017;14(1): 57.
- Osta B, Roux JP, Lavocat F, Pierre M, Ndongo-Thiam N, Boivin G. Differential Effects of IL-17A and TNF-alpha on Osteoblastic Differentiation of Isolated Synoviocytes and on Bone Explants from Arthritis Patients. *Front Immunol* 2015;6:151.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2012;137: 947-954

- Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008; 73: 994-1007.
- Palipoch S, Punsawad C. Biochemical and histological study of rat liver and kidney injury induced by Cisplatin. *Journal of toxicologic pathology*, 2013; 26(3): 293-299.
- Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, Kumar SS. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation 2016; 5276130.
- Paker S. Histoloji. Bursa: Uludag Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları;1993 ss 32-64.
- Papa S, Bubici C, Zazzeroni F, and Franzoso G. Mechanisms of liver disease: cross-talk between the NF- κ B and JNK pathways. *Biol Chem*, 2009;390: 965-976.
- Patel AS. ChemoFilter: A Novel Device for High-Dose Chemotherapy Delivery. *Journal of Medical Devices*, 2014; 8(4): 0410081
- Patel AS. O-016 development and validation of endovascular chemotherapy filter device for removing high-dose Doxorubicin from the blood: in vivo porcine study. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 2014; 6(1): A9
- Perez-Pomares JM, Carmona R, Gonzalez-Iriarte M, Macias D, Guadix JA, Munoz-Chapuli R. Contribution of mesothelium-derived cells to liver sinusoids in avian embryos. *Dev Dyn*, 2004; 229: 465-474.
- Perkin AG, Hummel JJ. LXXVI-The colouring principle contained in the bark of *Myrica nagi* Part I. *J. Chem. Soc. Trans.* 1896; 69: 1287-1294.
- Plenderleith IH. Treating the Treatment: Toxicity of Cancer Chemotherapy. *Can Fam Physician.* 1990; 36: 1827-30
- Prech J, Somogyi A, Pusztai P, Kocsis I, Blázovics A, Boros I, Fehér J. Szabad gyökös reakciók vizsgálata streptozotocinnal kezelt fiatal patkányokban [Free radical

- reactions in juvenile rats treated with streptozotocin]. *Orvosi hetilap*, 1996; 18: 979-982.
- Rappaport AM. Physioanatomic Considerations. In L. a. S. Schiff, E.R. (Ed.), *Diseases of the Liver* (Fifth Edition ed.). Philadelphia, PA: Lippincott. 1982.
- Rebecca A Alderden, Matthew D Hall, Trevor W Hambley, The discovery and development of cisplatin, *J. Chem. Educ.* 2006;83(5): 728-734.
- Rehman MU, Rather IA. (2019). Myricetin Abrogates Cisplatin-Induced Oxidative Stress, Inflammatory Response, and Goblet Cell Disintegration in Colon of Wistar Rats. *Plants* (Basel, Switzerland), 2019; 9(1): 28.
- Rehman MU, Rather IA. (2019). Myricetin Abrogates Cisplatin-Induced Oxidative Stress, Inflammatory Response, and Goblet Cell Disintegration in Colon of Wistar Rats. *Plants* (Basel, Switzerland), 2019; 9(1): 28.
- Rehman MU, Rather IA. Myricetin Abrogates Cisplatin-Induced Oxidative Stress, Inflammatory Response and Goblet Cell Disintegration in Colon of Wistar Rats. *Plants*, 2020; 9: 28
- Rehman MU, Ali N, Rashid S, Jain T, Nafees S, Tahir M, Khan AQ, Lateef A, Khan R, Hamiza OO, et al. Alleviation of hepatic injury by chrysin in cisplatin administered rats: Probable role of oxidative and inflammatory markers. *Pharmacol. Rep.* 2014;66:1050-1059.
- Ren R, Yin S, Lai B, Ma L, Wen J, Zhang X, et al. Myricetin antagonizes semen-derived enhancer of viral infection (SEVI) formation and influences its infection-enhancing activity, *Retrovirology*, 2018;15(1): 49.
- Reuben A. Ito becomes a star. *Hepatology*, 2002; 35: 503-504.
- Rhodin JAG. *Histology A Text and Atlas*. 1974:580-594.
- Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ & Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 2002; 41(10): 751-790.

- Rosenberg B, Vancamp L and Krigas T. Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965; 205: 698-702.
- Ross MH, Romrel LJ. *Histology A Text and Atlas* (2 th ed.).William and Wilkins Baltimore, 1989: 471-479.
- Roose MH, Romrell LJ, Kage GI, *Histology. A text and atlas.* 3rd Ed. 1995.ss 496-507.
- Ross MH, Pawlina W. *Histoloji konu anlatımı ve atlas.* Çev. Ed: Baykal B. 6, 2014: 784-785.
- Rothwell NJ, Busbridge NJ, Lefevre RA, Hardwick AJ. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat *Can J Physiol Pharmacol*, 1991;69: 1465-1469.
- Rosenberg B. Cisplatin: Its history and possible mechanisms of action. In *Cisplatin*, Academic Press, 1980; 3: 9-20.
- Rozga J, Foss A, Aluments J, Ahren B. Liver cirrhosis in rats: regeneration and assesment of the role of phenobarbital. *J Surg Res* 1999; 81: 164-169.
- Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, Yamamoto H, Kasayama S, Kirkwood KL. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem* 2004; 279: 2559-2567.
- Sadhukhan P, Saha S, Dutta S, Sil PC, Mangiferin ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury by upregulating Nrf-2 via the activation of PI3K and exhibits synergistic anticancer activity with cisplatin, 2018; 9: 1-19.
- Sancak B, Cumhuri M. *Fonksiyonel Anatomi.* Ankara: Metu Pres. 1999; 253-262.
- Santos NA, Catão CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidativestress, redoxstateunbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch. Toxicol.* 2007

- Saunders WB. Hepatology: a textbook of liver disease. Philadelphia: W B Saunders Co.; 1996.
- Saxena R, Theise ND, Crawford JM. Microanatomy of the human liver-exploring the hidden interfaces. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1339-1346.
- Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999;5: 29-34.
- Seki S, Nakashima H, Kinoshita M. The liver as a pivotal innate immune organ. *Immunogastroenterology* 2012;1: 76-89
- Semwal DK, Semwal RB, Combrinck S, Viljoen A. Myricetin: A Dietary Molecule with Diverse Biological Activities. *Nutrients*, 2016;8:90.
- Semwal D, Semwal R, Combrinck S, Viljoen A. Myricetin: a dietary molecule with diverse biological activities. *Nutrients*, 2016; 8(2): 90.
- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2010; 3(1): 91-100.
- Seretny M. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Science Direct*. 2014; 155(12): 2461-2470
- Shahid F, Farooqui Z, Alam T, Abidi S, Parwez I & Khan F. Thymoquinone supplementation ameliorates cisplatin-induced hepatic pathophysiology. *Human & experimental toxicology*, 2011; 40(10): 1673-1684.
- Shahid F, Farooqui Z, Abidi S, Parwez I and Khan F. Oral administration of thymoquinone mitigates the effect of cisplatin on brush border membrane enzymes, energy metabolism and anti-oxidant system in rat intestine. *Biomed. Pharmacother*, 2017; 94: 1111-1120.

- Shahid F, Farooqui Z, Khan F. Cisplatin-induced gastrointestinal toxicity: An update on possible mechanisms and on available gastroprotective strategies. *Eur. J. Pharmacol.* 2018 ;827: 49-57.
- Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci.* 2012; 1(2): 63-66.
- Shiojiri N, Sugiyama Y. Immunolocalization of extracellular matrix components and integrins during mouse liver development. *HEPATOLOGY* 2004; 40: 346– 355.
- Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell.* 2010; 18(2): 175-89.
- Sosa-Pineda B, Wigle JT and Oliver G. Hepatocyte migration during liver development requires Prox1. *Nat Genet.* 2000; 25(3): 254-255.
- Sparna T, Retej J, Schmich K, Albrecht U, Naumann K, Gretz N, et al. Genome-wide comparison between IL-17 and combined TNF-alpha/IL-17 induced genes in primary murine hepatocytes. *BMC Genomics* 2010; 11: 226.
- Stec DE, John K, Trabbic CJ, Luniwal A, Hankins MW, Baum J, Hinds TD. Bilirubin Binding to PPAR α Inhibits Lipid Accumulation. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153427.
- Stoll S, Bitencourt S, Laufer S, Ines Goettert M, Myricetin inhibits panel of kinases implicated in tumorigenesis, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019;125(1): 3-7.
- Suckale J, Solimena M. Pankreasın dorsal ve ventral tomurcuklardan gelişimi. *Frontiers in Bioscience*,2008; 13: 7156-7171
- Sun Y, Yang J, Wang LZ, Sun LR & Dong Q. Crocin attenuates cisplatin-induced liver injury in the mice. *Human & experimental toxicology*, 2014; 33(8): 855-862.
- Taghizadeh F, Hosseinimehr SJ, Zargari M, Karimpour Malekshah A, Mirzaei M & Talebpour Amiri F. Alleviation of cisplatin-induced hepatotoxicity by gliclazide: Involvement of oxidative stress and caspase-3 activity. *Pharmacology research & perspectives*,2021; 9(3): e00788.

- Takahama U. Inhibition of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation by quercetin: mechanism of antioxidative function. *Phytochemistry*, 1985; 24: 1443-1446.
- Tanaka M, Itoh T, Tanimizu N, Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem*. 2011;149:231-239.
- Tobe K, Tsutiya T, Fuiwara R, Yamada G, Nagashima H, Sasaoka K, Miura H, et al. Kupffer cells in well-differentiated tissue of hepatocellular carcinoma [in Japanese] *Acta Hepatol Jpn* 1985; 26: 630-637.
- Treskes M, Nijtmans LGJ, Fichtinger-Schepman AMJ and Vandervijgh WJF. Effects of the modulating agent WR2721 and its main metabolites on the formation and stability of cisplatin DNA adducts in vitro in comparison to the effects of thiosulfate and diethyldithiocarbamate. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 43: 1013-1019.
- Un H, Ugan R, A Kose, D Bayir, Y Cadirci, E Selli J & Halici Z. A novel effect of Aprepitant: Protection for cisplatin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity. *European journal of pharmacology*, 2020; 880: 173168.
- Veldhuis GJ, Willemse PHB, Sleijfer DT, Vander Groaf WTA, Groen HJM, Limburg PC. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol*, 1995;13:2585-2593.
- Vitkovic C. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures, *Cancer Treat. Rev*, 1998;24(4):265-281.
- Yang X, Jin Z, Lin D, Shen T, Zhang J, Li D, Wang X, Zhang C, Lin Z, Li X, Gong F. FGF21 alleviates acute liver injury by inducing the SIRT1-autophagy signalling pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2022; 26(3): 868-879.
- Yıldırım M. *Klinik Anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri LTD.Şti. 1998; 216-221.
- Lu Y, Cederbaum AI. Cisplatin-induced hepatotoxicity is enhanced by elevated expression of cytochrome P450 2E1, *Toxicol. Sci.* 2006; 89: 515-523

- Zimmerman HJ. "Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver." (1999).
- Zrioual S, Ecochard R, Tournadre A, Lenief V, Cazalis MA, Miossec P. Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*, 2009;182:3112-3120.
- Xu Y, Xie Q, Wu SH, Yi D, Yu Y, Liu SB, et al. Myricetin induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress and DNA double strand breaks in human ovarian cancer cells. *Mol Med Rep* 2016; 13:2094-2100.
- Wake K. "Sternzellen" in the liver: perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. *American Journal of Anatomy*, 1971; 132: 429-461.
- Wang D, and Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2005; (3) 4: 307-320.
- Wang L, Wu H, Yang F, Dong W. The protective effects of myricetin against cardiovascular disease, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2019;65(6): 470-476.
- Wang Y, Hu PC, Gao FF, Lv JW, Xu S, Kuang CC, Wei L & Zhang JW. The protective effect of curcumin on hepatotoxicity and ultrastructural damage induced by cisplatin. *Ultrastructural pathology*, 2014; 38(5): 358-362.
- Wang X, Jiang Z, Xing M, Fu J, Su Y, Sun L, & Zhang L. Interleukin-17 mediates triptolide-induced liver injury in mice. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 2014; 71: 33-41.
- Wang X, Sun Y, Li P, Wu Z, Chen Y, Fu Y, Wu H, Ye Y, Wang J, Yang Z & Zhou E. The protective effects of myricetin against acute liver failure via inhibiting inflammation and regulating oxidative stress via Nrf2 signaling. *Natural product research*, 2023; 37(5): 798-802.
- Weiss RB, Christian MC. New Cisplatin Analogues in Development: A Review. *Drugs*. 1993; 46: 360-377.

Wiltshaw E. Cisplatin in the treatment of cancer, *Platinum Metal Rev*, 1979;23 (3): 90-98.





Tarih: 08.09.2021

Toplantı Sayısı: 08

Karar No:21/187

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 08.09.2021 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Yusuf KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	KATILMADI
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Gülray SEZER	Dr.Öğr.Üyesi	Tıp Fakültesi	
Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN	Dr.Öğr.Üyesi	Eczacılık Fakültesi	
İzzet Burçin SATICIOĞLU	Arş. Gör. Dr.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTAM	
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)	
Mustafa ERMIŞ	Veteriner Hekim	Deneyisel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye	KATILMADI
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji A.D'dan Prof.Dr.Birkan YAKAN tarafından sunulan "Cisplatin ile İndüklenmiş Karaciğer Hepatotoksitesisi Üzerine Myricetin'in Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 08.09.2021

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

İmza :



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYЕК)



02.03.2023

Sayı : 23/052
Konu : 23/052

Sayın Prof.Dr.Birkan YAKKAN

Erc. Üniv. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, "Cisplatin ile İndüklenmiş Karaciğer Hepatotoksisitesi Üzerine Myricetin'in Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı 21/187 karar numaralı projenin deney aşamasında Cisplatin+Myricetin grubunda deneyin 3. ve 4. günde grubun tamamında hayvan ölümünün gerçekleşmesi sonucunda Myricetin'in Cisplatin'e karşı hem koruyucu hem tedavi edici etkisini incelemek amaçlı planlanan çalışmada deneyde gerçekleşen ölümler sebebiyle çalışmayı sadece Cisplatin'in koruyucu etkisini incelemek olarak sınırlandırılarak 32 hayvan üzerinde yapılması planlanan çalışma başlığının "Cisplatin ile İndüklenmiş Karaciğer Hepatotoksisitesi Üzerine Myricetin'in Etkisinin araştırılması" olarak değiştirilmesi hususundaki 23/052 numaralı dilekçeniz 01.03.2023 tarihinde görüşülmüş ve çalışma başlığının değiştirilmesinin uygunluğuna oybirliği ile karar vermiştir.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Gültekin ATALAN
HADYЕК Başkanı

CİSPLATİN İLE İNDÜKLENMİŞ KARACİĞER HEPATOTOKSİSİTESİ ÜZERİNE MYRICETİN'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **7**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **6**

2

Submitted to Erciyes Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **2**

3

Submitted to Baskent University

Öğrenci Ödevi

% **2**

4

Submitted to Ege Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

5

tez.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

www.anadolukongre.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

openaccess.ogu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

dspace.kocaeli.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

9

Submitted to Middle East Technical University

Öğrenci Ödevi

<% **1**

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Sümeyye AKSOY

Uyruğu: Türkiye (TC)

EĞİTİM

DERECE

KURUM

MEZUNİYET

Yüksek Lisans

Erciyes Üniversitesi
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim dalı

Devam ediyor

Lisans

Harran Üniversitesi
Hemşirelik bölümü

2014-2018

DENEYİMLERİ

İRUM:

GÖREV:

İS :Hemsire (4 yıl)

Kayseri Şehir Hastanesi

Hemşirelik

YABANCI DİL: İngilizce