



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ANATOMİ ANABİLİM DALI

**GENÇ ERİŞKİN RATLARA İNTRAPERİTONEAL
OLARAK VERİLEN KURKUMİN (CURCUMA LONGA)
MADDESİNİN KARACİĞER, SAFRA KESESİ VE
KANALLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
MORFOMETRİK VE MAKROANATOMİK OLARAK
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve Nur GEÇİN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ramazan İLGÜN**

AKSARAY-2022



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ANATOMİ ANABİLİM DALI

**GENÇ ERİŞKİN RATLARA İNTRAPERİTONEAL
OLARAK VERİLEN KURKUMİN (CURCUMA LONGA)
MADDESİNİN KARACİĞER, SAFRA KESESİ VE
KANALLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
MORFOMETRİK VE MAKROANATOMİK OLARAK
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve Nur GEÇİN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ramazan İLGÜN**

AKSARAY-2022

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Merve Nur GEÇİN tarafından savunulan “Genç Erişkin Ratlara İntraperitoneal Olarak Verilen Kurkumin (Curcuma Longa) Maddesinin Karaciğer, Safra Kesesi ve Kanalları Üzerine Etkilerinin Morfometrik ve Makroanatomik Olarak İncelenmesi” isimli çalışma, jürimiz tarafından Anatomi Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Doç.Dr.Ramazan İLGÜN
Aksaray Üniversitesi

.....

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Danışman: Doç.Dr.Ramazan İLGÜN
Aksaray Üniversitesi

.....

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye: Dr.Öğr.Üyesi Hatice Yaren KULOĞLU
Aksaray Üniversitesi

.....

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye: Dr.Öğr.Üyesi Fatih Mehmet GÜR
Aksaray Üniversitesi

.....

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Üye:

.....

Onaylıyorum ☐ Onaylamıyorum ☐

Bu tez, Aksaray Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Unvanı Adı SOYADI
Enstitü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Genç erişkin ratlara intraperitoneal olarak verilen kurkumin (Curcuma Longa) maddesinin karaciğer, safra kesesi ve kanalları üzerine etkilerinin morfolometrik ve makroanatomik olarak incelenmesi yüksek lisans tezinin içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm. Beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

İmza
Merve Nur GEÇİN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca; bana bilgi ve deneyimiyle yol gösteren, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, sevgili danışmanım Doç.Dr.Ramazan İLGÜN'e,

Tez çalışmamı yaptığım tüm aşamalarda yanımda olan ve bilgisiyle her konuda bana destek olmaya çalışan, bu tezimin ortaya çıkmasında en az benim kadar emeğinin geçtiğini düşündüğüm, en yakın dostum ve meslektaşım Bircan MANAY'a,

Tez çalışmalarımın sonuçlandırılmasında, verilerin toplanmasında, geç saatlere kadar benimle birlikte tez çalışmamı gayretle ve hevesle bitirmeye çalışıp, beni motive eden sevgili meslektaşım ve arkadaşım Veteriner Hekim Deniz Mukaddes TÜRET'e,

Tezim sırasında istatistiksel ve konu araştırılmasıyla ilgili bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve yol gösteren sevgili hocam ve meslektaşım Dr. Öğr. Üyesi Ali Cihan TAŞKIN'a,

Etik kurul başvurum sırasında istatistiksel olarak g-power analizi ile hayvan sayısının belirlenmesinde benimle bilgisini ve deneyimini paylaşan laboratuvar hayvanları bilimi anabilim dalımız öğretim üyelerinden Doç. Dr. Rivaze KALAYCI'ya,

Tezimin çıkmasında beni ve konumu her zaman destekleyen ve rehberlik eden laboratuvar hayvanları bilimi anabilim dalı başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Aydın ÇEVİK'e ve,

Tezim boyunca hayvanlara yaptığım uygulamalar sırasında her zaman destek olmaya çalışan sevgili çalışma arkadaşlarım Veteriner Teknikeri Seçkin SAVRAN ve Veteriner Teknikeri Ümit GÜNEY'e

Emekleri ve yardımlarından dolayı canı gönülden teşekkür ederim.

Merve Nur GEÇİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi	2
2.2.Karaciğerin Anatomisi.....	3
2.2.1.Karaciğerin Yüzeyleri.....	4
2.2.2.Karaciğer Ligamentleri.....	4
2.2.3.Karaciğerin Lopları.....	5
2.2.4.Karaciğerin Kan Akımı ve Damarlaşma Yapısı.....	7
2.3.Karaciğerin Metabolizması.....	11
2.4.Karaciğer Hastalıkları.....	13
2.4.1.Neoplastik Maligniteler	15
2.4.2.Alkole Bağlı Karaciğer Hastalıkları	16
2.4.3.Hepatik Kolestazis	16
2.4.4.Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	17
2.4.5.Hepatit Virüsleri	18
2.4.6.Hepatik Toksisite	18
2.4.7.Hepatik Fibrozis, Sirozis ve Portal Hipertansiyon	19
2.5.Karaciğer Hastalıklarının Mekanizmaları	21
2.5.1.Oksidatif Stres ve İnflamasyon	21
2.5.2.Apoptozis	22
2.5.3.Fibrogenesis	23
2.5.4.Hiperlipidemi	23
2.6.Kurkumin	25
2.6.1.Kurkuminin Kimyasal İçeriği ve Metabolizması	26
2.6.2.Kurkuminin Antioksidan Etkisi	27

2.6.3. Kurkuminin Antiinflamatuvar Etkisi	29
2.6.4. Kurkuminin İmmunomodulator Etkisi	31
2.6.5. Kurkuminin Kemopreventif Etkisi	32
2.6.6. Kurkuminin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi.....	34
2.6.7. Kurkuminin Antiaterojenik Etkisi	35
2.6.8. Kurkuminin Radyoprotektif Etkisi	35
2.6.9. Kurkuminin Obeziteye Etkisi	36
2.6.10. Kurkuminin Kemoterapötik Etkisi.....	37
2.6.11. Kurkuminin Kardiyoprotektif Etkisi	38
2.6.12. Kurkuminin Antitrombotik Etkisi	39
2.6.13. Kurkuminin Nöroprotektif Etkisi	39
2.6.14. Kurkuminin Antimikrobiyal Etkisi	41
2.7. Kurkumin ve Karaciğer	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3.1. Gereçler	44
3.2. Çalışma Protokolü ve İzni.....	44
3.3. Karaciğer Dokusundaki İncelemeler	49
3.3.1. Ağırlık Ölçümü	49
3.3.2. Loplarının Ölçülmesi.....	52
3.4. İstatistiksel İncelemeler	53
4. BULGULAR	54
4.1. Hayvanların Vücut Ağırlığındaki Değişiklikler	54
4.2. Karaciğer Ağırlığındaki Değişiklikler	55
4.3. Karaciğer Loplarının Morfometrik Açından İncelenmesi	57
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	65
EKLER.....	82
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	84

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GENÇ ERİŞKİN RATLARA İNTRAPERİTONEAL OLARAK VERİLEN KURKUMİN (CURCUMA LONGA) MADDESİNİN KARACİĞER, SAFRA KESESİ VE KANALLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN MORFOMETRİK VE MAKROANATOMİK OLARAK İNCELENMESİ

Hazırlayan: Merve Nur GEÇİN

**Aksaray Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anatomi Anabilim Dalı**

Danışman: Doç.Dr. Ramazan İLGÜN

ÖZET

Yüksek yağlı beslenme ile karaciğerin yağlanması durumunda alternatif tıp yöntemleri günümüzde oldukça ilgi çekmektedir. Zerdeçal bitkisinin ana biyoaktif bileşeni olan kurkuminin, anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-bakteriyel, anti-aterosklerotik ve anti-lipidemik özelliklere sahiptir. Buradan yola çıkılarak; kurkuminin lipit birikimini ve inflamasyonu azaltabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmamızdaki temel hedefimiz, yüksek yağlı diyet kullanarak yağlı karaciğer modeli oluşturulmuş ratlar üzerinde, kurkumin maddesinin karaciğerin lipidogenesiz mekanizması üzerine etkisinin makroanatomik ve morfolometrik olarak sonuçlarının incelenmesidir.

Çalışmamızda Sprague-Dawley cinsi erkek ratlar seçildi ve 3 gruba ayrılarak (n=8/grup) 8 hafta boyunca beslendi. Birinci gruba normal diyet (Yağ oranı: %12), ikinci gruba yüksek yağlı diyet (YYD)(Yağ oranı: %43.6), üçüncü gruba ise YYD'ye ilaveten her gün intraperitoneal verilmek üzere kurkumin maddesi (150 mg/kg/gün) verildi. Süre bitiminde hayvanlar ötenazi edilerek, karaciğer dokuları alınarak makroskopisi incelenip, kumpas yardımı ile anatomik olarak karaciğer loplarnın en ve boy uzunlukları ölçüldü. Karaciğer ağırlıkları ölçülerek not edildi. Hayvanların birinci günden deney bitimine kadar olan ağırlık değişimleri kaydedildi.

YYD uygulanan ratlar (II.Grup) ile YYD ile beslenip aynı zamanda kurkumin tedavisi gören ratlar (III.Grup) arasındaki fark belirgindi. Ratların (n=24) vücut ağırlıkları, karaciğer ağırlıkları ve loplarnın uzunlukları ağırlıkları ölçüldüğünde II. gruptakilerin diğerlerinden daha fazla değerlere sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, kurkumin kullanımının anti-lipidemik özelliğinden dolayı karaciğer yağlanmasını engellediği ve makroanatomik açıdan karaciğerin lobuler büyüklüğünü normal seviyelere çektiği ve visceral yağ oranını azalttığı için vücut ağırlıklarının düşmesini sağladığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, Sprague Dawley Rat, Yağlı Karaciğer Hastalığı

Temmuz, 2022; 84

M.Sc. THESIS

MORPOMETRIC AND MACROANATOMIC INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CURCUMIN (CURCUMA LONGA) SUPPLIED INTRAPERITONEALLY TO YOUNG ADULT RATS ON THE LIVER, GALL BLADDER AND DUCT

Prepared by: Merve Nur GEÇİN

**Aksaray University
Graduate School of Health Sciences
Department of Anatomy**

Supervisor: Doç.Dr. Ramazan İLGÜN

ABSTRACT

In the case of fatty liver with a high-fat diet, alternative medicine methods attract a lot of attention today. Curcumin, the main bioactive component of the turmeric plant, has anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-atherosclerotic and anti-lipidemic properties. Starting from here; It is thought that curcumin can reduce lipid accumulation and inflammation. Our main goal in this study is to examine the macroanatomical and morphometric results of the effect of curcumin on the lipidogenesis mechanism of the liver on rats with a fatty liver model using a high-fat diet.

In our study, male Sprague-Dawley rats were selected and divided into 3 groups (n=8/group) and fed for 8 weeks. Normal diet (Fat ratio: 12%) in the first group, high-fat diet (HFD) (Fat ratio: 43.6%) in the second group, and the third group was given curcumin (150 mg/kg/day) to be given intraperitoneally every day in addition to HFD. At the end of the period, the animals were euthanized, their liver tissues were taken, their macroscopy was examined, and the weight and length of the liver lobes were measured anatomically with the help of a caliper. Liver weights were measured and noted. The weight changes of the animals from the first day to the end of the experiment were recorded.

There was a significant difference between rats treated with HFD (Group II) and rats fed with HFD and simultaneously treated with curcumin (Group III). When the body weights, liver weights and lobe lengths of the rats (n=24) were measured, it was found that the II. group had higher values than the others.

As a result, it has been observed that the use of curcumin prevents fatty liver due to its anti-lipidemic properties and reduces body weights because it reduces the visceral fat ratio and reduces the lobular size of the liver in macroanatomical terms.

Keywords: Curcumin, Sprague Dawley rat, Fatty Liver Disease

July, 2022; 84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	Bir karaciğer lobülünün temel yapısı.....	3
Şekil 2.	Rat karaciğer lobüler yapısı şematik gösterimi (karaciğerin ventral görünüşü)	6
Şekil 3.	Karaciğerin lobüler gösterimi.....	7
Şekil 4.	Karaciğerin vaskülerizasyonu- A: Hepatik ven ve dalları B: Portal ven ve dalları C: Bilier sistem	8
Şekil 5.	Karaciğer metabolizmasının şematik gösterimi	13
Şekil 6.	Karaciğer hasarlarıyla ilişkili ana nedenlerin grafiksel şematik gösterimi..	20
Şekil 7.	Artmış bir intrahepatik oksidatif stresi indüklemekten sorumlu olan ana belirleyicilerin şematik bir özeti.....	22
Şekil 8.	NAYKH patofizyolojisi ve iki darbe modelinin şematik gösterimi	25
Şekil 9.	Kurkumin [(1E,6E)-1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)- 1,6-heptadien-3,5-dion]	26
Şekil 10.	Kurkumin	27
Şekil 11.	Kurkuminin IBH, artrit, sedef hastalığı, depresyon ve ateroskleroz üzerindeki etkisi.....	30
Şekil 12.	Rat beslemesinde kullanılan yem içerikleri A. Yüksek yağ içeriğine sahip YYD pelet yemi B. Yağ oranı düşük, standart pelet yem.....	45
Şekil 13.	İntraperitoneal uygulama A. Hayvanın kafesten çıkarılması B. İntraperitoneal ortam için hazırlık yapılması C. İntraperitoneal enjeksiyon D. Enjeksiyon işleminden sonra alkol ile enjeksiyon yerinin dezenfeksiyonu ...	46
Şekil 14.	Deney gruplarının kafeslerde barındırılması A. Kontrol grubu B. YYD + Kurkumin grubu C. Sadece YYD ile beslenen grup.....	48
Şekil 15.	İntraperitoneal enjeksiyon için hazırlanmış kurkumin içeren insülin enjektörleri.....	49
Şekil 16.	Gaz anestezisi ile hayvanların sedasyonu A. Hayvanların kapalı cam fanus içerisinde, sevofluran emdirilmiş pamuk ile muamelesi sonrası sedasyona geçmesi B. Sevofluran çözeltisi	50
Şekil 17.	Rat diseksiyonu ve abdomende karaciğere ulaşılması A. Hayvanın dorsal pozisyonda yatırılması B. Deri katmanının geçilip, muskuler katmana ulaşılması C. Peritonun açılıp, sternumun kesilmesi D. Karaciğerin	

abdomende anatomik seyri.....	51
Şekil 18. Karaciğer ağırlığının gram cinsinden hassas terazide (Scaltec, Germany) ölçülmesi.....	52
Şekil 19. Lopların dijital kumpas (Muva, Türkiye) ile ölçülmesi A. ML lobunun dikey uzunluğunun ölçümü B. ML lobunun yatay uzunluğunun ölçülmesi C. SRL lobunun yatay uzunluğunun ölçülmesi D. IRL lobunun yatay uzunluğunun ölçülmesi	53
Şekil 20. Hayvanların ağırlık değişimlerinin yüzdesel grafiği.....	54
Şekil 21. Hayvanlarda ağırlık değişimlerinin grafiksel gösterimi (Ortalama±SD)...	55
Şekil 22. Karaciğer ağırlıklarının grafiksel gösterimi (Ortalama±SD).....	56
Şekil 23. Karaciğer lop uzunluklarının morfometrik ölçümlerinin grafiksel hali (Ortalama±SD).....	58
Şekil 24. Karaciğer lop uzunluklarının morfometrik ölçümlerinin gruplar arasındaki korelasyon oranlarının grafiksel gösterimi.....	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1. 250-300 g ağırlığındaki ratların, karaciğerleri ve ilişkili yapıların morfolometrik verilerinin aralıkları (anatomik pozisyon: sırtüstü).....	11
Çizelge 2. Her ülke için tam ölüm sayısı ve toplam ölüm sayısının karşılık gelen yüzdesi	14
Çizelge 3. Bazı karaciğer hastalıkları.....	15
Çizelge 4. Reaktif oksijen türleri.....	28
Çizelge 5. Kurkuminin kanser türleri üzerindeki etkilediği sinyal yolları	34
Çizelge 6. Yüksek yağlı yem ve standart yem içeriklerinin karşılaştırılması ...	47

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

°C: Santigrat Derece

i.p.: İntraperitoneal



1.GİRİŞ

Kurkumin; Zencefilgiller (Zingiberaceae) familyasından sarı çiçeğe sahip, dikdörtgen yaprakları ve kısa sapı olan, genelde dallanmış şekilde ve kahverengimsi sarı renkte rizomlar taşıyan, tadı acı ve çok yıllık bir bitkidir (Yıldız ve Konuklugil, 2017). Yaygın olarak Çin, Hindistan, Endonezya gibi Asya ülkelerinde yetiştirilmekte olup, özellikle eski Hint tıbbında önemli bir yere sahiptir (Çöteli ve Karataş, 2017). Geleneksel tıpta binlerce yıldır iltihaplanma, bulaşıcı hastalıklar, üriner sistem enfeksiyonları, mide, karaciğer ve kan hastalıkları gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır. Ayrıca antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antitümör ve hepatoprotektif aktiviteler gibi çok çeşitli farmakolojik etkilere de sahiptir (Than vd., 2019).

Karaciğer organizmanın en büyük organı ve metabolizma işlerinden sorumlu temel organdır. Karaciğer karbonhidrat, protein, lipid metabolizması ve çeşitli zehirlerin detoksifikasyonu gibi birçok önemli göreve sahiptir. Vücudun su düzeyini tanzim eder, plazma ve proteinleri sentezler ve proteinleri karbonhidratlara, karbonhidratları da yağlara dönüştürür. Ayrıca demir metabolizmasını etkiler, vücutta biriken metabolizma artıklarını, bazı toksik maddeleri detoksifiye eder; demir, glikoz ve bazı vitaminleri de depolar, aynı zamanda kolesterol gibi lipitleri, insülini ve diğer hormonları parçalamaktan da sorumludur (Çiftçi vd., 2017). Sağlıksız beslenme koşulları özellikle yüksek yağlı diyetler karaciğer yağlanmasına neden olur. Kliniksel genel bir kural olarak, karaciğerin eğer yüzde 5 veya daha fazlasında yağlanma varsa bu durum artık karaciğer yağlanması olarak adlandırılabilir. İlk evrede hastalarda herhangi bir klinik semptom olmayabilir ve bu yüzden gözden kaçabilir. Klinik semptomlar artık karaciğer yağlanmasının oransal olarak yüzde 30'u geçmeye başlamasında görülür ve hastanın şikayetleri başlar (Bektaş, 2021). Karaciğerin temizlenmesi için birçok bitkisel gıda etkili olabilmektedir ancak kurkumin karaciğer fonksiyonlarını düzenler, kandaki HDL (yüksek yoğunluklu protein) oranını yükseltir, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), kan kolesterol ve trigliserit seviyelerini normal referans aralıklarına getirmeye yardımcı olur.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, kurkuminin anti-lipidemik etkilerinden faydalanarak yağlı karaciğer modelindeki lipidogenez mekanizması üzerine etkilerinin araştırılması açısından önem teşkil etmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Karaciğer, bir canlı organizmanın en büyük organıdır ve abdominal bölgenin sağ kısmının büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Karaciğerin işlevsel biriminin rakamsal değerleri şu şekildedir: 1-2 mm uzunluğunda, 0,8-2 mm çapında silindirik hacimdedir. Ortalama bir karaciğerde yaklaşık 50.000 – 100.000 adet lobül bulunmaktadır (Guyton ve Hall, 2013).

Şekil 1’de kesiti görülen karaciğer lobülleri, hepatik venler, vena kavaya boşalan bir *santral ven* ve etrafındaki yapılardan oluşmaktadır. Lobül, bir tekerleğin çubuklarını andıran benzer şekilde santral venden etrafa doğru uzanan hepatik hücresel plaksal yapıda yer almaktadır. Her bir hepatik plak genellikle iki hücre kalınlığında bulunmaktadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük *safra kanalcıkları*, karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmeler içinde bulunan safra kanallarına dökülür (Guyton ve Hall, 2013).

Bölmeler içindeki küçük portal venüller, portal venler yolu ile gastrointestinal kanaldan gelen ven oluşumları sayesinde kanlanırlar. Kan, bu venüllerden hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı hepatik sinüsoidlere, oradan da santral vene akar ve böylece, karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kanı alırlar (Guyton ve Hall, 2013).

İnterlobüler septumlarda hepatik arteriyoller de yer almaktadır. Bu arteriyoller komşu lobüller arasındaki septal dokuların arteriyel kan akışını sağlarlar. Yine şekil 1’de görüldüğü gibi, çoğu kez interlobüler septumdan lobülün uzunluğunun üçte biri kadar bir uzaklıkta doğrudan hepatik sinüsoidlere boşalırlar (Guyton ve Hall, 2013).

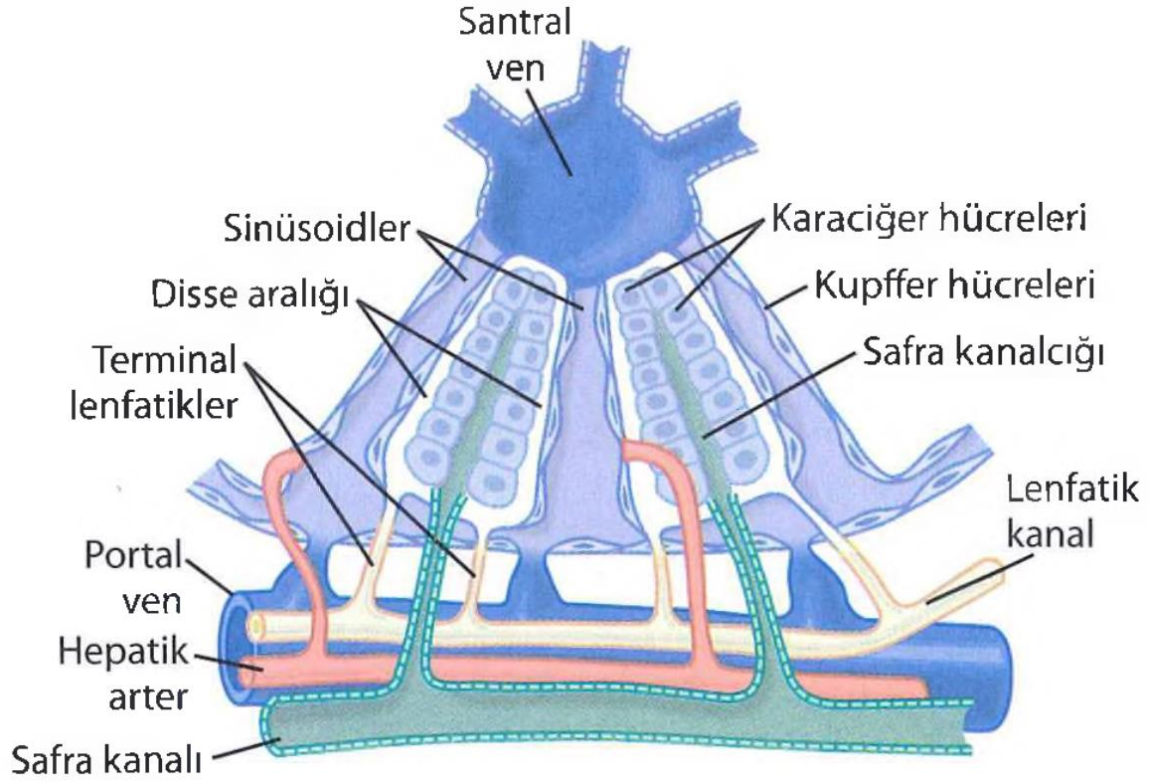
Venöz sinüsoidler iki tip hücre ile döşelidir;

1- Tipik endotel hücreleri

2- Büyük Kupffer hücreleri

Bir makrofaj tipi olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve yabancı maddeleri fagosite etmekte görev alırlar (Guyton ve Hall, 2013).

Sinüsoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde yaklaşık 1 mikron çapında çok geniş porlar bulunur. Bu tabakanın altında, endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır. Bu aralığa “Disse aralığı” adı verilir. İnterlobuler septumlarda, milyonlarca Disse aralığı gelerek lenfatik damarlara bağlanır. Bu sayede, bu aralarda oluşan sıvıların fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır. Endotelin büyük porlarının genişliği nedeniyle plazmadaki maddeler serbestçe Disse aralığına geçebilir. Hatta plazma proteinlerinin büyük bölümleride bu aralığa serbest bir şekilde diffüze olabilir (Guyton ve Hall, 2013).



Şekil.1 Bir karaciğer lobülünün temel yapısı. (Saunders, 1975)

2.2. Karaciğerin Anatomisi

Rat karaciğeri diğer memelilerde olduğu gibi çok lobludur. Ratlarda karaciğer kütlesi toplam vücut ağırlığının yaklaşık %5'ini temsil ederken, yetişkin insanlarda %2.5'ini temsil eder. 250 ila 300 g ağırlığındaki ratlarda, karaciğer ortalama ağırlığı 13.6 g civarında seyretmekle birlikte ve karaciğer enine çapı 7.5 ila 8.0 cm arasında bir

değere sahiptir. Üst-alt çap 3,8 ila 4,2 cm arasında ölçülürken ön-arka çap 2,2 ila 2,5 cm arasında değişkenlik gösterir (Zanchet ve Monteiro, 2002).

2.2.1. Karaciğerin Yüzeyleri

Rat karaciğeri, hayvan dekübit pozisyonundayken, temelde üç yüzeye sahiptir: superior, inferior ve posterior. Keskin, bir kenar boşluğu, inferior yüzeyi superior yüzeyden ayırmaktadır. İnsan karaciğerinden farklı olarak, diğer kenarlar da oldukça keskin bir yüzeye sahiptir. Rat karaciğerinde loblar birbirine yaslandığından oldukça düzgün yüzeylere sahiptir (Şekil 2). Bunun tek istisnası lobus caudatus, mide tarafından karaciğerin geri kalanından ayrılır (Martins ve Neuhaus, 2006).

Süperior (parietal) yüzey, sol lateral ve medial lobların bir kısmını içerir ve bir bütün olarak dışbükeydir ve diyafram kubbesinin altına oturur. Falsiform ligamentin tutunma çizgisi dışında tamamen peritonla kaplıdır. Falsiform ligamentin tutunma çizgisi karaciğeri sağ ve sol lob olarak adlandırılan iki kısma ayırır. Sağ lobun soldan çok daha büyük olduğu diğer hayvan karaciğerlerinden farklı olarak, rat sol ve sağ karaciğeri yaklaşık olarak aynı hacme sahiptir. İnferior (visseral) yüzey düzensizdir, içbükeydir ve mide, duodenum, sağ kolik fleksura, pankreasın üst kısmı, sağ böbrek ve böbreküstü bezi ile ilişkisi mevcuttur. Rat karaciğerinin inferior yüzeyinde insanlarda olduğu gibi 'H' harfi şeklinde fossa bulunmaz. Bu yüzey neredeyse tamamen periton tarafından kaplanmıştır. Karaciğer iç yüzeyinde bulunan impresyonlar (kolik, renal, duodenal ve suprarenal) diğer hayvanların karaciğerlerindeki kadar belirgin değildir. Posterior yüzey, periton tarafından örtülmez ve diyafram ile doğrudan temas halindedir. Lobus Caudatus ile karaciğerin çıplak bölgesi arasında eğik olarak uzanır. İnferior vena kava tamamen intrahepatiktir (Martins ve Neuhaus, 2006).

2.2.2. Karaciğerin Ligamentleri

İnsan karaciğerine benzer şekilde, rat karaciğeri diyaframın bazal yüzeyine ve abdomenin ön duvar yüzeyine beş bağ ile bağlıdır: ligamentum falciforme hepatis, ligamentum coronarium hepatis ve iki adet ligamentum triangulare ve beşinci olarak ligamentum obliquus (fibröz bir kordtur ve umbilical venden köken almıştır).

Karaciğer ayrıca ligamentum hepatogastricus ile mideye ve ligamentum hepatoduodenalis ile duodenuma bağlanmaktadır (Martins ve Neuhaus, 2006).

1. Ligamentum Falciforme Hepatis: İnce bir periton kıvrımıdır ve diyaframın alt yüzeyine ve sağ rektus karın kasının arka yüzeyine göbek hizasında yapışıktır. Serbest kenarı oblik ligament ve paraumbilikal damarları içerir (Dursun, 1996).

2. Ligamentum Coronarium Hepatis: Bir üst ve bir alt tabakadan oluşur. Üst tabaka, karaciğerin çıplak alanının üst kenarından diyaframın alt yüzeyine kadardır (Dursun, 1996).

3. Ligamentum Triangulare: Sağ ve sol bağlara ayrılır. Ligamentum triangulare dexter, LHDM (Lobus Hepatis Dexter Medialis)'in sağ ucunda yer alır ve ligamentum coronarium hepatis'in üst ve alt katmanlarının birleşmesi ile oluşan, diyaframa geçen küçük bir kıvrımdır. Ligamentum triangulare sinister, sol lobun üst yüzeyinin arka kısmını diyaframa bağlayan bir kıvrım konumundadır. LC (Lobus Caudatus) dorsal diyaframa ince ligamentler ile bağlıdır. LHDL (Lobus Hepatis Dexter Lateralis) da diyaframa bağlıdır ve intrahepatik vena kavanın ön kısmına başka bir bağa sahiptir (Dursun, 1996).

4. Ligamentum Obliquus (Ligamentum Teres Hepatis): Umbilikal venin tıkanıp ligament halini almasıyla oluşan bir kordtur. Ligamentum Falciforme Hepatis'in serbest kenarından, karaciğerin umbilikal impresyonuna doğru uzanır (Dursun, 1996).

2.2.3. Karaciğerin Lobları

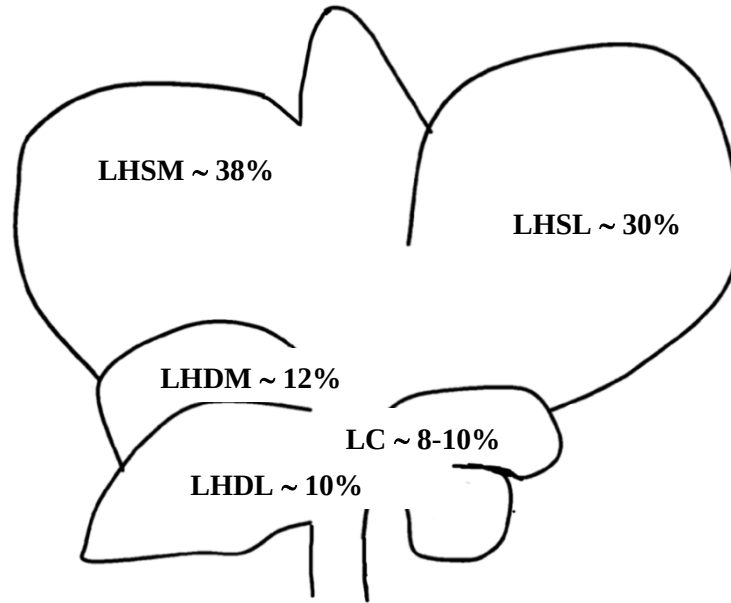
Rat karaciğeri lobları, insan karaciğeri gibi, onları besleyen portal dallarından sonra adlandırılır. Memelilerde olduğu gibi, portal sistem en sabit anatomik referanstır (Rodriguez vd., 1995).

Lobus Hepatis Sinister Medialis (LHSM): Loblardan en büyüğüdür ve karaciğer ağırlığının yaklaşık %38'ini oluşturur. Yamuk bir şekle sahiptir ve ligamentum falciforme ile diyafram ve karın duvarında sabitlenir. LHSL (Lobus Hepatis Sinister Lateralis) ile devamlılık içindedir ve vertikal bir fissür (ana fissür veya umbilikal fissürü) ile iki lop gibi gözükmemektedir fakat derinliği fazla olmadığı için tek lob konumundadır (Kongure vd., 1999).

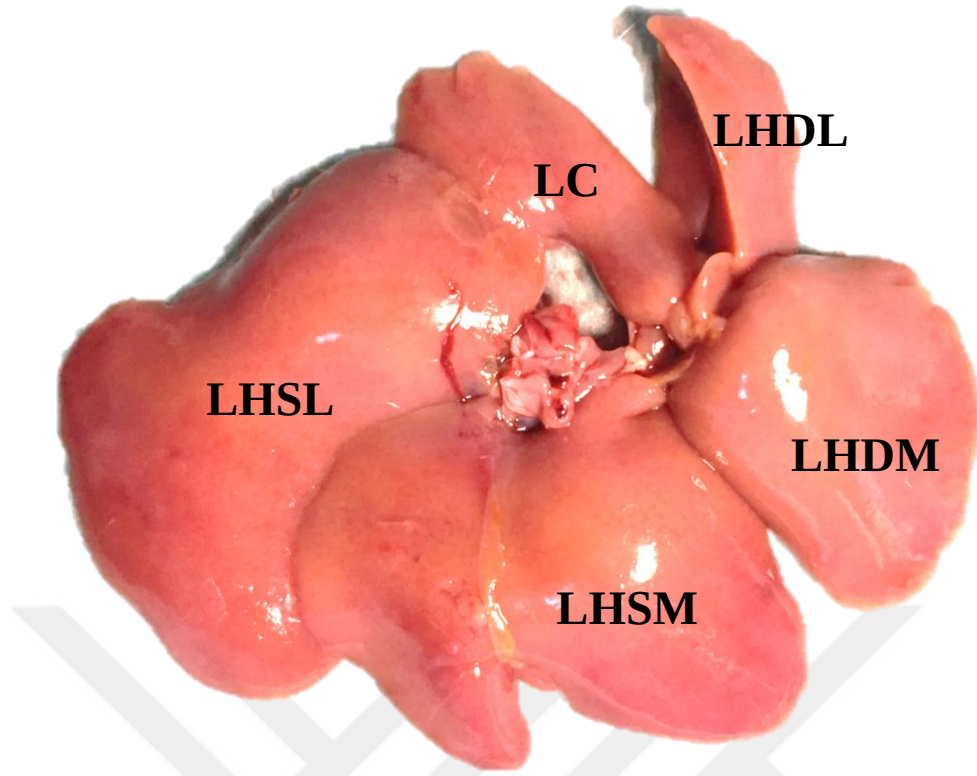
Lobus Hepatis Dexter (LHD): Vena cava'nın sağında ve arkada sağ hipokondriyumda yer alır ve neredeyse tamamen LHSM tarafından kaplanır. Karaciğer ağırlığının yaklaşık %22'sini oluşturur ve horizontal bir fissür ile iki piramidal şekilli lobüle bölünür: **Lobus Hepatis Dexter Medialis (LHDM)** ve **Lobus Hepatis Dexter Lateralis (LHDL)** (Martins ve Neuhaus, 2006).

Lobus Hepatis Sinister Lateralis (LHSL): Eşkenar dörtgen bir şekle sahiptir, yassıdır ve midenin ön yüzünün üzerinde epigastrik ve sol hipokondriyak bölgelerde bulunur. Medial kısmı medial lobun sol kısmı ile kaplıdır. Üst yüzeyi hafif dışbükeydir ve diyafram üzerine kalıplanmıştır. Fissur ile ayrılmamıştır (Martins ve Neuhaus, 2006).

Lobus Caudatus (LC): LHSL'nin arkasında ve vena porta ile vena cava caudalisin solunda yer alır. Karaciğer ağırlığının %8-10'unu oluşturur ve iki kısımdan oluşur: karaciğer kütesinin %2-3'ünü oluşturan parakaval kısım, alt vena kavayı çevreler ve LC'ler ile sağ lateral arasında köprü oluşturur. Spiegel lobu ise LC'nin ön kısmı yemek borusu ve midenin önünde yer alır. Her ikisi de çok ince bir periton tabakası, hepatoduodenal ve hepatogastrik bağlarla kaplıdır (Martins ve Neuhaus, 2006). Kaudat lob bu şekilde 2 kısımdan oluşmasına rağmen tek lob olarak gözükür ve bu yüzden tek bir lob olarak sayılır.



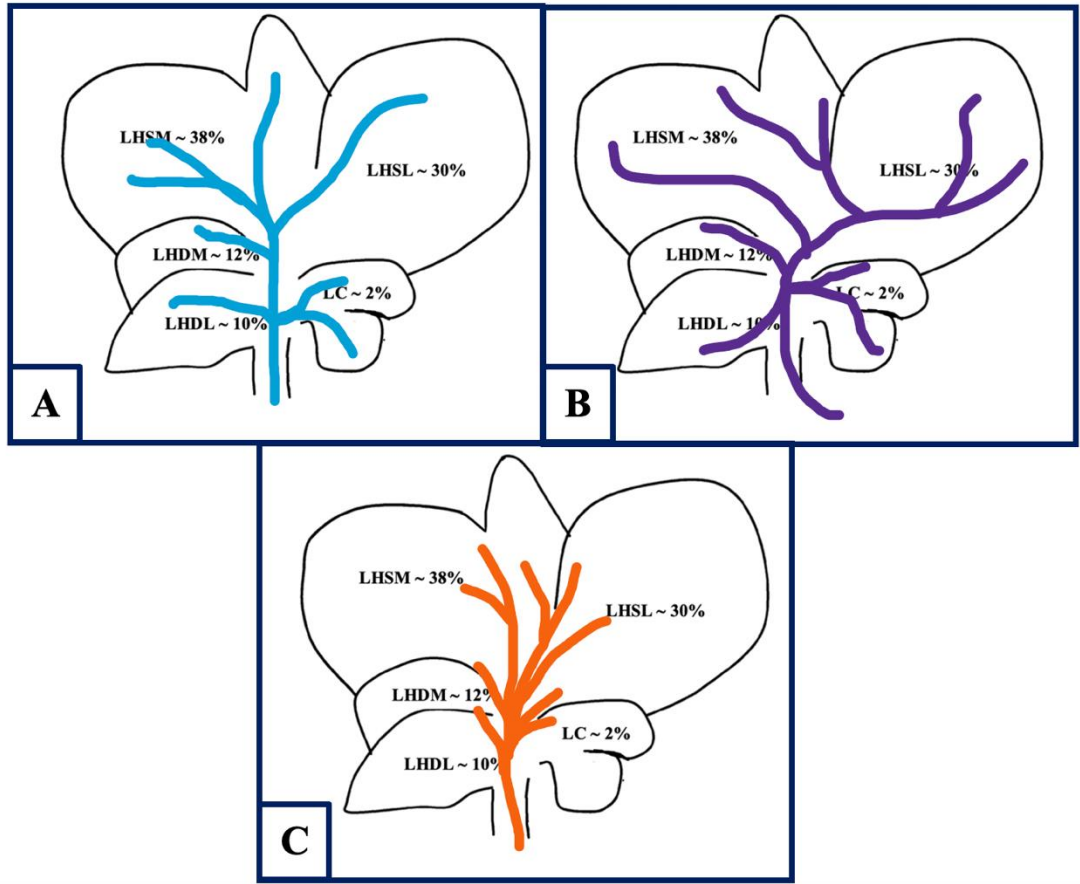
Şekil 2. Rat Karaciğer lobüler yapısı şematik gösterimi (karaciğerin ventral görünüşü)



Şekil 3. Karaciğerin lobüler gösterimi LHSL: Lobus Hepatis Sinister Lateralis LC: Lobus Caudatus LHDL: Lobus Hepatis Dexter Lateralis LHDM: Lobus Hepatis Dexter Medialis LHSM: Lobus Hepatis Sinister Medialis

2.2.4. Karaciğerin Kan Akımı ve Damarlaşma Yapısı

Ana damarların kökeni ve seyri, insanlarınkine benzerdir. Bununla birlikte, tarif edilen karaciğer vaskülerizasyonunun birçok varyasyonu mevcuttur (Wu vd., 2005). Karaciğer vaskülerizasyonunun şematize edilmiş hali Şekil 4’te mevcuttur.



Şekil 4. Karaciğerin vaskülerizasyonu A: Hepatik ven ve dalları B: Portal ven ve dalları C: Bilier sistem

Hepatik Arter

Karaciğer, arteria celiaca'nın trifurkasyosundan ayrılan ana hepatik arter'den kaynak alan arteria hepatica tarafından beslenir. Arteria celiaca, diyafram sütunlarının hemen altında aorta abdominalis'in ön veya sağ yönünden kaynaklanır, aorta yakın 5-7 mm yükselir ve arteria hepatica, arteria gastrica sinistra ve arteria splenikus'a dallanır (Brand vd., 1995).

Ana hepatik arter pankreas içinde ilerler ve vena portalis seviyesinde arteria hepatica ve arteria gastroduodenalis olmak üzere iki dala çatallanır. Arteria hepatica 0,2 ile 0,5 mm arasında bir çapa ve 4 ile 5 mm arasında bir uzunluğa sahiptir. Arteria hepatica, vena portalis'in arka yüzeyinden geçer ve karaciğer hilusunda (porta hepatis) sağ ve sol dallara ayrılır.

Arter dalları vena porta'nın ön yüzeyinde ve safra kanallarının arkasından geçer, ana hepatik kanalların arkasından geçer ve ana lobar dallarına ayrıldıklarında vena portalis dallarıyla paralel bir seyir izlerler. Bazen tek bir lobar portal vene iki lobar arter eşlik eder.

En görünür dallar, LHDM, LHDL ve LHSM içindir. Ana hepatik loblara giden dört dala ek olarak arteria hepato-esophagalis adı verilen, görülmesi zor bir dal verir. Bu dal, 10-12 mm uzunluğunda ve 0.1 mm çapında LC ve LHSM-LHSL arasındaki hepatik pedikülden çıkar ve özofagusun alt üçte ikisini besler. Sol gastrik arterden gelen ve LHSL'nin dorso-medial kısmını besleyen bir arteria accesorium sinister adında sol hepatik arter de bulunabilir (Leneman vd., 1967).

Portal Ven

Ekstrahepatik vena portalis, arteria hepatica ve ana safra kanalının arkasında ve lateralinde bulunur. Vena mesenterica cranialis, vena gastrosplenicus ve vena gastroduodenalis'ten oluşur. Vena pankreatikoduodenalis ve vena mesenterica caudalis, vena mesenterica cranialis'e akar. Vena portalis'in çap ve uzunluk aralığı sırasıyla 2-4 ve 4-7 mm civarında seyretmektedir (Innocenti vd., 1978).

Rat karaciğerinin, aşağıdaki fissürları belirleyen üç ana portal dalı vardır: Sol portal fissür, sağ portal fissür ve ana portal fissür. Sol portal fissür, LHSL'in sağ kısmını LHSM'den ayırır; ana fissür, LHSM'in sağ kısmını sol kısmından ayırır ve sol fissür LC'yi LHSL'den ayırır. Ana vena porta, porta hepatis'te önce lobus hepatis dexter'e, sonra LC'ye, sonra LHSM'e ve son olarak LHSL'e dallar vermektedir. Sol, sağ ve LC'lerin bir birincil portal dalı varken LHSM'in iki portal dalı vardır. Sağ vena porta hemen iki dala ayrılır: biri LHDM için, diğeri ise LHDL için. LC'ye giden portal dalı çok kısadır, iki ana damara ayrılır: Biri parakaval kısmı ve diğeri arka Spiegel lobu için. Doğrudan ana porta vena'dan ve sol ve sağ dallarından kaynaklanan diğer çok küçük damarlar yine parakaval kısmın vaskülerizasyonunu sağlar (Lorente vd., 1995).

Hepatik Venler

LHSM'de iki veya üç büyük hepatik damar bulunur (sağ, orta ve sol orta damarlar) (Kongure vd., 1999). LHSM'nin sağ ve sol kısımları birer damardan drene olurlar.

LHSM'nin sol kısmını (vena medialis sinister) drene eden damar, vena cava'ya ayrı olarak girebilir veya suprahepatik vena cava'ya katılmadan önce ortak bir trunkus oluşturmak üzere drene olan LHSL'e vena hepatica sinistra birleşme oluşturabilir (Gershbein vd., 1954).

Sol loplara ve LC'ler çoğu durumda ayrı ayrı vena kavaya açılan iki büyük hepatik ven (sol ve sağ) tarafından drene edilir ancak bazı durumlarda ortak bir trunkus ile birleştirilebilirler. LC, birden fazla dal yoluyla vena cava intrahepatica'ya drene olur (Martins ve Neuhaus, 2006).

Bilier Sistem

Ratların safra kesesi yoktur. Ratların ekstrahepatik safra kanalları, arteriyel ve portal dallara yüzeysel olarak uzanır. LC'ler, LHSM'nin sağ kısmı ve LC için ikinci dereceden dallar mevcuttur. Rat safra yollarının birçok anatomik varyasyonu vardır (Lorente vd., 1995).

Her lob kendi safra kanalları tarafından boşaltılır. LHSL'in en sık iki biliyer dal tarafından drene edilir. LHSM, LHSM'nin sağ tarafından (1-4 dal) ve sol tarafından gelen dallarla drene edilir. Her LC'nin, ana safra kanalına akmadan önce ortak bir dal oluşturmak üzere birleşen bir dalı vardır. LC'nin üst kısmı sağ lateral lobun dallarına veya ana biliyer gövdeye drene olurken, alt kısmı LC'nin dallarına drene olur (Lorente vd., 1995).

Ductus choledochus (ana safra kanalı), ana hepatik kanalların birleşmesiyle oluşur. Ana hepatik kanallar LC'de birleşir. Bir çalışmada, ana safra kanal uzunluğu yaklaşık olarak 12 ila 16 mm uzunluğunda ve 0,6 ila 1 mm çapında bulunmuştur ancak 45 mm uzunluğa kadarda görülebilmektedir (Hebel vd., 1976). Ana safra kanalı, arteria hepatica'nın soluna ve yüzeyindeki vena portalis'e iner. Safranın santral kanalının uzun bir kısmı, yaygın ve lobüle bir görünüme sahip olan pankreasta tamamen gömülüdür. Ana safra kanalı, duodenumun pars cranialis'inin medial tarafında, ortasının biraz altında ve pilorustan yaklaşık 10-22 mm uzaklıkta açılır. Ratların ekstrahepatik safra sistemi de birbiriyle iletişim halinde olan küçük dallara sahiptir (Kara, 2005).

Rat karaciğerinin vaskülerizasyonunun morfometrik veriler yönüyle incelenmesi Çizelge.1’de gösterilmiştir.

KARACİĞER

Ağırlık	13.31 ± 0.98 (12–15) g
Dorsal – Ventral Çap	2.23 ± 0.17 (2.2–2.5) cm
Lateral – Medial Çap	7.66 ± 0.16 (7.5–8.0) cm
Cranial – Caudal Çap	3.95 ± 0.12 (3.8–4.2) cm

DAMAR YAPISI

Damar	Çap (mm)	Uzunluk (mm)
Vena Cava Caudalis	5.33 ± 0.49 (5–6)	53.25 ± 1.91 (50–55)
Vena Portalis	2.54 ± 0.62 (2–4)	7.95 ± 0.86 (4–9)
Arteria Hepatica	0.29 ± 0.11 (0.2–0.5)	3.75 ± 0.38 (3–4)

BİLİER SİSTEM

Ductus Choledochus	0.85 ± 0.17 (0.6–1.0)	13.25 ± 1.29 (12–16)
--------------------	-----------------------	----------------------

Çizelge 1. 250-300 g ağırlığındaki ratların, karaciğerleri ve ilişkili yapıların morfometrik verilerinin aralıkları (anatomik pozisyon: sırtüstü) (Martins ve Neuhaus, 2006)

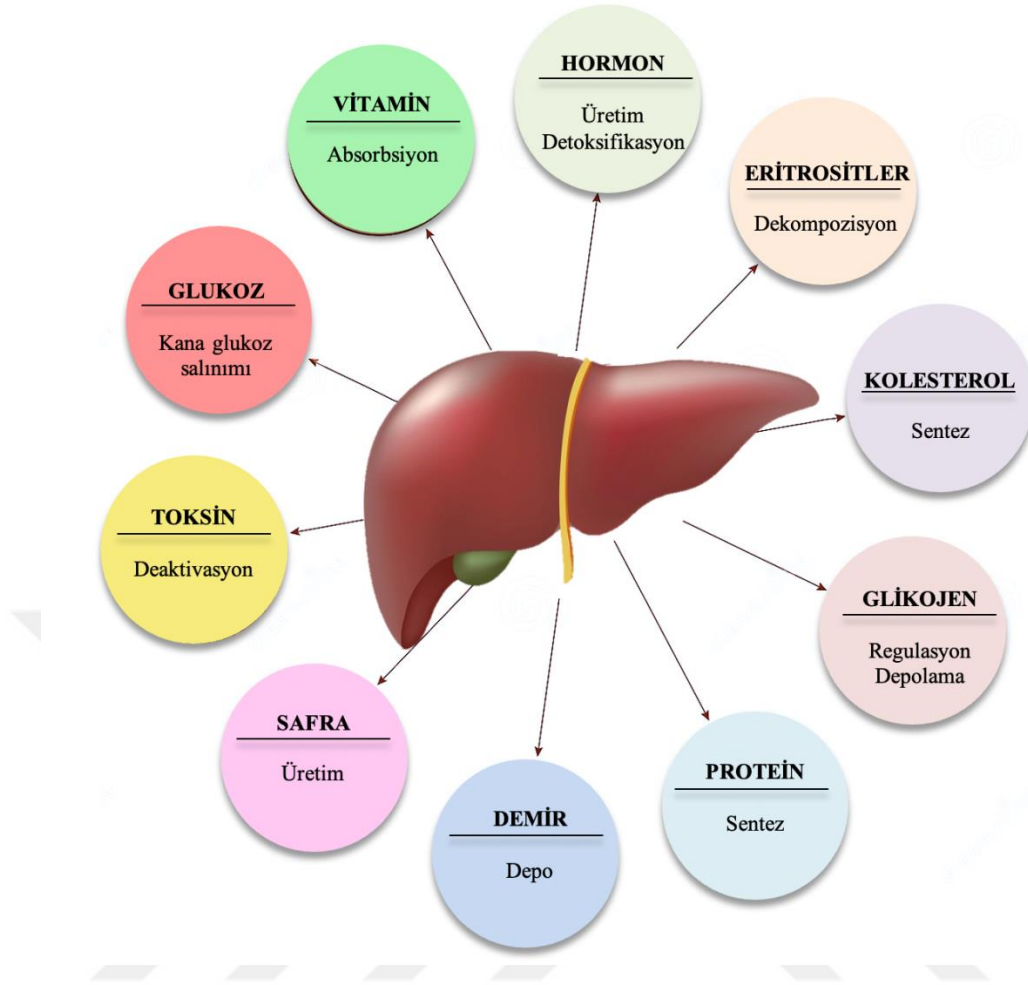
2.3. Karaciğerin Metabolizması

Karaciğerin vücuttaki en büyük organ olması ile birlikte aynı zamanda çokta büyük bir metabolik sorumluluğu vardır. Vücutta birden çok metabolik aktiviteyi üstlenmiştir (Şekil 5).

Karaciğer kandaki kimyasal seviyelerin çoğunu düzenler ve safra adı verilen bir ürün salgılar. Bu, atık ürünlerin karaciğerden uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Mide ve bağırsaklardan çıkan tüm kan karaciğerden geçer. Karaciğer bu kanı işler ve parçalar, dengeler ve besinleri oluşturur ve ayrıca ilaçları vücudun geri kalanı için kullanımı daha kolay veya toksik olmayan formlara metabolize eder. Karaciğerin sorumluluğunda olan 500'den fazla hayati fonksiyon tanımlanmıştır. Bu fonksiyonlar kısaca aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

- Sindirim sırasında ince bağırsakta atıkları uzaklaştırmaya ve yağları parçalamaya yardımcı olan safra üretimi
- Kan plazması için belirli proteinlerin üretimi
- Yağların vücutta taşınmasına yardımcı olmak için kolesterol ve özel proteinlerin üretimi
- Fazla glikozun depolama için glikojene dönüştürülmesi (glikojen daha sonra enerji için tekrar glikoza dönüştürülebilir) ve gerektiğinde glikozu dengelemek ve sentezini yapmak
- Kanda bulunan amino asit seviyelerinin düzenlenmesi
- Demir içeriğinin kullanımı için hemoglobinin işlenmesi (karaciğer demir depolar)
- Zehirli amonyağın üreye dönüştürülmesi (üre, protein metabolizmasının son ürünüdür ve idrarla atılır)
- Uyuşturucu ve diğer zehirli maddeleri kandan temizlemek
- Kan pıhtılaşmasının düzenlenmesi
- Bağışıklık faktörleri oluşturarak ve bakterileri kan dolaşımından uzaklaştırarak enfeksiyonlara direnmek
- Kırmızı kan hücrelerinden de bilirubinin temizlenmesi (Bilirubin birikimi varsa, cilt ve gözler sararır)

Karaciğer zararlı maddeleri parçaladığında, yan ürünleri safra veya kana atılır. Safra yan ürünleri bağırsağa girer ve vücudu dışkı şeklinde terk eder. Kan yan ürünleri böbrekler tarafından süzülür ve idrar şeklinde vücudu terk eder (Anonim, 2022).



Şekil 5. Karaciğer metabolizmasının şematik gösterimi

2.4. Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer hastalıkları, diğer hastalıklara göre oldukça büyük bir yer kaplamaktadır. Tedavisel olarak medikasyonel tedavi ve cerrahi yöntemler ile sağaltımı yapılmaktadır. Fakat ileri evre karaciğer hastalıklarında ölüm oranı oldukça yüksektir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, viral hastalık olarak sadece Hepatit B ve C yi ele alırsak bile;

- Dünyada en az 325 milyon hepatit B ve C’li hasta vardır
- Her yıl yaklaşık 3 milyon yeni enfeksiyonlu birey
- Bu enfekte kişilerin %80’i tanı konmamış durumda
- Tanı konulanların ancak %10-20’si tedavi alıyor
- Yılda 1,4 milyon insan hepatit B ve C’ye bağlı siroz ve kanserden yaşamını yitiriyor.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre karaciğer hastalıkları ile ilişkili ölümler aşağıda yer alan çizelge 2'de verilmiştir.

	Ölümler (000'lar)	Toplam Ölümlerin %'si
Dünya	1162	2.1
Doğu Asya ve Pasifik	328	2.0
Avrupa ve Orta Asya	115	1.2
Latin Amerika ve Karayipler	98	2.7
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	77	3.5
Kuzey Amerika	50	1.7
Güney Asya	314	2.5
Sahra-altı Afrika	179	1.9

Çizelge 2. Her Ülke için tam ölüm sayısı ve toplam ölüm sayısının karşılık gelen yüzdesi rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, küresel sağlık tahminlerinde, 2000-2015 yılları arasında ülkeye ve bölgeye göre karaciğere bağlı ölümlerin sayısını bildirmektedir (Geneva, 2016).

Durum böyle olunca karaciğer hastalıkları ve onlara olan tedavilerde oldukça önem arz etmektedir. Aşağıdaki tabloda en çok görülen karaciğer hastalıkları görülmektedir (Çizelge 3).

Neoplastik Karaciğer Hastalıkları	Non-Neoplastik Karaciğer Hastalıkları
Hepatoselüler Karsinoma	Alkol ilişkili karaciğer hastalığı
Hepatoblastoma	Hepatik Kolestazis
Kolanjiyoblastoma	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)
Primer Hepatik Anjiyosarkoma	Non-alkolik steatohepatitis
	Hepatitis virüsleri
	Hepatik toksisite
	İlaçların aracılık ettiği toksisite
	Demir kaynaklı hepatik toksisite
	Tiyoasetamid kaynaklı karaciğer hasarı
	Karbon tetraklorür toksisitesi
	Karaciğer fibrozu, siroz ve portal hipertansiyon

Çizelge 3. Bazı karaciğer hastalıkları (Battino vd., 2012)

2.4.1. Neoplastik Maligniteler

Karaciğer tümörleri çok sık olmasa da büyük ilgi görmektedir. Bu alandaki araştırmalar sürekli genişlemekte ve teşhis ve tedavide önemli ilerlemeler kaydedilmektedir (Irshad vd., 2012). Hepatoselüler karsinom, bu tür en yaygın malignitelerden biridir ve hepatit B veya C virüsü enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda başlıca komplikasyonlardan biridir (Cauchy vd., 2012). Hepatoblastom, düşük insidans oranları sunan ve çalışılması zor olan nadir bir çocukluk kanseridir. Bununla birlikte, hepatoblastomun farklı türleri ve alt tipleri tanımlanmıştır (Spector vd., 2012). Kolanjiokarsinom, safra yolu epitelini etkiler ve intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarında bulunabilir. İnsidansı da son yıllarda artmıştır (Andersen vd., 2012). Primer hepatik anjiyosarkom, vasküler endotelial hücre kökenli bir tümördür. Bu, tüm karaciğer hastalıklarının sadece %1,8'ini temsil eder ve bu nedenle diğer karaciğer patolojileri kadar çalışılmamıştır (Duan vd., 2012).

2.4.2. Alkole Bağlı Karaciğer Hastalıkları

Alkolizm dünya çapında birçok insanı etkileyen ciddi bir sorundur. Avrupa'da ise önemli bir ölüm nedeni olarak görülmektedir. Hastalık tahmininde, hepatositlerde aşırı trigliserit birikimi nedeniyle, hemen hemen tüm vakalar yağlı karaciğeri içerir. Her beş alkolikten birden fazlasında alkolik hepatit gelişir ve bunların üçte biri alkol alımının yoğunluğuna ve süresine, cinsiyete ve alkol metabolizmasını etkileyen genetik ve epigenetik faktörlere bağlı olarak hepatosellüler karsinom gelişebilen siroza yakalanır. Alkolik hepatit, alkolün bağırsak bariyerini tehlikeye atması ve portal kanda bakteri kaynaklı LPS (lipopolisakkarit) varlığının artmasına yol açması nedeniyle oluşur, bu da aşırı ve düzensiz bir inflamatuvar yanıt üretir, bu da hepatosit hasarı ve doku nekrozu ile sonuçlanır (Arias vd., 2009).

Hepatositler üzerindeki ana alkol etkilerinden biri oksidatif stres oluşumudur. Etanol hepatositlerde, mitokondrilerde ve ayrıca serbest demirin ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz gibi enzimlerle birlikte bulunduğu sitozolde ROS'un (reaktif oksijen maddeleri) oluşumunu indükler. ROS üretiminin yanı sıra, alkol ürünleri hem enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz veya glutatyon transferaz gibi) hem de enzimatik olmayan (metal bağlayıcı proteinler ve vitaminler) hepatosit antioksidan savunma bileşenlerine zarar verebilir (Arias vd., 2009).

2.4.3. Hepatik Kolestazis

Hepatik kolestaz, karaciğerde ve plazmada hidrofobik safra asitlerinin birikmesiyle sonuçlanan, hepatositten bağırsağa safra akışının bloke edilmesiyle karakterize edilen karaciğerdeki hasarlı safra sekresyonu durumunu ifade eder. Etkileri genellikle oksidatif stres, artmış apoptoz ve fibrozis (Arduini vd., 2012). Hepatik kolestaz, ilaç tedavisi, safra kanalı ligasyonu ve kalıtsal ve sendromik formlar dahil olmak üzere çeşitli indükleyici faktörler tarafından tetiklenir (Longerich vd., 2008). Ratlarla yapılan deneyler, safra kanalı ligasyonunun karaciğer homeostazını bozduğunu, sitokin ve sinyal moleküllerinin seviyelerini yükselttiğini göstermiştir; sonunda sirozu indüklediği görülmüştür (Nagarajan vd., 2012).

2.4.4. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NAYKH (Non alkolik yağlı karaciğer hastalıkları), klinik olarak en iyi huylu olan hepatik steatozdan, NASH (non-alkolik steatohepatit) ve siroza kadar uzanır. Steatoz, NASH, fibroz ve siroz, metabolik anormalliklerden ve/veya genetik yatkınlıktan kaynaklanabilirken, NAYKH obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Çalışmalar, obezite ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendromla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (Siebler vd., 2006).

En çok çalışılan NAYKH olan ve ilk olarak Ludwig ve arkadaşları tarafından klinik bir antite olarak tanımlanan NASH, daha şiddetli karaciğer hastalığının habercisidir ve hastaların neredeyse %25'inde siroza ve hatta hepatoselüler karsinoma dönüşmektedir (Ludwig vd., 1980). Ek olarak, kan donörlerinde anormal karaciğer testi sonuçlarının sık bir nedenini temsil eder ve vakaların yarısından fazlasında serum amino transferazlarının asemptomatik yükselmesinden sorumludur (Ramirez-Tortosa vd., 2009).

NAYKH'nın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, birçok faktöre bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle son zamanlarda yapılan bir çalışmada Notch-1 aktivasyonu karaciğerde lipogenezi artırarak NAYKH ile sonuçlandığını ve karaciğerde Notch-1 sinyalinin baskılanmasının hepatosteatozu azalttığı gözlemlenmiştir (Neng-Jiang vd., 2018).

Notch-1 sinyali, hücre bağlantılarında ve gelişiminden rol oynayan bir sinyal yoludur (Schwanbeck, 2015). Daha önce yapılan araştırmalarda, Notch-1'in bir onkogenik aktivasyonu tetikleyebileceği ve hepatosellüler karsinom vakalarında yukarı doğru düzenlendiği gösterilmiştir (Lu vd., 2016). Son zamanlarda ise Notch sinyali, glikometabolizma ve lipid birikimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olan enerji homeostazının anahtar düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir (Gridley vd., 2014). Bunlara ek olarak, Notch sinyali, obezite ve diyabet durumlarında yağ üretiminden sorumlu sinyal iletimlerini indükleyen bir mekanizmaya sahip olduğu görülmüştür (Kim vd., 2014).

Bu nedenle, Notch sinyal yolu, NAYKH ve insülin direncinin tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir.

2.4.5. Hepatit Virüsleri

Her biri farklı bir enfeksiyon gelişimine sahip beş insan hepatit virüsü A-E vardır. Hepatit A ve E her zaman geçicidir, Hepatit B, C ve delta ise geçici veya kronik olabilir. Viral enfeksiyon ve patogeneze mekanizmaları hepatit virüsüne bağlı olarak değişse de birincil enfeksiyon hedefleri, enfekte ettikleri ve çoğaldıkları hepatositlerdir (Arias vd., 2009).

Hepatitin akut fazı sırasında, 2-6 hafta boyunca birçok hepatosit enfekte olur ve virüsler kan dolaşımına veya safra kanalcıklarına girebilir. Bu akut fazda, bağışıklık sistemi, öncelikle viral antijenlere karşı spesifik olarak yönlendirilen antikorlar tarafından virüsü ortadan kaldırmaya çalışır. İkinci adımda, hücre içi virüsler, sitotoksik T lenfositler tarafından enfekte olmuş hücrelerin immün yıkımı yoluyla hücresel immün yanıt tarafından elimine edilir. Kronik karaciğer hastalığı, bağışıklık sistemi virüs enfeksiyonunu ortadan kaldıramadığında ortaya çıkar (Arias vd., 2009).

HBV (hepatit B virüsü), HCV (hepatit C virüsü) ve HDV (hepatit delta virüsü), karaciğer için potansiyel olarak en zararlı olanlardır ve fulminan hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi karaciğer yetmezliği durumlarının en büyük etkenleridir (Yoshiyuki vd., 2012).

HBV enfeksiyonu, akut hepatit veya fulminan hepatit şeklinde geçici olabilir veya siroz ve/veya hepatosellüler karsinoma yol açarak kronik safhaya geçebilir (Hoofnagle vd., 1997). HCV ile ilgili olarak, enfekte kişilerin %75'e kadarı kronik hepatit C'ye ilerler. Bu hastaların çoğu asemptomatiktir ve yorgunluk dışında kronik karaciğer hastalığının fiziksel belirtilerini göstermezler. Kronik hepatit C sıklıkla siroza ve hepatosellüler karsinoma ilerler (Arias vd., 2009).

2.4.6. Hepatik Toksisite

1000'den fazla ilaç hepatik toksisiteyi indükleyebilir ve günlük doz 50 mg'dan yüksek olduğunda veya karaciğer ilacın metabolize edilmesinde yüksek oranda yer aldığı risk artar. İlaça bağlı karaciğer hasarının ana mekanizması, ilacın kendisinin ve/veya üretilen reaktif metabolitlerin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon ve lipid dismetabolizmasıdır. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, enerji eksikliği, trigliserit birikimi ile yağlanma ve hücre ölümü gibi başka

zararlı sonuçlara da sebebiyet verebilir. Obezite ve diyabet ile ilişkili olarak ilaçlar akut karaciğer hasarına, yağlanmaya ve hatta siroza yol açabilen steatohepatite neden olabilir (Begrache vd., 2011).

Hepatik toksisitenin başka bir türü demir kaynaklıdır. Demir, çok sayıda biyolojik reaksiyona katılan vücudun temel bir bileşenidir. Sitokromlar, hemoglobin, miyoglobin ve demire bağımlı enzimler gibi moleküllerde fonksiyonel formda bulunur ve hastalıklardan korunmak için iyi bir demir dengesi gereklidir. Aşırı demir yüklenmesi, kalıtsal hemokromatoz gibi çok çeşitli kazanılmış ve kalıtsal koşullardan kaynaklanabilir (Siddique vd., 2012). Bu durum en yaygın karaciğer hasarlarından olan fibrozis ve siroz için ve aşırı demir birikimine neden olan çeşitli toksik etkilerle ilişkilidir (Rivera-Espinoza vd., 2009).

İnsanlarda ve hayvanlarda CCl₄ (karbon tetraklorüre) maruz kalmanın başlıca sonucu hepatotoksisitedir. Karaciğer hasarındaki, klinik belirtiler (sarılık, şişmiş ve hassas karaciğer), biyokimyasal değişiklikler (kandaki yüksek hepatik enzim seviyeleri ve karaciğerde enzimatik aktivitelerin kaybı) veya histolojik inceleme (yağlı dejenerasyon ve merkezi hepatositlerin nekrozu, hücre içi organellerin yok edilmesi, fibroz ve siroz) ile belirlenebilir. Klinik belirtilerin olmadığı durumlarda, biyokimyasal analizler ile, ALP (alkalen fosfataz), AST (aspartat aminotransferaz), ve GGT (gama glutamil transferaz), ALT (alanin aminotransferaz) karaciğer fonksiyon testleri yapılarak hepatoselüler hasarın varlığı ispat edilebilir (Anonim, 2022).

2.4.7. Hepatik Fibrozis, Sirozis ve Portal Hipertansiyon

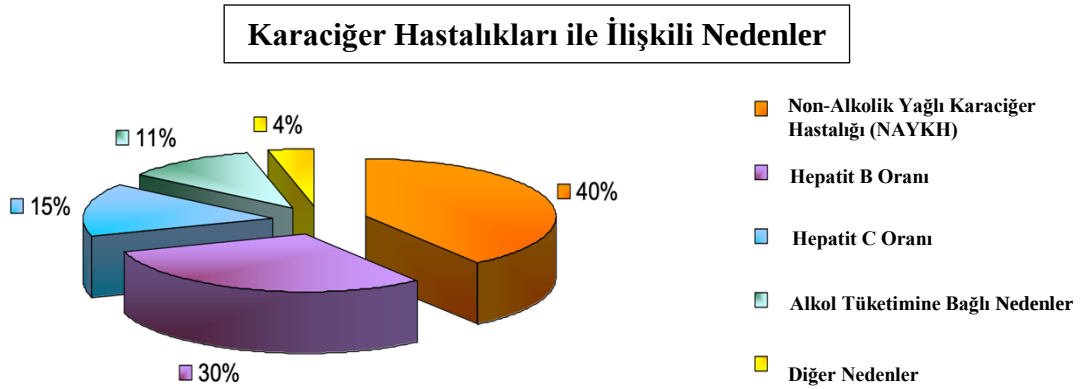
Yukarıdaki patolojik durumların çoğu hepatik fibrozis ve siroza yol açabilir veya portal hipertansiyonla ilgili olaylarla yakından ilişkilidir. Fibrozis, kollajen dahil olmak üzere hücre dışı matriks proteinlerinin aşırı birikimi ile karakterizedir. Bu meydana geldiğinde, hepatik yapı değişir; fibröz bir skar belirir ve yenilenen hepatositlerin nodülleri gelişir. Hasar devam ederse, hepatik fibroz, tersine çevrilemeyen hepatik siroza dönüşür (Arias vd., 2009).

Siroz, kronik karaciğer hasarının son patolojik özelliğidir ve kollajen sentezi ve zara bağlı metalloproteinaz ile yıkımı arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanan, sirotik

karaciğerde aşırı kollajen birikimine bağlı kan akışı yetmezliği ile birlikte hepatik mimarinin ve vasküler yapıların yıkımı ile karakterize edilir (Schuppan vd., 2008).

Karaciğerdeki portal hipertansiyon, siroz ile en sık ilişkili hemodinamik bozukluktur. Siroz, hepatik yapının bozulmasına, ardından intrahepatik direncin artmasına ve son olarak çeşitli organları etkileyebilen diğer klinik patolojilerle ilişkili portal hipertansiyona neden olur. Bu patolojiler arasında sindirim sisteminde oluşan kanamalar, hipertansif gastropati, hepatorenal ve hepatopulmoner sendromlar ve ilaçların, mikroorganizmaların ve kimyasal maddelerin karaciğer tarafından eliminasyonundaki değişiklikler yer alır (Funes vd., 2012).

Sirozun neden olduğu karaciğer yapısındaki değişikliklere ek olarak, portal hipertansiyonun ilk adımı NO (nitrik oksit), CO (karbon monoksit) veya H₂S (hidrojen sülfür) gibi vazodilatörlere karşı eksiklik ve yetersiz yanıt nedeniyle portal kan akışına karşı artan dirençtir. Endotelin, anjiyotensin II veya alfa-adrenerjik uyarı gibi vazokonstriktörlerin artan üretimi ve bunlara verilen yanıt da hepatik vasküler direnci artırır. Aşırı vazokonstriktörler ve eksik vazodilatörler arasındaki bu dengesizlik, portal hipertansiyonu şiddetlendiren portal kan akışında bir artışa yol açar (Arias vd., 2009).



Şekil 6. Karaciğer hasarlarıyla ilişkili ana nedenlerin grafiksel şematik gösterimi (Rezzani vd., 2019).

2.5. Karaciğer Hastalıklarının Mekanizmaları

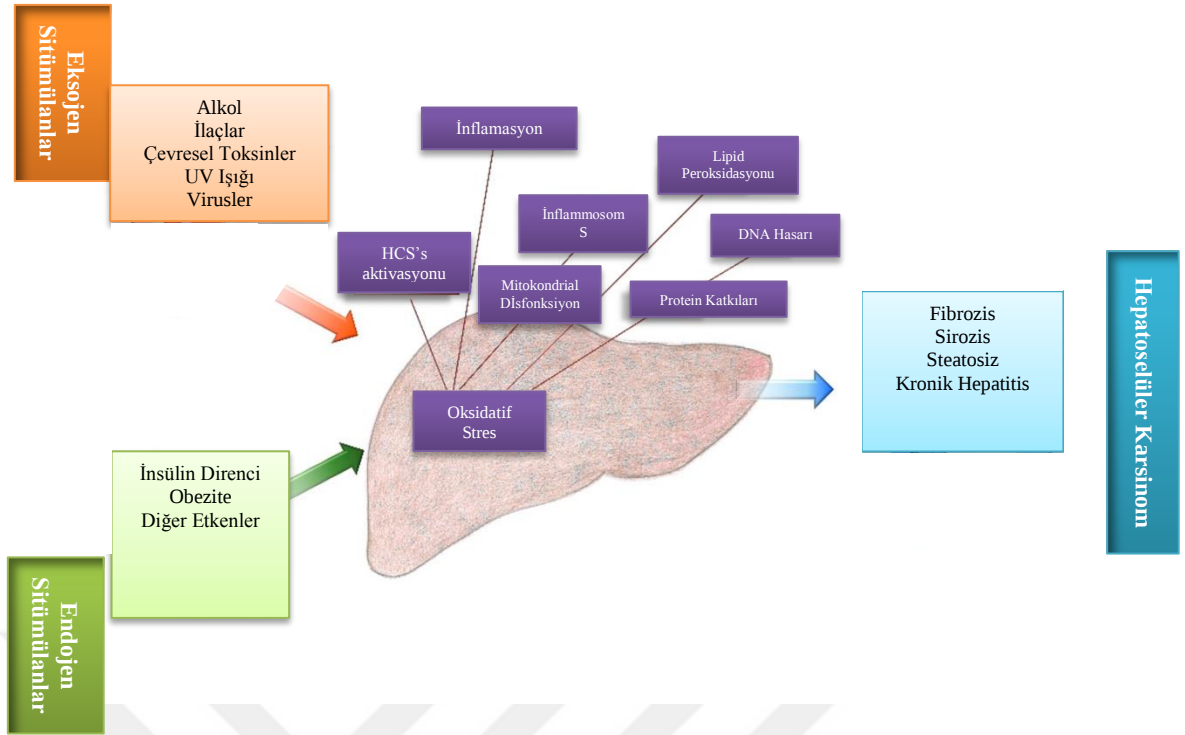
Çeşitli in vitro ve in vivo gözlemler, oksidatif stres ve ilişkili DNA, protein ve lipid hasarının, temel patofizyolojik güç olarak karaciğer hastalıklarının altında yatabileceğini ve ayrıca kronik karaciğer hasarı, hepatik inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Kershenobich ve Weissbrod, 2003).

Karaciğer hastalıklarının oluşumda 4 temel unsur olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar;

- 1- Oksidatif Stres ve İnflamasyon
- 2- Apostozis
- 3- Fibrojeniz mekanizması
- 4- Hiperlipidemi

2.5.1. Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Karaciğer fibrozu sürecine aracılık etmede yer alan mekanizmalar arasında, ROS'un (Reaktif Oksijen Ürünleri) aracılık ettiği mekanizmalar önemli bir rol oynar çünkü parankimal hasara ve hepatosit kaybına yol açan kalıcı karaciğer hasarı, hasarlı bölgede immün efektörlerin toplanmasını indükler. Aktif yerleşik bulunan Kupffer hücreleri ve kandan türetilen nötrofiller, monositler/makrofajlar ve lenfositlerin tümü büyüme faktörlerini, sitokinleri, kemokinleri ve ROS'u serbest bırakır ve bu da HSH (Hepatik Stellat Hücreleri)'u, MF (Miyofibroblast benzeri hücreler) haline getirmek için aktive eder (Novo ve Parola, 2008).



Şekil 7. Artmış bir intrahepatik oksidatif stresi indüklemekten sorumlu olan ana belirleyicilerin şematik bir özeti. Bu özet, endojen ve eksojen uyaranlar tarafından aktive edilen yolların ve hepatik parankimi içeren terminal değişiklikleri göstermektedir (Rezzani vd., 2019).

2.5.2. Apoptozis

Yukarıda bahsedildiği gibi parankimal hasar ve inflammatuar sinyalleme ile, yaralanma odağı, çok çeşitli büyüme faktörleri ve inflammatuar sitokinler ve kemokinler salan inflammatuar ve anjiyojenik hücrelerden oluşan karmaşık ve yüksek oranda oksidatif bir ortamdır. TNF-a (Tümör nekrozis faktör alfa), hepatositin redoks durumuna bağlı olarak ya hayatta kalır ya da proapoptotik ve nekrotik sinyallere yol açan moleküler yolları aktive eder (Chaisson vd., 2002).

Karaciğerde hasar şiddetlenince hücre içi GSH (glutasyon kimyasalı) tükenerek hepatositlerin TNF-a'ya duyarlılığını değiştirir ve sonunda mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açan ROS'un aşırı üretimini, bozulmuş biyoenerjetik, şiddetli oksidatif stres ve hücre ölümünü destekleyen TNF-a'nın neden olduğu apoptozu teşvik eder (Chaisson vd., 2002).

2.5.3. Fibrojenesis

Fibrojeniz, ciddi karaciğer yetmezliğinden önceki olaydır. Aktive edilmiş MF hücreleri, karaciğer yaralanma bölgesinde büyük miktarlarda kolajen tip I lifleri ve çok daha az ama yine de önemli ölçüde kolajen tip III üretir ve biriktirir. Son olarak, aktif fibrojenik MF'lerin kasılması, fibroz ilerledikçe ve siroz geliştikçe intrahepatik dirence, portal hipertansiyona ve lobüler distorsiyona katkıda bulunabilir (Iizuka vd., 2011).

2.5.4. Hiperlipidemi

Yüksek düzeyde dolaşımdaki SYA (serbest yağ asitleri), karaciğer steatozunun ve steatohepatitin yaygın bir nedenidir. Steatoza yol açan metabolik bozukluklar (obez veya aşırı kilolu hastalarla ve metabolik sendromla ilişkili olarak ve sıklıkla diyabet, insülin ve leptin direncini de içerir) karaciğer yağlanması nedeniyle hepatositlerde uzun süreli trigliserit birikimine ve mitokondriyal bozulmaya bağlı olarak ROS üretimine yol açar. Bu süreç, NASH'ın Day ve James tarafından yayınlanan ve geniş çapta kabul görmeye devam eden "iki darbe" modelinde anlatılmaktadır (Day ve James, 1997).

Serbest yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonu paralel olarak devam eder ve elektron taşıma zincirindeki yoğun elektron akışı ve ROS aşırı üretimi mitokondriyal disfonksiyonu tetikleyene kadar inhibe edilmez. Mitokondriyal lipotoksisitenin hepatik hiperlipidemiye bağlı erken bir olay olmadığı gösterilmiştir; gerçekten de hiperlipidik diyetlerle beslenen farelerde başlangıçtaki geçici mitokondriyal aktivite artışı rapor edilmiştir; bunu mitokondriyal bozulma nedeniyle oksidatif fosforilasyonda önemli bir azalma izlemektedir (Chanseau vd., 2007).

Mitokondriyal oksidan kapasitesi düştükçe ve ROS üretimi arttıkça, lipidler birikir ve lipid peroksidasyonu gerçekleşir, bu da oksidatif stresi ve hücrel hasarı daha da artırır.

Sonuç olarak, lipid homeostazındaki defektler, biyoenerjik bozukluk ve şiddetli hiperlipidemiye bağlı lipid birikimine ve oksidatif strese yol açan aşırı ROS üretimi, hepsi birlikte masif hepatosit apoptozunu indükler, bu da akut bir inflamatuvar yanıtı provoke ederek artmış ve kronik inflamasyon, karaciğer fibrozu ve karaciğer

nekrozuna doğru ilerler. NASH ve NAYKH, hiperlipemisinin neden olduğu kronik karaciğer hastalıklarının en klasik örneklerindendir (Memon vd., 2000).

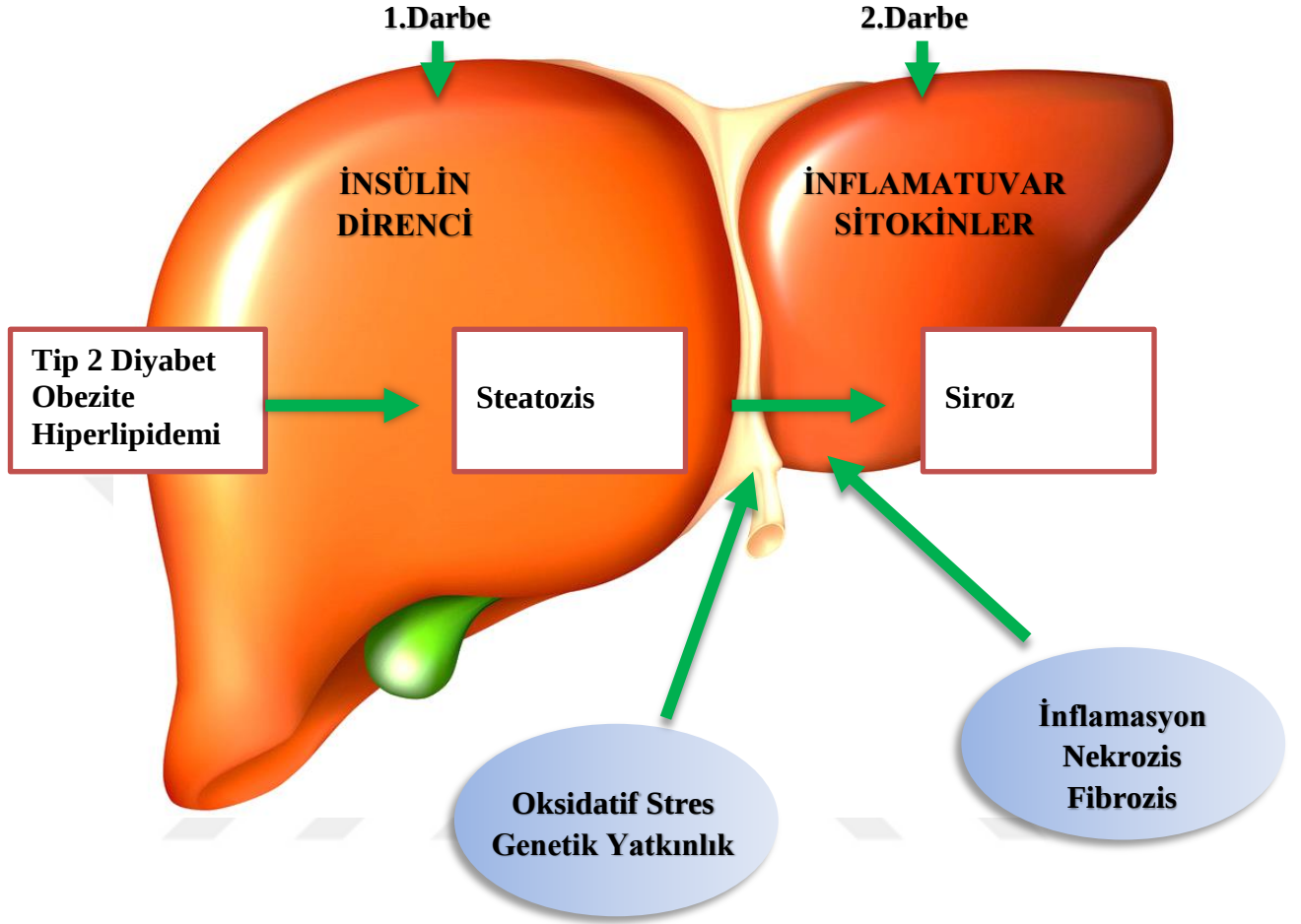
İki Darbe Modeli

Yukarıda bahsedildiği gibi, NAYKH, basit yağlı karaciğerden steatohepatite (NASH) ilerleyen hepatik yaralanmaların sürekliliğini temsil eder. En yaygın ve hüküm süren “iki darbeli hipotez” modeline göre, “ilk darbe” hepatositlerde lipid birikimini içerir (Schreuder vd., 2008).

İnsülin direncinin hepatik steatoz gelişimi için temel patojenik faktör olduğu ileri sürülmektedir. “İlk darbe”, karaciğerin “ikinci darbe” yi oluşturan ve hepatik yaralanmayı, iltihabı ve fibrozu teşvik eden birçok faktöre karşı kırılganlığını artırır. Bu faktörler arasında oksidatif stres ve müteakip lipid peroksidasyonu, proenflamatuar sitokinler, adipokinler ve mitokondriyal disfonksiyon dahil edilmiştir. Sonuç olarak, ikinci darbe karaciğer hastalığının reversibl evresini irreversibl olarak dönüştürmektedir. Steatozun steatohepatite ilerlemesini tetikleyen ana kışkırtıcı olarak önerildiği için oksidatif stresin rolü oldukça önemlidir. Birçok çalışma, oksidatif stresin NASH'ın önemli bir özelliği olduğunu göstermektedir. Ek olarak, genetik ve çevresel faktörlerin, reaktif oksijen ve/ veya azot türlerinin (ROS/ RNS) üretimi yoluyla NASH'a ilerlemeyi tetiklediği önerilmiştir. Ayrıca, bakteriyel aşırı büyüme, gen ekspresyonu ve rennin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler hepatik steatoz ve inflamasyona potansiyel katkıda bulunanlar olarak önerilmektedir. Yağ dokusu, özellikle visceral yağlılık, önemli bir patogenetik rol oynamaktadır. Artık yağ dokusu, adipokinleri salgılayan bir endokrin, otokrin ve parakrin organı olarak kabul edilmektedir (Begriche vd., 2006).

Bu yağ dokusunun, bu özelliklerinden dolayı, NAYKH oluşumunda ve geri dönüşümsüz hal almasında önemi açıkça görülmektedir.

NAYKH Patofizyolojisi



Şekil 8. NAYKH patofizyolojisi ve iki darbe modelinin şematik gösterimi

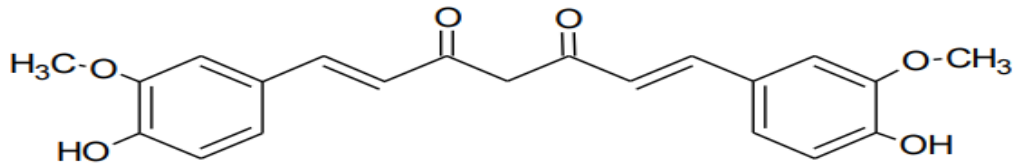
2.6.Kurkumin

Zerdaçal bitkisel tedavide etkili terapötik yönlerinden dolayı özellikle son yıllarda pek çok çalışmaya konu olmuştur. Geleneksel Uzakdoğu tedavilerinde önemli bir yeri olmakla birlikte Hindistan'da karaciğer hastalıklarında, artiritis olgularında ve solunum sistemi rahatsızlıklarında kullanılmıştır. Çin'de gastrointestinal rahatsızlıklarda çok fazla kullanılmıştır. İlk olarak M.Ö.650 yılında zedaçaldan baharat, mide toniği ve boya bitkisi olarak bahsedilmiştir. M.S.1280 yılında Marco Polo Çin yolculuğu sonrasında zerdaçaldan safranın tüm özelliklerini içeren aynı

renk ve kokuya sahip fakat safran olmayan bir bitki olarak bahsetmiştir. 1815 yılında Fransız kimyacılar Vogel ve Pelletier zerdaçaldan kurkumin elde etmişlerdir. 1949 yılında ise Nature dergisinde zerdaçalın iltihap önleyici, antibakteriyel etkileri rapor edilmiştir. 1950'den itibaren kurkuminin teröpotik etkileri üzerine durulmuş ve klinik çalışmalar ile bu etkilerinin varlığı ispatlanmıştır (Erkul vd., 2021).

2.6.1.Kurkuminin Kimyasal İçeriği ve Metabolizması

100 g zerdeçalın içerdiği maddeler şu şekilde sıralanabilir: 390 kcal enerji, 10 g toplam yağ, 3 g doymuş yağ, 0 mg kolesterol, 0.2 g kalsiyum, 0.26 g fosfor, 10 mg sodyum, 2500 mg potasyum, 47.5 mg demir, 69.9 g toplam karbonhidrat, 50 mg askorbik asit, 0.9 mg tiamin, 0.19 mg riboflavin, 4.8 mg niasin, 21 g diyet lifi, 3 g şeker ve 8 g protein. Molekül ağırlığı 368,37 g/mol olan kurkuminin kimyasal yapısı 1,7-bis-(4-hidroksi-3- metoksifenil)-hepta-1,6-dien-3,5-dion veya dipheruloilmetan; kimyasal formülü ise $C_{21}H_{20}O_6$ 'dır (Erkul vd., 2021). Erime ısısı $183^{\circ}C$ 'dir, asidik özellik göstermektedir ve ışığa duyarlı bir maddedir (Ergün ve Urhan, 2018). Kurkumin suda hemen çözünmez, hidrofobiktir, sulu tampon çözeltide (pH 5) maksimum çözünürlüğü 11mg/kg'dır. Nötral ve alkali tampon çözeltilerde hızlı bir şekilde indirgenmektedir. Metanol başta olmak üzere aseton, etanol, tetrahidrofuran, asetilaseton, kloroform, asetik asit, benzen tolüen, CCl_4 (Tetrachloromethane) vb. solventlerde iyi çözünmektedir (Li vd., 2013). Kurkumin hücrelere hızlı penetre olur ve plazma membranından kolay geçerek sitozola girer. Sitoplazmadaki kurkumin çekirdeğe geçemez, ER (Endoplazmik Retikulum), plazma membranı gibi membranöz yapılarda yoğunlaşır (Jaruga vd., 1998).



Şekil 9. Kurkumin kimyasal yapısı [(1E,6E)-1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)- 1,6-heptadien-3,5-dion]. (Toptaş ve Alagaöz, 2016).

Kurkumin vücutta iyi tolere edilebilen lipofilik bir maddedir fakat emilimi yavaş ve biyoyararlanımı oldukça azdır. Oral kullanımda önemli miktarı daha fazla oranda dışkı ve daha az oranda idrarla atılmaktadır (Jaruga vd., 1998). Ratlara oral kurkumin uygulamasının yapıldığı bir çalışmada kurkuminin %60 civarında emildiği, dışkıyla büyük oranda atıldığı bildirilmiştir. Ayrıca bu hayvanların idrarlarında glukuronid ve sülfat konjugatları olduğu tespit edilmiştir (Sharma vd., 2005).



Şekil 10. Kurkumin (Didya vd.2019).

Kurkumin hızlı sistemik eliminasyona ve yüksek biyoyararlanım oranına sahiptir. Barsaklardan emilimi sırasında biyotransformasyona uğrar. Biyotransformasyon sonucu heksahidrokurkuminin glukuronidleri ve tetrahidrokurkumin alt ürünlerine dönüşür. Karaciğerdeki transformasyonunda, redüktazlar aracılığıyla dihidrokurkumin ve tetrahidrokurkumine dönüşür ve β -glukuronidaz tarafından dihidrokurkumin-glukuronid ve tetrahidrokurkuminglukuronide çevrilir (Çelikel, 2021). Kurkuminin bağırsaklardan emilimi sırasında daha az polar tetrahidrokurkumincumine dönüşür. Kurkumin dolaşımında düşük düzeyde bulunabilir ya da hiç bulunmaz (Jaruga vd., 1998).

2.6.2. Kurkuminin Antioksidan Etkisi

Fizyolojik olarak hücrelerde sürekli olarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretilmektedir. Fakat patolojik durumlarda ROS ile etkileşimde olan bazı antioksidanların sayıları artınca, ROS ve diğer antioksidanlar arasında imbalans durumu oluşur. Bu imbalans durumuna oksidatif stres adı verilmektedir. (Aslankoç vd.,2019). Oksidatif stres; kalp hastalığı, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, inflamasyon ve kanser gibi birçok hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Kurkumin kuvvetli bir antioksidan aktiviteye sahiptir ve pek çok hastalığın tedavisinde önem arzeder (Becit vd., 2017).

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	O_2^-	Hipokloröz asit	HOCl
Peroskil	$ROO^\cdot$	Hipobromöz asit	HOBr
Alkoksil	$RO^\cdot$	Singlet oksijen	O_2
Hidroperoksil	HO_2	Ozon	O_3
Lipid peroksil	$LOO^\cdot$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	$OH^\cdot$		

Çizelge 4. Reaktif oksijen türleri (Karabulut ve Gülay, 2016)

Kurkumin, süperoksit anyonlarını, nitrojen dioksit radikallerini ve hidroksil radikalleri gibi ROS'u uzaklaştırılmasında etkili olmakla birlikte süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin düzeylerini artırarak oksidatif stresi azaltır (Akbay ve Pekcan, 2016). Bunlara ilaveten lipid peroksidasyonunu ve hidroperoksitlerin oluşumunu da inhibe edici özelliği bulunmaktadır (Becit vd., 2017). Kurkumin oksidatif stres modülasyonu ile asetilasyon ve deasetilasyonu düzenlemektedir (Akbay ve Pekcan, 2016).

Yaşlı dişi ratların kalp dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada kurkuminin oksidatif hasarı azalttığı ve antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirdiği bulunmuştur (Belviranlı vd., 2012). Başka bir çalışmada akrilonitril verilerek oksidatif stres kaynaklı hepatotoksitiye neden olunan ratlarda, kurkuminin antioksidan özelliği sayesinde toksiteyi tedavi edici etkileri tespit edilmiştir (Akkaya vd., 2021). Kurkuminin alzhemier hastalığının tedavisi içinde kullanılmaktadır. Bilindiği üzere Alzheimer hastalığı abeta amiloidleri nedeniyle nöron ölümünün sebep olduğu kaynaklı nörodejeneratif bir hastalıktır. Kurkumin abeta amiloidlerin neden olduğu ROS üretimine bağlı oluşan oksidatif stresi elimine etmeye çalışır. Ayrıca mekanizması hala tam olarak bilinmemekle beraber, abeta amiloidlerin üretiminin azaltılmasını da sağlar. (Erkul vd., 2021). Yapılan bir çalışmada düşük dozlarda kurkumin verilen Alzheimer hastalığı olan farelerde, kurkumin ile tedavi edilmeyenlere kıyasla %40 oranında azalma tespit edilmiş ayrıca bu farelerin beyinde amiloid plak oranında %43 oranında azalma olduğu gözlenmiştir (Mishra ve Palanivelu, 2018). Bir beyin kanseri türü olan glioblastoma ile ilgili yapılan bir çalışmada kurkuminin yüksek dozlarının oksidatif stresi indüklemesine

bağlı olarak glioblastoma hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir (Kar ve Hacıoğlu, 2021).

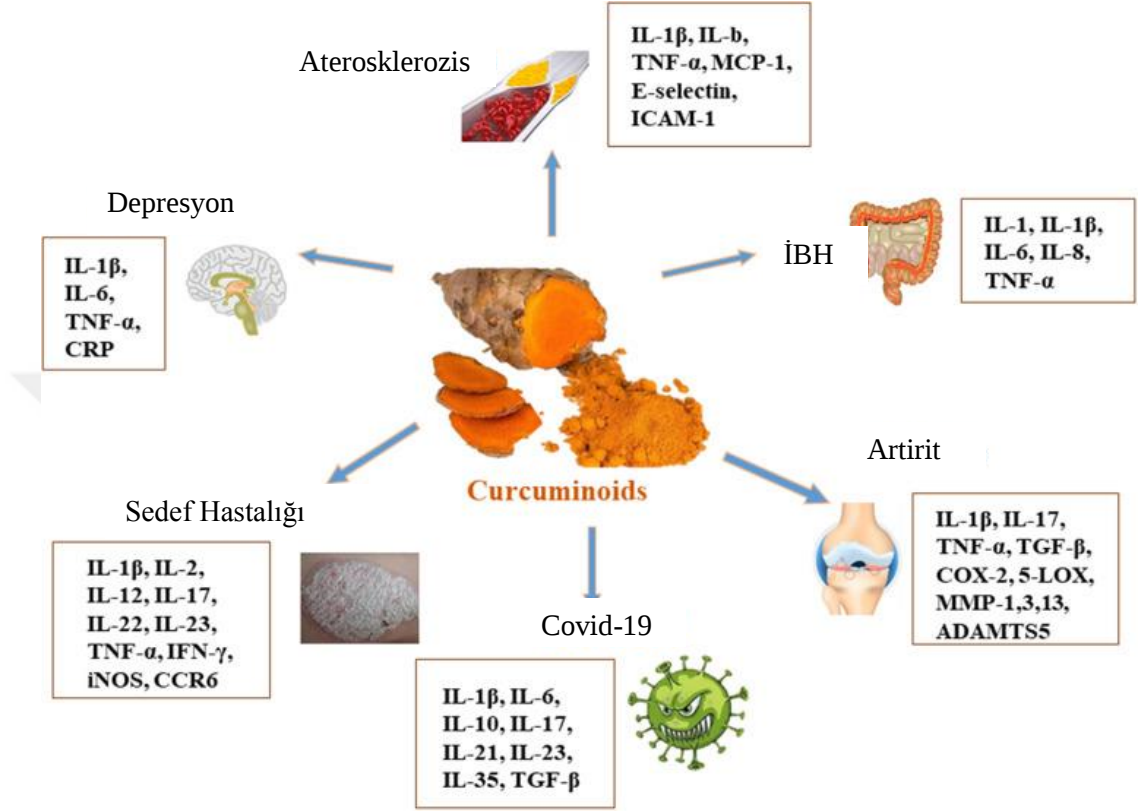
Sonuç olarak, pekçok hastalığın temelini oluşturan ROS üretiminin dengesiz artışına bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stresin, kurkuminin anti-oksidatif yönü ile azaltıldığı ve gelecekte alternatif tedavi anlamında daha çok yer edineceği düşünülmektedir (Becit vd., 2017).

2.6.3.Kurkuminin Antiinflamatuvar Etkisi

İnflamasyon, dokuların yaralanma, endojen ve eksojen antijenler gibi zararlı uyaranlara karşı vücudun, uyarıyı temizlemeyi veya ortadan kaldırmayı ve hasarlı dokuyu onarmayı amaçlayan biyolojik tepkidir. Diyabet, alerji, ateroskleroz, obezite, kanser, artrit vb. durumlarda aslında vücudun olumlu savunma mekanizmasıdır. Tedavi amacıyla steroidler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, immunsupresif ilaçların kısa veya uzun süreli kullanımları sonucunda ortaya çıkan ülserasyon, mide rahatsızlıkları, anjiyoödem, hematözezi, immün yetmezlikle ilgili durumlar, karaciğer yetmezliği gibi pek çok istenmeyen yan etkileri olmaktadır (Bagad vd., 2013).

Kurkumin hem eksüdatif hem de proliferatif inflamasyonda önemli antiinflamatuvar etkilidir. Kurkuminin antiinflamatuvar etki mekanizmalarının başında NF-kB (Nükleer Faktör Kapa B) aktivasyonunun engellenmesi gelmektedir. NF-kB vücutta proinflamatuvar ajanların salınımını düzenleyen transkripsiyon faktörüdür. Yine proinflamatuvar enzimlerden olan COX-2 (siklooksijenaz-2) ve 5-LOX (5-lipooksijenaz) enzimlerinin ekspresyonunu engellemektedir. Vücutta birçok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta önemli rol oynayan, inflamatuvar etkinin oluşmasında görevli olan sitokinlerden TNF (tümör nekrozis faktör) ve interlekin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-27) üretimini inhibe eder. PBMCs (Periferik mononükleer hücreler) tarafından oluşturulan MMP (matriks metalloproteinaz) 'lerin üretimini ve aktivitesinin doza bağımlı olarak inhibe eder. MCP (monosit kemoatraktan protein) ve migrasyon inhibitör proteinini üretimini inhibe eder. Ayrıca inflamasyon ile ilişkili hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin oluşumunun baskılanması sağlar ve inflamasyonda rol oynayan serbest oksijen radikallerini temizleyici etkisi vardır. Son olarak histamin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin ve prostaglandinler gibi

inflatuar araciların salınımı üzerinde inhibitör bir etkisi de bulunmaktadır (Kohli vd., 2005; Peng vd., 2021).



Şekil 11. Kurkuminin İBH (Inflatuar barsak hastalığı), COVID-19, artirit, sedef hastalığı, depresyon ve ateroskleroz üzerindeki etkisi (Peng vd., 2021).

Bir çalışmada ratlarda, bağırsak iskeim reperfüzyon hasarının (IIR) neden olduğu akciğer lezyonunda kurkuminin antiinflatuar etkisi araştırılmış olup tedavi sonrası akciğer lezyonlarının azaldığı ve kurkuminin NF-kB yolunu kullanarak antiinflatuar rol oynadığı sonucuna varılmıştır (Fan vd., 2015). Artritli ratlar üzerine yapılan başka bir çalışmada kurkuminin artrit ilerlemesini önlediği, TNF α ve IL-1 ve IL-6 düzeylerinde azalma sağladığı tespit edilmiştir (Rinkunate vd., 2021). Yüksek kolestrollü diyetle beslenerek ateroskleroz oluşturulan farelerde, kurkumin uygulaması hepatik kolesterolü düşürmüş ve erken aterosklerotik lezyonları baskıladığı görülmüştür (Shin vd., 2011). Ratlarda deneysel oluşturulan omurilik yaralanmasında kurkumin uygulaması yapılmış, sonucunda NF-kB aktivasyonunu ve inflammatuar sitokin üretimini belirgin şekilde azalttığı görülmüştür (Jin vd., 2014).

Kurkuminin güçlü antiinflamatuar özelliği sayesinde pek çok hastalığın iyileşmesinde kullanılabileceği yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Kurkuminin özellikle proinflamatuar ajanların aktivasyonunu engellediği için hastalığın ilerlemesi ve özellikle dokularda oluşabilecek hasarları önlemesi açısından önem arz etmektedir.

2.6.4.Kurkuminin İmmunomodülatör Etkisi

Vücudun immün tepkisini baskılayan veya aktive eden maddeler olarak tanımlanan maddelere immünomodülatör adı verilmektedir. Etkilerini doğrudan ya da dolaylı yoldan intrasellüler siklik nükleotid düzeylerini değiştirerek göstermektedirler. Kurkumin immün sistemde T ve B hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, monositler NK (natural killer) hücreleri ve DC (dendritik hücreleri) etkileyerek oluşturduğu immunomodülatör etkilerini, Arh (aril hidrokarbon) reseptörleri aracılığıyla yapmaktadır (Jagetia ve Aggarwa, 2007; Boroumand vd., 2018). Kurkumin T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu azaltırken, B hücre sayısını artırmaktadır (Yanar ve Aktaş; 2021). Kurkuminin farelerin dalakları üzerine yapılan düşük doz çalışmalarında T lenfosit proliferasyonunda artmaya; yüksek doz çalışmalarında ise baskıladığı görülmüştür (Jagetia ve Aggarwa, 2007).

İranda yapılan osteoartritli hastalar üzerine yapılan bir çalışmada, kurkuminin immunomodülatör etkileri incelenmiş, 3 haftalık çalışma sonucunda günlük 80 mg verilerek kurkumin tedavisi yapılanlarda CD^{4+} (Yardımcı T lenfositleri), CD^{8+} (Sitotoksik T lenfositleri), Th^{17} (T yardımcı hücresi 17) B lenfosit, CRP (C-reaktif protein) ve ESR (Eritrosit sedimentasyon oranı) değerlerinde azalma, Treg (Düzenleyici T hücreleri) değerinde ise artış gözlenmiştir (Atabaki vd., 2020). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada kurkumin 1 ve 20 mg/kg dozunda kurkumin verilen hayvanlarda NK hücre aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Ancak doz 40 mg/kg olarak değiştirildiğinde NK hücre aktivasyonunun arttırdığını gözlemlenmiştir (South vd., 1997). Lentivirus enjekte edilerek tümör oluşturulan fareler üzerine kurkuminin tümör hücrelerinin immunosupresif faktörleri üzerindeki etkisinin incelemesi için yapılan bir çalışmada, kurkumin tedavisi uygulanan farelerde T hücre sayılarının ve aktivitelerinin uygulanmayan gruba göre önemli ölçüde arttığı ve tümörde küçülmenin olduğu tespit edilmiştir (Chang vd., 2012). Ratlarda CCl_4 enjekte edilerek oluşturulan hepatik siroz için kurkuminin immün etkisi araştırılan bir çalışmada, kurkumin tedavisi yapılanlarda karaciğer dokularının

normal yapısını neredeyse koruduğu, kurkuminin immun sistem mekanizmalarını düzenleyerek hepatik fibrozisi ve fibrinojenezi inhibe ettiği, IL-10 seviyesinin arttığı, TNF- α , TGF-1 β seviyelerinde ise azalma olduğu gözlenmiştir (Abo-Zahid vd., 2020).

Özetle kurkuminin immun sistem üzerindeki etkileri önem arz etmekle birlikte yapılan çalışmalarda dozlama oranı değişkenlik gösterebilmektedir. Güçlü immunomodültör etkileri olan kurkumin hem insan hem de hayvan sağlığında koruyucu veya tedavi edici yerini almıştır.

2.6.5.Kurkuminin Kemopreventif Etkileri

Kemoprevensiyon terimi ilk olarak 1976 yılında Michael B. Sporn tarafından kullanılmış olup; kanser gelişimini yavaşlatmak, durdumak, tersine çevirmek veya önlemek için doğal veya sentetik ajanların kullanılması olarak tanımlanmıştır. 1987 yılından bu yana NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) kanser için 1000'den fazla farklı önleyici potansiyel ajan test etmiş olup, bunlardan kurkuminin de içinde yer aldığı 40 umut verici ajan klinik deneylere taşınmıştır. Etki biçimlerine göre kemopreventatif ajanlar antiproliferatifler, antioksidanlar, kanserojen bloke edici ajanlar olarak alt gruplara ayrılmış olup; kurkuminin etki mekanizması hepsini kapsamaktadır (Park vd., 2013). Son yıllarda sıklıkla çalışılan kurkumin, çeşitli tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engelleyebilmesi ve kanseri baskılama özelliğinin yanı sıra toksisitesinin olmaması nedeniyle umut vadetmektedir (Liu vd., 2020).

Transkripsiyon faktörü AP-1 (Aktivatör Protein-1) mitojenik, anti-apoptotik ve pro-anjiyonik sinyalleri aktive eden kanserle ilgili genleri ifade eder. AP-1 sıklıkla tümör progresyonu ile ilişkilidir ve gliomalara görülen NF-kB ve AP-1 ekspresyonu seviyeleri ve kısmen artan kemo-direnç ve radyo-dirençten sorumludur. Kurkumin insan ve rat glioma hücrelerini T98G, U87MG ve T67 hücrelerinde radyasyon tedavisine karşı duyarlı hale getirir ve AP-1 ve NF-kB sinyal yollarını inhibe eder. Yine kanserojenler tarafından indüklenen JNK (Jun-N-terminal kinaz) aktivasyonunu baskılamaktadır (Rane vd., 2015). Bir çalışmada kurkuminin sigara dumanı kaynaklı insan akciğer hücrelerinde NF-kB aktivasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Shishodia vd., 2003). Kurkumin, pankreas kanseri hücrelerinde Notch sinyal yolunu inhibe eder. Kurkuminin güçlü bir proteazomal inhibitör olduğu, 20S proteazomunu

inhibe ettiği ve kolon kanserlerinde I κ Ba (B-hücreleri inhibitöründe kappa polipeptit gen geliştiricisinin nükleer faktörü, alfa) 'nın degradasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Milacic vd., 2008). PPAR-y (Peroksizom proliferatörüyle ilişkili reseptör gama) aktivasyonunun, kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmede rol oynadığı tespit edilmiştir. Kurkumin'in PPAR-y'yi aktive ettiği ve Moser hücrelerinin büyümesini engellediği bildirilmiştir (Chen vd., 2005). Wnt yolağı, doku ve organların rejenerasyonu ve organizmanın homeostazisini sağlamada önemli bir rolü üstlenmiştir. Bu yolağın faaliyetlerinde meydana gelen aksaklık ve anormal durumlar, onkogeneze mekanizmaları tetikleyerek, kanser kök hücre modelinde etkilemektedir (Altınok ve Sungurluođlu, 2016). Wnt, transkripsiyonel ortak aktivatör β -katenin ile birlikte, gen ekspresyon programlarının gelişimini kontrol eder. Düzensiz Wnt/ β -katenin kolon kanserinde yaygın olarak gözlenir. Kurkumin tedavisi hem Wnt hem de hücre-hücre yapışma yollarını inhibe ederek HCT-116 kolon kanseri hücrelerinde apoptoz indüklenmesine neden olmaktadır (Rane vd., 2015). TNF-a'nın tümörün başlamasına, ilerlemesine ve metastaza aracılık ettiği bilinmektedir. TNF-a ayrıca çoğu tümör hücresi için bir büyüme faktörü olarak işlev görmektedir. Kurkumin TNF-a etkisini bastırđı kanıtlanmıştır. LLC (Lewis akciğer karsinomu) oluşturulan farelerde diyet kurkumin ile TNF-a üretimi önemli derecede azalmış ve hayvanların akciğerler dokularında ciddi fizyolojik değişikliklere neden olmuştur (Lee vd., 2010). Kurkumin ayrıca inflamatuvar sürece aracılık eden enzimler (iNOS, COX-2, LOX gibi) üzerine de etkili olup, bir çalışmada lipopolisakkarit kaynaklı iNOS ve COX-2 ekspresyonunu baskılayarak kolon karsinogenezini önlediği gözlemlenmiştir (Murakami vd., 2013).

Kurkumin görüldüğu üzere, birçok onkogenetik yolağın gelişmesini inhibe ederek anti-onkogeneze etkisini göstermektedir. Çok sayıda çalışmada kurkuminin üreme, sindirim, lenfatik ve bağışıklık, idrar, akciğer, sinir, iskelet sistemleri ve cilt kanserleri gibi hemen hemen tüm tümör hücreleri üzerindeki inhibitör etkilerini bildirmiştir (Rane vd., 2015).

Kanser Türü	Kurkuminin etkilediği sinyal yolları
Prostat Kanseri	Bcl2↓, Bcl-xL↓, NF-kB↓, CXCR4↓, IL-6↓, AKT↓, EGFR↓, AP-1↓, cyclinD1↓, CREB↓, NKX3.1↓, procaspase-3 ve-8↑, Nrf2↓↑
Meme Kanseri	NF-kB↓, EGFR↓, AKT↓, MMP-2↓, östrogen reseptör ER↓, Nrf2↓↑, TIMP-1↑
Mide Kanseri	Bcl2↓, p53↑, Bax↑, procaspase-3,8,9↑, STAT3↓, siklin D↓, PAK1↓, Akt/mTOR/p70S6↓
Kolon Kanseri	PPARγ↓, COX-2↓, Prp-4B↓, AMPK↓, NF-kB↓, E2F1↓, CDK2↓, Bcl-2↓, Bax↑, P53↑, HKII↓
Pankreas Kanseri	NF-kB↓, COX-2↓, CD31↓, VEGF↓, IL8↓, STAT3↓, PI3K/Akt↓, EGFR↓, ERK1/2↓, Notch↓, WT1↓
Kemik Kanseri	NF-kB↓, IL-6↓, IL11↓, ERK↓, Bcl2↓, MMP-13↓
Karaciğer Kanseri	HAT↓, Notch-1↓, p21-Ras↓, p53↓, NF-kB↓, MMP-9↓
Akciğer Kanseri	NF-kB↓, JAK2/STAT3↓, microRNA-192-5p↓, PI3K/AKT↓, COX-2↓, EGFR↓, (ERK)1/2↓, Wnt/B-catenin↓, VEGF↓
Lemfoma	NF-kB↓, PI3K/AKT↓, c-Myc↓, IL-1 ve IL-1B↓
Multipl miyelom	NF-kB↓, STAT3↓, p53-p21 ↑, EZH2↑
Beyin Tümörü	EGFR↓, PI3K/Akt↑, NF-kB↓, Bcl-xL↓, caspase-3↑, p53↓, p21WAF-1/CIP-1↑, ING4↓
Lösemi	NF-kB↓, STAT3↓, AKT↓, XIAP↓, WT1↓, JNK/ERK/AP1↑

Çizelge 5. Kurkuminin kanser türleri üzerindeki etkilediği sinyal yolları (Giordano ve Tommonaro, 2019)

2.6.6. Kurkuminin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Kurkuminin, yaralarda kollojen ve fibronektin ekspresyonunu uyararak granülasyon dokusu oluşumunu artırıcı etkisi vardır. Yara iyileşmesi sırasında gerekli olan büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, reseptörlerini ve nitrik oksit sentezini de düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Travma sonrası kas rejenerasyonu artırır. Diyabetli hastalarda meydana gelen yaralarda iyileşmeyi hızlandırıcı etkisi de bulunmaktadır. Rat ve kobaylar üzerine yapılan bir çalışmada kurkumin ile tedavi edilen hayvanlarda, tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla yumruk yaralarının daha hızlı kapandığını gözlemlenmiştir. Yara biyopsilerindeki incelemelerde kurkuminin, epidermin yeniden epitelizeasyonunu ve yara yatağındaki miyofibroblastlar, fibroblastlar ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin migrasyonunun arttırdığı tespit edilmiştir (Sidhu vd., 2002). Diyabetik ratlarda ve genetik olarak diyabetik farelerde, tam kalınlıkta bir kutanöz punch yara modeli oluşturulmuş ve

yaralarda oral ve topikal kurkumin uygulamalarının yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini değerlendirilmiştir. Kurkumin ile tedavi edilen hayvanların yaralarında daha erken reepitelizasyon görülmüş olup bu hayvanlarda neovaskülerizasyonun daha hızlı şekillendiği gözlemlenmiştir. Ayrıca bu hayvanların yaralarında kontrol grubuna kıyasla TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) oranlarında artış gözlemlenmiştir (Sidhu vd., 2002). Yine ratların burun mukozasında travma sonucu oluşturulan yaralarda, kurkuminin nazal mukozada inflamatuvar yanıtı azaltarak yara iyileşmesini hızlandırdığı tespit edilmiştir (Emiroğlu vd., 2017).

Yapılan çalışmalarında gösterdiği üzere kurkuminin oluşan antiinflamatuvar yanıtı indükleyici etkisi sayesinde yaraları daha hızlı iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Özellikle yara iyileşmesinin geciktiği diyabet gibi durumlarda daha hızlı sonuçlar alınmasını sağlamaktadır.

2.6.7.Kurkuminin Antiaterojenik Etkisi

İnflamasyon ve oksidan stresin aterogeneze katkıda bulunduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Kurkuminin lipid metabolizmasını etkilediği ve daha sonra hiperlipidemi ve ateroskleroza hafifletebileceği bulunmuştur. Kurkuminin kemirgen modellerinde LDL-C (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) ve TG (Tiroglobulin)'yi azaltarak ve HDL-C (Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol)'yi artırarak lipoprotein metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (Ganjali vd., 2017).

Kurkuminin trigliserit, plazma kolesterol ve lipoproteinlerin düzeylerini azaltarak ateroskleroz gelişimini önlemektedir. Yapılan bir çalışmada fareler %21 yağ, %0,15 kolesterol olan diyetle beslenmiştir. Kurkumin uygulanan grupta, kurkuminin aterogenezi inhibe ettiği ve ateroskleroz gelişimini engellediği tespit edilmiştir (Olszanecki vd., 2005).

2.6.8.Kurkuminin Radyoprotektif Etkileri

Radyasyon canlı hücre tarafından absorbe edildiğinde hücrelerde DNA sentezinin yavaşlamasına, DNA zincirinde kırılmalara, mitoz için gerekli proteinlerin sentez edilememesine, RES oluşumuna neden olarak vücutta pek çok hasara neden olmaktadır (Arslan, 2017). Kurkumin radyasyon aracılı serbest radikalleri süpürme özelliği sayesinde radyoprotektif etki göstermektedir. Kurkuminin; glutasyonu ve

sülfidril gruplarını artırma, lipit peroksidasyonunu azaltma, protein kinaz-c, mitojen aktive edici kinazlar (MAPK) ve nitrik oksit (NO) aktivasyonunu inhibe edici özelliği radyasyona bağlı hasara karşı korunmayı desteklemektedir. Kurkumin; normal hücreler üzerine radyoprotektif etki gösterirken kanserli hücrelerin radyasyona duyarlılığını artırmaktadır (Hatcher vd., 2008).

Radyasyona maruz bırakılmış dişi ratlar üzerinde kurkuminin radyoprotektif etkileri araştırılmış; radyasyonun hem akut hem de kronik etkilerini inhibe edebileceği bildirilmiştir (Inano ve Onada, 2002). Başka bir çalışmada ratların parotis bezlerine lokalize ışınlama yapılmış ve uygulamayla birlikte kurkumin uygulaması yapılmıştır. Kurkumin verilen grupta parotis bezi hücrelerinde daha az hücre nekrozu gözlemlenmiştir (Jornet vd., 2016). Akciğer kanserinde radyoterapi sonucunda kardiyovasküler bozukluklar meydana gelebilmektedir. Kurkuminin radyoterapi sonucunda kalpte oluşan hasarlara yönelik ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada kalp hasarı belirteçlerinde anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (Sedighe vd., 2019). İyonize radyasyonun neden olduğu ovaryum hasarına karşı kurkuminin koruyucu etkilerinin araştırıldığı dişi ratlar üzerine yapılan farklı bir çalışmada, kurkumin gruplarında atretik folikül oranının daha düşük olduğu ve kurkuminin radyasyona bağlı meydana gelen hasarları engelleyebileceği bildirilmiştir (Gülle vd., 2018).

Yapılan çalışmalarında gösterdiği üzere kurkuminin radyasyona bağlı oluşan hasarları azalttığı ve radyasyonun olumsuz etkilerinden koruyabileceği kanıtlanmıştır.

2.6.9. Kurkuminin Obeziteye Etkisi

Son bilimsel araştırmalar, kurkuminin kronik inflamasyonu baskılamak için adipoz doku ile doğrudan etkileşime girdiğini ortaya koymaktadır. Kurkumin adipoz dokuda; makrofaj infiltrasyonunu ve inflamatuvar ajanlar tarafından indüklenen NF-kB aktivasyonunu inhibe etmektedir. Kurkumin, güçlü proinflamatuvar adipokinlerin TNF-a, MCP-1 ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1) ekspresyonunu azaltır ve adipositler tarafından salgılanan başlıca anti-inflamatuvar ajan olan adiponektin ekspresyonunu indükler. Kurkumin ayrıca adiposit farklılaşmasını inhibe etme ve antioksidan aktiviteleri teşvik etme etkilerine de sahiptir. Bu çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kurkumin, obeziteyi ve obezitenin olumsuz sağlık

etkilerini azaltır (Bradford, 2013). Kurkuminin, obezite ve obeziteye bağı metabolik defektleri önlediği, yağ asidi oksidasyonunu hızlandırdığı ve antioksidan enzim salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Kurkumin ayrıca insülin ve leptin direncini de azaltmaktadır (Akday ve Pekcan, 2016).

Yüksek yağlı diyetle obezite oluşturulan fare modellerinde 5 haftalık diyet kurkumin uygulaması sonucunda HbA1c (Hemogloblin a1c) düzeylerinde önemli derecede azalma tespit edilmiştir. Ayrıca ağırlıklarında azalma gözlenmiştir. Karaciğer ağırlıklarına bakıldığında kontrol grubuna yaklaşık değerlerde olduğu görülmüştür. Kurkumin grubundaki farelerde NF-kB aktivitesinde azalma görülmüştür ki bu da kurkuminle beslenen hayvanlarda artan kas kütesini açıklamaktadır. Zira NF-kB aktivasyonu, özellikle kullanılmama nedeniyle kas atrofisini güçlü bir şekilde teşvik etmektedir (Weisberg vd., 2008). Çalışmanında gösterdiği üzere kurkuminin adipoz dokuda azalmayı sağlamaktadır. Şişmanlık nedenli inflamatuvar sonuçları azaltıcı etkileri bulunmaktadır.

2.6.10.Kurkuminin Kemoterapötik Etkisi

Kanser tedavisinde kemoterapi uygulaması, normal hücrelere karşı toksisite ve ilaç direnci gibi yan etkilere neden olmaktadır. Son yıllarda, terapötik etkinliği artırmak ve sitotoksititeyi azaltmak için doğal ürünlerin kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanılmasına odaklanan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kurkumin, farklı kanser hücre hatlarına karşı kemoterapötik ilaçlarla aditif veya sinerjistik etkiler indükleyebilen güçlü bir kemosensitizördür. (Hashemi, Ebrahimian; 2017).

Yapılan bir çalışmada kurkuminin insan RB (retinoblastom) kanser hücre hattında karboplatin, etoposid veya vinkristin gibi bireysel ilaçlarla kombinasyonu halinde sitotoksik etki değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda tek ilaçla tedaviye oranla kurkumin kombinasyonu RB hücre hatlarına karşı belirgin sinerjik etki göstermiş ve apoptozu bireysel ilaç tedavisine göre daha fazla oranda indüklemiştir (Sreenivasan, Krishnakumar, 2015). Benzer bir çalışmada ise kurkumin ve 5-Florourasil kombinasyonunun sinerjik etkisi değerlendirilmiş, insan kolon kanser hücre hattının (HT-29) büyümesi inhibe ettiği, COX-2 protein ekspresyonu seviyesini azalttığı bildirilmiştir (Du vd., 2006). İnsan skuamöz hücreli akciğer karsinomu üzerine yapılan bir çalışmada ise vinorelbin ve kurkuminle kombinasyonun sinerjik etkisi

değerlendirilmiş ve kombinasyon tedavisinde apoptozun daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (Sen vd., 2005). Paklitaksele dirençli meme kanseri hücreleri ve bir insan meme kanseri ksenograft modeli, kurkumin ve paklitakselin sinerjistik etkilerini test etmek için kullanılmıştır. Sonucunda NF-kB, siklooksijenaz 2 ve matris metalloproteinaz-9 ekspresyonu baskılanmış ve meme kanseri metastazını önlemede terapötik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Aggarwal vd., 2005).

2.6.11.Kurkuminin Kardiyoprotektif Etkisi

Kalp üzerine yapılan pek çok çalışmada, Kurkumin maddesinin, kalp hipertrofisi, ateroskleroz, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, aort anevrizması ve diyabetik kardiyovasküler gibi çeşitli kardiyovasküler rahatsızlıkların gelişimini baskılamasında koruyucu bir rol oynadığını görülmektedir (Erkul vd., 2021). Oksidatif stres ile inflamasyon kalp yetmezliğine kadar giden olaylar silsilesine neden olmaktadır. Kurkuminin kardiyoprotektif etki mekanizmaların başında; kardiyak hasara neden olan ROS'ların inhibasyonunu sağlaması gelir. Yapılan bir çalışmada akut miyokardit ve kronik kardiyomiyopatiye neden olan *Trypanosoma cruzi* ile enfekte edilen farelerde, kurkumin tedavisi, tedavi edilmeyenlere göre %100 hayatta kalma oranı sağlamıştır. Ayrıca kalp ve karaciğerde inflamasyonu azaltmıştır. *T.cruzinin* konak hücre istilasında rol oynayan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün ekspresyonunu da azaltmıştır (Nagajyothi vd., 2012). Farklı bir çalışmada ratlar 45 dk'lık iskemiye ardından 7,21 ve 42 günlük reperfüzyona tabi tutulmuştur. Kurkumin reperfüzyon sırasında 150 mg/kg dozunda oral olarak uygulanmıştır. Çalışmanın sonucuda kurkumin, malondialdehit seviyesini azaltmış, MMP (Matriks metalloproteinazlar)'lerin aktivitesini inhibe etmiştir. Kollajen açısından zengin skar boyutunu azaltmış ve canlı miyokard kütlesini arttırdığı için ECM (Ekstrasellüler matriks) 'yi zayıflatılmış kollajen birikiminden korumuştur. İskemik/reperfüze miyokardda kolajen sentezini ve fibrozu azaltmaya ek olarak, kurkumin TGFβ1(Transförmasyon edici büyüme faktör beta) ve fosfo-Smad2/3 ekspresyonunu önemli ölçüde aşağı regüle, Smad7'yi ise yukarı regüle etmiştir. Ayrıca miyofibroblastları eksprese eden α-düz kas aktin popülasyonunu arttırmıştır. Kurkuminin kalp krizi geçirmiş hastalar için tedavi potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir (Wang vd., 2012).

2.6.12.Kurkuminin Antitrombotik Etkisi

Venöz ve arteriyel tromboembolik bozukluklar hala dünya çapında morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmaya devam etmektedir. “Kan inceltici gıdalar” antiplatelet, antikoagulan ve/veya fibrinolitik özelliklere sahiptir. Zerdeçal Hindistan gibi Asya ülkelerinde eski zamanlarda kanamayı durdurmak ve yarayı iyileştirmek için taze kesiklerde yıllarca uygulanmıştır (Sirisidhi vd., 2016).

Kurkuminin, rizomdaki aktif bileşenden izole edilen ar-turmeronun antiplatelet özelliği ile ilgili olarak aspirinle karşılaştırılmış; kollojen ve araşidonik asit tarafından indüklenen trombosit agresyonuna karşı aspirinden daha güçlü trombosit inhibitörü olduğunu bildirilmiştir (Lee, 2006). Dalak üzerine yapılan bir çalışmada kurkuminin SYK (Dalak tirozin kinaz)’nın kinaz aktivitesine ve ardından PLCG2 (Fosfolipaz C gama 2)’nin aktivasyonuna müdahale ederek GPVI (Glikoprotein VI) agonistleri tarafından indüklenen trombosit aktivasyonunu engellediği görülmüştür (Mayanglambam vd.; 2010). Ratlarda miyokard iskemisi üzerine yapılan bir çalışmada kurkuminin antikoagülasyon aktivitesi ile ilgili olarak; kontrol grubuna kıyasla PT (protrombin zamanı), TZ(trombin zamanı) ve aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) üzerine yapılan analizlerde kan pıhtılaşma sürelerinin uzattığı bildirilmiştir (Manikandan vd., 2004). Fibrinolitik aktivite ile ilgili olarak kurkuminin prokoagulan özellik sergileyen serin ve sistein proteazlar açısından zengin olduğu ve insan kan pıhtılaşması sürelerini azalttığı bildirilmiştir (Shivalingu vd., 2015).

2.6.13. Kurkuminin Nöroprotektif Etkisi

Kurkuminin bilinen en az 10 nöroprotektif etkisi vardır. Pek çok çalışma hayvan modellerinde diyet kurkuminin, felç, alzheimer, parkinson, huntingtin, kafa travması, yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde kullanım için güçlü bir aday olduğunu göstermektedir (Cole vd., 2007).

Bir çalışmada farelerde alüminyum kaynaklı nörotoksite oluşturulmuş ve 45 gün boyunca oral kurkumin verilmiştir. Bilindiği üzere alüminyum öğrenme ve hafızayı etkilemektedir. Kurkumin tedavisi sonrasında hayvanlar labirent testinde iyileşme ve alüminyum kaynaklı lipid peroksidasyonunda önemli ölçüde azalma

gözlemlenmiştir. Ayrıca glutatyon, asetilkolinesteraz ve katalaz seviyeri iyileşmiş olup hipokampal piramidal hücrelerin zarar görmesi önlenmiştir (Banji vd., 2021). Başka bir çalışmada rat depresyon modelinde, kurkuminin inflamasyona bağlı nöronal apoptoza ve depresyon benzeri davranışlara karşı nöro-koruma kapasitesi ile ilgili moleküler olayları incelenmiştir. Hayvanlar strese maruz kalmadan önce 5 hafta boyunca 40 mg/kg intraperitoneal kurkumin uygulaması yapılmış olup, depresyon benzeri davranışları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. IL-1 β (proinflamatuvar sitokin interlokin 1 β) ve vmPFC (ventromedial prefrontal korteks) kaynaklı nöronal apoptozu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Fan vd., 2019). 6-OHDA (6-hidroksidopamin)'nin neden olduğu Parkinson hastalığı olan rat modellerinde kurkumin uygulaması yapılmış, vücut ağırlığını arttırdığı ve 6-OHDA'nın neden olduğu anhedoniayı tersine çevirdiği görülmüştür. Açık alan testinde davranışsal belirtileri iyileştirmiş olup, hayvanlardaki hipokampal hasarı hafifletmiştir. BDNF (hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör), TrkB (beyin türevli nörotrofik faktör), PI3K(Fosfatidilinositol 3-kinaz) protein ekspresyonlarını yukarı regüle etmiştir (Yang vd., 2014). OKA (Okadaik asit) verilerek oluşturulmuş hafıza bozukluğu olan fareler üzerine yapılan çalışmada 13 gün boyunca 50mg/kg oral kurkumin uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda beyin enerji metabolizması, CBF (serebral kan akışı), kolinerjik fonksiyonu düzenlemiş ayrıca PAT (pasif kaçınma testleri) ve MWM (Morris su labirenti) hafıza fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirmiştir (Rajasekar vd., 2013). Travmatik beyin hasarı (TBI) oluşturulmuş farelerde, TBI indüksiyonundan 15 dakika sonra kurkumin intraperitoneal uygulanmış ve hayvanların beyinleri 24 saat sonra toplanmıştır. Kurkumin tedavisi ipsilateral korteks hasarı, nötrofil infiltrasyonu ve mikrogliya aktivasyonunun azalmasına neden olarak TBI kaynaklı apoptoz ve dejenerasyona karşı nöron sağkalımını iyileştirmiştir. Ayrıca bu etkilere NRF2 (nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2)'nin artan ekspresyonu ve nükleer translokasyonu ve antioksidan enzimlerin artan ekspresyonu eşlik etmiştir (Dong vd., 2018).

2.6.14. Kurkuminin Antimikrobiyal Etkisi

Kurkuminin antibakteriyel aktivitesi ilk olarak 1949'da Nature'da gösterilmiştir. Modern çalışmalar, sudaki zayıf çözünürlüğüne, düşük biyoyararlanımına ve farmakokinetik profiline rağmen kurkuminin güçlü antimikrobiyal potansiyelini doğrulamıştır (Adamczak vd., 2020). Kurkuminin bakteri zarına zarar vererek, ROS'ları indükleyerek antimikrobiyal etki sağladığı gibi *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında bakterinin virülens özelliklerini güçlendiren dışa atım pompasını inhibe ederek ya da *Bacillus subtilis* enfeksiyonlarında olduğu gibi hücre bölünmesi proteini olan FtsZ düzeneğini bozup bakteri proliferasyonunu inhibe ederek de antimikrobiyel etki sağlamaktadır (Kai vd., 2020).

Helicobacter pylori, insanların midelerinde yıllarca veya on yıllarca sürebilen enfeksiyonlar oluşturma konusunda olağanüstü yeteneğe sahip mikroaerofilik bir bakteridir. Dünyadaki tüm insanların yarısından fazlası tarafından taşınmaktadır. İki *H.pylori* suşu hayvan deneyi için farelere uyarlanarak uygulanmıştır. *H.pylori* kültürleri 3 günlük süre içinde iki kez uygulanmış son uygulamadan 2 hafta sonra 7 gün boyunca 25 mg/kg/gün oral kurkumin uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda kurkumin ile tedavi edilen gruptaki farelerin midelerindeki mukozadaki bozulmaların neredeyse ortadan kalktığı ve enfeksiyon nedeniyle oluşan glandüler atrofinin önemli derecede azaldığı görülmüştür (De vd., 2009).

İmplant tedavisinin başarısız olmasının temel nedeni implant yerleştirme sonrası oluşan enfeksiyonlardır. İmplant üzerine yapılan bir çalışmada implantlar kurkumin nanokristallerine daldırılmış sonrasında 5 ml bakteri süspansiyonu içeren steril tüplere daldırılarak 37 °C'de 24, 48, 72 saat süreyle inkübe edilmiştir. Her bir süre sonunda yapılan analizlerde kurkuminin CFU (koloni oluşturan ünite) miktarlarını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Kurkumin nanokristalleri tarafından bakterileri uzaklaştırma oranlarının her üç bakteri türünde de (*E.coli*, *Enterococcus faecalis* ve *S.aureus*) %99,99'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Negahdari vd., 2020).

Kurkuminin, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus*, *Lactobacillus casei*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Enterococcus*

faecalis'in endodontik bakteri suşlarını inhibe ettiği, *S. mutans* biyokütlesi ve biyofilm oluşumu, kurkumin uygulamasıyla etkili bir şekilde engellenebildiği, benzer sonuçların *Fusobacterium nucleatum* ve *Treponema denticola* dahil olmak üzere çeşitli periodontopatik bakterilerde de gözlemlendiği bildirilmiştir. (Kai vd., 2020). Bir çalışmada kurkuminin, Latin Amerika'da en yaygın sistemik mikozlardan birine neden olan patojen *Paracoccidioides brasiliensis*'in büyümesinin inhibisyonunda flukonazolden 32 kat daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (Borges Walmsley vd., 2002). Kurkumin, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Streptococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Bacillus cereus* gibi bazı gıda kaynaklı patojenik ve bozulmaya neden olan bakterilere karşı inhibitör bir özellik gösterdiği ve *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella typhimurium* üzerinde de engelleyici etkisi olduğu bildirilmiştir (Kai vd., 2020).

2.7.Kurkumin ve Karaciğer

Karaciğer hastalıkları tüm dünyada önemli bir tıbbi sorunu temsil etmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da, alkol kötüye kullanımı ve aşırı beslenme karaciğerdeki patolojik durumların (viral hepatitin artmasıyla birlikte) başlıca nedenleri iken, Afrika ve Asya'da ana endişeler viral ve paraziter enfeksiyonlardır (Ramirez vd., 2013). 1900 yılından beri kurkuminin karaciğer bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır. Kurkuminin en belirgin özelliklerinden biri, son derece iyi toleransı ve çok düşük toksisitesi ve yan etkileridir (Muriel vd., 2009).

Çok sayıda in vitro çalışma, kurkuminin, kronik karaciğer hastalıklarında koruyucu etkisini açıklayabilecek güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler uyguladığını göstermiştir. Önemli olarak, kronik karaciğer hastalıklarının hayvan modellerinden yapılan birkaç in vivo çalışma, kurkuminin, karaciğer hasarına dahil olan farklı süreçlerin inaktivasyonunun aracılık ettiği antifibrojenik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Ghosh vd., 2011). Çeşitli in vitro ve in vivo deneyler, kurkuminin, LPS (lipaz) ile aktive olan Kupffer hücrelerinde nitrik oksit ve TNF-a üretimini engelleyerek hepatositlerin korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüştür. LPS ile indüklenen hepatotoksisteyi kullanan daha sonraki çalışmalar, bu bulguları daha da sürdürerek, kurkuminin inflamatuvar ve apoptotik TNF- α /NF- κ B sinyal yolu üzerindeki engelleyici rolünü vurgulamıştır (Ramirez vd., 2013). Bir

çalışmada endotoksemik Balb/c farelerinin kurkumin ile ön tedavinin kupffer hücrelerinin fagositik aktivitesini önemli ölçüde azalttığını ve LPS'ye karşı hepatik mikrovasküler inflamatuvar yanıtı baskıladığı görülmüştür (Lukita-Atmadja vd., 2002). LPS ve LPS/GalN (galaktasamin) ile indüklenen karaciğer hasarından önce kurkumin uygulaması, serum TNF- α ve aminotransferazlardaki yükselmeyi, hepatik nekrozu ve inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (Kaur vd., 2006; Yun vd., 2010). Yüksek yağ ile indüklenen NASH'li tavşanlara uygulanan kurkumin takviyesinin, kontrol grubuna göre NASH ve aminotransferaz aktivitesinin derecesini düşürdüğü ve mitokondriyal antioksidan seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir (Ramirez-Tortosa vd., 2009). Diyabetik ve obez fare modellerinde kurkuminin hepatik NF- κ B seviyelerini, hepatik inflamasyon belirteçlerini ve hepatomegaliyi azalttığı bildirilmiştir (Weisberg vd., 2008). Ayrıca alkolik karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda hepatik fibrozisin erken evrelerinde kurkumin, NF- κ B aktivitesini inhibe ederek karaciğer doku bütünlüğünü korumuştur (Samuhasaneeto vd., 2009). TAA (tiyoasetamid) ile indüklenen hepatotoksisite oluşturulan ratlarda, kurkumin, NF- κ B'nin nükleer bağlanmasını ve iNOS protein ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ederek hayvanların hayatta kalma oranlarını iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Shapiro vd., 2006). Kurkuminin, yüksek yağlı diyetle beslenen kemirgenlerin hepatositlerinde lipid depolamasını azalttığı, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin neden olduğu karaciğer hasarını en aza indirmeye katkıda bulunduğu göstermektedir (Ramirez vd., 2013). Aynı anda kolesterol ve kurkumin ile beslenen ratlar üzerine yapılan bir çalışmada, sadece kolesterol ile beslenen ratlara göre karaciğerde daha düşük bir kolesterol içeriği sergilediği tespit edilmiştir (Rao vd., 1970). Yüksek yağlı diyet ve kurkuminle beslenen erkek sprague-dawley ratların, herhangi bir kurkumin takviyesi verilmeyen kontrol grubuna göre, karaciğer TAG (triacilgliserol) ve kolesterol konsantrasyonları önemli ölçüde daha düşük ve hepatik acyl-CoA oksidaz aktivitesinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Asai ve Miyazawa, 2001).

Kurkumin, karaciğer hasarının çeşitli deneysel modellerinde faydalı özellikler göstermiştir. Genel olarak, bilimsel raporlar, kurkuminin karaciğer bozukluklarını tedavi etmek için yüksek terapötik yeteneğe sahip olduğunu göstermektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

1. Kumpas (Muva, Türkiye)
2. Vorteks (IKA Work Inc. Minishaker, USA)
3. Hassas terazi (Scaltec, Germany)
4. Dijital Terazi (Desis, Türkiye)
5. Sevofluran (Abbvie, USA)
6. Cerrahi ekipmanlar (Makas, Penset ve Bistüri)

3.2. Çalışma Protokolü ve İzni

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, In Vivo Model Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan 24 adet 4 aylık 200-220 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi erkek ratlar (İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu, karar no: 2022/05) kullanıldı ve deney hayvanları 3 ana gruba ayrıldı.

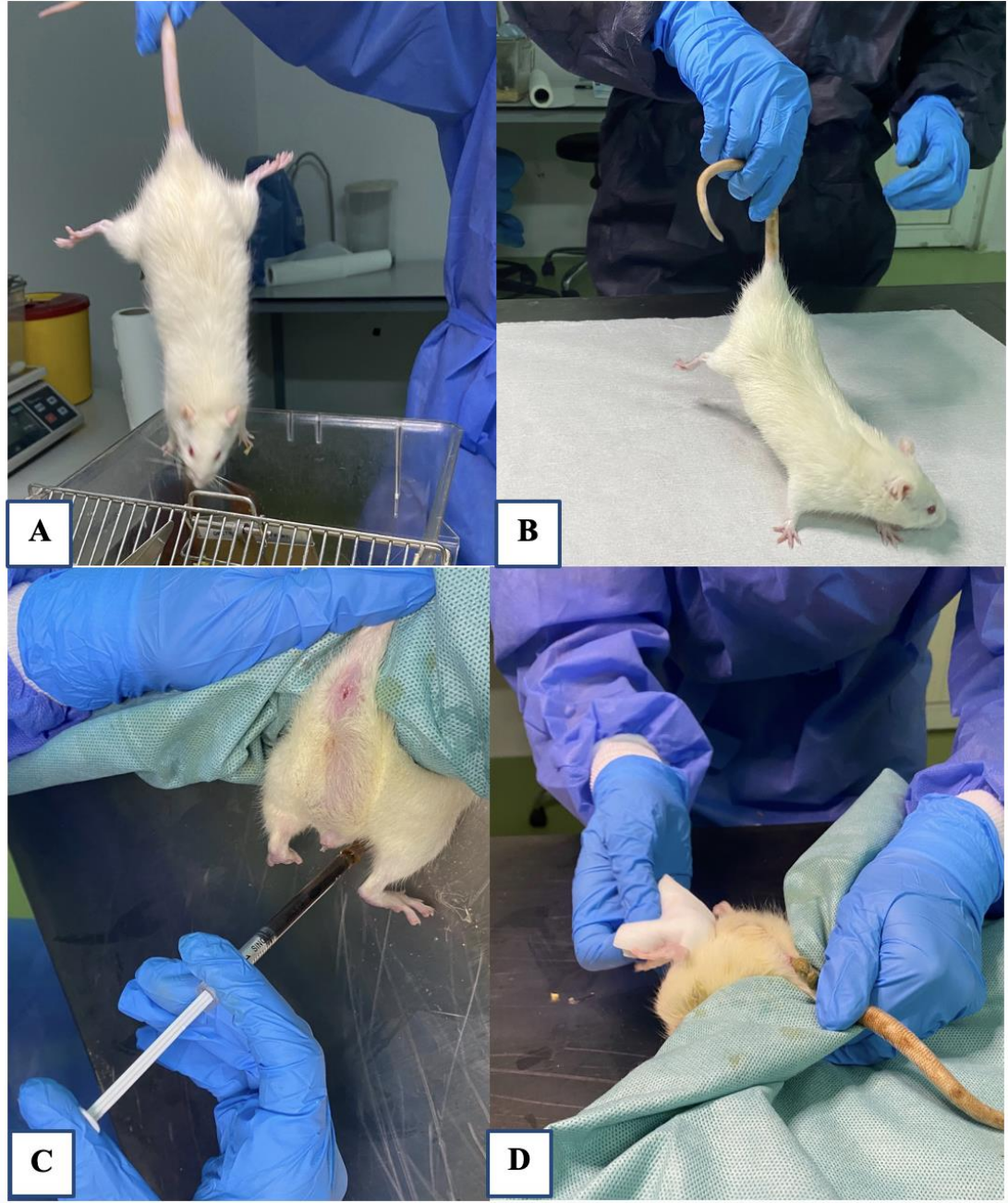
1) Kontrol grubu (n=8): Ratlar, Mehmet Barbaros Denizleri Yem Ticaret Firması'nda (MBD, İstanbul, Türkiye) hazırlanan, standart pelet rat yemi 7% yağ, 64.7% karbonhidrat and 18.7% protein) ile beslendi (Şekil 12).

2) Yüksek Yağlı Diyet (YYD) grubu (n=8): Arden Araştırma ve Deney Firmasından (Arden Araştırma & Deney, Ankara, Türkiye) yağ oranı, standart yeme göre yüksek yem (%43.6 yağ, %24.5 karbonhidrat ve %14.7 protein) hazırlandı ve ratlar 28 gün boyunca bu yem ile beslendi (Şekil 12).

3) YYD+Kurkumin (YYD+K) grubu (n=8): Yağ oranı yüksek yem verilen hayvanlara, aynı zamanda, 1:20 oranında dimetil sülfoksit ve zeytinyağı karışımı ile sıvı hale getirilen kurkumin (Sigma- Aldrich, ABD) her gün intraperitoneal olarak 150 mg/kg/gün şeklinde verilmiştir (Madde intraperitoneal olarak verilmeden önce asepsi ve antisepsi kuralınca, enfeksiyon riskini minimize etmek için gerekli önlemler alınmıştır) (Şekil 13).



Şekil 12. Rat beslemesinde kullanılan yem içerikleri **A.** Yüksek yağ içeriğine sahip YYD pelet yemi **B.** Yağ oranı düşük, standart pelet yem



Şekil 13. İntraperitoneal uygulama **A.** Hayvanın kafesten çıkarılması **B.** İntraperitoneal ortam için hazırlık yapılması **C.** İntraperitoneal enjeksiyon (Ratların sol taraflarında büyük bir şekilde kıvrım yapmış ceacum varlığından dolayı, herhangi bir olası perforasyon riskini ortadan kaldırmak amacıyla sağ taraftan intraperitoneal işlem gerçekleştirilmiştir.) **D.** Enjeksiyon işleminden sonra alkol ile enjeksiyon yerinin dezenfeksiyonu

Çalışmada kullanılan rat yemlerinin içerikleri Çizelge 6’te verilmiştir.

Yem Komponentleri	Yüksek Yağlı Yem	Standart Yem
Yağ	% 43.6	% 7
Karbonhidrat	% 24.5	% 64.7
Protein	% 14.7	% 18.7

Çizelge 6. Yüksek yağlı yem ve standart yem içeriklerinin karşılaştırılması

Çalışmada kullanılan günlük kurkumin dozu hesaplamaları Neng-Jiang ve ark. tarafından bildirilen makaleyi baz alınarak yapılmıştır (Neng-Jiang vd., 2018).

Sprague Dawley cinsi ratlar ad-libitum olarak 28 gün boyunca beslendi. Su ve yem kısıtlaması yapılmadı. Hayvanlar, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı *In Vivo* Laboratuvara ait Post Operatif Odalarında $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ de, 12/12 saat aydınlık/karanlık fotoperiyotta, %40-60 bağıl nem kontrollü odada, rat kafeslerinde barındırılmıştır (Şekil 14).

Hayvanların başlangıç ağırlıkları kaydedilmiş olup, her hafta düzenli olarak dijital terazi (Desis, Türkiye) ile tartım yapılarak ağırlıkları ölçüldü. YYD + K olan 3.gruplara her gün düzenli olarak saat 11.00’da intraperitoneal 150 mg/kg/gün oranında kurkumin enjekte edildi (Şekil 13). 28 günlük süre sonunda tüm hayvanlara (n=24) hayvanlara anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi işlemi uygulandı. Hayvanlar diseke edildikten sonra karaciğerleri düzgün bir şekilde ligamentlerinden ayrılarak alındı. Her bir karaciğerin ağırlığı hassas terazi ile ölçülüp not edildi. Karaciğerin lobuler formasyonunu tespit edebilmek ve morfometrik ölçümlerini yapmak üzere, her bir karaciğerin loplarının uzunlukları, uzunluk ve genişlik cinsinden, kumpas ile ölçülüp kaydedildi (Şekil 19). Ratlarda safra kesesi bulunmadığından inceleme yapılamamıştır.



Şekil 14. Deney gruplarının kafeslerde barındırılması **A.** Kontrol grubu **B.** YYD + Kurkumin grubu **C.** Sadece YYD ile beslenen grup



Şekil 15. İntraperitoneal enjeksiyon için hazırlanmış kurkumin içeren insülin enjektörleri

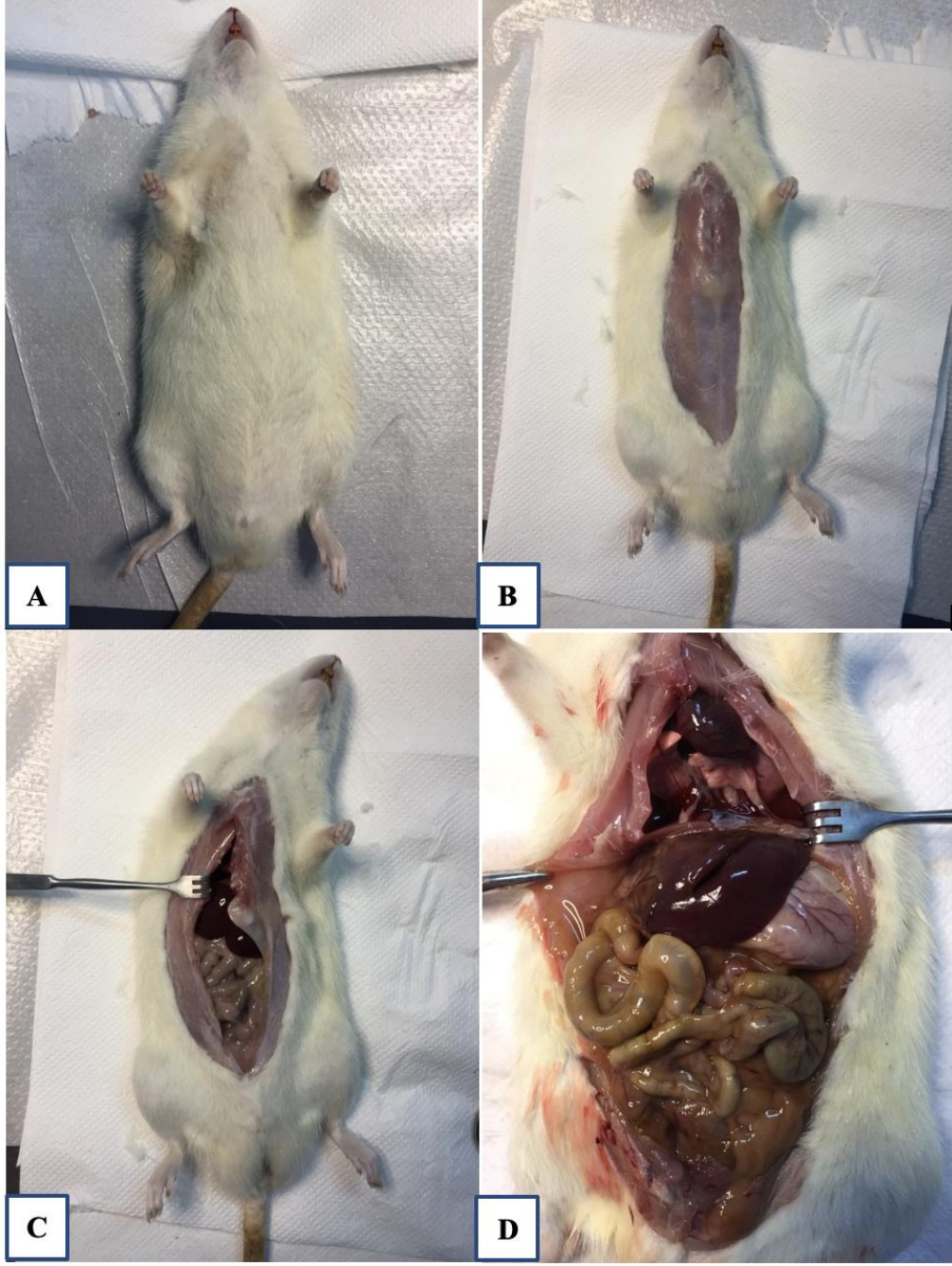
3.3. Karaciğer Dokusundaki İncelemeler

3.3.1. Ağırlık Ölçümü

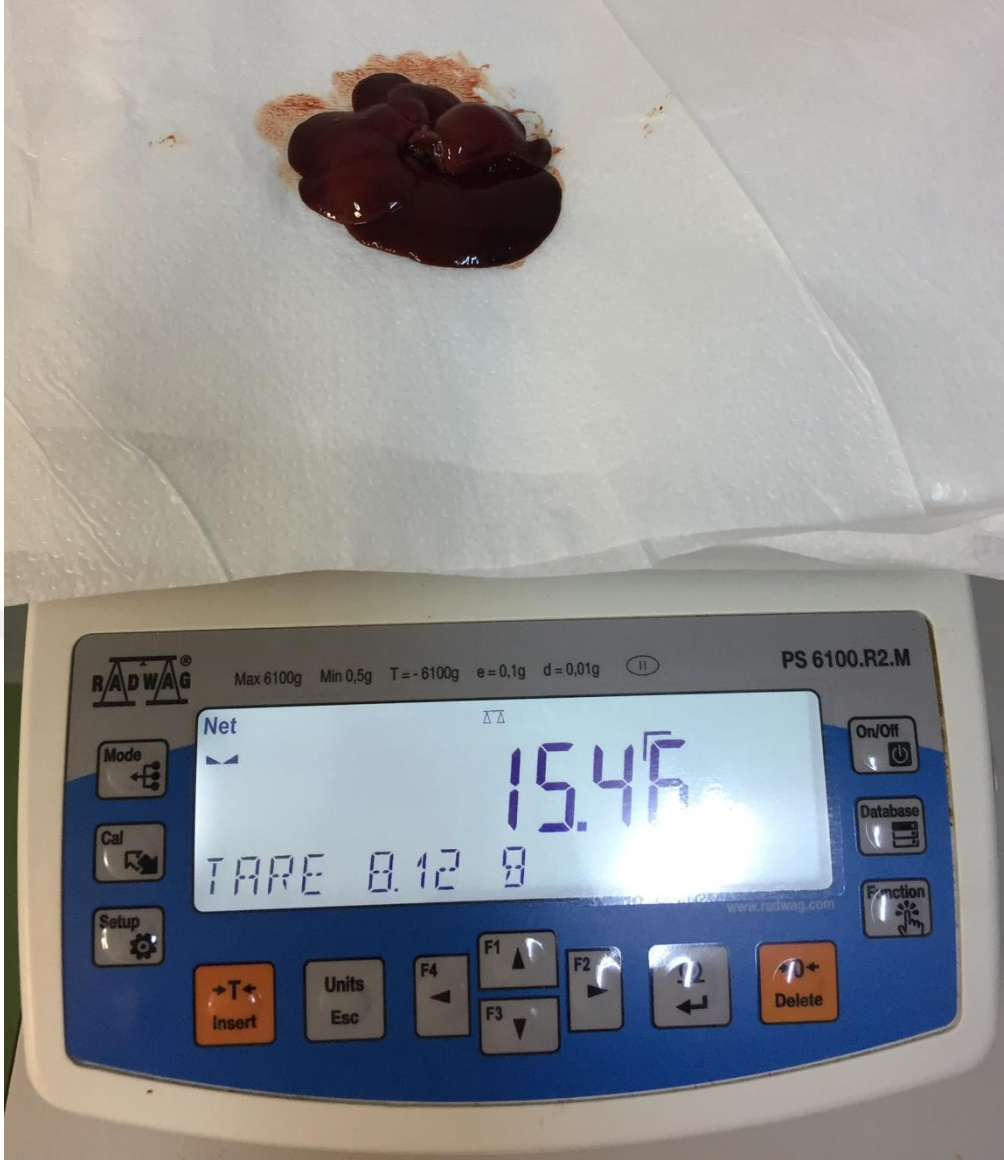
Hayvanlar sevofluran (gaz anestezisi) ile sedasyona alındıktan sonra (Şekil 16), servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi edilip ardından diseke edildi (Şekil 17). Abdomen boşluğuna ulaşarak karaciğerlerine ulaşıldı. Karaciğerler ligamentlerinden ayrılarak hassas terazi (Scaltec, Germany) yardımıyla her grup için ölçüldü (Şekil 18).



Şekil 16. Gaz anesteziği ile hayvanların sedasyonu **A.** Hayvanların kapalı cam fanus içerisinde, sevofluran emdirilmiş pamuk ile muamelesi sonrası sedasyona geçmesi **B.** Sevofluran çözeltisi



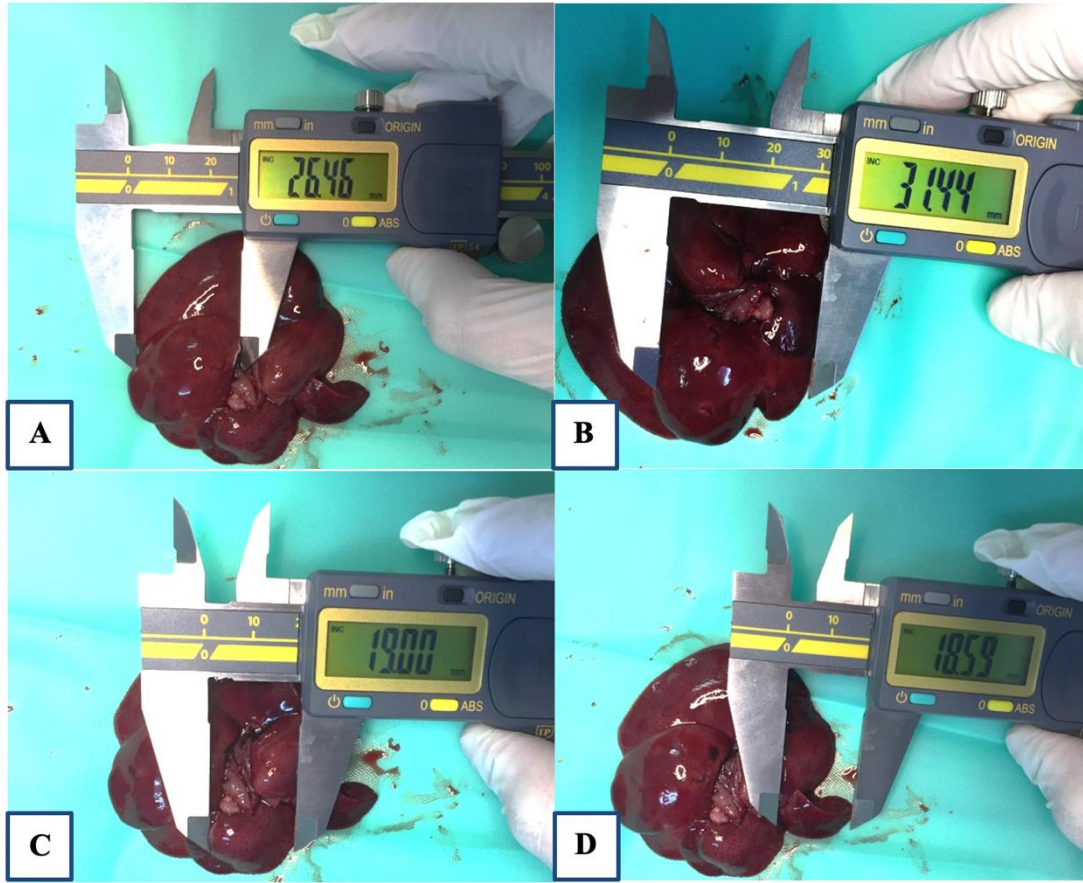
Şekil 17. Rat diseksiyonu ve abdomende karaciğere ulaşılması **A.** Hayvanın dorsal pozisyonunda yatırılması **B.** Deri katmanının geçilip, muskuler katmana ulaşılması **C.** Peritonun açılıp, sternumun kesilmesi **D.** Karaciğerin abdomende anatomik seyri



Şekil 18. Karaciğer ağırlığının gram cinsinden hassas terazide (Scaltec, Germany) ölçülmesi

3.3.2. Loplارının ölçülmesi

Karaciğer diseke edilip çıkarıldıktan sonra kan ve doku artıklarından alkol ile arındırıldı ve ardından dijital bir kumpas (Muva, Türkiye) yardımıyla, her bir lobun yatay ve dikey uzunlukları ölçülerek kaydedildi (Şekil 19).



Şekil 19. Loplara dijital kumpas (Muva, Türkiye) ile ölçülmesi **A.** LHSM lobunun dikey uzunluğunun ölçümü **B.** LHSM lobunun yatay uzunluğunun ölçülmesi **C.** LHDM lobunun yatay uzunluğunun ölçülmesi **D.** LHDl lobunun yatay uzunluğunun ölçülmesi

3.4. İstatiksel İncelemeler

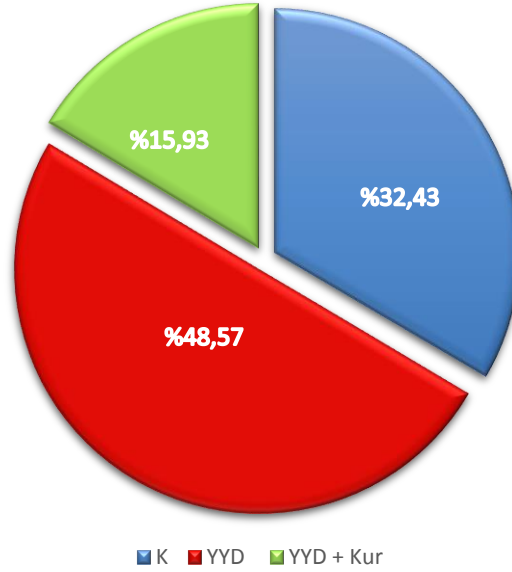
İstatistik analizler için SPSS versiyon 23.0 (SPSS, USA) istatistik programı kullanıldı. Değişkenler karşılaştırılarak, grafikler üzerinden incelendi. Tüm değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi ve korelasyonları incelendi. Deney grupları Ttest kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon olarak, pearson korelasyon yöntemi tercih edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA testinden de yararlanıldı. Önemli yapılar fotoğraf makinesi ile çekildi (Apple iPhone 12, USA). İsimlendirme için kullanılan terimlerde Nomina Anatomica Veterinaria esas alındı (Nomina Anatomica Veterinaria, 2012).

4.BULGULAR

4.1. Hayvanların Vücut Ağırlığındaki Değişiklikler

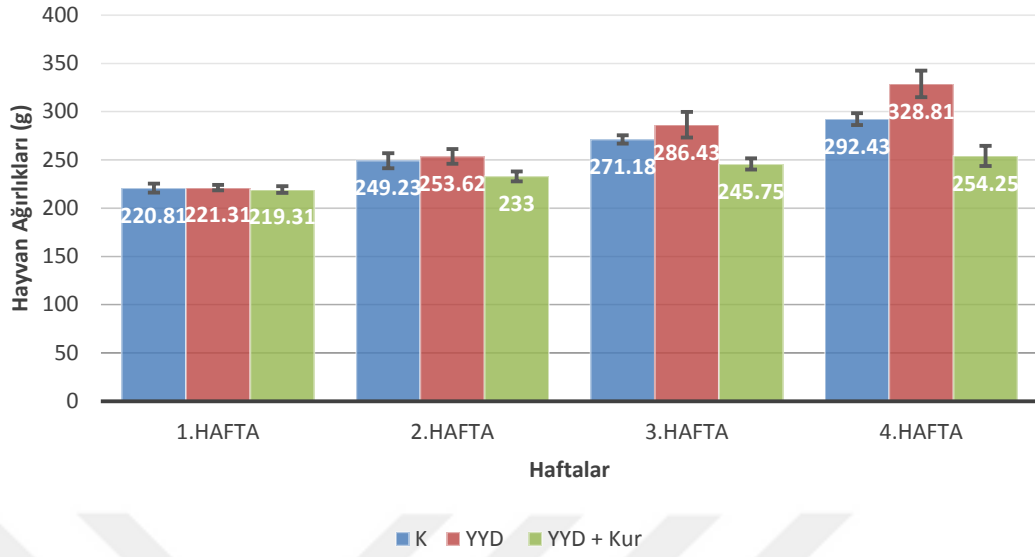
Hayvanların 28 günlük beslenmeleri sonucunda her 3 gruptaki 8'er hayvan haftalık tartılarak ağırlıkları ölçüldü. Tartım sonrası artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. En fazla ağırlık artışı gözlenen grup sadece YYD ile beslenen grup oldu (%48,57). İkinci en fazla ağırlık artışı görülen grup ise kontrol grubu oldu (%32,43). En az ağırlık artışı görülen grup ise YYD + Kurkumin tedavisi yapılan grup oldu (%15,93).

Hayvanların Ağırlık Değişimlerinin Yüzdesel Gösterimi



Şekil 20. Hayvanların ağırlık değişimlerinin yüzdesel grafiği

Ağırlık Değişimlerinin Grafikselleştirilmesi



Şekil 21. Hayvanlarda ağırlık değişimlerinin grafikselleştirilmesi (Ortalama±SD)

Korelasyon değerlerinin 1'e yakınlığı nedeniyle sonuçlar anlamlı bulunmuştur. Ttest sonuçlarında ise K ile YYD değerlerinin 0,05'ten büyük olması nedeniyle bu gruplar arasında anlamlı farklar bulunamamıştır. Fakat diğer grupların 0,05'ten küçük olması, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterir.

Korelasyon değerleri;

K ile YYD: 0,9914

K ile YYD + Kur: 0,9981

YYD ile YYD + Kur: 0,9855

Ttest değerleri;

K ile YYD: 0,05681

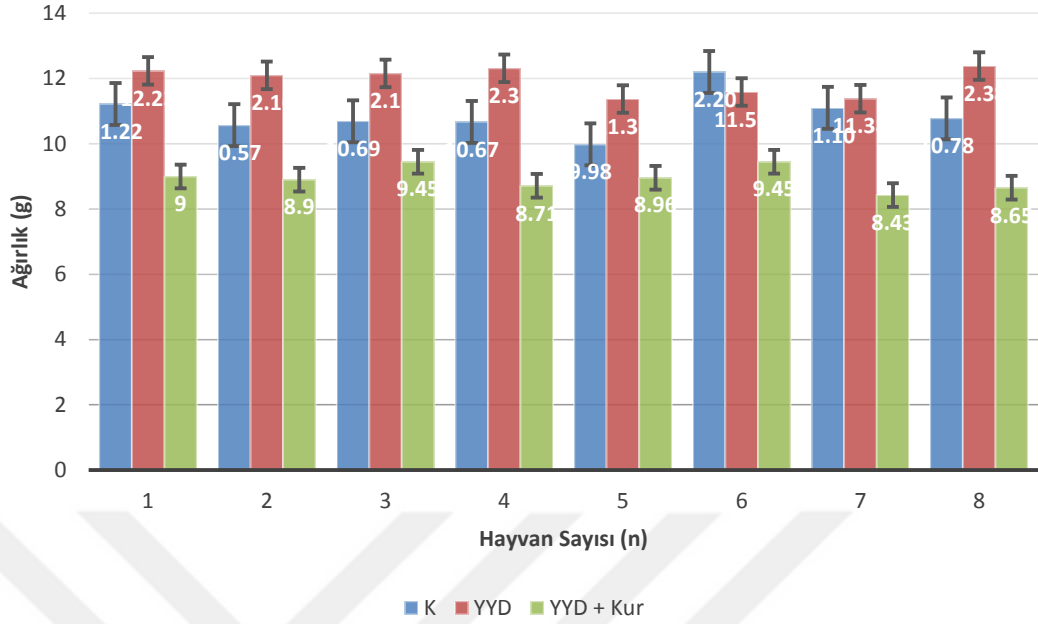
K ile YYD + Kur: 0,03907

YYD ile YYD + Kur: 0,03623

4.2. Karaciğer Ağırlığındaki Değişiklikler

Hayvanlar (n=24), deney bitiminde (28.gün) ötenazi edildi. Karaciğerleri diseke edilip, hassas terazi ile ağırlıkları ölçüldü. Ölçümler sonrasında her bir gruptaki hayvanların karaciğer ağırlıklarının ortalaması alındı. Karaciğer ağırlık ortalaması en yüksek grup sadece YYD ile beslenen gruptu (11,93 g). En yüksek ağırlığa sahip ikinci grup ise kontrol grubu oldu (10,90 g). Ez az karaciğer ağırlık ortalamasına sahip grup ise YYD ile beslenip kurkumin tedavisi yapılan grup oldu (8,94 g). Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark anlamlı bulundu.

Karaciğer Ağırlıklarının Grafiksel Gösterimi



Şekil 22. Karaciğer ağırlıklarının grafiksel gösterimi (Ortalama±SD)

Tek yönlü ANOVA testi kullanılarak sonuçlar istatistiksel olarak incelenmiştir. F değerinin anlamlı çıkması nedeniyle, p değerleri göz önüne alınmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması ise gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterir. ($p=0,00000000022269$)

Ancak hangi gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu bulmak için post hoc çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Ttest sonucuna göre gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında her birinin istatistiksel olarak alfa değerlerinin 0,05'ten küçük çıkması, gruplar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

Ttest değerleri;

K ile YYD: 0,00406488

K ile YYD + Kur: 0,00002298

YYD ile YYD + Kur: 0,000001

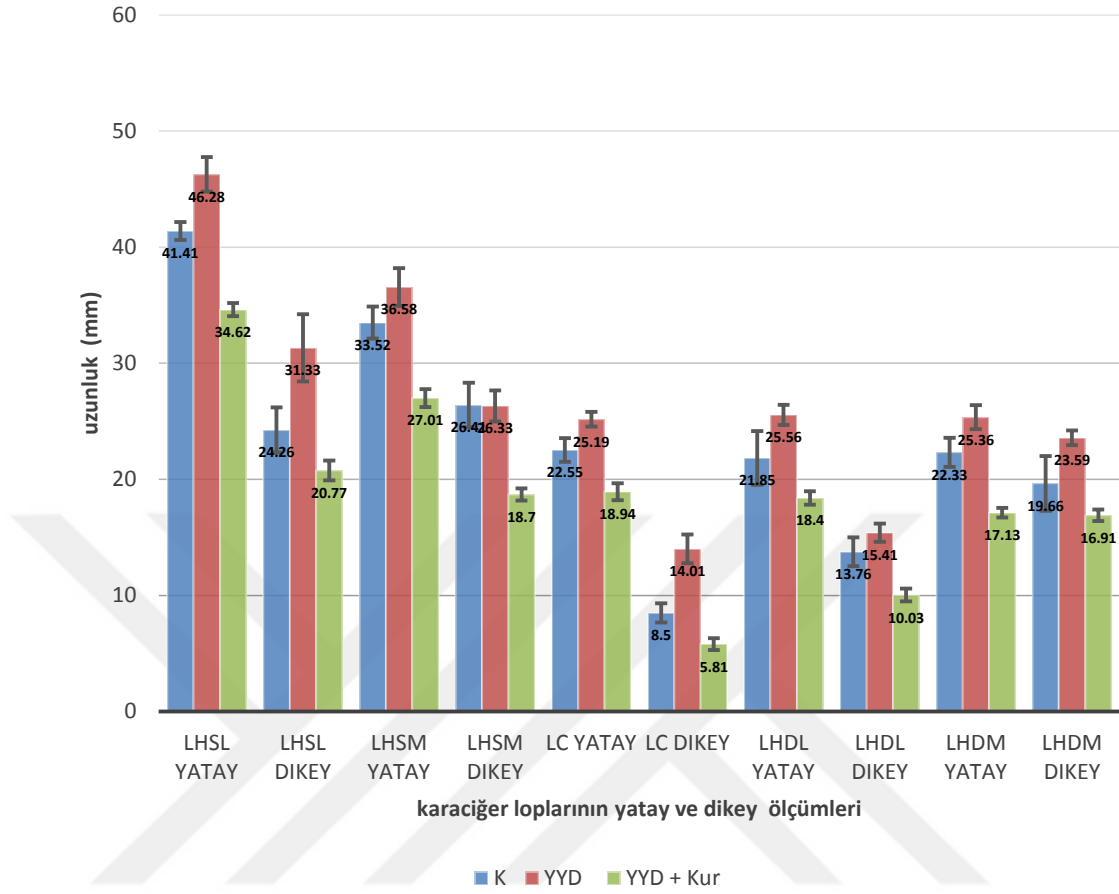
4.3. Karaciğer Loplarının Morfometrik Açıdan İncelenmesi

Hayvanların ötenazisi sonrası, karaciğerler diseke edildi. Her karaciğerin beş lobu, her hayvan için (n=24) incelendi. Her grubun karaciğer loplarının yatay ve dikey uzunlukları alındı ve her grup için ortalama değerleri kaydedildi. LHSL lobunu karşılaştırdığımızda; yatay ve dikey uzunluklarının en çok YYD grubunda (Yatay uzunluk: 46,28 mm Dikey uzunluk: 31,33 mm) olduğu, en az ise YYD + Kur grubunda (Yatay uzunluk: 34,62 mm Dikey uzunluk: 20,77 mm) olduğu görülmüştür. LHSM lobunu karşılaştırdığımızda ise; yatay ve dikey uzunluklarının en çok YYD grubunda (Yatay uzunluk: 36,58 mm Dikey uzunluk: 26,33 mm) olduğu, en az ise YYD + Kur grubunda (Yatay uzunluk: 27,01 mm Dikey uzunluk: 18,07 mm) olduğu görülmüştür. LC lobunu karşılaştırdığımızda; yatay ve dikey uzunluklarının en çok YYD grubunda (Yatay uzunluk: 25,19 mm Dikey uzunluk: 14,01 mm) olduğu, en az ise YYD + Kur grubunda (Yatay uzunluk: 18,94 mm Dikey uzunluk: 5,81 mm) olduğu görülmüştür. LHDL lobunu karşılaştırdığımızda; yatay ve dikey uzunluklarının en çok YYD grubunda (Yatay uzunluk: 25,56 mm Dikey uzunluk: 15,41 mm) olduğu, en az ise YYD + Kur grubunda (Yatay uzunluk: 18,4 mm Dikey uzunluk: 10,03 mm) olduğu görülmüştür. LHDM lobunu karşılaştırdığımızda; yatay ve dikey uzunluklarının en çok YYD grubunda (Yatay uzunluk: 25,36 mm Dikey uzunluk: 23,59 mm) olduğu, en az ise YYD + Kur grubunda (Yatay uzunluk: 17,13 mm Dikey uzunluk: 16,91 mm) olduğu görülmüştür.

Yukarıdaki verilerden yola çıkarak, her lobun YYD grubu olan hayvanlarda Kontrol ve YYD + Kur gruplarıyla kıyasladığımızda daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir.

İstatistiksel analiz açısından incelendiğinde loplar arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Karaciğer Lop Uzunlukları



Şekil 23. Karaciğer lop uzunluklarının morfometrik ölçümlerinin grafiksel hali (Ortalama±SD)

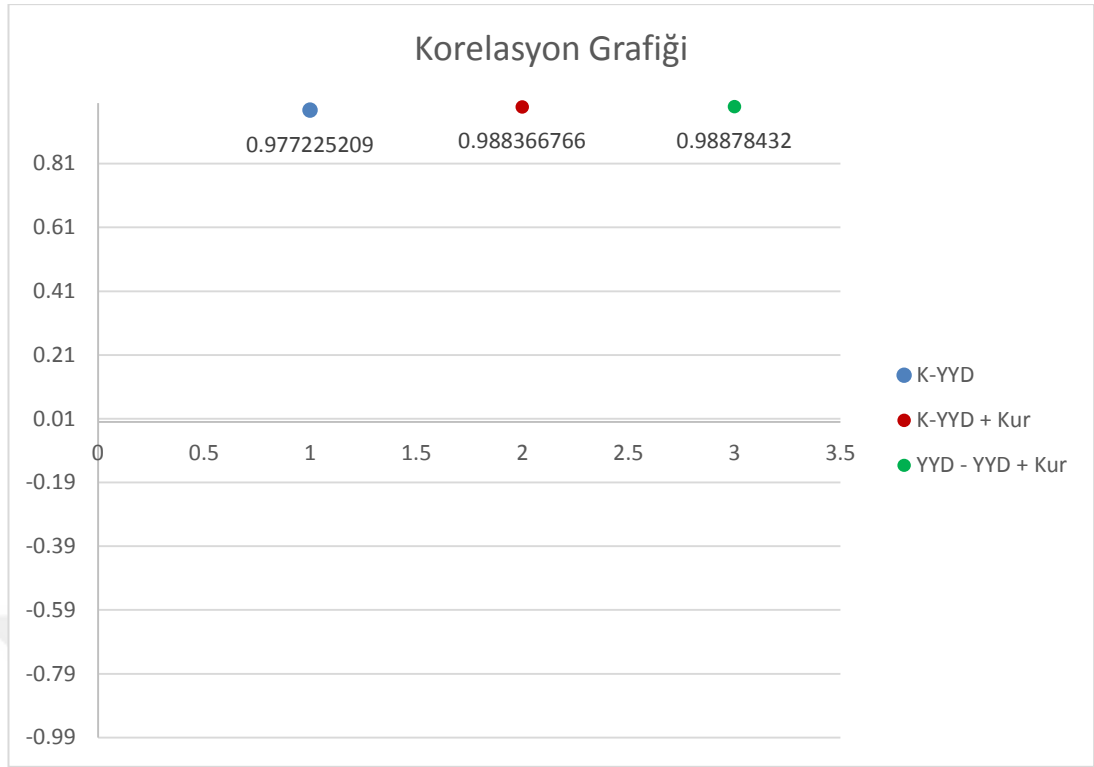
Ttest değerlerine göre karşılaştırılan verilerin, alfa değeri 0,05'ten küçük olduğu için, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

Ttest değerleri;

K ile YYD: 0,0001726

K ile YYD + Kur: 0,0000113

YYD ile YYD + Kur: 0,000000185



Şekil 24. Karaciğer lop uzunluklarının morfometrik ölçümlerinin gruplar arasındaki korelasyon oranlarının grafiksel gösterimi

Korelasyon oranları 1 sayısına ne kadar yakın olursa, iki grup arasındaki anlamlı fark o kadar çoğalır. Grafikte görüldüğü üzere tüm grupların kendisi arasında yapılan karşılaştırmaları 1 değerine oldukça yakındır. Bu durumda grupların kendi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

5.TARTIŞMA

Karaciğer hastalıkları tüm dünyada diğer hastalıklara kıyasla fazla görülen hastalıklardandır. Karaciğerin vücut üzerinde birçok işlevi olduğundan dolayı, hastalığında birçok fonksiyonu etkileyip, organizmanın yaşamını tehdit eder hale getirebilmektedir. Bu tehditlerden bazıları; hepatit, karaciğer yağlanması, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkole bağlı karaciğer yağlanması, siroz, karaciğer kanseri ve kistleri, hemanjiom ve otoimmün hepatit gibi karaciğer hastalıklarıdır (Liu vd., 2014). Bu hastalıklar arasında özellikle non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olarak bilinen alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) son yıllarda obezitenin hızla artması ve yaygınlaşmasından dolayı ön plandadır (Hazer vd., 2020; Ünal vd., 2020). Weijuan, vd., (2012) yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerine yaptığı bir çalışmada, kurkuminin karaciğerde lipojenik gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve yağ dokusundaki inflamatuvar yanıtı zayıflattığı bildirilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen hamsterler üzerine yapılan bir çalışmada, kurkumin verilen gruptaki hayvanlarda hepatik kolesterol seviyeleri kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu ve lipit peroksit seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü, kurkuminin hipolipidemik etki gösterdiği bildirilmiştir (Jang vd., 2008). Bizim çalışmamızda da hayvanların haftalık ağırlık değişimleri ölçülmüştür ve kurkuminle tedavi edilen grupta adipoz dokuda azalmaya bağlı olarak vücut ağırlıkları YYD ile beslenenlere oranla daha az olduğu tespit edilmiştir.

NAYKH, hem yetişkinlerin hem de çocukların sağlığını tehdit eden yaygın bir kronik karaciğer hastalığıdır. Ayrıca NAYKH metabolizma sendromları için bir risk faktörü olarak kabul edilir ve bu yüzden tip 2 diyabet, obezite ve insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Chartoumpakis vd., 2015).

NAYKH'nın patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır ve diyet kontrolü, kilo verme ve egzersiz gibi birçok stratejinin uzun süre sürdürülmesi zordur ve mevcut farmakoterapi hala yetersizdir (Khungar vd., 2016). Bu nedenle, yeni terapötiklerin geliştirilmesi ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir. Özellikle son yıllarda ilaç direncinin ortaya çıkması ve kemoterapötik ilaçların yan etkileri yüzünden, bitki özlerine/metabolitlerine yönelik bilimsel araştırmalarla birlikte yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi gerekli olmuştur (Noreldin vd., 2021).

Bu terapotik hedeflerden birisi ve zerdeçalın biyoaktif fenolik bileşeni olan kurkuminin özellikle mükemmel güvenlik profili ile antioksidan, anti-inflamatuar, antiproliferatif, insülin duyarlılaştırıcı, hepatoprotektif ve kardiyoprotektif özellikler de dahil olmak üzere şaşırtıcı bir şekilde aktivitelere sahip olduğu görülmüştür (Farzaei vd., 2018).

Özellikle son yıllarda NAYKH hastalığına yeni terapötik hedef olma yolunda, anti-lipidemik etkisinden dolayı yağlı karaciğer hastalıklarının insidansını azalttığına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Neng-Jiang vd., (2018) yaptığı bir çalışmada; kurkuminin serum lipit seviyelerini azaltmasındaki başarısından dolayı, yağlı karaciğer modeli oluşturulmuş ratlar üzerinde bu madde verilerek gözlemlemiştir. Gözlemleri sonucunda karaciğerdeki lipidogenezi mekanizmasını, karaciğerde onkogenezi ve lipidogenezi stimüle eden bir yolak olan Notch-1 yolağını inhibe ederek, lipidogenezi baskıladığını ve tümör oluşumunun önüne geçtiği bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada; Kurkuminin vücut ağırlığı ve hem karaciğer hem de visceral yağ indekslerini azalttığı belirlenmiştir. Alanin aminotransferaz (ALT), oksidatif stres [malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GPx)] ve inflammatuar parametreler [tümör nekroz faktör- α (TNF- α), C-reaktif protein (CRP) ve adiponektin] üzerinde de azaltıcı etkileri olduğu kanıtlanmıştır (Ahmed vd., 2021).

Bizim çalışmamızda 28 gün boyunca yüksek yağlı beslemeye (YYD) alınan grup, YYD ile günlük intraperitoneal olarak kurkumin verilen grup ve kontrol grupları (standart pelet yem), hayvan ağırlıkları, karaciğer ağırlıkları ve karaciğer lobüllerinin büyüklükleri açısından komperatif şekilde değerlendirilmiştir.

Karaciğer ağırlıkları açısından, özellikle YYD ile beslenen grubun karaciğer ağırlık ortalaması olarak en yüksek değere sahip grup olduğu açıkça görülmüştür (Şekil 22).

İstatistiksel olarak diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. Anti-lipidemik etkisinden dolayı karaciğerdeki yağ oranını baskıladığı ve bu yüzden YYD ile beslenip kurkumin ile tedavi edilen gruptaki (YYD + Kur) karaciğer ağırlık ölçümleri en az olan gruptu (Şekil 22).

Vücut ağırlıkları incelendiğinde, ilk günden ötenazi gününe (28.gün) kadar haftalık tartımlar yapılarak, hayvanların ağırlık değişimleri gözlemlendi. İlk ağırlık ve son ağırlık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. YYD ile beslenen grubun, YYD + Kur grubu ve kontrol grubuna oranla yüzdesel olarak daha çok ağırlık artışı olduğu belirlendi (Şekil 20). En az ağırlık artışı ise YYD + Kur grubunda oldu. Neng-Jiang vd., (2018) yaptığı çalışmada visceral yağ oranlarının kurkumin kullanımıyla azaldığı ve böylece ağırlık artışının YYD ile beslenenlere göre daha az olduğu görülmüştür. Bu referans gösterdiğimiz çalışma ile bizim bulgularımız uyumlu olup, YYD + Kur ile tedavi edilen çalışma grubumuzun ağırlık artışı, sadece YYD ile beslenen gruba göre daha az olduğu görülmektedir. Buradan yola çıkarak, çalışmamızda kullanılan kurkuminin anti-lipidemik etkisi işe yaramış ve vücut visceral yağ oranlarını azaltarak, hayvanların ağırlık değişimlerine etkisi olmuştur. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki ağırlık değişimleri arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur.

Literatür taraması yapıldığında, karaciğer ağırlıkları, vücut ağırlıkları, serum ALT, AST, leptin, C reaktif protein düzeyleri, kolesterol ve trigliserit gibi değerlerin üzerinde durulduğunu ve bu değerlerin araştırılması hakkında çok sayıda çalışma yapıldığı görülmektedir. Fakat anatomik açıdan karaciğer lobüllerinin makroanatomik ve morfometrik değerlerinin, kurkumin maddesinin kullanımıyla nasıl değişebileceği hakkında pek fazla literatür bulunmamaktadır. Çalışmamızda özellikle bu yönden karaciğer lobüllerinin boyutlarının kurkumin kullanımıyla arasındaki korelasyonunun araştırılması hedef alındı.

Karaciğerde 5 ana lop vardır: Lobus Hepatis Sinister Lateralis (LHSL), Lobus Hepatis Sinister Medialis (LHSM), Lobus Caudatus (LC), Lobus Hepatis Dexter Lateralis (LHDL) ve Lobus Hepatis Dexter Medialis (LHDM). Bu lopların her birinin boyutları yatay ve dikey uzunlukları alınıp her hayvan (n=24) için karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak (Ortalama±SD) loplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Şekil 23). Her grubun loplarının yatay ve dikey değerlerinin ortalaması alınmıştır. Bu sonuçlara göre her 5 lobunda, sadece YYD ile beslenen gruptaki hayvanlarda, diğer gruplara göre daha fazla boyutlarda olduğu görülmüştür. Bu durumda ve istatistiki olarak değerlendirildiğinde, kurkuminin karaciğer loplarının boyutlarını normal aralıklarda kalmasını sağladığı ve sadece YYD verilerek

karaciğer modeli oluşturulan grubun lipidogenezisten ve bunu engelleyecek herhangi bir mekanizma olmamasından dolayı loplarının büyüdüğü istatistiksel olarak ortaya konmuştur.

Ratlarda safra kesesi anatomik olarak yoktur. Fakat normalde olması gereken organ ve dokuların olmaması veya olması gerekenlerin olmaması enderde olsa, bu anomali durumları anatomi bilimi için olağandır. Anatomi biliminin her daim ucu açık olması ve araştırmaya elverişli olması nedeniyle, bu çalışmamızda ratlarda safra kesesinin kendisi veya kalıntısı araştırmaya çalışıldı. Fakat hayvanlarda (n=24) herhangi bir anomaliye rastlanmadığı için safra kesesi bulunamamıştır. Safra yolları üzerine yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde deneysel CCL₄ kullanımı (Gordillo vd., 2008) sonucunda oluşan safra yolları obstriksiyon modeli oluşturulmuş ratların ductus choledochus'unun (ana safra kanalı) curcumin kullanımına bağlı olarak iyileşme gösterdiği ve obstriksiyonu engellemeye çalıştığı görülmüştür. Yapmış olduğumuz çalışmada ductus choledochus'u incelendiğimizde safra yollarının fragil olması ve küçük olmasından dolayı gerekli ölçüler tam olarak alınamadığından istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada kurkuminin yağlı karaciğer modeli üzerine anti-lipidemik etkilerinden dolayı karaciğer ağırlıklarını azalttığı, karaciğer lobullerin boyutları karşılaştırıldığında morfolometrik açıdan daha normal boyutlara getirdiğini ve vücut visceral yağ oranının azaltmasından dolayı vücut ağırlık artışının diğer gruplara göre daha az olduğu görülmüştür. Buradan yola çıkarak kullanmış olduğumuz kurkuminin anti-lipidemik etkilerinin etkili olduğu kanısına varılmıştır. Literatürde karaciğer lobüllerinin kurkumin verildikten sonra boyutlarındaki değişim ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamış olup, yaptığımız bu çalışma kurkuminin karaciğer lobulleri üzerine etkisini ortaya koymuştur. Karaciğer hastalıklarındaki mekanizmaların yolları ve bu yolların önlenmesinde kurkuminin nasıl bir mekanizma izlediği ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda kurkuminin karaciğer üzerine olan anti-lipidemik etkilerinin belirlenmesi, ileride yapılacak olan çalışmalara bilimsel olarak yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Abo-Zaid, M.A., Shaheen, E.S., İsmail, A.H. (2020). Immunomodulatory effect of curcumin on hepatic cirrhosis in experimental rats. *Journal of Food Biochemistry*, 44(6).

Aggarwal, B.B., Shishodia, S., Takada, Y., Banerjee, S., Newman, R.A., Bueso-Ramos, C.E., Price, J.E. (2005). Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin. Cancer Res.* 11(20), 7490–7498.

Akkaya, K., Yıldırım, M., Değirmenci, U., Doğruer Ünal, N. (2021). Sıçanlarda Akrilonitril ile Oluşturulmuş Oksidatif Strese Karşı Timokinon ve Kurkuminin Olası Koruyucu Etkileri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 11 (3), 596-604.

Altınok, B., Sunguroğlu, A. (2016). WNT Sinyal Yolağı ve Kanser. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 15(2), 28-38.

Amini, P., Kolivand, S., Saffar, H., Rezapoor, S., Motevaseli, E., Najafi, M., Nouruzi, F., Shabeeb, D., Musa, A.E.(2019). Evaluating the Radioprotective Effect of Curcumin on Rat's Heart Tissues. *Current Clinical Pharmacology*, 14(2), 157-164.

Anderesen, J. B. and Thorgeirsson, S. S. (2012) Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 28(3), 266–272.

Arduini, A., Serviddio, G., Tormos, A. M., Monsalve, M., Sastre, J. (2012). Mitochondrial dysfunction in cholestatic liver diseases. *Front. Biosci. (Elite Ed)*, 4(6), 2233–2252.

Arias, I. M., Alter, H. J., Boyer, J. L., Cohen, D. E., Fausto, N., et al. (2009). *The Liver Biology and Pathobiology*. Wiley-Blackwell Press.

Arslan, N., (2017). Radyasyonun Biyolojik Sistemler Üzerindeki Etkileri. *Nucl Med Semin*, 3, 178-183.

Asai, A., Miyazawa, T. (2001). Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *J. Nutr.* 131(11), 2932–2935.

Aslankoç, R., Demirci,D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E.Ş., Yılmaz, B.(2019). Oksidatif Stres Durumunda Antioksidan Enzimlerin Rolü - Süperoksit Dismutaz (Sod), Katalaz (Cat) Ve Glutasyon Peroksidaz (Gpx). *Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg.*, 26(3),362-369.

Atabaki, M., Shariati-Sarabi, Z., Tavakkol-Afshari, J., Mohammadi, M. (2020). Significant immunomodulatory properties of curcumin in patients with osteoarthritis; a successful clinical trial in Iran. *International Immunopharmacology*, 85.

Bagad,A.S., Joseph, J.A., Bhaskaran, N., Agarwal. A.(2013). Comparative Evaluation of Anti-Inflammatory Activity of Curcuminoids, Turmerones, and Aqueous Extract of *Curcuma longa*. *Hindawi Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 7.

Banji,D., Banji, O.J.F., Srinivas, K.(2021). Neuroprotective Effect of Turmeric Extract in Combination with Its Essential Oil and Enhanced Brain Bioavailability in an Animal Model. *Hindawi BioMed Research International*, 12.

Becit, M., Aydın, S., Başaran, N. (2017). Kurkuminin Terapötik ve Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Pharm Sci.*, 6(2), 126-42.

Begrache, K., Igoudjil, A., Pessayre, D., Fromenty, B.(2006). Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion*, 6(1), 1-28.

Begrache, K., Massart, J., Robin, M. A., Borgne-Sanchez, A., Fromenty, B. (2011). Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J. Hepatol.*, 54, 773–794.

Bektaş, A.(2021).Yüksek Serum Otoantikör Seviyesi İle Seyreden Non-Alkolik Steatohepatir Olgusu..*Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg,* 54(2), 352-355.

Belviranlı, M. , Okudan, N., Nurulloğlu Atalık, K.E. (2012). Yaşlı sıçanlarda kurkumin takviyesinin kalp dokusunun oksidan/antioksidan durumu üzerine etkileri. *Genel Tıp Derg.*, 22(2), 61-66.

Bin, L., Konecke, S., Wegiel, L.A., Taylor, L.S., Edgar, K.J. (2013). Both solubility and chemical stability of kurkumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices, *Carbohydrate polymers*, 98(1), 1108-1116.

Borges Walmsley, M.I., Chen, D., Shu, X., Walmsley, A.R. (2002). The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Trends Microbiol.*, 10(2), 80-87.

Boroumand, N., Samarghandian, S., Seyed, I.H. (2018). Immunomodulatory, anti-inflammatory, and antioxidant effects of curcumin. *J Herbmed Pharmacol.*, 7(4), 211-219.

Bradford, P.G. (2013). Curcumin and obesity. *Biofactors*, 39(1), 78-87.

Brand, M.I., Kononov, A., Vladislavljovic, A., Milsom, J.W.(1995). Surgical anatomy of the celiac artery and portal vein of the rat. *Lab Anim Sci*, 45(1), 76–80.

Bui, T.T., Dong, T.N., Nguyen, T. H., Dang, K.T. (2019). Curcuma longa, the Polyphenolic Curcumin Compound and Pharmacological Effects on Liver.*Dietary Interventions in Liver Disease*, 125-134.

Carr, R.M., Oranu, A. ,Khungar, V. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am.*, 45(4), 639-652.

Cauchy, F., Fuks, D., Belghiti, J. (2012) HCC: current surgical treatment concepts. *Langenbecks Arch. Surg.*, 397(5), 681–695.

Chaisson, M.L., Brooling, J.T., Ladiges, W., Tsai, S., Fausto, N. (2002). Hepatocyte specific inhibition of NF-kappaB leads to apoptosis after TNF treatment, but not after partial hepatectomy. *J. Clin. Invest.*, 110, 193–202.

Chanseume, E., Tardy, A. L., Salles, J., Giraudet, C., Rousset, P., et al. (2007). Chronological approach of diet-induced alterations in muscle mitochondrial functions in rats. *Obesity (Silver Spring)*, 15(1), 50–59.

Chartoumpekis, D.V., Palliyaguru, D.L., Wakabayashi, N., Khoo, N.K., Schoiswohl, G., O'Doherty, R.M., Kensler, T.W. (2015). Notch intracellular domain overexpression in adipocytes confers lipodystrophy in mice. *Mol Metab.*, 4, 543-550.

Chen, A., Xu, J. (2005). Activation of PPAR γ by curcumin inhibits Moser cell growth and mediates suppression of gene expression of cyclin D1 and EGFR. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 288(3), 447–456.

Cole, G.M., Teter, B., Frautschy, S.S. (2007). Neuroprotective Effects Of Curcumin. *Adv Exp Med Biol.*, 595, 197–212.

Cuiqin, F., Qiqi S., Peng W., Ye, L., Mu, Y., Shu, Y.Y.(2019). Neuroprotective Effects of Curcumin on IL-1 β -Induced Neuronal Apoptosis and Depression-Like Behaviors Caused by Chronic Stress in Rats. *Front. Cell. Neurosci.*, 7(12), 516.

Çelikel, S. Zerdeçal Ve Sağlık Üzerine Etkisi. Bayraktar, B., Çelikel S.(Eds.).(2021). *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Araştırmalar* ,İKSAD Publishing House.

Çiftçi, M.K., Ortatatlı, M., Erer, H., Hatipoğlu, F., Özdemir, Ö.(2017). *Veteriner Sistemik Patoloji 1.Cilt* .Selçuk Üniversitesi Basımevi.

Çöteli, E. Karataş, F. (2017).Zerdeçal (Curcuma longa L.) Bitkisindeki Antioksidan Vitaminler ve Glutasyon Miktarları ile Total Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 33(2), 91-101.

Day, C.P., James, O. (1998). Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 114(4), 842–845.

De, R., Kundu, P., Swarnakar, S., Ramamurthy, T., Chowdhury, A., Nair, G.B., Mukhopadhyay, A.K. (2009). Antimicrobial Activity of Curcumin against *Helicobacter pylori* Isolates from India and during Infections in Mice. *American Society for Microbiology Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(4), 1592-1597.

Delikanlı Akbay, G., Pekcan, A.G. (2016). Zerdeçal: Beslenme ve Sağlık Yönünden Değerlendirilmesi. *Bes Diy Derg.*, 44(1), 68-72.

Divya, R., Ashok, V., Rajajeya kumar, M. (2019). CURCUMIN: The Golden Nutraceutical from The Most Powerful Herb in the Planet-Turmeric!!. *Chronic Complemet Altern Integra Med.*, 2019(1).

Dong, W., Yang, B., Wang, L., Li, B., Guo, X., Zhang, M., Jiang, Z., Fu, J., Pi, J., Guan, D., Zhao, R. (2019). Curcumin plays neuroprotective roles against traumatic brain injury partly via Nrf2 signaling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 346, 28-36.

Du, B., Jiang, L., Xia, Q., Zhong, L. (2006). Synergistic Inhibitory Effects of Curcumin and 5-Fluorouracil on the Growth of the Human Colon Cancer Cell Line HT-29. *Chemotherapy*, 52(1), 23–28.

Duan, X. F., Li, Q. (2012) Primary hepatic angiosarcoma: a retrospective analysis of 6 cases. *J. Dig. Dis.*, 13(7), 381–385.

Dursun N., 1996. Veteriner Anatomi I. Medisan Yayınları, Ankara.

E Abd El-Hack, M., T El-Saadony, M. , A Swelum, A. (2021). Curcumin, the active substance of tumeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. *J Sci Food Agric.*, 101(14), 5747-5762.

Emiroglu, G., Ozergin Coskun, Z., Kalkan, Y., Celebi Erdivanli, Ö., Tumkaya, L., Terzi, S., Özgür, A., Demirci, M., Dursun, E. (2017). The Effects of Curcumin on Wound Healing in a Rat Model of Nasal Mucosal Trauma. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017(6).

Ergün, C., Urhan, M. Kurkuminin Metabolik Sendrom Bileşenleri Üzerine Etkileri. (2019). *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 31(1), 52-62.

Erkul, C., Özenoğlu, A., Reis, E. (2021). Zerdeçalın Genel Sağlık Üzerine Etkileri. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 4(2), 76-87.

Erkul, C., Özenoğlu, A., Reis, E.(2021). Zerdeçalın Genel Sağlık Üzerine Etkileri. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 4(2), 76-87.

Farzaei, M., Zobeiri, M., Parvizi, F., El-Senduny, F., Marmouzi, I., Coy-Barrera, E., et al. (2018).Curcumin in liver diseases: a systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients* 10(7),855.

Funes, F. R., Silva, R. C., Arroyo, P. C. Jr., Duca, W. J., Silva, A. A., et al. (2012). Mortality and complications in patients with portal hypertension who underwent transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)—12 years experience. *Arq. Gastroenterol.*, 49, 143–149.

Ganesh, C.J., Aggarwal, B.B. (2007). "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol.* 27(1),19-35.

Ganjali S., .Blesso, N.B., Banac, M., Pirro, M., Majeed, M., Sahebkar, A. (2017). Effects of curcumin on HDL functionality. *Pharmacological Research*, 119, 208 - 218.

Gershbein, L.L., Elias, H.(1954). Observations on the anatomy of the rat liver. *Anat Rec*, 120, 85–98.

Ghosh, N., Ghosh, R., Mandal, V., Mandal, S. C. (2011). Recent advances in herbal medicine for treatment of liver diseases. *Pharm. Biol.* 49(9), 970–988.

Giordano, A., Tommonaro, G. (2019). Curcumin and Cancer. *Nutrients*, 11(10), 2376.

Gordillo, K.R., Segovia, J., Shibayama, M., Tsutsumi, V., Vergara, P., Moreno, M.G., Muriel, P.(2008). Curcumin prevents and reverses cirrhosis induced by bile duct obstruction or CCl4 in rats: role of TGF-beta modulation and oxidative stress. *Fundam Clin. Pharmacol.*, 22(4), 417-427.

Gridley, T., Kajimura, S.(2014). Lightening up a notch: Notch regulation of energy metabolism. *Nat Med* , 20, 811-812.

Grishma, R., Muthu, K.S., Madhu M.K., Frank, A., Arunachalam, C., Zayed, M.E., Sulaiman, A.A., Benny K.H.T., Alan, P.K., Gautam, S. (2015). The Multifaceted Role of Curcumin in Cancer Prevention and Treatment. *Molecules*, 20(2), 2728-2769.

Guyton, A.C. (1975). *Circulatory Dynamics and Control of the Body Fluids*. W.B. Saunders.

Guyton, A.C., Hall, J.E. (2013). *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.

Gülle, K., Pala, İ., Akpolat, M., Bakkal, B.H. (2018). İyonize Radyasyona Maruz Kalan Sıçan Ovaryumunda PARP-1 Ekspresyonu ve Follikülogenez Üzerine Curcuminin Koruyucu Etkisi. *SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(2).

Hashemi, M., Ebrahimian, M. (2017). Recent advances in nanoformulations for co-delivery of curcumin and chemotherapeutic drugs. *Nanomed. J.*, 4(1), 1-7.

Hatcher, H., Planalp, R., Cho, J., Torti, F.M., Torti, S.V. (2008). Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Moll Life Sci.*, 65(11), 1631-1652.

Hazer, İ., Kabukçu, H.O., Yağcı, M., Ertürk, Z., Kılıç Yıldırım, G., Kirel, B. (2020). Obez çocuklarda lipid metabolizması ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisi. *Türk Pediatri Kurumu Derneği*, 55, 263-269.

Hebel, R., Stromberg, M.W. (1978). Anatomy of the Laboratory Rat Digestive system *Molecular Nutrition Food Research*, 22(4), 43-52.

Hoofnagle, J. H., di Bisceglie, A. M. (1997). The treatment of chronic viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 336, 347–356.

Iizuka, M., Murata, T., Hori, M., and Ozaki, H. (2011). Increased contractility of hepatic stellate cells in cirrhosis is mediated by enhanced Ca^{2+} -dependent and Ca^{2+} -sensitization pathways. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 300, 1010–1021.

Inano, H., Onoda, M. (2002). Radioprotective action of curcumin extracted from *Curcuma longa* LINN: inhibitory effect on formation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, tumorigenesis, but not mortality, induced by γ -ray irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 53(3), 735-743.

Innocenti, P., Cotellesse, R., Falcone, A., Gargano, E., Piattelli, A. (1978). Anatomia chirurgica del sistema portale nel ratto. *Bolletino della Societa Italiano di Biologia Sperimentale*, 54, 2421-2425.

Irshad, A., Anis, M., Ackerman, S. J. (2012) Current role of ultrasound in chronic liver disease: surveillance, diagnosis and management of hepatic neoplasms. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, 41(2), 43-51.

Jang, E.M., Choi, M.S., Jung, U.J., Shin, S.K., Seong, C.n., Lee, M.K.(2008). Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metablism*, 57(11), 1576-1583.

Jaruga, E., Salvioli, S., Dobrucki, J., Chrul, S., Bandorowicz-Pikula, J., Sikora, E. (1998). Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS letters*, 433(3), 287-293.

Jiaqing,Y., Shilei, S., Jian, L., Tao, L. (2014). Neuroprotective effect of curcumin on hippocampal injury in 6-OHDA-induced Parkinson's disease rat. *Pathology - Research and Practice*, 210(6), 357-362.

Jie, L., Yujing, X., Kan, C., Yuanyuan, Z., Jianrong, W., Wenxia, L., Qin, Y., Fan, W., Yingqun, Z., Chuanyong, G. (2016). Oncogenic role of the Notch pathway in primary liver cancer. *Oncol Lett*, 12(1), 3-10.

Johns Hopkins Medicine. Liver: Anatomy and Functions. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/liver-anatomy-and-functions>.15 Haziran 2022.

Kai, K., Wanling, B., Yukun ,B., Yingwang, Y., Danfeng, Z (2020). Curcumin-A Review of Its Antibacterial Effect. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 26(1), 19585-19587.

Kar, F., Hacıoğlu, C. (2021). Anti-oxidative and apoptotic properties of curcumin as a mechanism of its antineoplastic potential in U251 cells. *Biological Diversity and Conservation*, 14(2), 258-268.

Kara, M.E. (2005); The anatomical study on the rat pancreas and its ducts with emphasis on the surgical approach. *Ann Anat*, 187(2), 105–112.

Karabulut, H., Gülay, M.Ş. (2016). Serbest Radikaller. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.*, 4(1), 50-59.

Kaur, G., Tirkey, N., Bharrhan, S., Chanana, V., Rishi, P., et al. (2006). Inhibition of oxidative stress and cytokine activity by curcumin in amelioration of endotoxin-induced experimental hepatotoxicity in rodents. *Clin. Exp. Immunol.*, 145(2), 313–321.

Kershenobich Stalnikowitz, D., Weissbrod, A. B. (2003). Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann. Hepatol.* 2(4), 159–163.

Kim, G.W., Lin, J.E., Blomain, E.S., Waldman, S.A. (2014). Antiobesity pharmacotherapy: New drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther.*, 95, 53-66.

Kohli, K., Ali, J., Ansari, M.J., Raheman, Z. (2005). Curcumin: A natural antiinflammatory agent. *Indian Journal of Pharmacology*, 37(3), 141-147.

Kongure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, MakuuchiM.(1999). A comparative study of the anatomy of the rat and human livers. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 6, 171–175.

Lee, H.S. (2006). Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. *Bioresource Technology*, 97(12), 1372-1376.

Lee, J.C., Kinniry, P.A., Arguiri, E., Serota, M., Kanterakis, S., Chatterjee, S., Solomides, C.C., Javvadi, P., Koumenis, C., Cengel, K.A., Christofidou-Solomidou,

M. (2011). Dietary curcumin increases antioxidant defenses in lung, ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis, and improves survival in mice. *Radiat. Res.*, 173(5), 590–601.

Leneman, F., Burton, S.(1967). The hepato-oesophageal artery of the rat. *Acta Anatomica*, 68, 334–343.

Liu, Z.C., Yang, Z.X., Zhou, J.S., Zhang, H.T., Huang, Q.K., Dang, L.L., Liu, G.X., Tao, K.S.(2014). Curcumin regulates hepatoma cell proliferation and apoptosis through the Notch signaling pathway. *Int J Clin Exp Med.*, 7, 714-718.

Longerich, T., Flechtenmacher, C., Schirmacher, P. (2008). Quality and quantity in hepatopathology. Diagnostic and clinically relevant grading for non-tumourous liver diseases. *Pathologe*, 29(1), 15–26.

Lopez-Jornet, P., Gómez-García, F., Carrillo, N.G., Valle-Rodríguez, E., Xerafin, A., Vicente-Ortega, V. (2016). Radioprotective effects of lycopene and curcumin during local irradiation of parotid glands in Sprague Dawley rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(3), 275-279.

Lorente, L., Aller, M.A., Duran, H.J., Cejalvo, D., Lloris, J.M, Arias, J.(1995). Extrahepatic biliary anatomy in Wistar rats. *Surg Res Comm*, 17, 31–38.

Lorente, L., Aller, M.A., Rodriguez, J., Duran, M.C., Duran, H.J., Alonso, S., Arias, J. (1995). Surgical anatomy of the liver in Wistar rats. *Surg Res Commun*, 17, 113 – 121.

Lorente, L., Aller, M.A., Rodriguez, J.(1995) Surgical anatomy of the liver in Wistar rats. *Surg Res Commun*, 17, 113–121.

Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc*, 55, 434–438.

Lukita-Atmadja, W., Ito, Y., Baker, G.L., McCuskey, R.S. (2002). Effect of curcuminoids as anti-inflammatory agents on the hepatic microvascular response to endotoxin. *Shock*, 17(5), 399– 403.

- Mahmoud, A.M.M., El-Hagag, N.A.R.A., El-Bitar, H.I., Afifi, A.H.M. (2021). Potential protective effect of curcumin in high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 6(1), 92–98.
- Manikandan, P., Sumitra, M., Aishwarya, S., Manohar, B., Lokanadam, B., Puvanakrishnan, R. (2004). Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 36(10), 1967–1980.
- Mayanglambam, A., Dangelmaier, C.A., Thomas, D., Reddy, C.D., Daniel, J.L. and Kunapuli, S.P. (2010). Curcumin inhibits GPVI-mediated platelet activation by interfering with the kinase activity of Syk and the subsequent activation of PLC α 2. *Platelets*, 21(3), 211-220.
- Memon, R.A., Tecott, L.H., Nonogaki, K., Beigneux, A., Moser, A.H., et al. (2000). Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR- α) and PPAR- γ messenger ribonucleic acid expression in the liver in murine obesity, troglitazone induces expression of PPAR- γ responsive adipose tissue-specific genes in the liver of obese diabetic mice. *Endocrinology* 141, 4021–4031.
- Milacic, V., Banerjee, S., Landis-Piwowar, K.R., Sarkar, F.H., Majumdar, A.P., Dou, Q.P. (2008). Curcumin inhibits the proteasome activity in human colon cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res.*, 68, 7283–7292.
- Mishra, S., Palanivelu, K. (2008). The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.*, 11(1), 13–19.
- Murakami, A., Furukawa, I., Miyamoto, S., Tanaka, T., Ohigashi, H. (2013). Curcumin combined with turmerones, essential oil components of turmeric, abolishes inflammation-associated mouse colon carcinogenesis. *Biofactors*, 39(2), 221–232.
- Nagajyothi, F., Zhao, D., Weiss, L.M., Tanowitz, H.B. (2012). Curcumin treatment provides protection against *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitology Research*, 110(6), 2491–2499.

Nagarajan, P., Mahesh Kumar, M. J., Venkatesan, R., Majundar, S. S., Juyal, R. C. (2012). Genetically modified mouse models for the study of non- alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 18, 1141–1153.

Negahdari, R., Sharifi, S., Ghavimi, M.A., Memar, M.Y., Khaneshi, B., Dizaj, S.M., Eftekhari, A., Cucchiarini, M. (2020). Curcumin Nanocrystals: Production, Physicochemical Assessment, and In Vitro Evaluation of the Antimicrobial Effects against Bacterial Loading of the Implant Fixture.. *Applied Sciences*, 10(23), 8356.

Nomina Anatomica Veterinaria (2012): 5th ed. Copyright by the World Association of Veterinary Anatomists.s.54-55.

Novo, E., Parola, M. (2008). Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 13(1), 5.

Olszanecki, R., Jawień, J., Gajda, M., Mateuszuk, L., Gebśka, A., Korabiowska, M., Chłopicki, S., Korbut, R. (2005). Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 56(4), 627-635.

Pan L., Qian, Y., Huan, L., Si-Qi, Y., Lu-Ping, B., Liang, S., Xin-Yi, L. (2020). Curcumin enhances anti-cancer efficacy of either gemcitabine or docetaxel on pancreatic cancer cells. *Oncology Reports*, 44(4), 1393–1402.

Paulo Ney Aguiar Martins, P.N.A., Neuhaus, P..(2006).Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat. *Liver International*, 27(3), 384-392.

Peng, Y., Ao, M., Dong, B., Jiang, Y., Yu, L., Chen, Z., Hu, C., Xu, R. (2021). Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther.*, 15(2), 4503–4525.

Public Health England. Toxicological profile for carbon tetrachloride (update), https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/337683/Carbon_Tetrachloride_Toxicological_Overview_phe_v1.pdf.

15 Haziran 2022

Rajasekar, N., Dwivedi, S., Tota, S.K., Kamat, P.K., Hanif, K., Nath, C., Shukla, R. (2013). Neuroprotective effect of curcumin on okadaic acid induced memory impairment in mice. *European Journal of Pharmacology*, 715(1–3), 381–394.

Ramirez-Tortosa, M. C., Ramirez-Tortosa, C. L., Mesa, M. D., Granados, S., Gil, A., et al. (2009). Curcumin ameliorates rabbit's steatohepatitis via respiratory chain, oxidative stress, and TNF- α . *Free Radic. Biol. Med*, 47, 924–931.

Ramirez-Tortosa, M.C., Ramirez-Tortosa, C.L., Mesa, M.D., Granados, S., Gil, A., et al (2009) Curcumin ameliorates rabbit's steatohepatitis via respiratory chain, oxidative stress, and TNF- α . *Free Radic. Biol. Med*, 47(7), 924–931.

Rao, D.S., Sekhara, N.C., Satyanarayana, M.N., Srinivasan, M. (1970). Effect of curcumin on serum and liver cholesterol levels in the rat. *J. Nutr.* 100(11), 1307–1315.

Rezzani, R., Franco, C., Rodella, L.F. (2019). Curcumin as a Therapeutic Strategy in Liver Diseases. *Nutrients*, 11(10), 2498.

Rinkunaite, I., Simoliunas, E., Alksne, M., Dapkute, D., Bukelskiene, V., (2021). Anti-inflammatory effect of different curcumin preparations on adjuvant-induced arthritis in rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 39.

Rivera-Espinoza, Y., Muriel, P. (2009). Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. *Liver Int.*, 29, 1457–1466.

Samuhasaneeto, S., Thong-Ngam, D., Kulaputana, O., Suyasunanont, D., Klaikeaw, N. (2009). Curcumin decreased oxidative stress, inhibited NF-kappaB activation, and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats. *J. Biomed. Biotechnol.* 2009, 981963.

Schreuder, TC, Verwer, B.J, van Nieuwkerk, C.M, Mulder, C.J. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.*, 14: 2474–2486.

Schuppan, D., Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *Lancet*, 371, 838–851.

Schwanbeck, R. (2015). The role of epigenetic mechanisms in Notch signaling during development. *J Cell Physiol* 230(5), 969-981.

Sen, S., Sharma, H., Singh, N. (2005). Curcumin enhances Vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 331(4), 1245-1252.

Shapiro, H., Ashkenazi, M., Weizman, N., Shadmurov, M., Aeed, H., et al. (2006). Curcumin ameliorates acute thioacetamide-induced hepatotoxicity. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 21(2), 358– 366.

Sharma, R.A., Gescher, A.J., Steward, W.P. (2005). Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41(13), 1955-1968.

Shishodia, S., Potdar, P., Gairola, C.G., Aggarwal, B.B. (2003). Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF-kappaB activation through inhibition of IkappaBalpha kinase in human lung epithelial cells: Correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1. *Carcinogenesis*, 24(7), 1269– 1279.

Shivalingu, B.R., Vivek, H.K., Nafeesa, Z., Priya, B.S. , Nanjunda Swamy, S. (2015). Comparative analysis of procoagulant and fibrinogenolytic activity of crude protease fractions of turmeric species. *J. Ethnopharmacol.*, 172, 261-264.

Siddique, A., Kowdley, K. V. (2012). Review article: the iron overload syndromes. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 35, 876–893.

Sidhu, G.S., Mani, H., Gaddipati, J.P., Singh, A.K., Seth, P., Banaudha, K.K., Patnaik, G.P., Maheshwari, R.K. (2002). Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair and Regeneration*, 7(5), 362-374.

Sidhu, G.S., Singh, A.K., Thaloor, D., Banaudha, K.K., Patnaik, G., Rikhab, Srimal , C.R., Maheshwari, R.K. (2002). Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair and Regeneration*, 6(2), 167-177.

Siebler, J., Galle, P. R. (2006). Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*, 12, 2161–2167.

Sirisidthi, K., Kosai, P., Jiraungkoorskul, K., Jiraungkoorskul, W.(2016). Antithrombotic activity of turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Indian Journal of Agricultural Research*.,50(2), 101-106.

South, E.H., Exon, J.H., Hendrix, K. (1997). Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 19(1), 105-119.

Spector, L. G., Birch, J. (2012) The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer*, 59, 776–779.

Sreenivasan, S., Krishnakumar, S. (2015). Synergistic Effect of Curcumin in Combination with Anticancer Agents in Human Retinoblastoma Cancer Cell Lines. *Current Eye Research* , 40(11), 1153-1165.

Su-Kyung, S., Tae-Youl, H., Robin A, M., Myung-Sook, C. (2011). Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Molecular Nutrition&Food Research*, 55(12), 1829-1840.

Toptaş, B., Ateş-Alagöz Z. (2016) Kurkumin Ve Analoglarının Antikanserojen Etkileri. *Ankara Ecz. Fak. Derg*, ,40(2), 58-82.

Ünal, N.G, Yılmaz, F., Akarca, U.S., Nart, D., Ersöz, G., Karasu, Z., Özütemiz, Ö., Günşar, F.(2020). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histolojik progresyon ile klinik ve laboratuvar parametrelerin ilişkisi. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology*, 19, 63-74.

Wang, N.P., Wang, Z.F., Tootle, S., Philip, T., Zhoo, Z.Q. (2012). Curcumin promotes cardiac repair and ameliorates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *British Journal of Pharmacolog*, 167(7), 1550-1562.

Wei, J., Jing, W., Tiansheng, Z., Baoyu, Y., Hongbin, N., Jian, J., Handong, W., Weibang, W. (2014). Anti-inflammatory effects of curcumin in experimental spinal cord injury in rats .*Inflammation Research*, 63, 381–387.

Weijuan, S., Zhiwen, Y., Yuting, C., Yi, Y., Tuanyau, C., Warren, F., Huogen, L., Fantus, G., Tianru, J. (2012). Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *PLoS One*, 7(1).

Weisberg, S.P., Leibel, R., Tortoriello, D.V. (2008). Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology* 149(7), 3549–2558.

Weisberg, S.P., Leibel, R., Tortoriello, D.W. (2008). Dietary Curcumin Significantly Improves Obesity Associated Inflammation and Diabetes in Mouse Models of Diabetes. *Endocrinology*, 149(7), 3549–3558.

WHO. *Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016.

Wu, S.H., Xu, Y.X., Yin, T., Song, X.H., Wang, J.J., Li, R. (2005). Fabrication and data harvesting of casting sample of rat liver blood vessels. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 4, 582–584.

Wungki, P., A.R.M. Ruhul, A., Zhuo, G.C., Dong M.S. (2013). New Perspectives of Curcumin in Cancer Prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*, 6 (5), 387–400.

Ya-Fang, C., Hui-Yen, C., Chien-Hui, H., Ren-Shyan, L., Sanjiv, S.G., Jeng-Jong, H. (2012). Immunomodulation of Curcumin on Adoptive Therapy with T Cell Functional Imaging in Mice. *Cancer Prev Res (Phila)*, 5(3), 444–452.

Yanar, K.E., Aktaş, M.S. (2021). Bitkisel Orjinli İmmunomodulatorler ve Hayvan Sağlığında Kullanım Olanakları. *MSU Fen Bil. Dergi.*, 9(1), 849-855.

Yıldız, V., Konuklugil, B. (2018). Zerdeçalın (Curcuma Longa) Pankreas Kanseri Üzerine Etkileri. *J Lit Pharm Sci*, 7(2), 89-96.

Yoshiyuki, U. (2012). The current endeavors to understand the pathogenesis of intractable liver diseases. *Tohoku J. Exp. Med.*, 226, 171–175.

Yun, S.S., Kim, S.P., Kang, M.Y., Nam, S.H. (2010) Inhibitory effect of curcumin on liver injury in a murine model of endotoxemic shock. *Biotechnol. Lett.* 32(2), 209– 214.

Zanchet, D.J., Monteiro E.F. (2002). Pig liver sectorization and segmentation and virtual reality depiction. *Acta Cir Bras*, 17(6), 381-387.

Zhao,N.Z., Liao, M.J., Wu, J.J., Chu, K.X.(2018), Curcumin suppresses Notch- 1 signaling: Improvements in fatty liver and insulin resistance in rats. *Molecular medicine reports*, 17, 819-826.

Zhe, F., Jihong, Y., Yang, L., Xiaowei, H., Huizhu, S., Xiaofeng, T. (2015). Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF-Kb. *Int J Clin Exp Pathol.*, 8(4), 3451–3459.



Ek 1

Etik Kurul Onay Belgesi

Tarih ve Sayı: 14.03.2022-804977



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı



Sayı :E-35980450-050.01.99-804977
Konu :Doç. Dr. Ramazan İLGÜN'e ait
Etik Kurul Onayı Hk.

Sayın Doç. Dr. Ramazan İLGÜN

İlgi : 22.02.2022 tarihli, 769085 sayılı yazı

Sorumluluğunu üstlendiğiniz **Öğr. Gör. Merve Nur GEÇİN'e** ait "Genç Erişkin Ratlara İntraperitoneal Olarak Verilen Curcumin Maddesinin Karaciğer, Safra Kesesi ve Kanalları Üzerine Etkilerinin Morfometrik ve Makroanatomik Olarak İncelenmesi" başlıklı projeniz Kurulumuzun 25.02.2022 tarihli toplantısında görüşmüş olup, 2022/05 no'lu Etik Kurul Onayı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ufuk KOLAK
Başkan

Ek:Etik Kurul Onayı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSMS4KYRM2 Pin Kodu :52382

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü

34452 Beyazıt/Fatih-İstanbul

Tel : 0 212 440 20 89 Faks : 0 212 440 20 88

e-posta : hadyek@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Kep Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Süleyman ARIK

Dahili : 10689



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Tarih ve Sayı: 09.03.2022-784790



Sayın Doç. Dr. Ramazan İLGÜN
Aksaray Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Anatomi Ana Bilim Dalı

Karar No:2022/05

Başvuru : 22.02.2022/ 769085

Toplantı Tarihi : 25.02.2022

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Öğr. Gör. Merve Nur GEÇİN'e** ait "Genç Erişkin Ratlara İntraperitoneal Olarak Verilen Curcumin Maddesinin Karaciğer, Safra Kesesi ve Kanalları Üzerine Etkilerinin Morfometrik ve Makroanatomik Olarak İncelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	24
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	01.04.2022/01.05.2022	

Prof. Dr. Ufuk KOLAK
Başkan

Prof. Dr. Alper OKYAR
Başkan Yardımcısı
(Toplantıya katılmadı)

Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
Üye
(Toplantıya katılmadı)

Prof. Dr. Büket AYBAR
Üye

Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR
Üye

Prof. Dr. Uğur AKSU
Üye

Doç. Dr. Aygöl EKİCİ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aydın ÇEVİK
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ali Cihan TAŞKIN
Üye

Mak.Yük.Müh.Dr.Burak
OLGUN
Üye

Av. Selma DEMİR
Üye
(Toplantıya katılmadı)

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452
Beyazıt/Fatih-İstanbul
Tel: 0 212 440 20 89 / 10689
e-posta: hadyek@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ: www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

A. Kişisel Bilgiler

Uyruğu: TC

Medeni Hali: Bekar

B. Eğitim Bilgileri

Yüksek Lisans: Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Anatomisi (2020-...) (AGNO: Devam ediyor)

Lisans: Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Hekimliği Bölümü – Türkçe (2015-2020) (AGNO: 3.48/4.00)

Lise: Kaman İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi (2011-2015) (GNO:85/100)

İlk Öğretim: Kaman Faik Güngör İlköğretim Okulu (2003-2011) (GNO: 91,20)

C. Mesleki Faaliyetler

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı In Vivo Model Deney Hayvanları Laboratuvarı Öğretim Görevlisi/ Sorumlu Yönetici Veteriner Hekim



*Erezoel düzünen.
yereli gözetken...*