

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL DİETİLNİTROZAMİN KAYNAKLI
HEPATOSELLÜLER KARSİNOGENEZİS ÜZERİNDE
GERANIOL VE VİTAMİN C’NİN KARACİĞER YAPISINA
ETKİSİ**

Rümeysa Gamze TAŞKIN ŞENOL

**ANATOMİ DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan BOYAN**

ADANA – 2020

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL DİETİLNİTROZAMİN KAYNAKLI
HEPATOSELLÜLER KARSİNOGENEZİS ÜZERİNDE
GERANIOL VE VİTAMİN C’NİN KARACİĞER YAPISINA
ETKİSİ**

Rümeysa Gamze TAŞKIN ŞENOL

**ANATOMİ DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMANI

Prof. Dr. Neslihan BOYAN

Bu tez Çukurova Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) ve Bilimsel Araştırmalar Projeleri birimi tarafından TDK-2017-9717 no’lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA – 2020

KABUL ve ONAY



ETİK BEYANI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 10/08/2020


Rümeysa Gamze TASKİN ŞENOL

Kayıtlı olunan Program : **Anatomi Doktora Programı**
Tezin Konusu : **Deneyisel Dietilnitrozamin Kaynaklı Hepatosellüler Karsinogenezis Üzerinde Geraniol ve Vitamin C'nin Karaciğer Yapısına Etkisi**

Tezin Türü

Yüksek Lisans : ☐

Doktora: ☒

Danışmanın Adı-Soyadı : Prof. Dr. Neslihan BOYAN

Danışmanın İletişim Bilgileri

Telefon : 0 (532) 715 71 44

E-Posta : nboyan@cu.edu.tr

Öğrencinin İletişim Bilgileri

Telefon : 0 (537) 740 76 40

E-Posta : gtaskin@cu.edu.tr

Adresi : Adana

**Bu belgenin Lisansüstü eğitim tezleri savunmaya alınmadan önce öğrenci tarafından doldurulup imzalanarak Enstitü Müdürlüğüne teslim edilmesi gerekmektedir.*

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımda bana ışık tutacak öğretileri büyük bir özveriyle anlatan, mesleki ve yaşamsal planlarımda bana destek olan ve yol gösteren, tezimin son aşamasına kadar emek verip üzücü bir şekilde aramızdan ayrılan, hep minnetle anacağım saygıdeğer danışman hocam merhum Prof. Dr. Ahmet Hilmi YÜCEL'e,

Doktora öğrenimim sırasında idealist bir akademisyen olmamın yolunu açan ve her zaman desteklerini sunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Neslihan BOYAN'a ve tüm bilgi birikimleriyle yetişmemi sağlayan saygıdeğer Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve her konuda tereddütsüz yardıma koşan ve değerli dostluklarıyla yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Tezimin başlangıcından itibaren profesyonellik ve özveri göstererek sahip oldukları bütün imkân ve birikimlerden faydalanmamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK ve Doç. Dr. H. Mahir KAPLAN'a,

Bu tezin yapılması için maddi destek sağlayan Çukurova Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) ve Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) birimine ve bana bu imkânı sağlayan Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'na,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, çizgisinden şaşmayan kişiliği ile kendime inanmamı ve bu yolda iyi hissetmemi sağlayan, bana gösterdiği sonsuz sevgi, sabır, anlayış ve destek için hayat ve yol arkadaşım, canım eşim Ahmet Can ŞENOL'a, son olarak, doğduğum andan bugüne kadar beni bugünlere sabırla, sevgiyle ve emekle getiren, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim fedakarlıklarda bulunan, sonsuz özveriyle her zaman yanımda olan değerli varlıklarım, çok sevdiğim annem Naciye TAŞKIN, babam Prof. Dr. Mustafa TAŞKIN ve canım kardeşlerim Dr. Aybike TAŞKIN ile Dr. Bilge TAŞKIN'a en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY	ii
ETİK BEYANI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Karaciğer Embriyolojisi	3
2.2. Karaciğer Histolojisi	4
2.3. Karaciğer Anatomisi	8
2.3.1. Karaciğer Topografisi	8
2.3.2. Karaciğerin Yüzleri, Kenarları ve Karaciğer Yatağı	9
2.3.3. Karaciğerin Segmentasyonu	15
2.3.4. Karaciğerin Bağları	16
2.3.5. Karaciğerin Damarları, Safra Kanalları ve Sinirleri	17
2.3.5.1. Arteriyel ve Venöz Dolaşım.....	18
2.3.5.2. İntrahepatik Safra Yolları.....	20
2.3.5.3. Ekstrahepatik Safra Yolları	21
2.3.5.4. Sinirsel İnervasyon.....	22
2.3.5.5. Lenfatik Akım	23
2.4. Karaciğerin Klinik Anatomisi	23
2.5. Karaciğerin Fonksiyonları.....	25
2.6. Kanser Epidemiyolojisi	26

2.7. Karaciğer ve Kanser	32
2.8. Hepatokarsinogen Maddeler	34
2.8.1. Dietilnitrozamin (DENA).....	35
2.9. Geraniol.....	36
2.10. Vitamin C	37
2.10.1. Emilimi, Metabolizması, Fonksiyonları	38
2.10.2. Eksik-Fazla Alımı	39
2.10.3. Vitamin C ve Kanser.....	39
2.11. Apoptozis ve Yolak Belirteçleri.....	40
2.11.1. Nükleer Faktör-kB Analizi (NF-kB).....	40
2.11.2. Apoptoz İndükleyici Faktör (AIF)	41
2.11.3. Caspase-3	41
2.11.4. Bcl-2.....	42
2.11.5. Bax	42
2.11.6. Gadd153	42
2.11.7. 78-kDa glukoz regülasyonlu protein (GRP78)	43
2.11.8. Siklooksijenaz-2 (COX-2)	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1. Hücre Kültürü Besiyeri Hazırlanışı.....	46
3.2. Hücre İnkübasyon Koşulları	47
3.3. Doku Homojenizasyonu.....	48
3.4. Bradford Yöntemi ve ELISA Testi	49
3.5. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Nükleer Faktör-kB Analizi.....	51
4.2. Apoptoz İndükleyici Faktör Analizi.....	52
4.3. Caspase-3 Analizi.....	54
4.4. Bcl-2 Analizi	55
4.5. Bax Analizi.....	56
4.6. Gadd153 Analizi	57
4.7. 78-kDa Glukoz Regülasyonlu Protein Analizi.....	58
4.8. Siklooksijenaz-2 Analizi	60

5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	74
EKLER.....	97
ÖZGEÇMİŞ	98



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Karaciğerin embriyolojik gelişimi; A. Kompetans B. Spesifikasyon C. Morfojeniz	4
Şekil 2.2. Karaciğer lobüllerinin genel yapısı; A. Klasik lobül, B. Portal lobül C. Karaciğer asinusu (25)	5
Şekil 2.3. Portal alan (26)	6
Şekil 2.4. Karaciğerin histolojik yapısı	6
Şekil 2.5. Karaciğer asinusunda zon 1, zon 2 ve zon 3'ün yerleşimi (25)	8
Şekil 2.6. Karaciğerin abdominal bölge kadrantlarındaki yerleşimi; 1. Regio hypocondriaca dextra, 2. Regio epigastrica, 3. Regio hypocondriaca sinistra, 4. Regio lumbalis (lateralis) dextra, 5. Regio umbilicalis, 6. Regio lumbalis (lateralis) sinistra, 7. Regio inguinalis (iliaca) dextra, 8. Regio hypogastrica (pubica), 9. Regio inguinalis (iliaca) sinistra.	9
Şekil 2.7. Karaciğer facies diaphragmatica; A. Facies diaphragmatica pars anterior B. Facies diaphragmatica pars superior (1)	11
Şekil 2.8. Karaciğer yatağını yapan oluşumların pozisyonları (1)	13
Şekil 2.9. Karaciğer facies visceralis; A. Impressio ve sulcus'lar B. Porta hepatis (1)	14
Şekil 2.10. Karaciğerin fonksiyonel segmentasyonu (*R. Gamze Taşkın Şenol tarafından Bismuth'un (35) çalışmasından esinlenerek çizilmiştir).	16
Şekil 2.11. Karaciğer lobüllerinin longitudinal ve transvers kesitleri (1)	18
Şekil 2.12. Karaciğer sıvılarının akış yönleri (1)	20
Şekil 2.13. Karaciğerin üç boyutlu portal triad elemanları (1)	20
Şekil 2.14. Karaciğerin ekstrahepatik safra kanalları ve damarları (1)	22
Şekil 2.15. Kanser görülme sıklığının (Dünya standart nüfusunda her 100.000'de) cinsiyete göre farklılıkları (81)	27
Şekil 2.16. Çevresel ve genetik faktörlerin kanser gelişimindeki rolü (87)	28
Şekil 2.17. Genetik faktörlerin sebep olduğu kanser türlerinin yüzdelik dağılımı (87)	29
Şekil 2.18. Kanser kaynaklı ölümleri etkileyen çevresel faktörlerin yüzdelik dağılımı (87)	29
Şekil 2.19. N-Nitrozamin yapısı	35
Şekil 2.20. N-Nitrozodimetilamin yapısı (Dimetilnitrozamin, DMN) M _r 74.08	35
Şekil 2.21. N-nitrozodietilamin yapısı (Dietilnitrozamin, DENA) M _r 102.14	35
Şekil 2.22. Geraniol'ün kimyasal bileşimi (11)	37
Şekil 2.23. Vitamin C'nin kimyasal bileşimi (65)	38
Şekil 3.1. FL83B fare hepatosit hücre hattı	46
Şekil 3.2. Hücre kültürü besiyeri	47
Şekil 3.3. Nüve NF200 santrifüj cihazı	49
Şekil 3.4. Bradford test kiti	50
Şekil 4.1. NF-κB analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	51
Şekil 4.2. AIF analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	53
Şekil 4.3. Caspase-3 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	54
Şekil 4.4. Bcl-2 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	55
Şekil 4.5. Bax analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	56
Şekil 4.6. Gadd153 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	58
Şekil 4.7. GRP78 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	59
Şekil 4.8. COX-2 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 2.1. Dünya çapında en çok görülen ilk 5 kanser türü, 2018	30
Çizelge 2.2. Kanser türlerinin erkeklerde dağılımı.....	30
Çizelge 2.3. Kanser türlerinin kadınlarda dağılımı.....	31
Çizelge 2.4. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin dağılımı	31
Çizelge 2.5. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin dağılımı	31
Çizelge 2.6. Ölüm nedenlerinin dağılımı, 2017, 2018	32
Çizelge 2.7. Yolak belirteçleri ve etki mekanizmaları	44
Çizelge 3.1. Deney grupları ve uygulanan işlemler	48
Çizelge 4.1. NF-κB ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı.....	51
Çizelge 4.2. AIF ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı	52
Çizelge 4.3. Caspase-3 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı	54
Çizelge 4.4. Bcl-2 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı.....	55
Çizelge 4.5. Bax ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı.....	56
Çizelge 4.6. Gadd153 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı	57
Çizelge 4.7. GRP78 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı	59
Çizelge 4.8. COX-2 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı.....	60

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

a.	Arteria
AIF	Apoptoz indükleyici faktör
APAP	Asetaminofen
APL	Akut promiyelositik lösemi
BCLC	Barcelona Cancer of Liver Clinic System
CCL ₄	Karbon tetraklorür
CLU	Clusterin
cm	Centimeter (santimetre)
COL	Corchorus ditorusL
COX-2	Siklooksijenaz-2
CS	Coriandrum stivum
Cu	Bakır
DENA	Dietilnitrozamin
dk	Dakika
DMN	Dimetilnitrozamin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ER	Endoplazmik Retikulum
GRP78	78-kDa glukoz regülasyonlu protein
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metilglutaryl koenzim-A
HSK	Hepatosellüler karsinoma
İPV	İnsan papilloma virüsü
lig.	Ligamentum
MC	Momordia charantia
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MMP	Mitokondriyal membran potansiyeli

M.Ö.	Milattan önce
MTT	Metiltiazol difenil tetrazolyum
m.	Musculus
MVA	Mevalonat
MC	Momordica charantia
NF-κB	Nükleer faktör kappa-B
nm	Nanometre
ng	Nanogram
pg	Pikogram
PGI2	Prostasiklin
pH	Power of Hydrogen (hidrojen gücü)
PMSF	Fenylmetanesulfonilfluoride
proc.	Processus
RIPA	Radio-Immunoprecipitation assay
RPM	Revolution per minute (devir/dakika)
t-BHP	Tert-butylhydroperoxide
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
v.	Vena
µg	Mikrogram
µM	Mikromolar
µL	Mikrolitre

ÖZET

Deneyisel Dietilnitrozamin Kaynaklı Hepatosellüler Karsinogenezis Üzerinde Geraniol ve Vitamin C'nin Karaciğer Yapısına Etkisi

Bu çalışma, dietilnitrozamin (DENA) aracılığıyla oluşturulmuş hepatosellüler karsinoma (HSK) modelinde geraniol ve vitamin C'nin karaciğere yapısına olan koruyucu etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Bu amaçla, yolak belirteçleri olan nükleer faktör kappa-B'nin (NF-κB), apoptoz indükleyici faktör (AIF), caspase-3, bcl-2, bax, gadd153, 78-kDa glukoz regülasyonlu protein (GRP78) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonları değerlendirilmiştir. Tüm analizler beş grupta incelenmiştir (Grup 1; Kontrol, Grup 2; DENA Kontrol, Grup 3; DENA+Geraniol, Grup 4; DENA+Vitamin C ve Grup 5; DENA+Geraniol+Vitamin C).

Elde edilen sonuçların ortalama±standart hata değerleri sırasıyla gruplarda; NF-κB analizi için; 1,208±0,0712, 5,217±0,3250, 3,017±0,2088, 3,333±0,2076, 2,583±0,1721 ng/ml, AIF analizi için; 0,5183±0,0330, 1,490±0,0356, 1,012±0,1189, 0,9683±0,1752, 1,037±0,0835 pg/ml, caspase-3 analizi için; 3,52±0,3563, 16,17±1,3520, 9,83±0,8333, 10,97±0,9117, 7,50±0,7638 ng/ml, bcl-2 analizi için; 19,33±1,542, 8,00±0,856, 14,00±0,516, 13,67±0,882, 15,33±1,085 pg/ml, bax analizi için; 1,180±0,0755, 8,350±0,9986, 5,033±0,5175, 6,333±0,8819, 3,167±0,4773 ng/ml, gadd153 analizi için; 0,4087±0,0412, 1,4630±0,1239, 0,8905±0,0466, 0,7767±0,0871, 0,6167±0,0687 ng/ml, GRP78 analizi için; 0,76±0,060, 1,83±0,087, 1,29±0,052, 1,21±0,083, 0,91±0,184 pg/ml, COX-2 analizi için; 1268±54,2, 3962±138,4, 2315±215,3, 2602±148,0, 1864±167,1 pg/ml olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde; NF-κB, AIF, caspase-3, bax, gadd153, GRP78 ve COX-2 ekspresyonlarının grup 1 ile kıyaslandığında grup 2'de arttığı, grup 2 ile kıyaslandığında grup 5'te azaldığı belirlenmiştir. Bcl-2 ekspresyonunun ise grup 1 ile kıyaslandığında grup 2'de azaldığı, grup 2 ile kıyaslandığında grup 5'te arttığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak, HSK modelinde geraniol ve vitamin C uygulamasının koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır. Hücre kültüründe yapılan bu araştırmanın koruyucu uygulamalara yönelik çalışmalara yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Dietilnitrozamin, geraniol, hepatosellüler karsinom, hücre hattı, vitamin C.

ABSTRACT

The Effect on Liver Structure of Geraniol and Vitamin C on Dietilnitrozamin Induced Experimental Hepatocellular Carcinogenesis

This study was aimed to determine the protective effect of geraniol and vitamin C in the hepatocellular carcinoma (HCC) model induced by diethylnitrosamine (DENA). For this purpose, pathway mediators nuclear factor kappa-B (NF- κ B), apoptosis inducing factor (AIF), caspase-3, bcl-2, bax, gadd153, 78-kDa glucose regulated protein (GRP78) and cyclooxygenase-2 (COX-2) and expressions were evaluated. All analyzes were examined in five groups (Group 1; Control, Group 2; DENA Control, Group 3; DENA+Geraniol, Group 4; DENA+Vitamin C and Group 5; DENA+Geraniol+Vitamin C).

The mean $\pm$ standard error values of the results obtained respectively in groups; for NF- κ B analysis; 1.208 $\pm$ 0.0712, 5.217 $\pm$ 0.3250, 3.017 $\pm$ 0.2088, 3.333 $\pm$ 0.2076, 2.583 $\pm$ 0.1721 ng/ml, for AIF analysis; 0.5183 $\pm$ 0.0330, 1.490 $\pm$ 0.0356, 1.012 $\pm$ 0.1189, 0.9683 $\pm$ 0.1752, 1.037 $\pm$ 0.0835 pg/ml, for caspase-3 analysis; 3.52 $\pm$ 0.3563, 16.17 $\pm$ 1.3520, 9.83 $\pm$ 0.8333, 10.97 $\pm$ 0.9117, 7.50 $\pm$ 0.7638 ng/ml, for bcl-2 analysis; 19.33 $\pm$ 1.542, 8.00 $\pm$ 0.856, 14.00 $\pm$ 0.516, 13.67 $\pm$ 0.882, 15.33 $\pm$ 1.085 pg/ml, for bax analysis; 1.180 $\pm$ 0.0755, 8.350 $\pm$ 0.9986, 5.033 $\pm$ 0.5175, 6.333 $\pm$ 0.8819, 3.167 $\pm$ 0.4773 ng/ml, for gadd153 analysis, 0.4087 $\pm$ 0.0412, 1.4630 $\pm$ 0.1239, 0.8905 $\pm$ 0.0466, 0.7767 $\pm$ 0.0871, 0.6167 $\pm$ 0.0687 ng/ml, for GRP78 analysis, 0.76 $\pm$ 0.060, 1.83 $\pm$ 0.087, 1.29 $\pm$ 0.052, 1.21 $\pm$ 0.083, 0.91 $\pm$ 0.184 pg/ml and for COX-2 analysis, 1268 $\pm$ 54.2, 3962 $\pm$ 138.4, 2315 $\pm$ 215.3, 2602 $\pm$ 148.0, 1864 $\pm$ 167.1 pg/ml has been determined.

When the results are evaluated; expressions of NF- κ B, AIF, caspase-3, bax, gadd153, GRP78 and COX-2 increased in DENA compared to group 1 and decreased in group 5 compared to group 2. Bcl-2 expression decreased in group 2 compared to group 1 and increased in group 5 compared to group 2.

As a result, geraniol and vitamin C implementation was found to have a protective effect in HCC model. We think that this research in cell culture will help the studies for protective effects.

Keywords: Cell Culture, diethylnitrosamine, geraniol, hepatocellular carcinoma, vitamin c.

1. GİRİŞ

Karaciğer vücudun en büyük organıdır. Karın boşluğunun üst kısmında yerleşim gösteren karaciğer, sağ hipokondriak bölge, epigastrik bölge ve kısmen sol hipokondriak bölgede bulunmaktadır (1, 2). Karaciğer safra salgılamaktadır ve safra duodenum'un ikinci parçasına dökülerek sindirim kanalına karışır. Karaciğer çeşitli mineralleri ve vitaminleri depolama yeteneğine sahiptir. Ayrıca protein sentezleyerek ve zararlı maddeleri vücuttan atarak geniş bir alanda etki göstermektedir (3, 4).

Karaciğerin malign neoplazisi olarak bilinen hepatosellüler karsinoma (HSK), hepatositlerden köken almaktadır. Primer malign tümör olan HSK en çok rastlanan ve en malign karaciğer kanseri türüdür (5). Karaciğer tümörleri ateş, abdominal ağrı, sarılık ve hepatomegali dışında hiçbir klinik bulgu vermemektedir (6, 7).

Bu çalışmada kullanılan dietilnitrozamin'in (DENA) ait olduğu grup olan N-nitrozaminlerin, tüm hayvan türlerinde çeşitli tümör tiplerinin oluşmasına neden olduğu kanıtlanmıştır ve bu bileşiklerin insanlar için ciddi sağlık tehlikesi oluşturduğu düşünülmektedir. Hepatokarsinojen bir madde olan DENA; DNA onarımı ve replikasyonunda yer alan nükleer enzimlerde bozulmaya neden olmaktadır ve karaciğer kanserini indükleyen bir kanserojen olarak kullanılmaktadır (8-10).

Geraniol; anti-inflamasyon, anti-anjiyogenez ve anti-tümör etkilere sahip olan bir bileşiktir (11). Karaciğer, akciğer, pankreas, kolon gibi çeşitli organların kanser türlerinde geraniol, anti-tümör etki göstermektedir (12, 13).

Vitamin C kollajen sentezini artırmaktadır (14). Kanser hücrelerinin büyümesini kısmen azaltmaktadır (15, 16).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde geraniol ve vitamin C'nin HSK üzerine olan etkisi ayrı ayrı çalışmalarda gösterilmiş olup geraniol ve vitamin C'nin birlikte olan etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, FL83B hepatosit hücre hattında DENA aracılığıyla

oluşturulmuş HSK modelinde geraniol ve vitamin C'nin karaciğer yapısına olan koruyucu etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Bu amaçla, yolak belirteçlerinden nükleer faktör kappa-B (NF-κB), apoptoz indükleyici faktör (AIF), caspase-3, bcl-2, bax, gadd153, GRP78 (78-kDa glukoz reglasyonlu protein) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonlarının analizi yapılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçların; HSK'da uygulanan koruyucu faktörlere yönelik yapılan çalışmalara katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.



2. GENEL BİLGİ

Karaciğer, vücudun sağ-üst kadrânını dolduracak şekilde, karın boşluğunun en üstüne yerleşmiş ağır bir organdır. Karaciğer, glikojen depolamak ve safra salgılamak gibi birçok metabolik aktiviteden sorumludur (1, 2).

Karaciğerin yapısını daha iyi anlayabilmek için embriyolojisi, histolojisi ve anatomisi aşağıda anlatılmıştır.

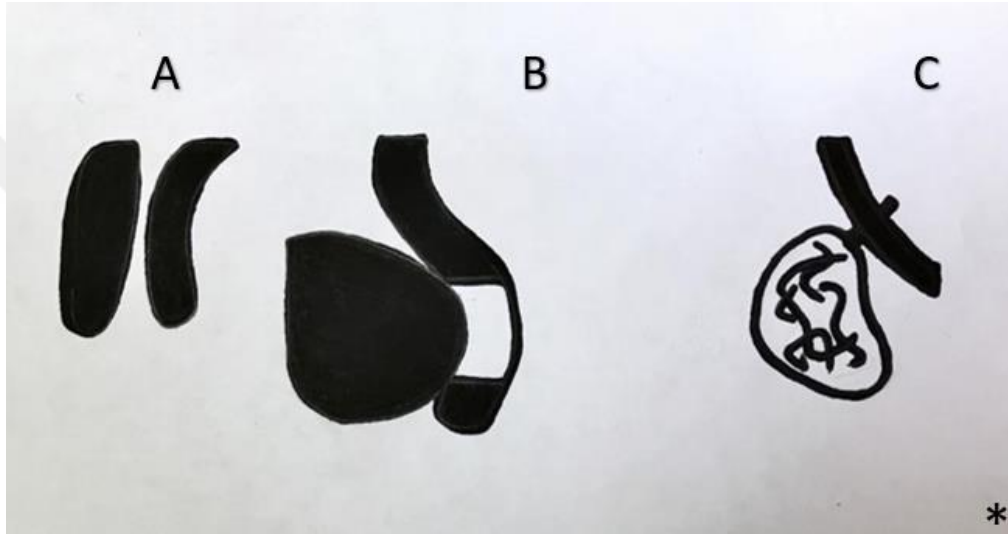
2.1. Karaciğer Embriyolojisi

Karaciğer taslağı, safra kesesi ve safra kanalları ile beraber bağırsak taslağının distal ucunun (ön bağırsak, foregut) endoderminden epitel çıkıntısı şeklinde ventral yönde gelişmeye başlar. Dördüncü haftadan itibaren ön bağırsak bölümünden gelişmeye başlayan bu yapıdan daha sonra duodenum meydana gelir. Duodenum'u oluşturacak olan bu yapıdan bir divertikül meydana gelir. Bu oluşuma hepatik divertikülüm veya karaciğer tomurcuğu adı verilir. Hepatik divertikülüm mezodermal plağı penetre eden septum transversum'un hücrelerinden meydana gelir. Septum transversum perikard boşluğu ve yolk sapı arasındadır (17).

Hepatik divertikülüm pars cystica ve pars hepatica olmak üzere iki kısımda gelişim gösterir. Pars cystica'nın caudal kısmı sistik divertikülüm'ü oluşturur. Bu divertikülüm'den safra kesesi ve ductus cysticus gelişim gösterir. Pars hepatica'nın cranial kısmındaki hücrelerden epiteliyal karaciğer kordonlarının vitellin ve umbilikal venlere karışmasıyla hepatositler oluşmaya başlar. Bu hepatositlerden karaciğer parankimi meydana gelir (17, 18). Karaciğer parankiminde hepatositler dışında hematopoietik hücreler, biliyer epitel hücreleri ve Kupffer hücreleri de bulunur.

Karaciğer hücreleri septum transversum'u tamamen doldurduğunda organ karın boşluğunda caudal yönde büyümeye başlar. Bu büyümeyle eş zamanlı olarak septum transversum mezodermi membranöz hale gelir. Gelişen

membranöz yapıdan omentum minus ve ligamentum (lig.) falciforme gelişir. Karaciğer yüzündeki mezoderm küçük bir alan dışında visseral peritona dönüşür. Septum transversum'un mezenşim kısmından ise diaphragma'nın tendinöz parçası oluşur. İlerleyen gelişim süreci sonunda karaciğerin diaphragma ile yüzüye geldiği bu yüzey peritonla örtülmez ve area nuda, bare area veya çıplak saha olarak isimlendirilir (Şekil 2.1.) (19, 20-22).



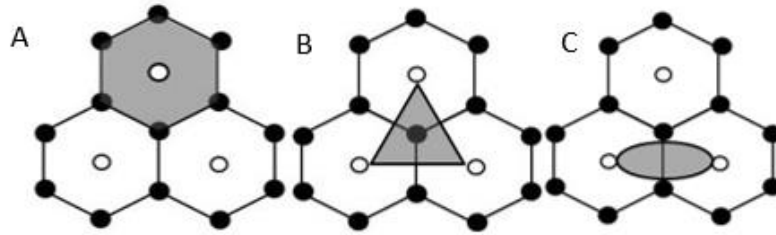
Şekil 2.1. Karaciğerin embriyolojik gelişimi; A. Kompetans B. Spesifikasyon C. Morfojenez
(* R. Gamze Taşkın Şenol tarafından Zaret'in (19) çalışmasından esinlenerek çizilmiştir).

Karaciğerin ağırlığı hematopoietik işlevinden dolayı, intrauterin hayatın ikinci ve üçüncü ayında vücut ağırlığının %10'u kadardır. Gebeliğin son iki ayında hematopoietik aktivite gittikçe azalır ve ağırlığı toplam vücut ağırlığının %5'ine kadar düşer. Karaciğer hücrelerinin safra üretimi ise 12. haftadan itibaren başlar (20-24).

2.2. Karaciğer Histolojisi

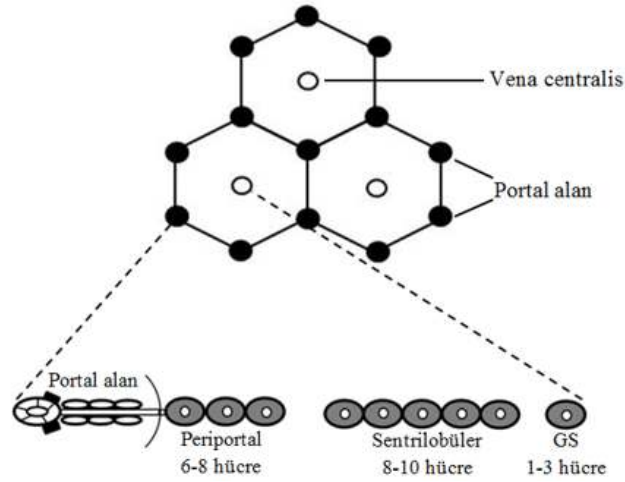
Karaciğer yaklaşık 50.000-100.000 kadar üniteden meydana gelir. Fonksiyonel olarak üç şekilde incelenir. Bu fonksiyonel yapılar; klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asinusundan meydana gelir (Şekil 2.2.).

Klasik lobül, altıgen şeklindedir ve hepatosit plak yığınlarından oluşur. Hepatositler karaciğer hücre yığınının yaklaşık %80'ini oluştururlar. Sindirim sistemi hücreleri ile kıyaslandığında hepatositlerin yaşam süreleri uzundur. Bu süre yaklaşık beş aydır ayrıca yüksek düzeyde rejenerasyon yeteneğine sahiptirler. Her lobülün merkezinde vena (v.) centralis ve etrafında sıralı şekilde dizilmiş hepatositler bulunur. Sinüzoidler v. centralis'e drene olurlar. Lobülün çevresinde arteria (a.) hepatica, v. portae, safra kanalikülleri ayrıca sinir ve lenf dokuların yerleştiği gevşek stromal bağ dokudan oluşan portal alan vardır. Arterler, venler, lenf damarları, safra kanalları ve sinir dokuları, bağ dokusu yapısında olan ve fibröz glisson kapsülüyle devam eden stroma içinde ilerler. (25, 27).



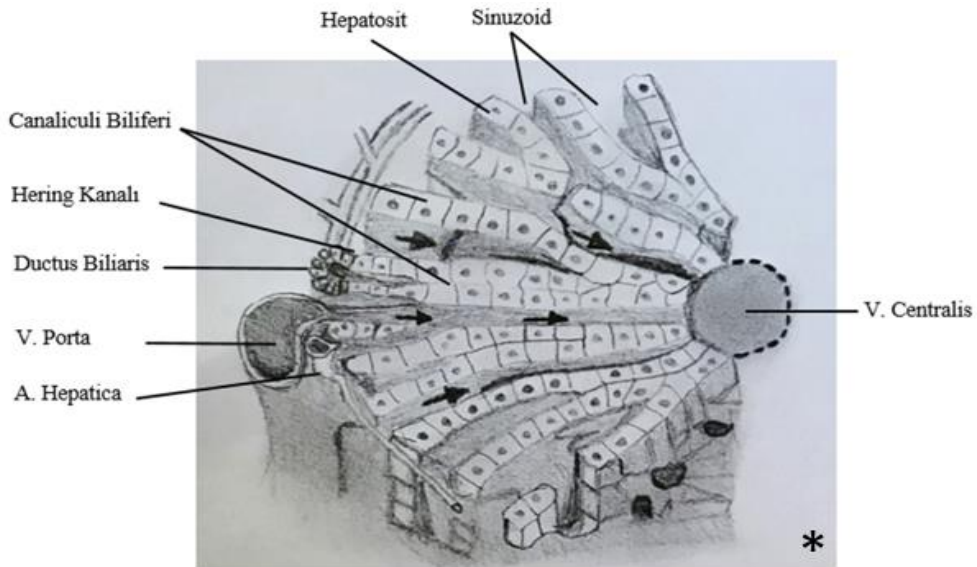
Şekil 2.2. Karaciğer lobüllerinin genel yapısı; A. Klasik lobül, B. Portal lobül C. Karaciğer asinusu (25)

Portal alan hepatositler tarafından sınırlandırılır. Portal alan ile hepatositler arasında bulunan aralığa periportal aralık veya Mall aralığı adı verilir (Şekil 2.3) (25, 26).



Şekil 2.3. Portal alan (26)

Karaciğerde lenfin kaynaklandığı alanlardan birinin periportal aralık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca komşu hepatosit yüzeylerinin karşı karşıya gelmesiyle meydana gelen küçük kanallara safra kanalikülü adı verilir. Bu kanallarda hepatositler, safrayı salgılamakla görevlidir. Bu kanallar lobülün içinde kısa Hering kanallarına dönüşürler. Bu kanallar, karaciğerin progenitör hücreleri için depolama alanı sağlamakla sorumludurlar (Şekil 2.4) (25-28).



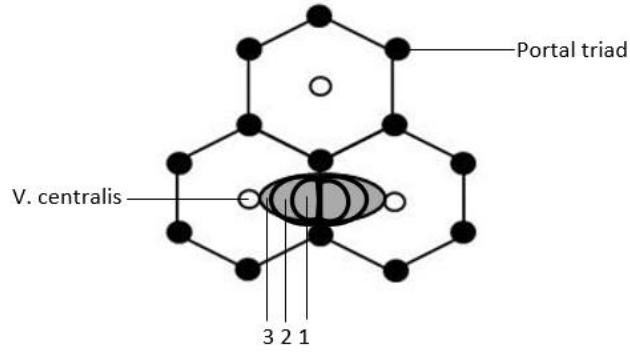
Şekil 2.4. Karaciğerin histolojik yapısı

(* R. Gamze Taşkın Şenol tarafından Fausto et al. (26) çalışmasından esinlenerek çizilmiştir).

Hepatositler arasında yerleşen vasküler kanallara sinüzoidler adı verilir. Hepatositler ile sinüzoidlerin endotel tabakası arasında disse aralığı denen yapı uzanmaktadır. Karaciğer ile kan arasındaki madde alışverişi bu aralıkta bulunan mikrovilluslar sayesinde gerçekleşir ve ayrıca karaciğer lenfi bu aralıkta oluşur. Perisinüzoidal aralık da denilen bu aralıkta yerleşmiş mezenkimal kökenli ve yağ depolayan hücrelere hepatik stellat hücreler veya ito hücreleri adı verilir ve bu hücreler yıldızsı hücrelerdir. İto hücreleri vitamin A'nın retinil esterleri halinde depolandığı temel alandır. Daha sonra karaciğerden retinaya taşınırlar. Sinüzoidlerde kan v. centralis'e doğru akmaktadır. Sinüzoidlerden kanı alan v. centralis ince duvarlıdır ve endotelyal döşemesi bağ dokusu tarafından sarılmıştır. Hepatik sinüzoidler, duvarlarında stellat sinüzoidal makrofaj veya Kupffer hücresinin damar döşemesinin normal bir parçası olmasıyla diğer sinüzoidlerden ayrılır. Hepatositlerin bazal yüzeylerinden disse aralığına düzensiz ve küçük mikrovilluslar uzanmaktadır. Bu mikrovilluslar madde alışverişi sırasında yüzey alanının altı kat artırılmasını sağlar (25, 28-32).

Karaciğer parankimi, birleşmiş hepatosit plaklarından oluşur. Bu plaklar sinüzoidal kapillerler aracılığıyla birbirinden ayrılır. Endotel tabakası hücreleri arasında bulunan Kupffer hücreleri ise aktif fagositoz yapma görevinden sorumludurlar. Monositlerden köken alan bu hücreler komşu endotel hücreleriyle bağlantı oluşturmazlar. Portal lobül, klasik lobülün portal triadının interlobüler safra kanalıdır (25, 28-33).

Karaciğer asinusu (hepatik asinus), parankimin en küçük fonksiyonel birimidir. Karaciğer asinusundaki hepatositler, üç zon halindedir. Zon 1 klasik lobüllerin periferine karşılık gelir, besin ve oksijen içeriği en zengin kanı almaktadır. Zon 3 klasik lobülün terminal hepatik veni çevreleyen merkezi kısmına karşılık gelir, besin ve oksijen içeriği zon 1'in aksine en az olan kanı almaktadır. Zon 2 ise zon 1 ve 3 arasındadır. Terminal hepatik venül yani v. centralis klasik lobüldeki yerleşiminin aksine karaciğer asinusunda köşelerde yer almaktadır (Şekil 2.5) (25, 28-34).



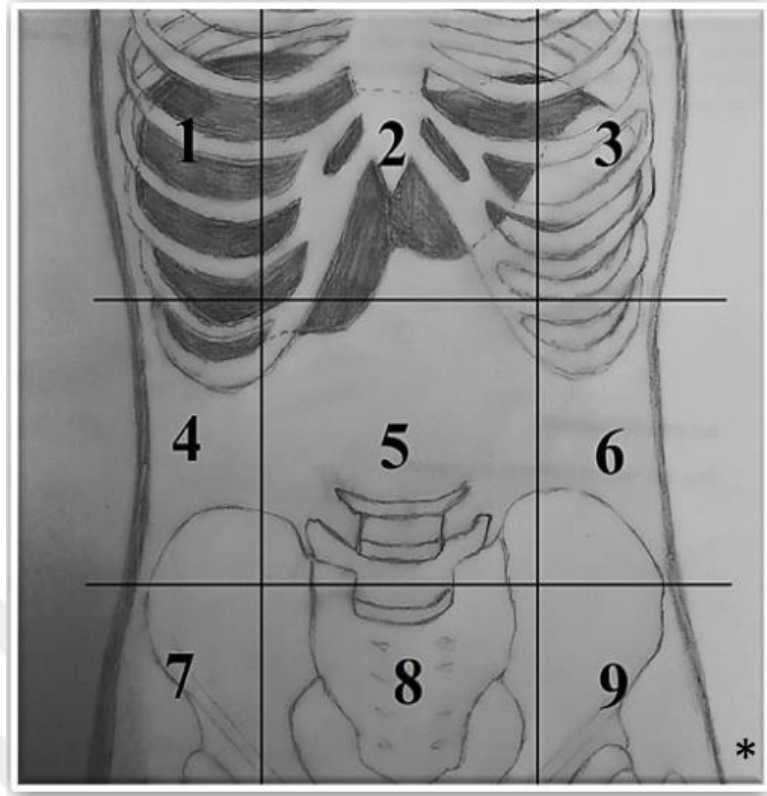
Şekil 2.5. Karaciğer asinusunde zon 1, zon 2 ve zon 3'ün yerleşimi (25)

2.3. Karaciğer Anatomisi

2.3.1. Karaciğer Topografisi

İnsan vücudunun en büyük iç organı ve salgı bezi olan karaciğer, elastik kıvamlı ve kırmızı-kahve renge sahip bir organdır. Regio hypocondriaca dextra'nın tamamını, regio epigastrica'nın büyük kısmını ve kısmen regio hypocondriaca sinistra'yı doldurur ve diaphragma'nın altında yerleşim gösterir (Şekil 2.6). Planum subcostale ile 5. costa arasında bulunan karaciğer; diaphragma aracılığıyla plevra, akciğer, perikard ve kalpten ayrılır. Karaciğerin seviyesi columna vertebralis'e göre T8-L3 arasındadır. Ligamentleri sayesinde mide, duodenum, diaphragma ve karın ön duvarına tutunmaktadır (1, 2, 35).

Karaciğerin yaklaşık ağırlığı yetişkin bir kadında 1.200-1.400 gram iken, yetişkin bir erkekte 1.400-1.600 gramdır. Canlı karaciğer içerisinde ise ortalama bir kilogram kadar kan mevcuttur. Vücudun deriden sonraki en büyük organı olan karaciğer, ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur. Vücutta dalaktan sonra kolayca yırtılabilen ikinci organdır. (1).



Şekil 2.6. Karaciğerin abdominal bölge kadrantlarındaki yerleşimi; regio hypocondriaca dextra, 2. Regio epigastrica, 3. Regio hypocondriaca sinistra, 4. Regio lumbalis (lateralis) dextra, 5. Regio umbilicalis, 6. Regio lumbalis (lateralis) sinistra, 7. Regio inguinalis (iliaca) dextra, 8. Regio hypogastrica (pubica), 9. Regio inguinalis (iliaca) sinistra (*R. Gamze Taşkın Şenol tarafından çizilmiştir).

2.3.2. Karaciğerin Yüzleri, Kenarları ve Karaciğer Yatağı

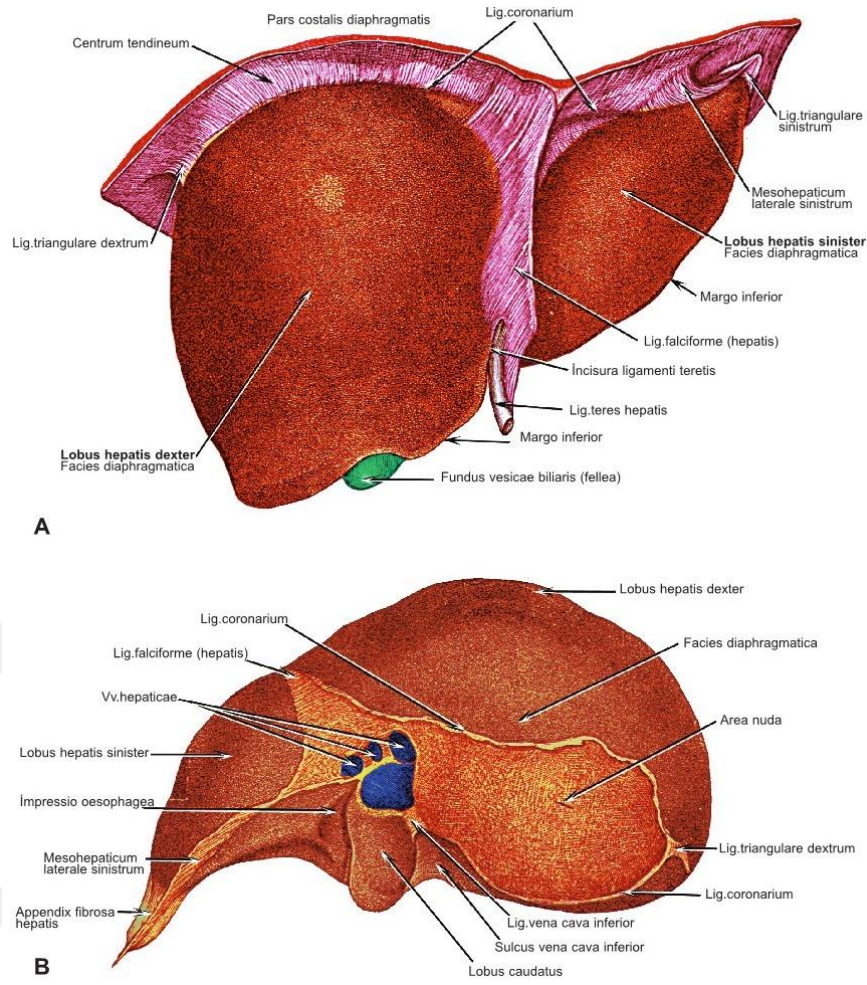
Karaciğerin ön komşulukları; diaphragma, arcus costalis sinistra ve arcus costalis dextra, akciğerin basis pulmonis'leri, processus xyphoideus ve karın ön duvarıdır. Arka komşuluklarında, oesophagus, sağ böbrek, flexura coli dextra, safra kesesi, midenin fundusu, duodenum, diaphragma ve v. cava inferior bulunur.

Karaciğer facies diaphragmatica ve facies visseralis olarak adlandırılan iki yüze, margo posterior ve margo inferior olarak adlandırılan iki kenara sahiptir (1, 2).

Düzgün yüzeyli ve kubbeyi andıran bir şekle sahip facies diaphragmatica, diaphragma'nın alt yüzüyle komşudur. Pars superior, pars anterior, pars dextra ve pars posterior olmak üzere dört bölümde incelenir (Şekil 2.7). Pars superior'un

komşulukları solda kalp ve pericardium iken sağda plevra ve basis pulmonis'tir. Büyük kısmı peritonla örtülü olmasına rağmen arka yüzü peritonla örtülü değildir. Pars anterior, konveks ve düzdür. Solda 7. ve 8. costa arasında yerleşim gösterirken, sağda 6. ve 10. costa ve cartilago costalis'ler arasında yerleşir. Lig. falciforme hepatis tutunma yeri hariç tamamen peritonla örtülüdür. Processus (proc.) xiphoideus'un altındaki kısım karın ön duvarı ile komşuluk yapar. Pars dextra, 6. ve 11. costa arasında görülmektedir. Peritoneum ile örtülüdür. Ayrıca karaciğer biyopsilerinin bu bölgeden yapılması açısından klinik öneme sahiptir. Pars posterior, lig. coronarium hepatis ile sınırlandırılmış, diaphragma ile yapışık olan ve area nuda olarak adlandırılan peritonsuz bölgedir. Sulcus v. cavae olarak adlandırılan v. cava inferior'un bulunduğu oluk pars posterior'un sağ tarafında yerleşim gösterir. Bu oluğun üst tarafında v. hepatica'ların açıldığı delikler, solunda ise fissura ligamenti venosi bulunur. Embriyonel dönemde ductus venosus aktifken daha sonra işlevini yitirir ve bu ductus kapanır. Ductus'un kapanmasıyla lig. venosum oluşur. Fissura ligament venosi, lig. venosum'un yerleşim gösterdiği bir yarıktır (1-3, 36).

Diaphragma ile facies diaphragmatica arasında büyük bir boşluk yer almaktadır. Bu boşluğa recessus subphrenicus adı verilir. Recessus subphrenicus, lig. falciforme hepatis aracılığıyla iki boşluğa ayrılır (37). Sağda önde karaciğer, arkada böbrek ve glandula (gl.) suprarenalis'in üzerinden yukarıya doğru yönelen bölümüne recessus hepatorenalis (büyük periton çıkmazı/hepatorenal poş/Morrison poşu) adı verilmektedir. Recessus hepatorenalis'in yer çekiminden etkilenmesi ile bursa omentalis'ten akan sıvı bu bölgeye dolmaktadır. Periton boşluğundaki tüm recessuslar potansiyel boşluklardır (1-4).



Şekil 2.7. Karaciğer facies diaphragmatica; A. Facies diaphragmatica pars anterior B. Facies diaphragmatica pars superior (1)

Facies visceralis, karaciğerin aşağı, arkaya ve sola bakan konkav yüzüdür. Bu yüzün ortasında kabaca H harfine benzeyen fissur ve çukurlar yerleşim gösterir. Bu alanın ortasında porta hepatis denilen yapı bulunur. Bu yapı ortalama beş santimetre (cm) uzunluğunda ve yaklaşık 1,5-2 cm genişliğindedir. Porta hepatis'i oluşturan yapılardan a. hepatica propria, v. portae hepatis ve plexus hepaticus (sempatik ve parasempatik sinir lifleri içeren sinir ağı) karaciğere bu bölgeden giriş yapar. Safra kanalları ile lenf damarları ise aynı bölgeden çıkarlar. Lenfatikleri nodi lymphatici coeliaci'ye ulaşır. Porta hepatis'i yapan yapıların sağ tarafında kalan bölgede ductus hepaticus communis'i oluşturan ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister bulunur. Ductus hepaticus communis'in sol tarafında kalan bölgede ise a. hepatica propria yerleşim gösterir. Bu arter

ilerleyerek lobus hepaticus dexter ve lobus hepaticus sinister'e gidecek şekilde dallanma gösterir. Ayrıca v. portae, ductus hepaticus'un arkasındadır (38, 39).

Facies visceralis'te bulunan H harfinin ince fissur şeklindeki sol kolunu fissura sagittalis sinistra oluşturur. Fissura sagittalis sinistra'yı önde fissura lig. teretis, arkada fissura lig. venosi meydana getirir. Fissura lig. teretis alanında lig. teres hepatis, fissura lig. venosi alanında lig. venosum yerleşim gösterir.

Sulcus sagittalis dextra ise H harfinin sağ kolunu oluşturan yapıdır. Sulcus sagittalis dextra'nın önde bulunan parçasını fossa vesica biliaris (fellea) meydana getirirken, arkada bulunan parçasını sulcus venae cavae yapar. Ayrıca sulcus sagittalis dextra'nın ön parçası sağda, musculus (m.) rectus abdominis'in lateral kenarının arcus costalis'i kestiği bölgedir. Bu bölgede incisura vesicalis adı verilen bir çentik bulunur. Bu çentikte fundus vesica biliaris, karaciğerin alt kenarını bir cm kadar aşar (1-3, 40).

Facies visceralis'in peritonsuz alanları; porta hepatis, fissura ligamenti teretis, sulcus v. cavae, fossa vesica biliaris ve fissura ligamenti venosi'dir. Bu alanlar hariç, tamamen peritonla sarılıdır. Facies visceralis'in alt yüzünde lig. venosum ve porta hepatis'ten başlayan iki katlı bir periton yaprağı vardır. Bu yaprak bulbus duodeni ile beraber curvatura gastrica minor'a kadar uzanarak omentum minus denilen yapıyı meydana getirir. Midenin curvatura minor'una giden lig. hepatogastricum ile duodenum'un bulbus'una giden lig. hepatoduodenale'yi oluşturur. Ligamentum hepatogastricum'un sol bölgesinde bulunan kalın parça portio tensa olarak isimlendirilirken, sağ bölgesinde bulunan gevşek parçaya portio flaccida denir. Omentum minus'un yaprakları, porta hepatis'e gelen oluşumları ve karaciğerin alt yüzünü sarar, lig. hepatoduodenale ise porta hepatis'ten pars superior duodeni'ye doğru seyreder (1-4, 40).

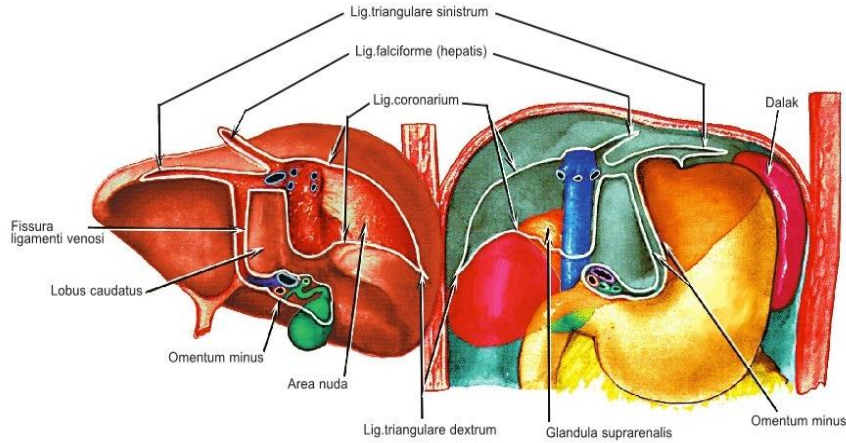
Karaciğer lobları porta hepatis'in etrafındaki yerleşimlerine göre isimlendirilir. Sulcus sagittalis dextra'nın sağında yerleşim gösteren karaciğer lobuna, lobus hepatis dexter denir. Lobus hepatis dexter, karaciğerin en kalın ve en geniş olan bölümüdür. Karaciğerin toplam ağırlığının yaklaşık altıda beşini oluşturur. Facies diaphragmatica sınırını lig. falciforme hepatis yaparken, facies visceralis'te fissura sagittalis sinistra yapar (1, 2, 36).

Fissura sagittalis sinistra'nın solunda yerleşim gösteren lobu, lobus hepatis sinister olarak isimlendirilir. Karaciğerin toplam ağırlığının altıda birini oluşturur. Sol ucu bazen appendix fibrosa hepatis denen bağ doku ile sonlanır.

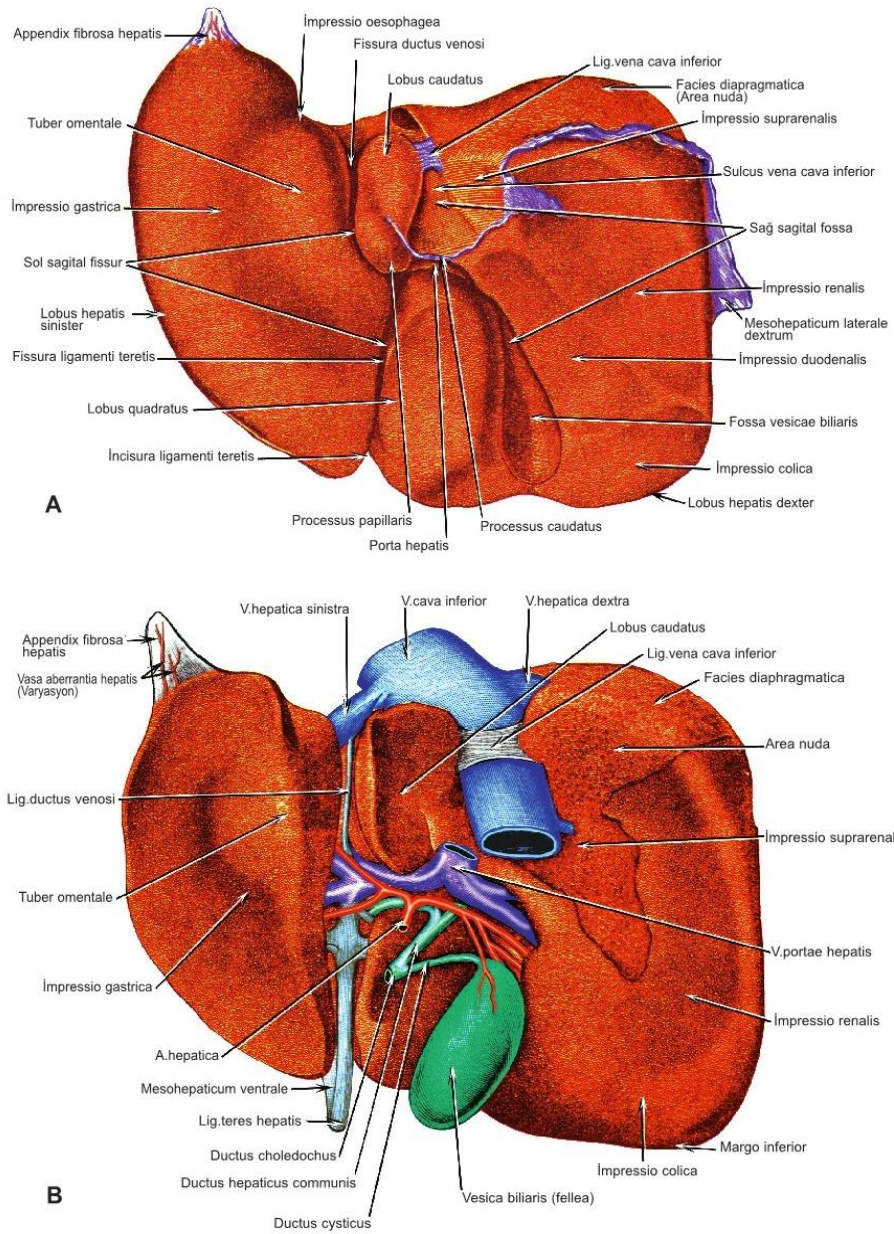
Porta hepatis'in arkasında kalan lob, lobus caudatus (Spiegel lobu), önünde kalan lob ise lobus quadratus'tur. Lobus caudatus'un sınırlarını önde porta hepatis, arkada bursa omentalis, solda fissura ligamenti venosi ve sağda sulcus v. cavae yapar. Lobus quadratus'un sınırlarını ise önde margo inferior, arkada porta hepatis, solda fissura ligamenti teretis, sağda ise fossa vesicae biliaris yapar (1-3, 40).

Lobus caudatus'un alt yüzünde iki adet çıkıntı vardır. Bunlardan solda yerleşim gösteren ve porta hepatis'e doğru seyir gösteren parçasına processus papillaris adı verilirken, sağda yerleşim gösteren ve lobus hepatis dexter'e doğru seyir gösteren parçasına processus caudatus adı verilir (36).

Facies diaphragmatica ve facies visceralis'te karaciğere komşu organlar birtakım izler bırakmışlardır. Bu izlere impressio adı verilir ve karaciğer yatağını yapan oluşumları belirlerler (Şekil 2.8, 2.9) (1, 2, 36, 40, 41).



Şekil 2.8. Karaciğer yatağını yapan oluşumların pozisyonları (1)



Şekil 2.9. Karaciğer facies visceralis; A. Impressio ve sulcus'lar B. Porta hepatis (1)

Karaciğerin, facies diaphragmatica'nın pars anterior'u ile facies visceralis'in kesişimiyle oluşan keskin kenarına margo inferior, facies diaphragmatica'nın pars posterior'u ile facies visceralis'in kesişimi ile meydana gelen küt kenarına ise margo posterior denir (1-4, 40).

2.3.3. Karaciğerin Segmentasyonu

Karaciğer segmentasyonu a. hepatica propria, v. portae hepatis ve intrahepatik safra yollarının dağılımına göre yapılır. Karaciğerde bir lob çıkartılması yerine bir veya birkaç segmentin çıkartılması işlemi, a. hepatica propria ve v. portae hepatis'in ayrıca intrahepatik safra yollarının dağılımı dikkate alınarak yapılmalıdır. Bu işlem bazı karaciğer hastalıklarında karaciğer bütünlüğünü koruyabilmek açısından cerrahi anlamda büyük önem taşır.

Karaciğerin segmental yapısı iki temel bölümde incelenir. Bunlar pars hepatis dextra ve pars hepatis sinistra'dır. Bu bölgelerin segmental yapısı aşağıda detaylı şekilde açıklanmıştır (Şekil 10) (2, 35, 42, 43).

Pars hepatis dextra

Divisio lateralis dextra;

Segmentum anterius laterale dextrum; segmentum VI,

Segmentum posterius laterale dextrum; Segmentum VII

Divisio medialis dextra;

Segmentum anterius mediale dextrum; segmentum V,

Segmentum posterius mediale dextrum; segmentum VIII,

Pars hepatis sinistra

Divisio lateralis sinistra;

Segmentum posterius laterale sinistrum; segmentum II,

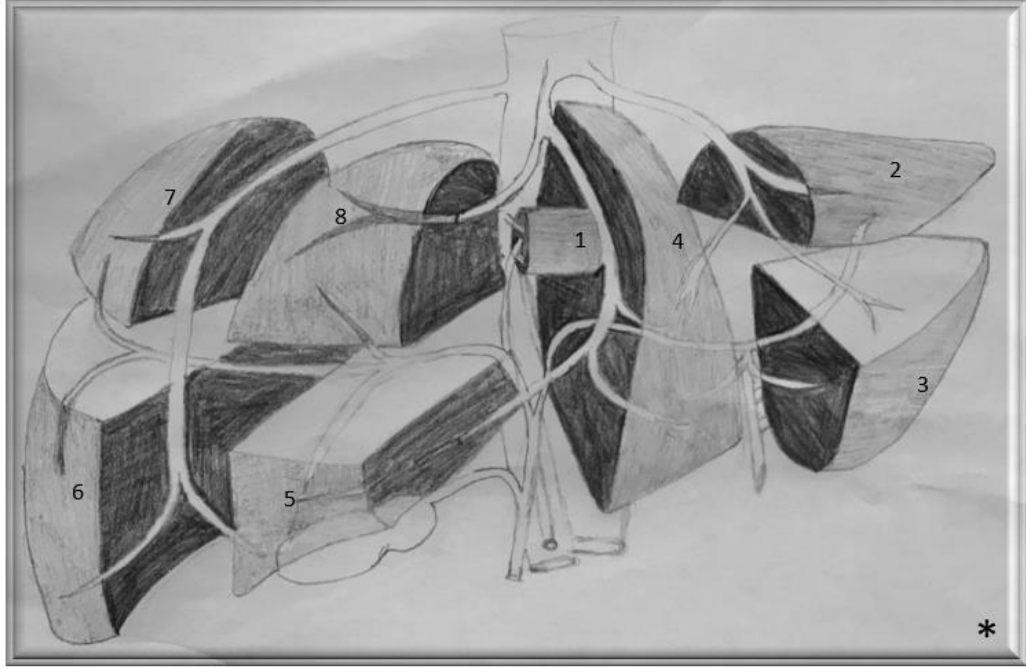
Segmentum anterius laterale sinistrum; segmentum III,

Divisio medialis sinistra;

Segmentum mediale sinistrum; segmentum IV,

Pars posterior hepatis: lobus caudatus,

Segmentum posterius; lobus caudatus; segmentum I.



Şekil 2.10. Karaciğerin fonksiyonel segmentasyonu (*R. Gamze Taşkın Şenol tarafından Bismuth'un (35) çalışmasından esinlenerek çizilmiştir).

2.3.4. Karaciğerin Bağları

Karaciğerin diaphragma'ya ve karın ön duvarına tutunmasını sağlayan, peritoneum'un karın boşluğunun farklı bölgelerine atlayarak oluşturduğu bazı bağlar vardır. Bunlar lig. teres hepatis, lig. falciforme hepatis, lig. triangulare dextrum, lig. triangulare sinistrum, lig. coronarium hepatis ve lig. hepatorenale'dir (1, 2).

Facies diaphragmatica'yı örten peritoneum, lobus hepatis dextra ve lobus hepatis sinistra'nın tam orta hattında dikey olarak birleşir (Şekil 2.7). Bu birleşme sonucu oluşan yapıya lig. falciforme hepatis denir. Bu bağ embriyonik dönemde karın ön duvarı ile mesenterium ventrale'nin karaciğer taslağı arasında kalan parçaya uyar. Bu iki parça lig. falciforme hepatis'i oluşturduktan sonra, yukarı ve arkaya doğru ilerler ve daha sonra tekrar birbirinden ayrılır. Ayrıldıktan sonra lamina superior ve lamina inferior olmak üzere iki yapraktan oluşan lig. coronarium hepatis denen bağ oluşturur. Bu bağ karaciğeri diaphragma'ya bağlar, arka yaprağı ise sağ böbrek ve böbrek üstü bezlerinin ön yüzüne uzanarak lig. hepatorenale'yi meydana getirir.

Ön ve arka yapraklarının area nuda'nın sağ tarafında birleşmesiyle lig. triangulare dextrum, sol tarafında birleşmesiyle ise lig. triangulare sinistrum meydana gelir. Ligamentum triangulare sinistrum'un appendix fibrosa denen parçasının görevi, karaciğeri diaphragma'ya bağlamaktır. Ligamentum falciforme hepatis içerisinde vv. paraumbilicalis, aşağıya doğru seyir gösteren kısmında ise v. umbilicalis'ler bulunur. Bu seyir esnasında v. umbilicalis'ler oblitere olurlar, yapının oblitere olması sonucu oluşan ve lig. falciforme hepatis'in alt kenarını oluşturan bağa lig. teres hepatis denir. Bu bağın içinde embriyonel dönemde faaliyet gösteren ve ilerleyen dönemlerde tıkanan v. umbilicalis sinistra bulunur. Oksijenden zengin kan fetus karaciğerine v. umbilicalis aracılığıyla iletilir. Kanın büyük kısmı ductus venosus aracılığıyla karaciğere geldikten sonra v. cava inferior'a dökülür. Doğumda ductus venosus ve v. umbilicalis kapanarak fibröz bant halini alır. Bu fibröz bant fissura ligamenti teretis boyunca uzanarak porta hepatis'e gelir. Porta hepatis'te lig. venosum ile birleşir (1, 2, 37, 40).

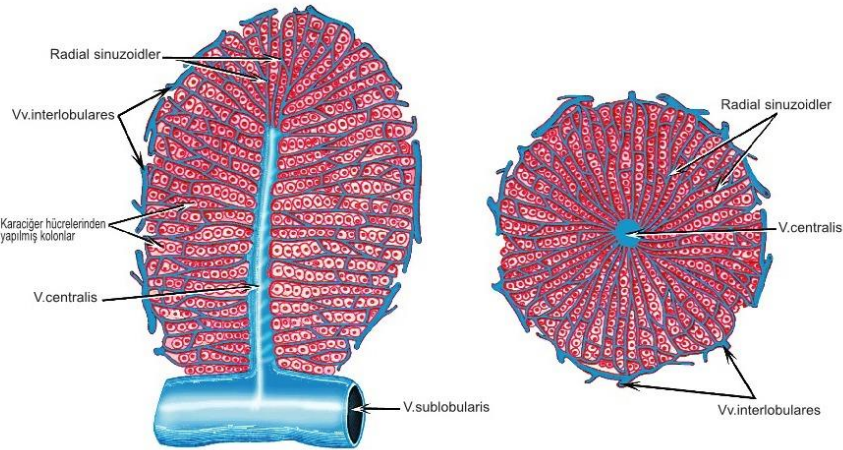
Karın boşluğunun sağ üst kadranında asılı duran karaciğerin aşağı inmesini engelleyen ve yerinde sabit kalmasını sağlayan faktörlerden en önemlisi karın boşluğunda bulunan pozitif basınçtır. Karaciğeri diaphragma'ya bağlayan tüm ligamentler (lig. falciforme hepatis hariç) karaciğerin yerinde kalmasını sağlarlar. Fakat lig. falciforme hepatis karaciğerin yanlara olan hareketinin kısıtlanmasından sorumludur. Area nuda, karaciğere komşu organlar ve kasların tonusu da karaciğerin yerinde durmasında önemli etkenlerdendir. Karaciğerin yukarıdan tutunmasını sağlayan yapı ise v. cava inferior'dur. Omentum minus ise karaciğerin komşu yapılara bağlanmasını sağlar (1-3, 37, 40, 44).

2.3.5. Karaciğerin Damarları, Safra Kanalları ve Sinirleri

Karaciğer dıştan içe doğru üç tabakadan oluşur. En dışta tunica serosa denilen ve peritoneum viscerale ile örtülü tabaka bulunur. Orta kısımda tela serosa denilen ve en dış ile en iç katmanların birbirine bağlanmasını sağlayan gevşek bağ dokusu tabakası bulunur. En içte ise tunica fibrosa denilen fibröz bağ dokusundan meydana gelen ve Glisson kapsülü olarak da isimlendirilen tabaka

bulunur. Tunica fibrosa karaciğerin en derin noktasına girer ve karaciğere giren damar ve kanalları sararak capsula fibrosa perivascularis adını alır (1-3, 40, 45).

Karaciğer, hepatositlerin radier tarzda dizilmesiyle meydana gelen ve altı köşeli prizmaya benzeyen lobüllerden oluşmuştur. Bu lobüller ortalama 1,5-2 milimetre (mm) yüksekliğinde ve 1-1,5 mm çapındadır (Şekil 2.11). Septa interlobularia denen ince bağ dokusu ile ayrılmıştır. Lobüllerin köşeleri komşu lobüller ile genişleyerek birleşir. Bu birleşim yerlerinde oluşan yıldız şekilli alanlara ise spatia interlobularis veya Kiernan aralığı adı verilir. Karaciğer içinde Kiernan aralığında üç önemli oluşum vardır. Bu oluşumlar, v. portae, ductus biliferi ve a. hepatica propria'dır ve hep yanyana dağılırlar. Hepatositlerin meydana getirdiği hücre kordonlarına Remark kordonu denir (1-3, 40, 46-50).



Şekil 2.11. Karaciğer lobüllerinin longitudinal ve transvers kesitleri (1)

2.3.5.1. Arteriyel ve Venöz Dolaşım

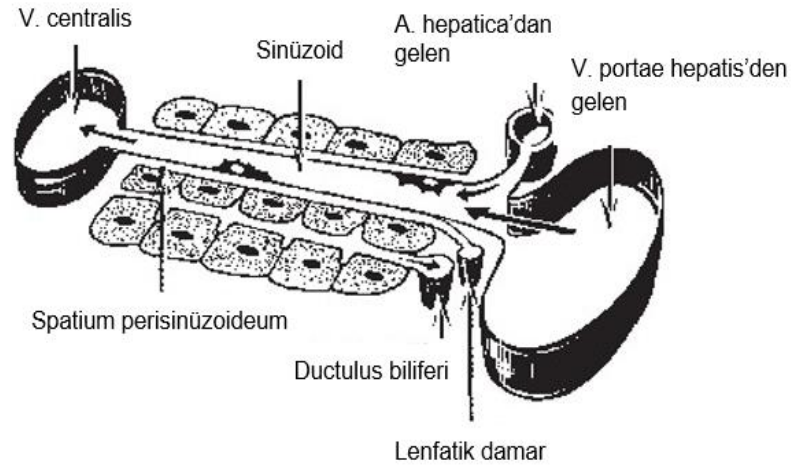
Karaciğer içindeki kan akımı periferden merkeze doğru yani santripedal'dir. Karaciğere kan zengin bir damar ağından sağlanır. Bunlar a. hepatica propria ve v. portae hepatis'tir. Karaciğere gelen tüm kanın %70'i v. portae aracılığı ile gelirken, %30'u a. hepatica propria aracılığıyla gelir. Karaciğerin beslenmesini sağlayan oksijenden zengin kanı a. hepatica propria getirirken, v. portae'nın getirdiği kanın özelliği sindirim sisteminin venöz kanını topladığı için oksijence fakir, besin maddeleri açısından zengin olmasıdır.

Ductus choledochus, a. hepatica propria ve v. portae hepatis lig. hepatoduodenale'nin yaprakları arasında portae hepatis'e gelir. Truncus coeliacus'tan çıkan a. hepatica communis aşağı doğru ilerleyerek a. gastroduodenalis, a. gastrica dextra ve a. supraduodenalis dallarını verir. Bu dallardan sonra devam ederek a. hepatica propria dalını verir. Bu dal, karaciğer içinde portae hepatis'te ramus sinister ve ramus dexter olmak üzere iki dala ayrılır. Ramus dexter ductus hepaticus'u arkadan çaprazlayarak triangulum cysticus (Calot üçgeni) içine girer. İlerledikten sonra vesica biliaris'e giden a. cystica dalı ise doğrudan r. dexter'den ayrılır. Bu dallarda a. interlobularis'e kadar ilerlerler ve gittikçe incelirler. Ramus dexter; lobus dexter'i ve lobus caudatus'un yarısını beslerken, ramus sinister; lobus sinister'i, lobus quadratus'u ve lobus caudatus'un kalan yarısını besler.

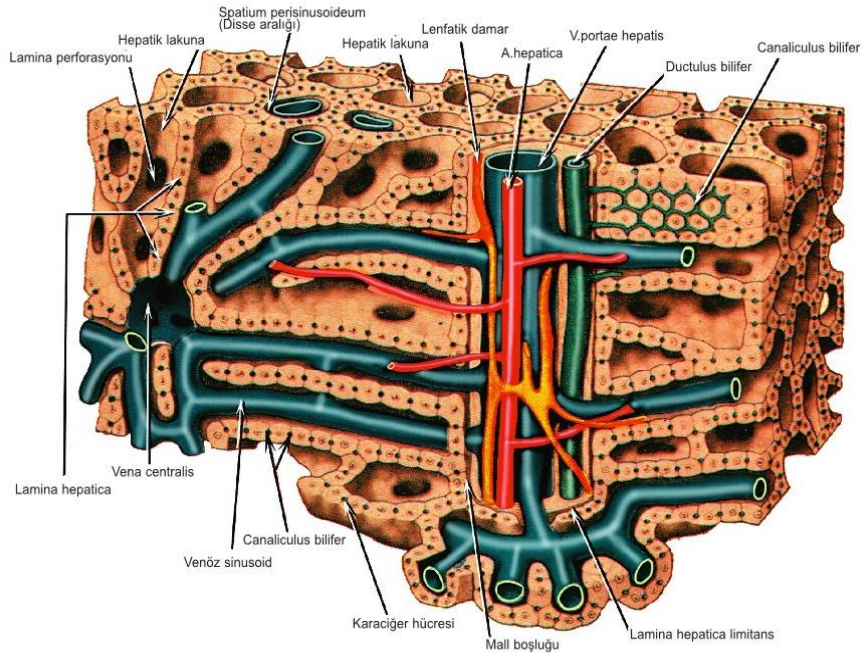
Ductus biliferi interlobuli çevresinde plexus peribiliaris'i yapan, a. interlobularis'ten çıkan dallardır. Bu arterler sinüzoidler ve portal yapılar içinde sonlanır. Periferik sinüzoidlere giden arterioller periportal arteriollerdir. Radial sinüzoidlerde ise intralobuler olarak sonlanır (1-4, 38, 39, 44).

Collum pancreatis'in arkasında, v. splenica ile v. mesenterica superior'un birleşiminden meydana gelen v. portae hepatis, lig. hepatoduodenale ile portae hepatis'e geldikten sonra spatia interlobularia'lara kadar ilerler. Daha sonra venöz sinüzoidler içerisinde dağılarak v. centralis'e dökülür ve v. centralis'ler v. sublobularis'lere dökülürler. İntrahepatik venler bu v. sublobularis'lerin birleşmesiyle meydana gelir ve v. intrahepatica'ların da birleşmesiyle v. hepatica propria'lar meydana gelir. Karaciğer venöz dolaşımının son basamağı olarak v. hepatica propria'lar v. cava inferior'a dökülür (Şekil 2.12, 2.13, 2.14) (1).

Arteriyel ve venöz dolaşım sfinkterler sayesinde düzenlenir. Sfinkterlerin görevi kan miktarını ve basıncını kontrol altında tutarak dengede kalmasını sağlamaktır. Ancak sfinkterler karaciğeri konjesyon ve nekroza eğilimli hale getirirler (1-3, 46-50).



Şekil 2.12. Karaciğer sıvılarının akış yönleri (1)



Şekil 2.13. Karaciğerin üç boyutlu portal triad elemanları (1)

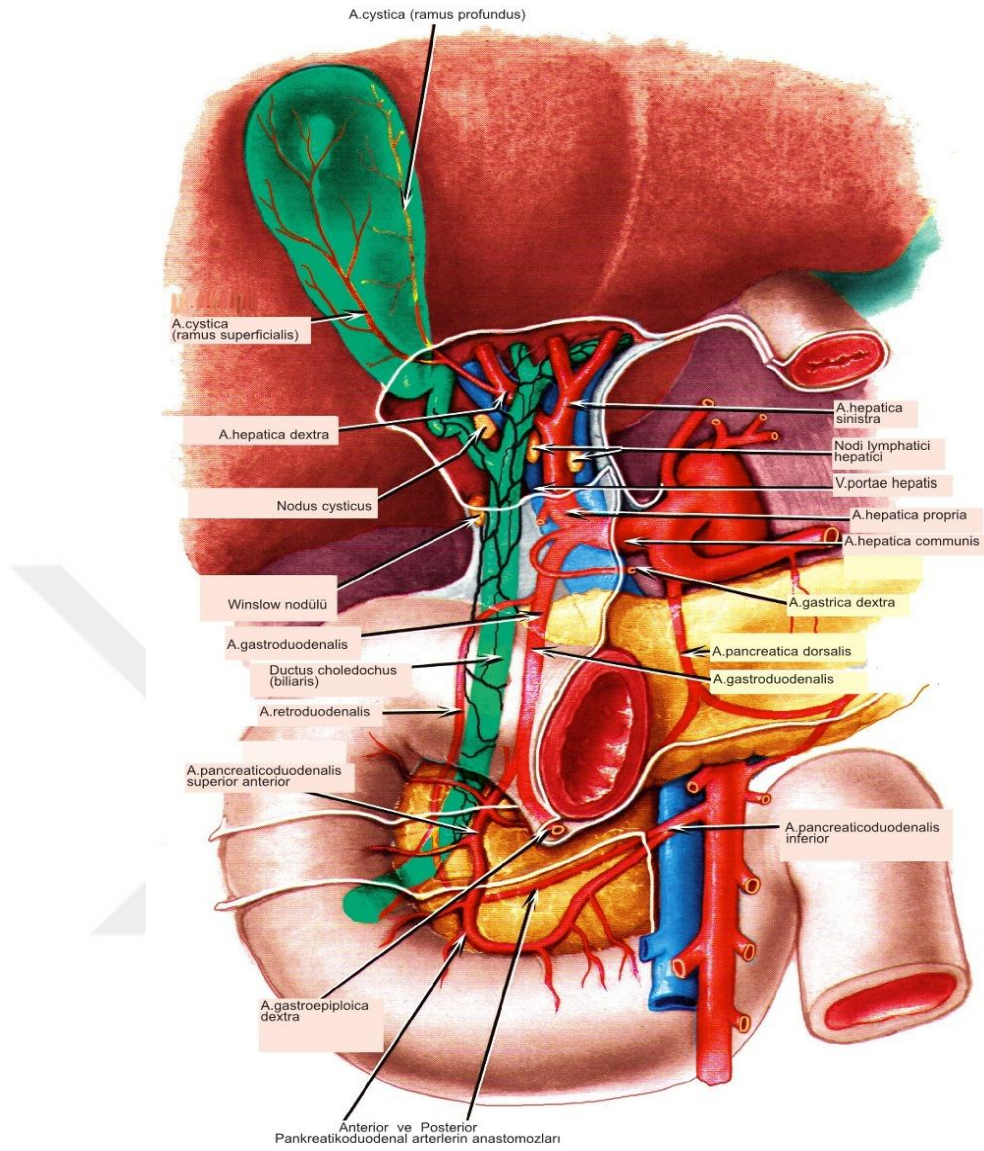
2.3.5.2. İntrahepatik Safra Yolları

İntrahepatik safra yolları karaciğer içerisinde bulunan safra yollarıdır. Karaciğer içindeki safra akımı merkezden perifer doğru yani santrifugal'dır. Appozisyon durumundaki iki komşu karaciğer hücrelerinin birbirlerine bakan yüzleri, duvarı hücre zarı olan küçük aralıkları yani canaliculi intercellulares'leri

oluştururlar. Safra, hücre kenarlarında toplanır ve daha sonra canaliculi intercellulares denilen kanalcığa dökülür. Canaliculi intercellulares'in birleşmesiyle ductuli biliferi denilen daha büyük safra kanalcıkları meydana gelir. Ductuli biliferi'nin birleşmesiyle de ductus interlobularis denen yapılar şekillenir. Bu safra kanalları birleştikçe kalınlaşır ve çapları büyür. Sonuçta büyüyen bu safra kanallarının birleşmesiyle, ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister meydana gelir (Şekil 2.9, 2.13). Ductus hepaticus dexter lobus hepatis dexter'i, ductus hepaticus sinister lobus hepatis sinister'i, lobus caudatus'u ve lobus quadratus'u drene etmektedir (1-3, 40, 51-56, 62).

2.3.5.3. Ekstrahepatik Safra Yolları

Karaciğerde ductus interlobularis'lerin birleşmeleri sonucu karaciğerin her iki lobunda kanallar meydana gelir. Bu kanallardan lobus dextra'da yer alana ductus hepaticus dextra, lobus sinistra'da yer alana ise ductus hepaticus sinistra adı verilir. Ductus hepaticus dextra ve ductus hepaticus sinistra'nın porta hepatis'te birleşmesiyle ductus hepaticus communis meydana gelir. Ductus hepaticus communis omentum minus'un iki yaprağı arasında lig. hepatoduodenale içinde aşağı ve sola doğru, a. hepatica'nın sağında ve v. portae'nin önünde ilerler ve ductus cysticus ile birleşerek ductus choledochus'u oluşturur. Ductus choledochus ise ductus pancreaticus ile birleşerek papilla duodeni major aracılığıyla duodenum'un ikinci parçasına açılır (Şekil 2.14). Nadiren bu kanallar birleşmeyip ayrı ayrı duodenum'a açılabilirler (1-3, 57-63).



Şekil 2.14. Karaciğerin ekstrahepatik safra kanalları ve damarları (1)

2.3.5.4. Sinirsel İnnervasyon

Sinirsel innervasyon parasempatik ve sempatik sinir lifleri sayesinde sağlanır. Parasempatik sinir lifleri sağ ve sol n. vagus'tan gelen liflerdir. Plexus oesophagealis'e giren n. vagus, anterior ve posterior olmak üzere iki truncus yapar. N. vagus'un plexus coeliacus'a gelen lifleri mide, karaciğer, pankreas, ince bağırsak ve flexura coli sinistra'ya kadar olan kalın bağırsak kısımlarına dağılırlar. Parasempatikler, kalın bağırsağın bundan sonraki bölümüne segmenta sacralia'dan n. erigentes'ler yoluyla giderler. Sensitif sinir lifleri sempatik sinir

lifleri ile medulla spinalis segmenta thoracica'ya (T8-T11) giderler. Karaciğerden gelen afferent liflerin bir kısmı ise sağ n. phrenicus ile taşınır (1-4).

2.3.5.5. Lenfatik Akım

Lenfatik akımın büyük kısmı nodi lymphatici hepatici'ye açılır. Efferent lenf damarları nodi lymphatici coeliaci'ye ve diaphragma aracılığıyla area nuda'dan nodi lymphatici mediastinales posteriores'e açılır. Ayrıca küçük bir kısım lenf sıvısı safra kesesi boynunda bulunan nodus cysticus'a ve bursa omentalis çevresindeki nodus foraminalis'e dökülür (1-3, 64).

2.4. Karaciğerin Klinik Anatomisi

Canlı bireyde karaciğer kırmızımtırak-kahverenginde, içi dolu yumuşak bir kitledir. Normalde costae ile koruma altına alınmış olmasına rağmen dokusundan dolayı kolayca yırtılabilir. Yırtılmalar ve yaralanmalarda (özellikle künt travmalara bağlı), zengin damar sisteminin sonucu olarak aşırı kanama görülür. Ayrıca üst kadranda ağrısı olur. Karaciğerin dokusundan dolayı sıkı dikiş atılması mümkün değildir.

Klinik tanı amaçlı biyopsi gerektiren durumlarda karaciğerin vücut duvarına projeksiyonu önemlidir. Bu projeksiyon bireyden bireye değişiklikler gösterebilir. Lobus hepatis dexter'in üst sınırı, yaklaşık olarak 4. interkostal aralığa kadar yükselir. Bu nokta sağ linea medioclavicularis üzerinde ve sağ papilla mammaria'dan ortalama bir cm kadar aşağıdadır. Lobus hepatis sinister'in en yüksek noktası 5. interkostal aralığa kadar uzanır. Burada karaciğerin sol ucu diaphragma aracılığıyla kapatılmıştır. Ayrıca costae lobus hepatis dexter'in büyük kısmını kaplarlar. Ön yüzün küçük bir parçası ise karın ön duvarı ile doğrudan temas halindedir. Ayakta durur pozisyonda karaciğer alt kenarı sağ linea axillaris media üzerinde, X. veya XI. costa'ya kadar iner. Burada plevra X. costa'nın altına, akciğer ise VIII. costa'nın altına kadar iner. Karaciğerin alt kenarı sağda arcus subcostarum'u linea medioclavicularis ile planum transpyloricum'un kesiştiği noktada çaprazlar. Epigastrium'da karaciğer alt kenarı thorax ile kapatılmıştır.

Processus xyphoideus'un tabanından orta hatta üç parmak aşağı iner. Lobus hepatis sinister alt kenarı VII. ve VIII. cartilago costalis'in birleştiği noktada arcus subcostarum'u çaprazlar ve tekrar costae altına girer. Arkada karaciğerin alt kenarı T11'in corpus'unun ortasına düşer. Horizontal (sırtüstü yatar) pozisyonda karaciğerin projeksiyonu biraz yukarıya kayar. Gerek karaciğerin gerekse karın içi ve thorax içi oluşumların hastalıklarında karaciğerin normal pozisyonu değişir. Solunum sırasında ön kenarda üç cm kadar bir yükselme ve inme görülür. Biyopsi işlemi, sağ linea axillaris media üzerinde 7. ve 8. veya 9. interkostal aralıktan yapılmalıdır. Girişim sırasında hasta tam ekspirasyon konumunda olmalıdır. Hasta tam ekspirasyon konumunda iken recessus costodiaphragmaticus'u küçülür ve bu sayede biyopsi iğnesinin plevra boşluğuna girme ihtimali azaltılmış olur (1, 2, 52).

Karaciğerin normal sınırlarının dışına çıkmasına, büyümesine hepatomegali adı verilir. Hepatomegali'nin en fazla görüldüğü durumların başında hepatit, kalp yetmezliği, obezite, lösemi-lenfoma ve genetik hastalıklar gelir. Hepatomegali'ye çeşitli virüsler, bakteriler, parazitler sebep olmakla birlikte konjestif kalp yetmezliği, hepatik ven trombozu, genetik hastalıklar, metabolik bozukluklar, bazı ilaçlar ve toksinler, otoimmün hastalıklar, lipid depo hastalıkları da sebep olabilir. Ayrıca karaciğer yağlanması, karaciğer tümörleri, karaciğer kistleri en sık görülen nedenler arasındadır.

Peritoneum'un enflamasyonu olarak bilinen peritonit, cavitas peritonealis'in farklı kısımlarında görülebilir. Peritonit'in sıklıkla görüldüğü bölgelerin başında karaciğerin facies diaphragmatica'sı ile diaphragma arasındaki recessus subdiaphragmaticus gelmektedir. Bu bölgede oluşan peritonit olayına subdiaphragmatic apse adı verilir. Duodenal ve safra kesesi ülserleri ile appendix perforasyonu sebebiyle bu apseler sağ tarafta daha sık görülür. Recessus hepatorenalis yoluyla sola geçebilirler.

Karaciğer sirozu, karaciğerin damarlarına ve kanallarına baskı yaparak dolaşım bozukluğuna sebep olan ve bunun sonucunda karaciğer hücrelerinin tahrip olmasıyla karakterize, ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık ilerledikçe karaciğer büyür, sertleşir, rengi kırmızımsı-turuncu hal alır. Ayrıca yüzeyi nodüler bir görünüm kazanır. Karaciğer sirozu sonucu genellikle portal hipertansiyon görülür.

Portal sistemin içinde kapakçık yoktur. Bu nedenle basıncın yükseldiği durumlarda kan portal sistemik anastomozları genişletir ve v. cava sistemine akar (1, 2, 52, 66-70).

2.5. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer vasküler, metabolik, sekretuar ve ekstreteruar özellikte birçok fonksiyona sahiptir (71). Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasını düzenlemede temel görevi kan glikoz seviyesini sabit tutmaktır. Bunun için tokluk durumunda iken karaciğer ve kaslar glukozu glikojen halinde depo ederler. Enerji gereksinimi oluşan durumlarda ise depo edilen glikojeni kullanırlar (72-74). Karaciğer, seruloplazmin, transferrin, albümin, haptogloblin gibi taşıma-bağlanma proteinlerinin sentez metabolizmasında da görevlidir. Ayrıca alfa 1-antitripsin ve antitrombin III gibi proteaz inhibitörleri ile fibrinojen ve protrombin gibi hemostaz proteinlerini de sentezler.

Karaciğerin aminoasit metabolizmasındaki temel görevi, aminoasitlerin tepkimeleri ile oluşan amonyağın üreye dönüşümünü sağlamaktır. Bu sayede kandaki hidrojen seviyesini sabit tutar (72).

Karaciğer, kolesterolün sentezlendiği ve depolandığı yerdir. Yoğunluk farkına göre birbirinden ayrılan lipoproteinlerin (şilomikronlar, yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein, ara yoğunluklu lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein) yapımından sorumludur.

Biyoaktif maddelerin ve toksik maddelerin dönüşümü karaciğerde gerçekleştirilir. Karaciğer, transferaz ve oksiredüktaz enzimleri sayesinde bu maddelerin polarizasyonunu artırır ve böylece idrar ve safra ile atılımı sağlanır (72, 75).

Karaciğerde bazı vitaminler (A, D, E, K ve B₁₂) ve beta-karotenden sentezlenen retinolün esterleşmiş hali depo edilir. Ayrıca hemoglobindeki hem molekülü dışında kalan demirin büyük bölümü karaciğerde ferritin olarak depolanır (75).

Karaciğer filtre görevi de yapmaktadır. Bakterileri ve diğer artıkları fagositoz sayesinde kandan temizler. Bu filtreleme işlevi Kupffer hücreleri sayesinde gerçekleşir (75, 76).

Hematolojik fonksiyonlar açısından ise kan pıhtılaşmasını sağlayan proteinlerin büyük kısmı karaciğerden sentezlenir.

Hepatositler tarafından kolesterolden sentezlenen safra, safra kesesinde toplanır. Günde 250-1.100 ml safra salgılanır. Safra sayesinde kolesterol vücuttan uzaklaştırılır. Safranın büyük bir bölümü ileum'un distal'inden geri emilir (75).

2.6. Kanser Epidemiyolojisi

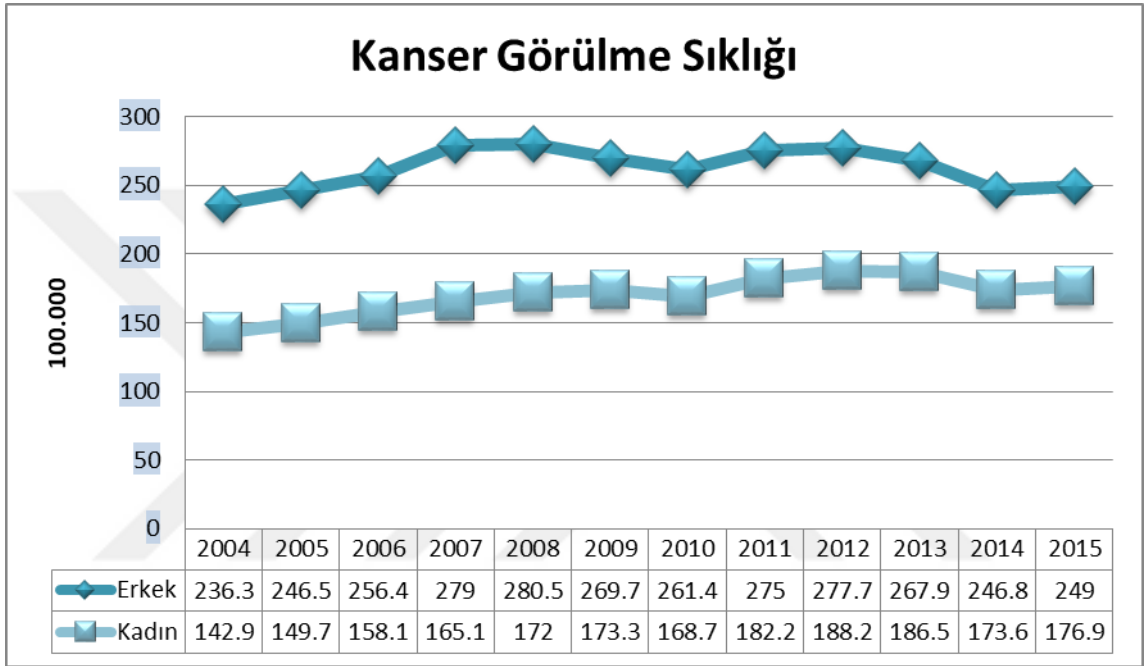
Kanser, geçmişten günümüze kadar hayvanlarda ve insanlarda sık görülen hastalıklardan biri olmuştur. Kanser hakkında elde edilen ilk yazılı kayıta meme tümörü olan sekiz hasta tanımlanmakta ve tedavisinin olmadığı belirtilmektedir. Bu kayıt, milattan önce (M.Ö.) 3.000 yılında hiyelogrif sistemi ile yazılan Edwin Smith papirüsüdür (77).

Kanser kelimesi ilk kez M.Ö. 460-370 yıllarında yaşayan Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Hipokrat kansere "karkinos" ya da "karkinoma" adını vermiştir. Daha sonra Roma'lı bilgin ve tıp doktoru olan Aulus Cornelius Celsus tarafından kullanılmıştır. Antik Roma'nın en önemli hekimlerinden biri olan Claude Galen'e göre kanser, şişkinlik olarak bilinen "oncos" terimine karşılık gelir. Onkoloji terimi ise tüm kanser türlerini içine alır. Bu sebeple "onkolojik hastalıklar" terimi daha kapsamlı ve uygun olmaktadır. (78-80).

Kanser, hücrelerin kontrolsüzce bölünerek çoğalmasıdır. Bazı durumlarda tek bir bölgeyi etkilerken, bazı durumlarda kendi hücrelerinden uzak doku veya organları da etkileyebilir. Kanser tedavisi açısından birtakım standartlar belirlenmiştir fakat buna rağmen kanser türlerine, yerleştikleri doku ve organa özel yaklaşımlar ve farklı tedaviler uygulanmaktadır. (78-80).

Kanser epidemiyolojisi, kanserlerin ortaya çıkış nedenlerini bulmaya çalışan, olguların toplumdaki sıklığını inceleyen bir araştırma alanıdır. Kanserin epidemiyolojik özellikleri cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum, coğrafi dağılım ve

mesleki özelliklerdir. Kanser sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte aynı ülkenin farklı bölgelerine göre de değişmektedir. Bu değişimin temel sebebinin çevresel risk faktörleri veya kalıtım olduğu düşünülmektedir. Dünyadaki tüm kanser türlerinin görülme sıklığının cinsiyete göre farklılıkları Şekil 2.15'te gösterilmiştir (81, 82).



Şekil 2.15. Kanser görülme sıklığının (Dünya standart nüfusunda her 100.000'de) cinsiyete göre farklılıkları (81)

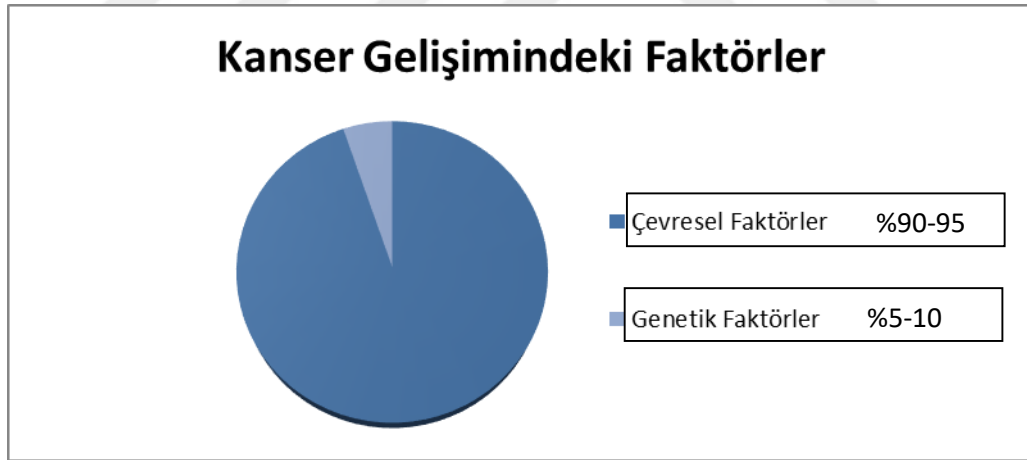
Kanser türlerinde yaşa bağlı görülme sıklıkları değişmektedir. Genel olarak kanser riski yaşla birlikte artmaktadır (81, 82).

Sosyoekonomik durumu düşük bireylerde kanser oluşumuna sebep olan faktörler daha fazla görülmektedir. Ayrıca sağlık hizmetlerine daha az ulaşan grup olmaları nedeniyle tedavi sürecinde başarısız sonuçlar elde edildiği öne sürülmektedir (81, 82).

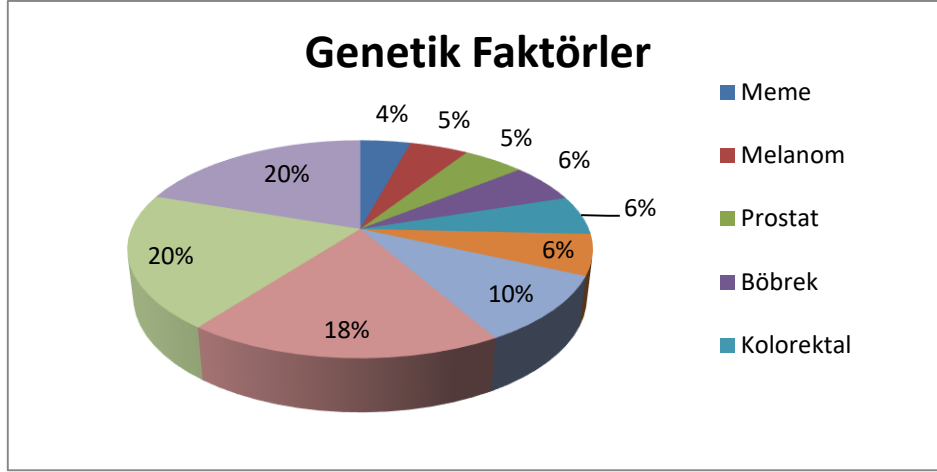
Kansere sebep olan mesleki riskler ilk olarak baca temizleyiciliği yapan grupta tespit edilmiştir. Kanser epidemiyolojisinin başlangıcı sayılabilecek bu durumu 1775'te Londra'da Dr. Percival Pott baca temizleyiciliği ile scrotum kanserleri arasındaki ilişkiye dikkat çekerek ortaya atmıştır (83).

Benzen olarak adlandırılan ve yapıştırıcılarda bulunan kimyasal maddenin lösemiye, aşırı güneşte kalma (ultraviyole radyasyonu) ve açık havada çalışanlarda cilt kanseri, genellikle sağlık çalışanlarında hepatit B ve C ile karaciğer kanseri, endüstriyel sanayi alanında çalışanlarda ise asbest mezotelyoma ve akciğer kanseri görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi amaçlı farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar immünoterapi, kemoterapi, cerrahi müdahale, radyoterapi, hormon ve gen terapisi gibi çeşitli tedavi şekilleridir. İnsan vücudunu etkilediği bilinen 100'den fazla kanser türü bulunmaktadır (78-80).

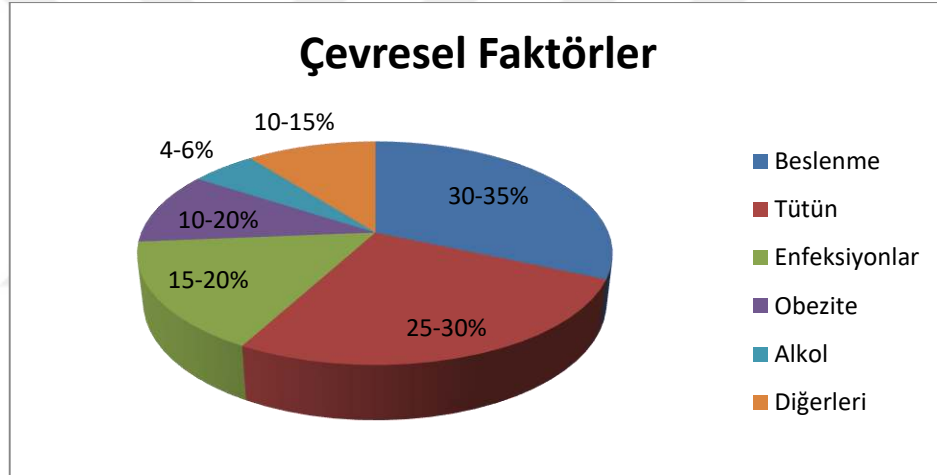
Küresel olarak, altı ölümden yaklaşık bir tanesi kanserden kaynaklanmaktadır. Kanser ölümlerinin yaklaşık %70'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülür. Kanser oluşumunu etkileyen faktörlerden %90-95'i çevresel faktörlerden ve %5-10'u ise genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır (Şekil 2.16). Genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği çeşitli kanser türleri ve bunların yüzdelik dağılımı Şekil 2.17 ve 2.18'de gösterilmiştir (84-88).



Şekil 2.16. Çevresel ve genetik faktörlerin kanser gelişimindeki rolü (87)



Şekil 2.17. Genetik faktörlerin sebep olduğu kanser türlerinin yüzdelik dağılımı (87)



Şekil 2.18. Kanser kaynaklı ölümleri etkileyen çevresel faktörlerin yüzdelik dağılımı (87)

Kanser oluşumunda en önemli faktörlerden birisi tütün kullanımı olup Dünya’da kanserden dolayı meydana gelen ölümlerin ortalama %22’sinin sebebini oluşturmaktadır. Tüm kanserlerin ise %15’inden sorumludur. Sosyoekonomik durumu düşük-orta gelirli olan ülkelerde insan papilloma virüsü (İPV) ve hepatit, kanser olgularının %25’inin sebebidir (82, 84-86, 88).

Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre kanser, küresel çapta ikinci önemli ölüm nedenidir. Dünya çapındaki her beş erkek ile her altı kadın arasından biri yaşamı süresince kanserle mücadele etmektedir ve bu hastalıkla savaşan her sekiz erkek ile her 11 kadın arasından biri hayatını kaybetmiştir. Türkiye’de ise

2014 yılında 73.997.000 kişi üzerinde yapılan kanser mortalitesi araştırmasına göre 58.400 erkeğin ve 32.500 kadının kanser kaynaklı hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Dünya çapında yapılan incelemede karaciğer kanseri insidansı 2018 yılı verilerine göre %8,2 olarak belirtilmiştir (Çizelge 2.1) (82, 84-86, 88).

Çizelge 2.1. Dünya çapında en çok görülen ilk 5 kanser türü, 2018

Kanser Türleri	Sayı	%
Akciğer	1.8 milyon	18,4
Kolon	881 bin	9,2
Mide	783 bin	8,2
Karaciğer	782 bin	8,2
Meme	627 bin	6,6

Dünya çapında Globocan 2012 yılı verilerine göre ve Türkiye çapında kanser daire başkanlığı 2015 yılı verilerine göre en sık görülen kanserlerin cinsiyete göre dağılımları Çizelge 2.2 ve 2.3'te gösterilmiştir (82, 88, 89).

Çizelge 2.2. Kanser türlerinin erkeklerde dağılımı

Erkek	Dünya	Türkiye
1	Akciğer	Akciğer
2	Prostat	Prostat
3	Kolorectal	Kolorectal
4	Mide	Mesane
5	Karaciğer	Mide

Çizelge 2.3. Kanser türlerinin kadınlarda dağılımı

Kadın	Dünya	Türkiye
1	Meme	Meme
2	Kolorectal	Tiroid
3	Serviks	Kolorectal
4	Akciğer	Uterus
5	Uterus	Akciğer

Dünya çapında Globocan 2012 yılı verilerine göre ve Türkiye çapında kanser daire başkanlığı 2015 yılı verilerine göre kansere bağlı ölümlerin dağılımı Çizelge 2.4 ve 2.5'te gösterilmiştir (82, 88, 89).

Çizelge 2.4. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin dağılımı

Erkek	Dünya	Türkiye
1	Akciğer	Akciğer
2	Karaciğer	Mide
3	Mide	Lenf ve kan doku
4	Kolorektal	Prostat
5	Prostat	Kolorektal

Çizelge 2.5. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin dağılımı

Kadın	Dünya	Türkiye
1	Meme	Akciğer
2	Akciğer	Meme
3	Kolorektal	Lenf ve kan Doku
4	Serviks	Mide
5	Mide	Kolorektal

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, benign ve malign tümörlerden kaynaklı ölümlerin sayısı 2017 ve 2018 yıllarında değerlendirmeye alınan tüm ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (Çizelge 2.6). Ayrıca benign ve malign tümörlerin en fazla görüldüğü yaş grubu 65-74 olarak tespit edilmiştir. İkamet edilen illere göre ölüm nedenleri incelendiğinde; 2018 yılında benign ve malign tümörlerden dolayı hayatını kaybedenlerin oranının en yüksek olduğu ilk beş il Kırklareli, İstanbul, Van, Eskişehir ve Edirne olduğu belirtilmiştir (90, 91).

Çizelge 2.6. Ölüm nedenlerinin dağılımı, 2017, 2018

	2017		2018	
	Sayı	%	Sayı	%
Dolaşım sistemi hastalıkları	167.267	39,5	161.920	38,4
Benign ve malign neoplazmlar	81.886	19,3	83.163	19,7
Solunum sistemi hastalıkları	50.224	11,8	52.568	12,5
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	20.623	4,9	20.766	4,9
Endokrin ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	20.219	4,8	20.074	4,8
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	21.533	5,1	18.462	4,4
Diğer (mental bozukluklar, parazitler ve kas-iskelet sistemi hastalıkları)	62.126	14,7	64.211	15,2
Toplam	423.878	100,0	421.164	100,0

2.7. Karaciğer ve Kanser

Vücudun hemen her yerindeki kanser hücreleri karaciğere metastaz yapabilmektedir ve bu nedenle metastaz sonucu karaciğer kanseri görülme riski oldukça fazladır (92-94).

Karaciğerde etken önemsenmeksizin öncelikle inflamasyon görülmektedir. Daha sonra nekrozis, fibrozis ve rejenerasyon gelişmektedir. Rejenerasyon

nodüllerinden ise displastik nodül ve erken mutlak hepatoma gelişmektedir. Karaciğerdeki rejenerasyon HSK gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (95).

Karaciğerde en sık görülen primer tümör tipi olan HSK'nın spesifik patognomik belirtilerinin olmaması ve karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi nedeniyle hastalar daha önceleri ilerlemiş evrelerde tanı almaktaydılar. Yüksek riskli hastaların tarama-takip programlarına alınması ile henüz semptomlar görülmeye başlanmadan karaciğer rezervi korunmuş olmaktadır. Bu sayede erken evrelerde tanı alma imkânı sağlanmakta, küratif ya da palyatif sağkalım süresi uzatılabilmektedir. Alternatif olarak, HSK'nın tedavisinde daha fazla etkinliğe sahip çeşitli ajanlar kullanılmıştır, bununla birlikte, uzun vadeli terapötik sonuçları çok zayıf kalmaktadır (95-98).

Kullanılan başlıca tedavi seçenekleri; cerrahi (rezeksiyon, transplantasyon), perkütan ablasyon yöntemleri, transarteriyel tedaviler ve medikal tedavilerdir. Hastalar en çok cerrahi tedavi yönteminden yarar görmektedir. Diğer tedavi seçeneklerinde ise karaciğer nakli veya tümörlü bölgenin tespit edilip çıkartılması yoluna gidilmektedir. Günümüzde vasküler invazyon ya da uzak metastazların eşlik etmediği erken evre küçük boyutlu tümörlerde cerrahi tedaviler (rezeksiyon ve transplantasyon) ve perkütan lokal ablasyon tedavileri küratif tedavi seçenekleridir. Ancak hastaların sadece %30 kadarı tanı anında bu tedaviler için gerekli kriterlere uymaktadır. Bu hasta gruplarının bir kısmında ise transarterial kemoembolizasyon uygulanmaktadır (93, 96, 99).

Tedaviyi kolaylaştırmayı amaçlayan kanserin evrelenmesinde genellikle tümörün özellikleri, lenf nodu ve metastazın değerlendirildiği TNM (Tümör-Nod-Metastaz) olarak adlandırılan skorlama, Barcelona Cancer of Liver Clinic System (BCLC) ve Japon skorlaması kullanılmaktadır. Bunlardan BCLC kriterleri HSK olgularındaki tümör yükü, büyüklüğü, sayısı ve hastanın durumuna göre en uygun tedavinin planlanması amacıyla evrelemek için kullanılmaktadır (95, 96, 100-102).

Bu sisteme göre HSK 5 evrede sınıflandırılır:

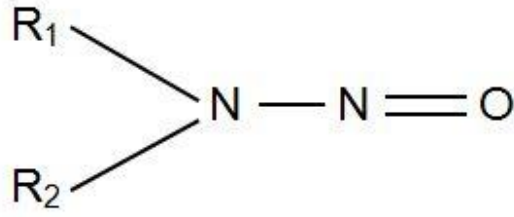
- Çok erken-Erken dönem (Evre 0-Evre A): Asemptomatik ve tümörü erken tespit edilmiş hastaları kapsayan bu evrede genellikle radikal

tedaviler (transplantasyon, cerrahi rezeksiyon ve perkütan tedavi) uygulanır. Bu evrede beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %50-75'tir.

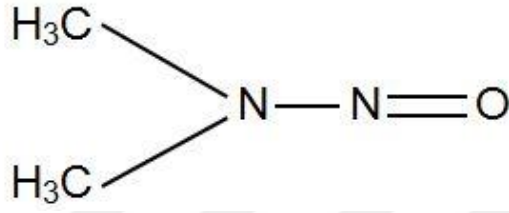
- Ara dönem (Evre B): Asemptomatik ve multifokal odağı bulunan hastaları kapsayan bu evrede genelde transarteriyel tedaviler uygulanır.
- İleri dönem (Evre C): Vasküler veya ekstrahepatik invaze tümörlü semptomatik hastaları kapsar.
- Terminal dönem (Evre D): İleri seviye kötü prognozu olan ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalara ait evre olup palyatif tedavi önerilmektedir (95, 96, 103).

2.8. Hepatokarsinojen Maddeler

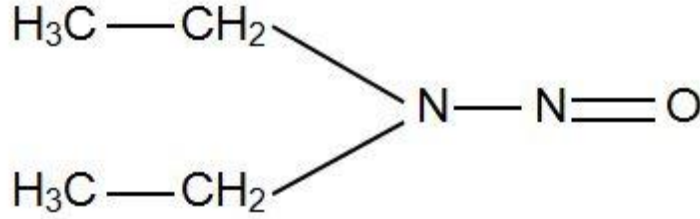
N-nitrozol bileşiklerinin kanserojen potansiyeli, ilk kez 1937'de dimetilnitrozamin'in (DMN) erkeklerde karaciğer hasarına neden olan etken maddelerden biri olabileceği ihtimali ile ortaya çıkmıştır (8, 104). N-nitrozaminlerin tüm hayvan türlerinde çeşitli tümör tiplerinin oluşmasına neden olduğu kanıtlanmıştır ve bu bileşiklerin insanlar için ciddi sağlık tehlikesi oluşturduğu düşünülmektedir (10, 104). Nitrozaminlerin kimyasal formülü Şekil 2.19, 2.20 ve 2.21'de gösterilmiştir.



Şekil 2.19. *N*-Nitrozamin yapısı



Şekil 2.20. *N*-Nitrozdimetilamin yapısı (Dimetilnitrozamin, DMN) M_r 74.08



Şekil 2.21. *N*-nitrozodietilamin yapısı (Dietilnitrozamin, DENA) M_r 102.14

2.8.1. Dietilnitrozamin (DENA)

Hepatokarsinojen bir madde olan DENA; DNA onarımı/replikasyonunda yer alan nükleer enzimlerde bozulmaya neden olduğu bilinmektedir ve karaciğerde dejeneratif, proliferatif ve neoplastik lezyonlara neden olduğu için kemirgenlerde HSK'yı indüklemek için yaygın olarak kullanılan bir kimyasaldır (9, 104). İnsan hepatokarsinogenezinin deneysel bir modeli olarak karaciğer hepatosit hücre hattında tümörögenезisini indüklemek için DENA'nin kullanılması oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Bu çalışmada hepatosellüler karsinogenez oluşturulabilmesi için nitrozaminlerin kanserojenik özelliklerinden dolayı DENA kullanılması amaçlanmıştır.

2.9. Geraniol

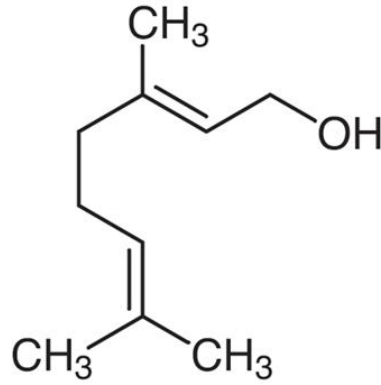
Terpenler klasik kaynaklara göre izopren, yeni kaynaklara göre izopentan moleküllerinin bir araya gelmesiyle, doğal kaynaklı bileşikler veya bunların sentetik analoglarını oluşturmaktadırlar. Monoterpenler; iki tane izopentan molekülünün bir araya gelmesiyle meydana gelen 10 karbonlu bileşiklerden oluşmaktadır. Asiklik, monosiklik ya da bisiklik yapıda olabilmektedir. Formülü $C_{10}H_{18}O$ olan bu bileşik asiklik yapıda bulunmaktadır (Şekil 2.22) (11, 105).

İzoprenik bir türev olan geraniol bileşiği sardunya ve limon gibi hoş kokulu bitkilerin uçucu yağlarında bulunmaktadır. Geraniol, suda çözünmeyen, ancak çoğu organik çözücü madde içinde çözünen soluk açık sarı berrak bir yağ olarak görülür. Gül ve palmarosa yağının ana maddesi olarak bulunurken limon, zencefil, gül, portakal vb. bitkilerin içinde aktif bir bileşen olarak bulunmaktadır (12, 105).

Geraniol'ün karakteristik gül kokusu ve gül gibi tatlı, mumsu, turunçgillere benzeyen bir tadı vardır. Bitkilerin vejetatif dokularında ve birçok çiçekten yayılan kokuların sahibi, geraniol'dür. Çoğu zaman oksidasyon ürünleri ile (geranial ve neral) birlikte bulunmaktadır (12, 105).

Kozmetik kullanımının yanında, geraniol'ün anti-inflamatuar, anti-anjiyogenez ve anti-tümör etkileri de dahil olmak üzere bazı biyoaktif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

Karaciğerde geraniol'ün anti-tümör etkileri, kültür hücreleri ve sıçanlarda gösterilmiştir. Asiklik bir monoterpenoid alkol olan geraniol'ün bu mekanizması, 3-hidroksi-3-metilglutaryl koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz aktivitesini baskılaması ve birlikte kültürlenmiş tümör hücrelerinin büyümesini durdurması sayesinde gerçekleşir (13, 105).



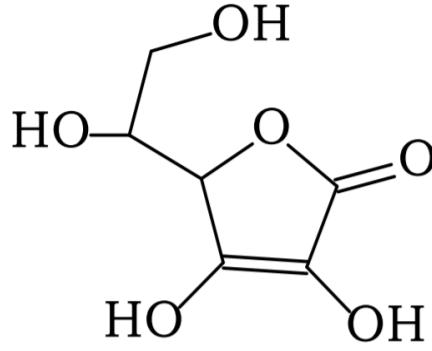
Şekil 2.22. Geraniol'ün kimyasal bileşimi (11)

2.10. Vitamin C

Vitamin C 1790 yılından beri bilinmesine karşın Charles Glen King tarafından 1933 yılında limondan izole edilmiştir. Askorbik asit olarak da bilinen vitamin C'nin kimyasal yapısı ise izole edilmesinin hemen ardından açıklanmıştır. Kristalize şekilde ve katı formda bulunan bu beyaz renkli vitamin yağda ve organik eriticilerde erimezken, suda çözünebilmektedir. Monosakkaritlere benzeyen bu madde, altı karbonlu enediol yapısındadır. Kimyasal formülü $C_6H_8O_6$ olan askorbik asit'in bağ modeli Şekil 2.23'te gösterilmiştir. Askorbik asit'in yapısı glikozun okside formu şeklinde görülmektedir. Hidrojen gücü (pH) seviyesi arttıkça bakır ve gümüş iyonları tarafından oksidatif parçalanması hızlanmaktadır. Dehidre formu indirgenmiş formundan daha dayanıklı olmaktadır (14-16, 65, 106).

Normalde, hayvanlarda ve yüksek yapılı bitkilerde askorbik asit bulunmaktadır. Bu vitamin birçok hayvan türünde D-glikoz'dan sentezlenmektedir. Askorbik asit sentezinde mikroorganizmaların varlığına gerek duyulmamıştır. Değişik türlerde ise örneğin insan, maymun, kobay, bazı kuşlar ve balıklarda vitamin C sentezi yapılmamaktadır. Çünkü bu canlılarda L-gulonolakton oksidaz enzimi genetik olarak bulunmamaktadır.

Yeşil sebzeler, meyveler, domates, patates ve turunçgiller askorbik asit kaynağı olarak çok önemli bir yere sahiptirler. Askorbik asit oksidasyona karşı duyarlı fakat pişirme ve depolama anında kayba uğramaktadır (14, 15, 65).



Şekil 2.23. Vitamin C'nin kimyasal bileşimi (65)

2.10.1. Emilimi, Metabolizması, Fonksiyonları

Askorbik asit'in ince bağırsaklardan emilimi monosakkaritler gibi olmaktadır. Hücreye girmeden önce dehidroaskorbik asit şeklindedir. Hücreye girdikten sonra askorbik asit halini almaktadır. Vitamin C'nin emilimi çoğunlukla midede gerçekleşir. Çoğu dokuda, hypophysis, suprarenal cortex, corpus luteum ve thymus gibi bezlerde plazmadaki düzeyinden 20-30 kat daha fazla bulunmaktadır. İnsanlarda ortalama olarak 100 ml kanda bir miligram (mg) askorbik asit bulunmaktadır (14, 15). P-otokollogen hidroksilaz, konnektif doku proteinlerinde bulunan peptidlerde hidroksilasyonu sağlamaktadır. Vitamin C ise bu enzimin kofaktörüdür. Ayrıca redüksiyon ve oksidasyon sırasında kuvvetli bir indirgeyici olduğu için antioksidan olarak kullanılmaktadır. Bazen demir ve bakır kofaktör olarak kullanılmaktadır (14).

Tirozin metabolizması; biyolojik sülfatlandırma, fenilpürivik asitin oksidasyonunu artırma, glukozdan glikojen yapımıyla ilgili olaylarda etkili olmaktadır. Vitamin C oksidatif DNA ve protein hasarını, düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu ve lipid peroksidasyonunu azaltmak ve demir emilimini arttırmak gibi non-enzimatik reaksiyonlarda etkili olmaktadır. Plazmada bulunan ve antioksidan olarak görev yapan askorbik asit, sıvı ortamlarda oksidazları tutarak fonksiyonunu sürdürmektedir. Yetişkin insanlarda günlük olarak 70 mg, süt emen çocuklarda ise 30 mg vitamin C'ye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu miktarlar gebelik ve laktasyonda artmaktadır (15).

2.10.2. Eksik-Fazla Alımı

Tetrahidrofolik sentezi Vitamin C'nin varlığına bağlı olduğundan, vitamin C yetersizliğinde tetrahidrofolik asit yetersizliği de görülmektedir. Yalnızca askorbik asit varlığında kapiller damarların hücre arası maddesi, interstisyel madde, dentin ve osteolit dokuları normal bir şekilde oluşabilmektedir. Bu yüzden bu vitaminin yetersizliğinde bazı bozukluklar görülmektedir (15, 16).

Vitamin C eksikliğinde görülen skorbüt hastalığı çok eski tarihlerden beri bilinmektedir. Bu hastalıkta prolinlerin hidroksilasyon eksikliği sonucu, kollajen yetersizliği oluşmaktadır. Skorbüt hastalığı belirtileri arasında eklemelerde şişme, yaraların geç kapanması, diş kaybı, anemi, diş eti kanaması görülmektedir. Ayrıca kollajen yetersizliğine bağlı bağ dokusu bozukluğu da görülmektedir.

Askorbik asit toksik değildir, oksitlenmiş şekli olan dehidroaskorbik asit toksik etki yapmaktadır. Bu toksik etki ise gastrointestinal kanalda görülen bozukluklar şeklinde ortaya çıkmaktadır (15, 16, 65).

2.10.3. Vitamin C ve Kanser

Vitamin C, dehidroaskorbik asite dönüşmekte ve glukoz transport proteini aracılığıyla hücreye girip çıkabilmektedir. Dehidroaskorbik asit kanser hücrelerine girdiğinde glutatyon sayesinde yeniden askorbik asite dönmektedir. Bu askorbik asit hücreden çıkamadan tekrar dehidroaskorbik asite dönüşmektedir ve bu esnada hidrojen peroksit açığa çıkarmaktadır. Bu sayede kanser hücrelerini tahrip etmektedir (14-16, 65, 107). Vitamin C kollajen sentezini arttırmaktadır. Kanseri hücrelerinin büyümesini bir miktar azaltmaktadır. Erken apoptoza ve nekroza yol açmaktadır. Kanseri hücreleri kollajenaz salgılamaktadırlar. Kollajenaz hücre veya dokular arasındaki kollajeni eritmektedir. Hücreleri saran bazal zar kollajenden yapılmıştır. Bazal zar parçalandığında kanseri hücreleri metastaz yapmaktadırlar. Kanseri hücrelerinin metastaz yapabilmeleri için hücreyi saran bazal zarın parçalanması gerekmektedir. Vitamin C, kollajenden oluşan bu bazal zarı koruyabilmek için, kollajen sentezini artırarak bazal zarı sağlamlaştırmakta ve mekanik olarak bütünlüğünü korumaktadır. Bunun sonucu olarak kanseri hücrelerinin çoğalması önlenmiş olmaktadır (14-16, 65, 107, 108).

2.11. Apoptozis ve Yolak Belirteçleri

Apoptoz mekanizması Kerr et al. tarafından “hücre ölümünün farklı bir morfolojisi” olarak tanımlanmıştır. Gelişmiş organizmalarda, fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli rolü olan apoptozis hasarlı veya enfekte hücrelerin kendi kendini yok etmesidir. Embriyonik dönemde doku ve organ gelişim sürecindeki denge, hücre çoğalması ve apoptozis sayesinde korunmaktadır (109-111). Bu denge karsinogenezis durumlarında bozulmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda toksik nedenli karaciğer hasarı gibi mekanizması tam açıklanamayan hastalıkların oluşumunda apoptozisin önemli bir yeri olduğu vurgulanmaktadır (112-115).

Hepatosellüler karsinogenezis oluşum sürecinde apoptozis ve proliferasyon arasındaki denge çok önemlidir. Bu sebeple HSK’da yer alan apoptozis mekanizmasının bilinmesi bu sürecin aydınlatılmasında önemli bir yere sahiptir. Tümör hücrelerinin karakteristik özelliği olan kontrolsüz hücre çoğalması, hücre döngüsünün bozulmasında ve kanserin ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Bu sebeple karsinogenezis, hücre döngüsünü kısmen de olsa düzenleyebilecek ajanlarla kontrol altına alınmalıdır (116-118). Hücreler arasındaki bu dengeyi kısmen de olsa düzenleyen yolak belirteçleri karsinogenezis sürecinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle bu çalışmada analiz edilen yolak belirteçleri ve etki mekanizmaları sırasıyla aşağıda açıklanmıştır (Çizelge 2.7) (119-121).

2.11.1. Nükleer Faktör- κ B Analizi (NF- κ B)

NF- κ B, Sen ve Baltimore tarafından farelerde B lenfositlere özgü immunoglobulin K hafif zincir geninin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır (122, 123). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise NF- κ B’nin B ve T lenfositler, keratinositler, fibroblastlar ve monositik makrofaj soyları gibi çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen önemli bir düzenleyici protein olduğu tespit edilmiştir (124-126).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ise bir dizi inflamatuvar aracın, birçoğunun NF- κ B hedefleri veya aktivatörleri olan kronik karaciğer hastalığının ilerlemesine neden olduğunu göstermektedir. İnflamatuvar yanıtın anahtar transkripsiyonel bir

düzenleyicisi olan NF- κ B, karaciğerdeki inflamatuvar sinyal yollarının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar (127-135).

Ayrıca hepatositlerin; hepatik stellat hücrelerde hayatta kalmasını, iltihaplanmasını ve aktivasyonunu etkileyen farklı hücresel bölmelerde geniş bir fonksiyona sahiptir. Karaciğerdeki en önemli rolü, fare modellerinde NF- κ B regülatörlerinin spontan karaciğer hasarı, fibröz ve HSK'ya yol açması ve böylece hastalarda kronik karaciğer hastalığının klinik olarak en önemli komplikasyonlarının modellenmesidir. Bu modellerde hepatokarsinogenezi başlatmak ve teşvik etmek için kendi başına kronik yaralanma yeterlidir. Hepatosellüler karsinogenezis modelleri, NF- κ B'nin hepatik hastalık süreçlerinin ilerlemesindeki kilit rolünü vurgulamakla kalmaz, aynı zamanda karaciğer hasarı, inflamasyon, fibröz ve HSK arasında mekanik bağlantılar olduğunu da göstermektedir (127, 136-142).

2.11.2. Apoptoz İndükleyici Faktör (AIF)

Apoptoz indükleyici faktör (AIF), flavoproteinler sınıfına ait bir proteindir. Apoptotik uyarı ile mitokondriden salınır ve nükleusa geçer, hemen ardından hücre ölümünde görev alır. Hücre ölümündeki mekanizması nükleusta kromatinin yoğunlaşmasıyla gerçekleşir (143, 144).

2.11.3. Caspase-3

Caspase'lar sistein proteazlarıdır. Aspartik asitten sonraki peptid bağı kırarlar. Hücrede inaktiftirler. Ancak proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler. Apoptoza neden olma mekanizması, 100 farklı hedef proteini kesmesiyle gerçekleşir. Caspase'lar üç tiptirler; başlatıcı, efektör ve inflamatuvar. Caspase-3 efektör caspase'lar grubuna aittir. Caspase'ların aktivasyonu aynı zamanda hücresel hasarın bir göstergesidir (145). Caspase'a bağımlı apoptoz; mitokondriyal yolağı, ölüm reseptörü yolağını ve endoplazmik retikulum (ER) yolağını içerir (146).

2.11.4. Bcl-2

Bcl-2, B-cell lymphoma gene-2 protein ailesine aittir. Bu aile, hücre ölümünün önemli bir regülatörüdür. Hem apoptotik hem de antiapoptotik üyeleri bulunmaktadır. Bcl-2 proteini antiapoptotik proteinlerdendir ve mitokondrinin dış membranı, nükleus membranı ve ER membranında lokalizedir. Bcl-2 geni ilk kez B hücreli foliküler lenfomada klonlanmış bir onkogendir. Aşırı sentezi apoptozisi engelleyerek lenfomaya neden olmaktadır (147-150). Kanseri hücrelerindeki yüksek bcl-2 seviyeleri, hücredeki doğal hücre-hücre varyasyonlarını daha da artırır ve fraksiyonel hücre öldürme olasılığını artırır. Apoptoza dışsal veya içsel yoldan aracılık eder (151-153).

2.11.5. Bax

Bax, bcl-2 associated x protein anlamında kullanılmaktadır. Proapoptotik bir proteindir. Bax'ın %43 yapısı Bcl-2 ile aynı olup bcl-2 ile homodimerler ve heterodimerler oluşturabilir. Bax predominant olduğunda apoptozis artmaktadır. Hücreye ölüm sinyali geldiği durumlarda bax sentezi artar ve bcl-2'nin etkisini nötralize ederek apoptozisi artırır. Normalde sitozolde lokalizedir; apoptozis sırasında mitokondri membranına yerleşir. İyon kanallarını açarak sitokrom-c salınımına neden olur ve apoptozisi sağlar (154-156).

2.11.6. Gadd153

Gadd153 apoptozun başlatılmasında doğrudan bir role sahiptir bu nedenle proapoptotik bir gendir (287). Sıklıkla hücre bütünlüğü tehlikeye sokan stresli veya potansiyel olarak ölümcül bir ortama maruz kalan hücrelerin erken cevabı olarak ortaya çıkar. Endoplazmik retikulumda strese veya arızaya neden olan durumlar gadd53 ekspresyonunu artırır (157). Ayrıca hücreleri peroksinitrit ve ultraviyole radyasyonu gibi DNA'ya zarar veren ajanlara maruz bırakmak gadd153 ekspresyonunu artırır (158-167).

2.11.7. 78-kDa glukoz regülasyonlu protein (GRP78)

Stresin indüklediği bir ER şaperon proteini olan glikozla düzenlenmiş GRP78, beyin, akciğer ve karaciğer gibi sağlıklı yetişkin organlarda bazal seviyelerde indüklenirken tümörlerde yüksek oranlarda eksprese edilir (168). Ayrıca tümör hücrelerindeki aşırı ekspresyonu, karaciğer kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri, meme kanseri dahil olmak üzere birçok kanserin ilerlemesi ile bağlantılıdır (169-172).

2.11.8. Siklooksijenaz-2 (COX-2)

Siklooksijenaz-2, hücre içerisinde araşidonik asitten eikosanoidlerin oluşumunda görevli bir enzimdir. Genelde düşük seviyelerde bulunurken, inflamasyon ile pek çok hücrede hızla eksprese olarak PGI₂ (prostasiklin) sentezinde görev alan ve aterosklerotik plakta da plağın inflamasyonu sırasında önemli oranda artan bir enzimdir. Daha önce yapılan çalışmalarda COX-2'nin karsinogeneze aktif bir şekilde rol oynadığı gösterilmektedir (173-176). COX-2 ekspresyonunun; anjiyogenezi ve hücre proliferasyonu arttırdığı, hücreler arası adezyonu ve apoptozisi ise azalttığı yapılan son çalışmalarda belirtilmiştir (177-180). Kupffer, stellat ve bazı hepatoma karaciğer hücreleri COX-2 eksprese etme yeteneğine sahiptir (181).

Çizelge 2.7. Yolak belirteçleri ve etki mekanizmaları

Yolak Belirteçleri	Etki Mekanizması
NF-κB	Sitoplazmada inaktif iken aktive olduğunda çekirdeğe taşınan tüm hücre tiplerinde bulunan transkripsiyon faktörü ve önemli bir düzenleyici proteindir. Stres ve kemoterapötik ajanlar tarafından aktive edilmektedir.
AIF	Mitokondriden salınan proapoptotik bir proteindir. Salınımı mitokondriyal bozukluklara sebep olmaktadır. Caspase'ları aktive etme özelliğine sahiptir. Bax proteininin etkisine yardımcı olmaktadır. Hücre ölümünde görev alır.
Caspase-3	Sitoplazmada inaktif formda bulunan bir proenzimdir. Proteinleri proteolize ederek apoptotik hücre morfolojisinin oluşmasına neden olurlar. Aktivasyonu hücrel hasarın göstergesidir.
Bcl-2	Mitokondrinin dış zarında bulunan ve mitokondri porlarının geçirgenliğini kontrol eden antiapoptotik bir proteindir. AIF salınımı sırasında ortaya çıkan mitokondriyal bozuklukları engellemektedir.
Bax	Mitokondrinin üzerinde bulunan ve etkilerini caspase'lar üzerinden gerçekleştiren proapoptotik bir proteindir. Bcl-2'nin etkisini nötralize ederek apoptozisi artırır.
Gadd153	Apoptozisin başlatılmasında etkili olan proapoptotik bir gendir. Apoptozis durumunda ekspresyonu artmaktadır.
GRP78	Endoplazmik retikulum dışında nukleus ve mitokondride de bulunmaktadır. Glukoz düzenleyici bir proteindir. Kanserin ilerlemesinde rol almaktadır. Apoptozis mekanizmasını nasıl düzenlediği tam bilinmemektedir.
COX-2	Hemostaz mekanizmasında negatif etkiye sebep olmaktadır. Karsinogeneziste önemli bir enzimdir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu Organizasyonundan (ATCC) temin edilen FL83B (ATCC® CRL-2390™) monolayer fare hepatosit hücre kültürü kullanılmış olup hayvan deneyi yapılmadığı için etik kurul onayı alınmamıştır. Temin edilen hücreler tek tabaka halinde 1 ml'de 1×10^5 canlı hücre olacak şekilde 75 cm²'lik standart hücre kültürü plaklarında yetiştirilmiştir (Şekil 3.1). Besiyeri hazırlanan hücreler 37°C ve %5'lik CO₂'li etüvde (Nüve EN400) 48 saat boyunca hücrelere tutunana kadar DENA (5 mikromolar (μ M)), geraniol (5 μ M) ve vitamin C (50 μ M) ile muamele edilerek inkübe edilmiştir.

İnkübasyonu tamamlanan hücrelerin homojenizasyonu sağlandıktan sonra ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle NF- κ B, AIF, caspase-3, bcl-2, bax, gadd153, GRP78 ve COX-2 analizleri (Awareness Technology Inc., ChroMate Elisa Reader, US) yapılmıştır. Analizler sonucu elde edilen değerler GraphPad Prism 8.1.2. (CA, USA) programında çizilen standart eğriye göre μ g/ μ l cinsinden hesaplanmıştır (182).

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvar imkanları kullanılarak yapılmıştır. Deney süreci aşağıda detaylıca anlatılmıştır.

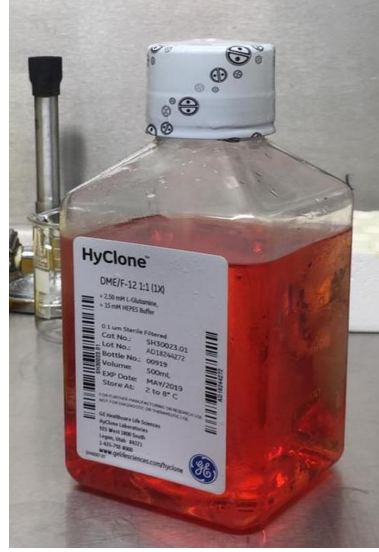


Şekil 3.1. FL83B fare hepatosit hücre hattı

3.1. Hücre Kültürü Besiyeri Hazırlanışı

Hücrelerin gelişimini desteklemek için;

- %10 Fetal Bovine Serum (FBS) (Hyclone),
 - %1 L-Glutamine (Hyclone),
 - %1 Penisilin-Streptomisin (Hyclone),
 - Dulbecco's modification of Eagle's medium (DMEM) (GIBCO)
- maddeleri kullanılarak hücre kültür besiyeri hazırlanmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Hücre kültürü besiyeri

3.2. Hücre İnkübasyon Koşulları

Hücreler hazırlanan hücre besiyeri içerisinde sıcaklık 37°C ve %5'lik CO₂'li etüvde steril flasklarda inkübe edilmiştir. Böylelikle hücrelerin çoğalması sağlanmıştır. Hücreler çoğaltıldıktan sonra standart hücre kültürü plaklarında iki kontrol, üç çalışma grubu olmak üzere toplam beş deney grubu oluşturulmuştur; kontrol, DENA kontrol, DENA+Geraniol, DENA+Vitamin C, DENA+Geraniol+Vitamin C. Her deney grubunda 6 plaka çalışılmıştır. Deney grupları Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Deney grupları ve uygulanan işlemler

Deney Grupları		Uygulanan İşlemler
Grup 1	Kontrol	Uygulama yapılmamıştır
Grup 2	DENA Kontrol	Hücreler DENA ile 48 saat boyunca inkübe edilerek hepatosellüler karsinogenezis (hepatotoksiste) oluşumu sağlanmıştır
Grup 3	DENA+Geraniol	Hücreler DENA+Geraniol ile 48 saat boyunca inkübe edilmiştir
Grup 4	DENA+Vitamin C	Hücreler DENA+Vitamin C ile 48 saat boyunca inkübe edilmiştir
Grup 5	DENA+Geraniol+Vitamin C	Hücreler DENA+Geraniol+Vitamin C ile 48 saat boyunca inkübe edilmiştir

Grup 1, kontrol grubu olup bu hücrelere herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

Grup 2, DENA kontrol grubu olup hücreler DENA ile 48 saat boyunca inkübe edilerek HSK (hepatotoksiste) oluşumu sağlanmıştır.

Grup 3, hücreler DENA+Geraniol ile 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bu grupta HSK oluşan hücrelerde Geraniol'ün etkisi incelenmiştir.

Grup 4, hücreler DENA+Vitamin C ile 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bu grupta HSK oluşan hücrelerde Vitamin C'nin etkisi incelenmiştir.

Grup 5, hücreler DENA+Geraniol+Vitamin C ile 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bu grupta HSK oluşan hücrelerde Geraniol'ün ve Vitamin C'nin etkisi incelenmiştir.

İnkübasyon aşamasından sonra deney grupları ependorf tüpü içinde -20 °C'de dondurulmuştur.

3.3. Doku Homojenizasyonu

Dokuları homojenize etmek için ependorf tüpü içinde -20 °C'de dondurulmuş dokuların üzerine 1 gram başına;

- 3 ml RIPA (Radio-Immunoprecipitation Assay) buffer,
- 30 mikrolitre (μ l) fenylmetanesulfonilfluoride (PMSF),
- 30 μ l sodyum vanadat,
- 30 μ l proteaz inhibitörü

eklenmiştir ve ultrasonik parçalama cihazıyla buz üzerinde parçalanarak dokulardan homojenatlar elde edilmiştir. Homojenatlar 10.000 devirde (RPM) 10 dakika (dk) santrifüj (Nüve NF200) edilerek üst kısımdan ayrılan süpernatantlar alınmıştır, alttaki çökeltiler yani pelletler ise atılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Nüve NF200 santrifüj cihazı

3.4. Bradford Yöntemi ve ELISA Testi

Homojenize edilmiş hücrelerde Bradford protein miktar tayini metodu ile absorbans değerleri hesaplanmıştır (Şekil 3.4). Protein miktar tayininin yapılışı; sığır serum albumini ($1\mu\text{g/ml}$) kullanılarak 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10 ($\mu\text{g/ml}$) konsantrasyonlarda standartlar hazırlanmıştır. Standartların üzerine homojenize hücrelerden 10 μ l eklenmiştir ve bu karışım distile su ile 100 μ l'ye tamamlanmıştır. Karışımların üzerine 1 ml Bradford solüsyonu eklenip vorteksle

karıştırıldıktan sonra yolak belirteçleri olan NF- κ B, AIF, caspase-3, bcl-2, bax, gadd153, GRP78 ve COX-2 ekspresyonlarını tespit etmek için sırasıyla uygun ELISA okuyucuda 595 nm dalga boyunda absorbanları okunmuştur.

Elde edilen değerler GraphPad Prism 8.1.2. (CA, USA) programında çizilen standart eğriye göre μ g/ μ l cinsinden hesaplanmıştır (182).



Şekil 3.4. Bradford test kiti

3.5. İstatistiksel Analiz

Dokuların gevşeme yanıtları kasılmaların yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Standart hataları ile birlikte gösterilmiştir. Grafiklerin çizimi ve istatistiksel analiz için bilgisayar ortamında GraphPad Prism 8.1.2. (CA, USA) programı kullanılmıştır (182). İstatistiksel karşılaştırmalar için one way (ANOVA) ve post-hoc testi (Bonferroni metodu) kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

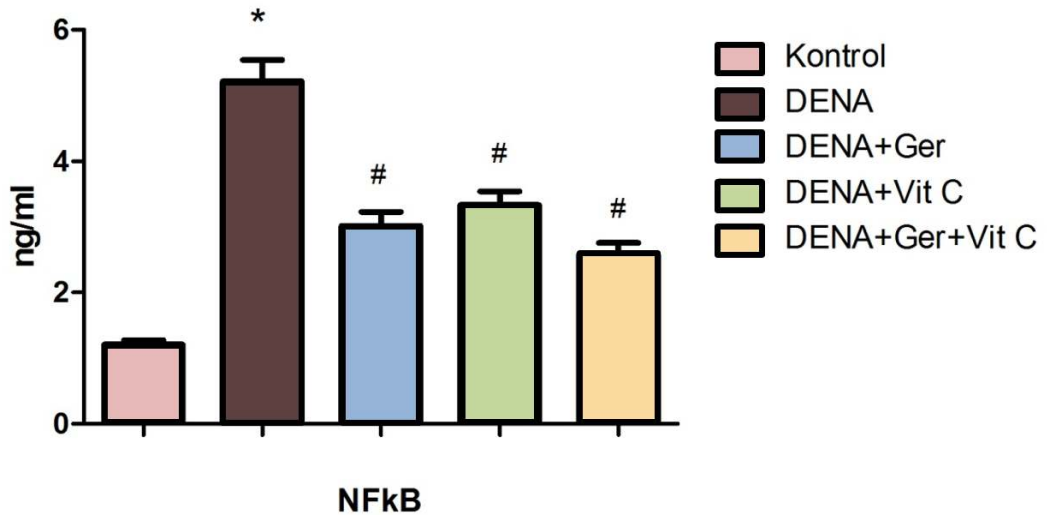
Çalışmamızda, hücre kültürü üzerinde yapılan deneysel aşamalar 5 grupta incelenmiştir (Çizelge 3.1).

4.1. Nükleer Faktör-kB Analizi

Nükleer faktör-kB analiz sonuçları Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. NF-kB ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (ng/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	1-1,5	1,175	1,208±0,0712
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	4-6,2	5,200	5,217±0,3250
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	2,1-3,5	3,150	3,017±0,2088
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	2,5-3,9	3,350	3,333±0,2076
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	2,1-3,3	2,500	2,583±0,1721



Şekil 4.1. NF-kB analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

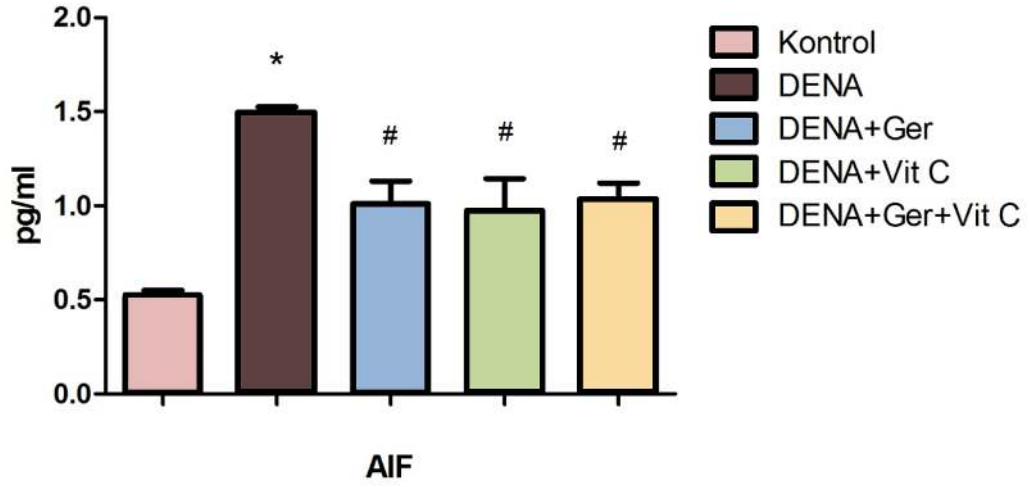
NF-κB analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 1,208±0,0712 ng/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 5,217±0,325 ng/ml, DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup 3,017±0,2088 ng/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup 3,333±0,2076 ng/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup 2,583±0,1721 ng/ml'dir. NF-κB ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için p<0,05 #; DENA grubu için p<0,05).

4.2. Apoptoz İndükleyici Faktör Analizi

Apoptoz indükleyici faktör analiz sonuçları Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. AIF ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (pg/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	0,44-0,66	0,505	0,5183±0,0330
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	1,35-1,60	1,500	1,490±0,0356
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	0,56-1,35	1,015	1,012±0,1189
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	0,12-1,30	1,105	0,9683±0,1752
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	0,75-1,30	1,045	1,037±0,0835



Şekil 4.2. AIF analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

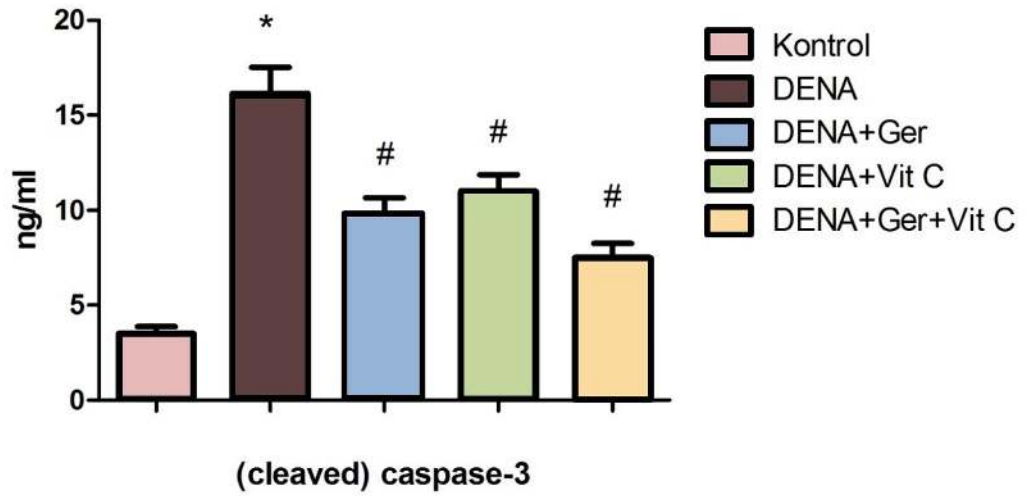
Analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 0,5183±0,0330 pg/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 1,490±0,0356 pg/ml, DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup 1,012±0,1189 pg/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup 0,9683±0,1752 pg/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup 1,037±0,0835 pg/ml'dir. AIF ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için p<0,05 #; DENA grubu için p<0,05).

4.3. Caspase-3 Analizi

Caspase-3 analiz sonuçları Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Caspase-3 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (ng/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	2,6-5	3,25	3,52±0,3563
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	12-22	15,5	16,17±1,3520
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	7-13	9,5	9,83±0,8333
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	8,5-15	10,5	10,97±0,9117
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	5-10	7,5	7,50±0,7638



Şekil 4.3. Caspase-3 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

Caspase-3 analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 3,52±0,3563 ng/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 16,17±1,3520 ng/ml, DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup 9,83±0,8333 ng/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup 10,97±0,9117 ng/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup 7,50±0,7638 ng/ml'dir. Caspase-3 ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA

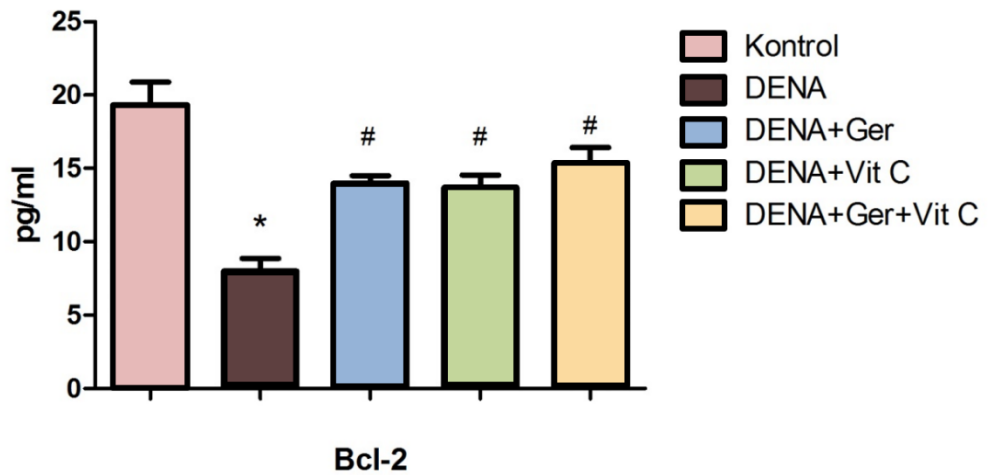
uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için $p<0,05$ #; DENA grubu için $p<0,05$).

4.4. Bcl-2 Analizi

Bcl-2 analiz sonuçları Çizelge 4.4 ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4 4. Bcl-2 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (pg/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	15-25	19	19,33±1,542
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	5-11	8	8,00±0,856
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	12-15	14,5	14,00±0,516
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	11-16	14,5	13,67±0,882
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	11-18	15,5	15,33±1,085



Şekil 4.4. Bcl-2 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

Bcl-2 analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 19,33±1,542 pg/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 8,00±0,856 pg/ml,

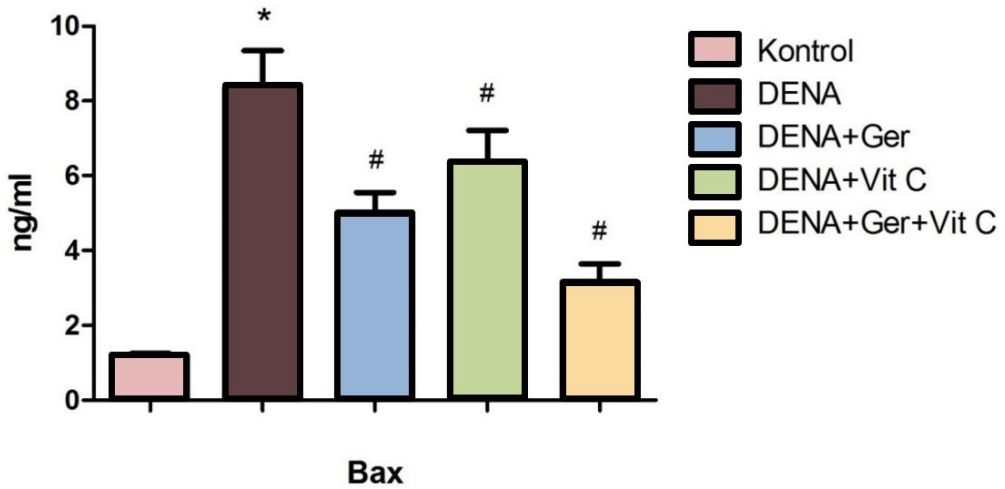
DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup $14,00 \pm 0,516$ pg/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup $13,67 \pm 0,882$ pg/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup $15,33 \pm 1,085$ pg/ml'dir. Bcl-2 ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta azalmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en yüksek olan grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için $p < 0,05$ #; DENA grubu için $p < 0,05$).

4.5. Bax Analizi

Bax analiz sonuçları Çizelge 4.5 ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Bax ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (ng/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	0,98-1,5	1,15	$1,180 \pm 0,0755$
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	5-11,2	8	$8,350 \pm 0,9986$
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	3-6	5,6	$5,033 \pm 0,5175$
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	4-9	5,5	$6,333 \pm 0,8819$
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	2-5	3	$3,167 \pm 0,4773$



Şekil 4.5. Bax analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

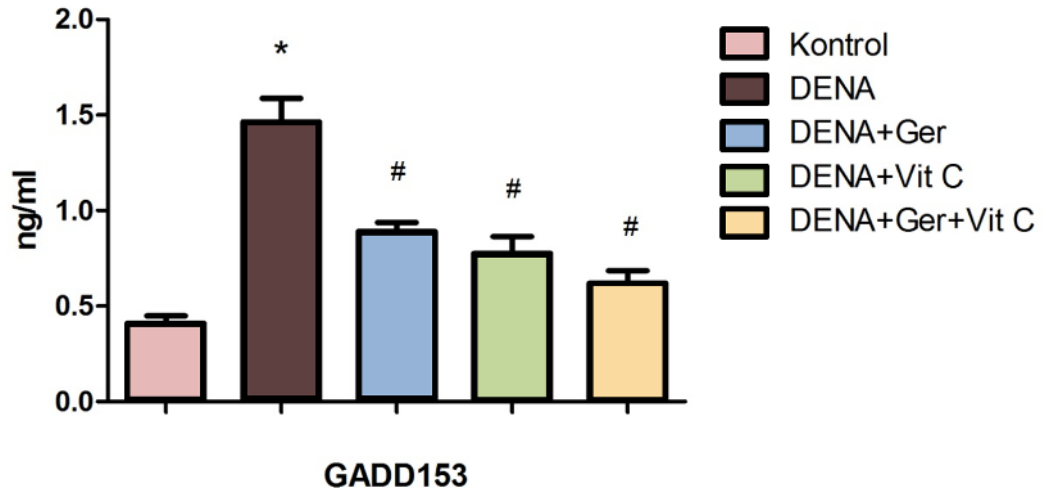
Bax analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 1,180±0,0755 ng/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 8,350±0,9986 ng/ml, DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup 5,033±0,5175 ng/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup 6,333±0,8819 ng/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup 3,167±0,4773 ng/ml'dir. Bax ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için p<0,05 #; DENA grubu için p<0,05).

4.6. Gadd153 Analizi

Gadd153 analiz sonuçları Çizelge 4.6 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Gadd153 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (ng/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	0,3-0,6	0,37	0,4087±0,0412
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	1,1-1,8	1,45	1,4630±0,1239
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	0,8-1,1	0,88	0,8905±0,0466
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	0,5-1,1	0,78	0,7767±0,0871
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	0,4-0,8	0,66	0,6167±0,0687



Şekil 4.6. Gadd153 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

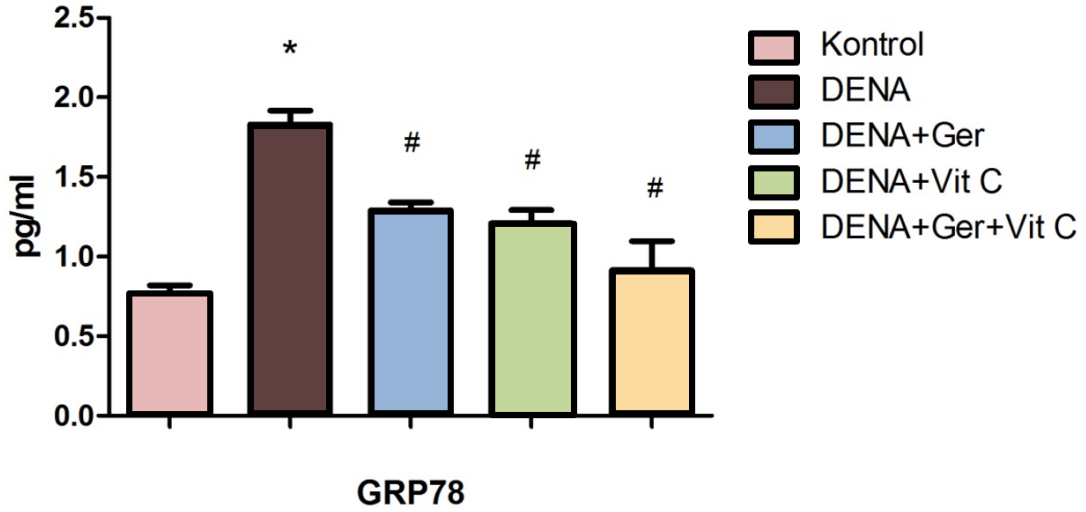
Gadd153 analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 0,4087±0,0412 ng/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 1,463±0,1239 ng/ml, DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup 0,8905±0,0466 ng/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup 0,7767±0,0871 ng/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup 0,6167±0,0687 ng/ml'dir. Gadd153 ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için p<0.05 #; DENA grubu için p<0,05)

4.7. 78-kDa Glukoz Regülasyonlu Protein Analizi

78-kDa glukoz regülasyonlu protein analiz sonuçları Çizelge 4.7 ve Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. GRP78 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (pg/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	0,53-0,95	0,755	0,76±0,060
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	1,5-2,1	1,830	1,83±0,087
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	1,14-1,5	1,275	1,29±0,052
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	0,99-1,5	1,200	1,21±0,083
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	0,12-1,5	0,940	0,91±0,184



Şekil 4.7. GRP78 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

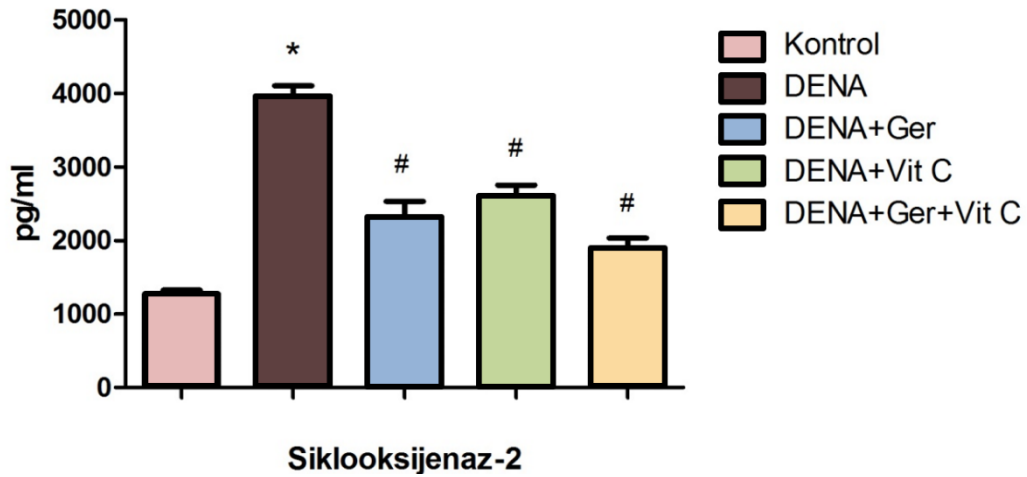
GRP78 analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 0,76±0,060 pg/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 1,83±0,087 pg/ml, DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup 1,29±0,052 pg/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup 1,21±0,083 pg/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup 0,91±0,184 pg/ml'dir. GRP78 ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için p<0,05 #; DENA grubu için p<0,05).

4.8. Siklooksijenaz-2 Analizi

Siklooksijenaz-2 analiz sonuçları Çizelge 4.8 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. COX-2 ekspresyon analizinin deney gruplarına göre dağılımı

Deney Grupları	n	En Büyük- En Küçük	Medyan	Ort±SH (pg/ml)
Grup 1 (Kontrol)	6	1100-1500	1255	1268±54,2
Grup 2 (DENA Kontrol)	6	3520-4525	3905	3962±138,4
Grup 3 (DENA+Geraniol)	6	1800-3000	2184	2315±215,3
Grup 4 (DENA+Vitamin C)	6	1985-3012	2586	2602±148,0
Grup 5 (DENA+Geraniol+Vitamin C)	6	1365-2540	1902	1864±167,1



Şekil 4.8. COX-2 analiz sonuçları (Ger: Geraniol, Vit C: Vitamin C)

Siklooksijenaz-2 analiz sonuçlarının ortalama±standart hata değerleri; kontrol grubu 1268±54,2 pg/ml, yalnızca DENA uygulaması yapılan grup 3962±138,4 pg/ml, DENA+Geraniol uygulaması yapılan grup 2315±215,3 pg/ml, DENA+Vitamin C uygulaması yapılan grup 2602±148,0 pg/ml, DENA+Geraniol+Vitamin C uygulaması yapılan grup 1864±167,1 pg/ml’dir. COX-2 ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba kıyaslandığında; en

fazla inhibisyon görülen grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan gruptur (n=6, ANOVA, Post hoc: Bonferroni. *; kontrol grubu için $p<0,05$ #; DENA grubu için $p<0,05$).



5. TARTIŞMA

Bu çalışma, hepatosellüler karsinoma (HSK)'da geraniol ve vitamin C'nin beraber kullanılması sonucu ortaya çıkan etkinin fare hepatosit hücre hattında araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Canlıların bilimsel deneylerde kullanılmasının zorluğu nedeniyle pek çok farklı çalışma alanında hücre kültürleri geliştirilmektedir. Günümüzde hücre kültüründe yapılan çalışmaların araştırma faaliyetlerinde önemli bir yeri vardır. Kanseri araştırmalarının hız kazanması ile özellikle kanser ilaçlarının geliştirilmesinde, etkilerinin saptanmasında kanser hücre hatlarının kullanımı büyük önem kazanmıştır (183).

Daha önceki çalışmalar incelendiğinde geraniol'ün hücre hatlarında, insanlarda ve deney hayvanlarında karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır (184-189). Fare hepatosit hücre hattında DENA aracılığıyla oluşturulmuş HSK'da geraniol ve vitamin C'nin beraber kullanıldığı bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Viral hepatit insidansı yükek toplumlarda daha fazla görülen HSK, sıklıkla kronik hepatit B ve kronik hepatit C enfeksiyonu zemininde gelişen primer malign karaciğer tümörüdür. Kadınlarda erkeklere göre daha az görülmektedir. Karşılaşılan her 100 kanser vakasından yaklaşık bir tanesine karaciğer kanseri tanısı konulmuştur. Bunların içinde en sık görülen tür ise HSK'dır. Tüm karaciğer kanseri türlerinin ortalama %90'ını oluşturmaktadır. Kanserle ilgili ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. İnsidansı yıldan yıla artış göstermekte ve her yıl 600.000'in üzerinde insanın ölümüne neden olmaktadır. Genellikle kronik hepatite bağlı siroz zemininde gelişmektedir. Yapılan bir araştırmada HSK'lı hastaların ortalama sağkalım süreleri ilk belirtiler ortaya çıktıktan sonra ortalama 6-20 ay kadar sürmektedir (190, 280, 281).

İlk defa 1951 yılında Amerika Birleşik Devletleri Baltimore'da servikal kanser olan bir hastanın kanser dokularının laboratuvarında kültürü yapılmıştır. Henrietta Lack adındaki hasta kanserin yayılması sonucu hayatını kaybetmiş ancak

hücrelerinin kültürü hastanın adına atfen HeLa adı ile dünya genelindeki laboratuvarlara dağıtılmıştır (191).

Daha önce yapılan çalışmalarda, sıçan hepatositlerine karbon tetraklorür (CCL₄), alil alkol, aroclor 1254, metotreksat, diquat, karbamazepin, metakirilen, arsenik, dietilnitrozamin (DNA), monokrotalin, dimetilformamid, amiodazinron, amiodazin dahil olmak üzere 15 farklı hepatotoksik ajan uygulanmış ve nekroz, siroz, hepatomegali ve kanserojen etki açısından değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak DNA'nın diğer hepatotoksinlerin hiçbirinin düzenlemediği çok sayıda genin ekspresyonunda değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliğe sebep olmasındaki mekanizma ise DNA alkilasyonu yoluyla DNA hasarına neden olmasıdır. Bu nedenle N-nitroso bileşikler ailesine ait bir kimyasal olan DNA deneysel uygulamalarda sıklıkla kanserojen olarak kullanılmaktadır (192-203).

DNA'nın insan oesophagus epitel hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerini araştıran bir çalışmada, sitotoksik yanıtın yüksek olduğu gösterilmiştir (204).

Kemirgenlerde, kansinojenlerle ilgili yapılan çalışmalarda ksenobiyotik karaciğer kansinojeni olarak safrol, ortho-azoaminotoluene, thioacetamide, dimethyl-benzanthracen, ethionine, N-nitrosomorpholine, 4-dimethyl-aminobenzene, 2-acetylaminofluorene ve DNA'nın kullanılabileceği tespit edilmiştir (205-209).

Thiery et al. yaptıkları çalışmada sıçan hepatosellüler hücre hatlarını DNA ile indükleyerek primer karaciğer karsinomları oluşturmuşlardır. Çalışmaları sonucunda hepatosellüler hücre hatlarının daha ileri çalışmalar için faydalı olacağını ileri sürmüşlerdir (210).

Bu çalışmada ise FL83B hepatosit hücre hatlarının DNA ile indüklenmesi sonucu HSK oluşumu sağlanmıştır.

Bayram ve arkadaşlarının 2016 yılında silybum maritimum adlı bitkinin tohumlarından elde edilen silymarin'in bir izomeri olan silibin'in üzerinde yaptıkları bir çalışmada, silibin'in karaciğer kanseri hücre hattı Hep3B üzerine etkisini incelemişlerdir. Silibin'in antioksidan ve antihepatotoksik etki gösterdiğini kanıtlamışlardır (211).

Monoterpenler, meyve ve bitki izoprenoit oluşturucu ailesine aittir. Monoterpen olan geraniol'ün anti-kanserojen etkisini esas olarak mevalonat (MVA) yolaklarını inhibe ederek gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca antiproliferatif, antialerjik ve anti-inflamatuar etkileri olduğu da bildirilmiştir (212, 213).

Geraniol'ün antiproliferatif etkilerinin temelde, membrana bağlı protein aktivitesinin modifikasyonlarına ve hücre içi sinyal yollarının değişikliklerine neden olan membran ve iyon kanallarının pertürbasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir (184).

Özbek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada geraniol, linalool, -terpinene, -pinene, kafur, p-cymene ve geraniol asetat'ın esansiyel yağı olan coriandrum sativum'un (CS) ana molekülleri olduğunu belirtmişlerdir. Özbek ve arkadaşları dişi ve erkek sıçanlarda CS'nin karaciğer toksisitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır ve hepatoprotektif etkisinin olduğunu belirtilmişlerdir (214).

Dişi swiss albino farelerde karaciğer toksisitesi üzerine yapılan bir çalışmada ise CS yapraklarından elde edilen su ekstraktı kullanılmıştır ve CS'nin hepatoprotektif aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (215). Ayrıca CS'nin ethanol özünün dişi ve erkek Wistar sıçanlarda karaciğer toksisitesine karşi koruyucu aktivite gösterdiği ve uçucu yağının da antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hepatoprotektif etkilerin antioksidan aktivite ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir (216, 217). Bunların yanı sıra 2010 yılında yapılan bir çalışmada CS esansiyel yağının, karaciğer toksisitesi oluşturulmuş erkek farelerde hepatoprotektif aktiviteye sebep olmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeninin ise kullanılan hayvan türlerinin farklılığı, kullanım şekli ve uygulanan doz miktarı olduğu düşünölmektedir (218).

Geraniol'ün HepG2 hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalarında, hücre canlılığı üzerinde ve hücre döngüsünün ilerlemesinde etkisi olduğu gösterilmiştir (185-187). Ayrıca HepG2 üzerinde, geraniol'ün antihiperlipidemik bir ilaç olan simvastatin ile kombinasyonundaki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, simvastatin ve geraniol kombinasyonunun, HepG2 hücre dizisinin kolesterol biyosentezini ve proliferasyonunu sinerjik olarak inhibe ettiğini ve bunun sonucu olarak esansiyel yağların etkisinin daha iyi anlaşılacağı ve böylece ilacın

kullanımı ile kanser ve/veya kardiyovasküler hastalıklarla mücadeleye katkı sağlayacağını belirtmişlerdir (219).

Ayrıca insan karaciğerinde ve hücre hatlarında yapılan çalışmalarda geraniol'ün HMG-CoA redüktaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (188, 189). Bu etkinin insan hepatosit hücre hattında incelendiği bir çalışmada, geraniol'ün büyüme, yağ asidi metabolizması ve MVA metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır. Geraniol'ün HepG2 hücre proliferasyonu ve HMG-CoA redüktaz aktivitesi arasında bir bağlantısının olduğu gösterilmiştir. Ayrıca geraniol'ün, HepG2 hücrelerindeki MVA ve lipid metabolizması üzerinde çoklu etkilere sahip olduğu ve hücre proliferasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu bulgular, bitki izoprenoitlerinin çoklu etkilerinin anlaşılması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (187). Fakat insan meme kanseri hücre hattı ve insan kolon kanseri hücre hattı ile yapılan bazı çalışmalarda HMG-CoA redüktaz aktivitesi dışında bir mekanizmanın da geraniol'ün anti-proliferatif aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu konuda araştırmalar devam etmektedir (189, 220).

Antimikrobiyal etkili aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağların araştırıldığı çalışmalarda, geraniol'ün bazı gram-negatif bakteri türlerinde ilaç direncini modüle ettiği gösterilmiştir. Esansiyel yağların patojenik bakterileri azaltarak veya ortadan kaldırarak ayrıca hayvansal veya bitkisel gıda ürünlerinin genel kalitesini artırarak biyo-koruyucu olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (221-224). Etkileri bunlarla kısıtlı kalmayıp candida ve saccharomyces gibi mantar türlerinin membran fonksiyonuna da müdahale ettiği gösterilmiştir (225).

Carnesecchi et al. yaptıkları çalışmalarda, geraniol'ün kanser hücrelerinin büyümesine karşı antiproliferatif etkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hücre geçirgenliğinde, membran ve iyon kanalı pertürbasyonunda değişikliklere sebep olduğu in vivo ve in vitro hücrelerde tespit edilmiştir. Sitotoksik etkisi olmaması ve düşük toksisiteye sahip olması ise tedavi amaçlı kullanımlarda geraniol'ün tercih edilme sebepleri arasında gösterilmektedir (220, 226, 227).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, geraniol'ün hepatosellüler karsinoma üzerindeki etkileri araştırılmış ve sonuç olarak tümör büyümesini baskıladığı belirtilmiştir (184).

Geraniol ile ilgili daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile (184-189, 212-227) benzerlik gösteren çalışmamızda, geraniol'ün DENA kaynaklı HSK hücrelerinde antiproliferatif etki göstererek hücreleri baskıladığı görülmüştür.

Geraniol'ün kanser tedavilerinin geliştirilmesinde yararlı olabileceği ve gelecekteki araştırmalar için bilimsel bir temel sağlayacağı düşünülmektedir (105, 228, 229).

Liem et al., yüksek dozda asetoaminofen'in (APAP) neden olduğu hepatotoksisiteye karşı kullanılan *arcangelisia flava* özütünün caspase-3 aktivitesi üzerine etkisini erkek Wistar sıçanlarda inceledikleri bir çalışmada, *arcangelisia flava* özütünün hepatoprotektif bir ajan olarak gelişme potansiyeli olduğunu ve bu aktiviteye muhtemelen özütte bulunan flavonoidler, alkaloidler, fenolikler ve saponinler gibi metabolitlerin neden olduğunu belirtmişlerdir. Bitkilerdeki flavonoidlerin ve alkaloidlerin, hepatoprotektif etki yönünden önemli bir rol oynayabileceğini kanıtlamışlardır. Ayrıca caspase-3 proteininin ekspresyonunu doza bağlı bir şekilde modüle ettiğini ve caspase-3 düzeylerinin yükselmesini önlediğini belirtmişlerdir (230). Liem et al. yaptıkları çalışmada incelenen caspase-3 aktivitesi ile bu çalışmada değerlendirilen caspase-3 aktivitesi aynı prensipte etki göstermiştir ve ekspresyon seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir.

Szent-Gyorgyi tarafından 1928 yılında keşfedilen askorbik asit olarak da bilinen vitamin C'nin daha önce yapılan çalışmalarda güçlü bir antioksidan olduğu belirtilmiştir (108, 231).

İnsanların hayatta kalabilmesi için mutlaka vitamin C almaları gerektiği Padayatty et al. yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (107).

Bitter limon olarak da bilinen *Momordica charantia*'nın (MC) anti-diyabetik, anti-inflamatuar ve anti-oksidatif özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Kimyasal bileşenlerinin karaciğer, göğüs, kolon, pankreas, prostat ve cilt kanserleri de dahil olmak üzere sayısız kansere karşı potansiyel pozitif etkileri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca içeriğinde yüksek oranda vitamin C ihtiva ettiği belirtilmiştir. HepG2 hücre hattında MC uygulaması yapılan çalışmalarda, tümör dokularında Bcl-2'yi azalttığı ve caspase-3 aktivitesini arttırdığı, hücre çoğalmasını kısıtladığı ve apoptozu indükleyerek tümör büyümesini baskıladığı

belirtilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalardaki sonuçlar ile bu çalışmada analiz edilen Bcl-2 ve caspase-3 ekspresyon sonuçları benzerlik göstermektedir (232-236).

Sıçan hepatositlerinden elde edilen hepatosit hücre kültüründe aşırı doz APAP'ın neden olduğu hepatotoksisiteye karşı vitamin B₁₂, C ve E'nin hepatoprotektif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, APAP doz aşımı ile indüklenen in vivo hepatik oksidatif stresin önlenmesinde yararlı olduğu ileri sürülmüştür. Tek başına vitamin C'nin ise sıçanlarda diğer vitaminlere kıyasla APAP kaynaklı karaciğer hasarına karşı üstün koruma gösterdiği belirtilmiştir (237).

Öztürk ve arkadaşlarının erkek Wistar sıçan karaciğerinde karbon tetraklorid kaynaklı hepatotoksisite ve oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmada vitamin C'nin koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (238).

Attar'ın erkek Wistar sıçanlarda yaptığı bir çalışmada, vitamin C'nin teoasetamid (organosülfür) kaynaklı karaciğer sirozu üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu ve hepatotoksisiteyi azalttığı ileri sürülmüştür (239).

Daha önce yapılan çalışmalarda ağır metallerin insanlarda ve hayvanlarda karaciğer hasarına sebep olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar vitamin C'nin bu etkiyi azalttığını belirtmişlerdir (240-242).

Akut kurşun zehirlenmesinin yol açtığı akut hepatotoksisiteye karşı silymarin ve vitamin C'nin koruyucu etkisinin erkek albino Wistar sıçanlarda araştırıldığı çalışmalarda ise bu kombinasyonun karaciğer hasarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (243, 244).

Tarımsal uygulamalarda yaygın kullanılan ve pestisit olarak bilinen karbamatların hayvanlarda serbest radikaller üreterek zararlı etkilere neden oldukları bildirilmiştir. Jaiswal et al. en tehlikeli karbamatlardan biri olan karbofuran'ın farklı konsantrasyonlarına maruz bıraktıkları erkek albino Wistar sıçan karaciğer hücrelerinde in vitro yöntemle vitamin C'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak vitamin C'nin hepatoprotektif etkisinin, karbofuran'ın sadece düşük konsantrasyonlarında ortaya çıktığı bildirilmiştir (245).

Ayrıca insanlarda, vitamin C'nin vitamin E ve/veya A ile beraber uygulandığında hepatoprotektif etkisini sinerjik olarak arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmektedir (246-250).

Bu çalışmada geraniol ile beraber vitamin C uygulanması sonucu, hepatoprotektif etkinin arttığı görülmüştür.

İlk kez 1972'de Avusturalyalı bir patolog olan J.F.K. Kerr tarafından tanımlanan ve hücre ölüm tiplerinden biri olan apoptoz mekanizması (109) daha önce yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda çeşitli analizlerle değerlendirilmiştir (282-285).

Yapılan çalışmalarda nikel (II), krom (VI) veya inorganik arsenik'e uzun süre maruz kalınmasının kanser insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Bazı kemoterapiye dirençli APL hastalarının arsenik trioksit'e olumlu cevap verdiği belirtilmiştir. Arsenik maruziyeti ve NF- κ B'nin apoptotik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, arsenik trioksit'in akut promiyelositik lösemi (APL) için etkili bir tedavi olduğu öne sürülmektedir (251-253). Arsenik trioksit'in terapötik etkisine, önemli bir antiapoptotik transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin, azalarak aracılık ettiği belirtilmiştir (252, 253).

Bu çalışmada da NF- κ B'nin, terapötik etkili ajanların verildiği gruplarda azaldığı tespit edilmiştir.

İnsanlarda ve deney hayvanlarında aşırı doz APAP'ın neden olduğu hepatotoksisiteye karşı yapılan çalışmalarda, AIF'in DNA fragmentasyonuna dahil olmasından dolayı DNA hasarı ve karaciğer hasarı için önemli olduğu vurgulanmıştır (254, 255).

Erkek farelerde APAP hepatotoksisitesine karşı kısmi AIF yoğunluğunun olduğu belirtilmiştir (256).

Bahsedilen çalışmalarda karaciğer hasarı sonucu görülen AIF ekspresyon artışı bu çalışmada DENA uygulanan grupta görülen AIF ekspresyonu ile desteklenmiştir.

Wistar sıçanlarda doksorubisin ile indüklenerek oluşturulan karaciğer hasarında sürekli aerobik egzersizin hasarı önleyici etkilerini araştıran bir çalışmada, doksorubisin'in hepatik fibröz, bax/bcl-2 oranı ve bax proteini ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı, bcl-2 protein ekspresyonunu azalttığı

belirtilmiştir. Diğer taraftan, aerobik antrenmanın hepatik fibröz, bax/bcl-2 oranını ve bax proteini ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı, bcl-2 protein ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak sürekli aerobik egzersizlerin doksorubisin'e karşı karaciğer fibrözünü azalttığını belirtmişlerdir (257).

Karaciğer hastalıklarının ortaya çıkmasında ve gelişmesinde rol oynayan önemli toksik maddelerden olan oksidanlarla ilgili FL83B fare karaciğer hücre hattında yapılan bir çalışmada, FL83B hücrelerinin tert-butylhydroperoxide (t-BHP) ile muamelesi sonucu caspase-3 ekspresyonu incelenmiştir ve sonuç olarak apoptotik moleküllerin ekspresyonunu arttırdığı, sitokrom-c salınımına neden olduğu ve bcl-2, bax ve IRE1 α / TRAF2 kompleks oluşumunu indüklediği belirtilmiştir. Ayrıca t-BHP uygulanması sonucu, PDIA6 seviyelerini yukarı regüle ederek karaciğer FL83B hücre canlılığını ve apoptozu indüklediği belirtilmiştir (258). Bu çalışmada da caspase-3 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir.

Bakır (Cu), hayvanların normal fizyolojik süreçlerinde rol oynayan temel bir eser elementtir. Bununla birlikte, bakıra aşırı maruz kalmak çok sayıda zararlı etki yaratabilir. Bakırın oksidatif stres ve apoptoz üzerindeki etkilerini ve bunların dişi ve erkek fare karaciğerindeki ilişkilerini araştıran bir çalışmada, mitokondriyal membran potansiyelinin (MMP) depolarizasyonu ile karakterize edilen mitokondriyal apoptotik yol aracılığıyla hepatik apoptoz indüklenmiştir. Sitosolik sitokrom, AIF, endonükleaz G ve apoptoz proteaz aktive edici faktör-1'in mRNA ve protein ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir (259).

İnsan karaciğer steatozunda apoptoz için gerekli protein ekspresyonlarının analiz edildiği bir çalışmada, proapoptotik proteinlerden bax ve antiapoptotik proteinlerden bcl-2 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Antiapoptotik protein Bcl-2'nin, özellikle steatozlanmamış hepatositlerde karaciğer steatozunun ilerlemesiyle birlikte azaldığı, bax ekspresyonunun ise steohepatitli grupta arttığı belirtilmiştir (260).

Hafez et al. erkek Wistar sıçanlarda yaptıkları çalışmada, CCL₄ indüklenmesiyle meydana gelen hepatotoksisite sonucu bcl-2 ekspresyonu artmaktadır (261).

Bu çalışmada da hepatotoksisite sonucu bcl-2 ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür.

Corchorus olitorius L. (COL) olarak bilinen ve içerisinde çeşitli antioksidanlar bulunan ayrıca anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkileri olan tıbbi bitkinin, insan hepatosellüler karsinom hücrelerinin büyümesi üzerindeki etkilerini araştırmak ve etkisinin altında yatan mekanizmalar hakkında bilgi edinmek için yapılan bir çalışmada COL uygulanması sonucu HepG2 hücre canlılığında güçlü bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu bitkinin caspase-3 ve 9'un aktivasyonunu tetiklediği vurgulanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar; COL'un apoptoz indüklenmesi yoluyla hepatosellüler karsinomaya karşı etkili olabileceğini ifade etmişlerdir (262).

Ayrıca son çalışmalar, COL yapraklarından izole edilen karotenoidler, flavonoidler ve vitamin C gibi bileşiklerin antioksidan etki gösterdiğini belirtmişlerdir (263, 264).

Raj et al. sıçanlarda yaptıkları çalışmada etanol kaynaklı karaciğer hasarı oluşturulmuş ve *Silybum maritimum* adlı bitkinin tohumlarından elde edilen bir flavonoid olan silymarin'in hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır (265). Raj et al. yaptıkları çalışma ile bu çalışmada bulunan proapoptotik bax aktivitesi ve antiapoptotik bcl-2 aktivitesinin ekspresyon analizi sonuçları benzerlik göstermektedir.

Scott ve Loo'nun kurkumin'in antikanserojen etkisini gadd153 ekspresyonları üzerinden incelediği çalışmada, gadd153'ün apoptozu başlatmada doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genellikle apoptoz yoluyla hücre ölümünün desteklendiği vurgulanmıştır (266). Scott ve Loo'nun yaptıkları çalışma sonucu elde edilen gadd153 ekspresyon düzeyleri ile bu çalışmadaki ekspresyon düzeylerinin benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada, GRP78'in tümör invazyonunda ve metastazın düzenlenmesinde nasıl bir rol oynadığının henüz bilinmediği belirtilmiştir. Anti-apoptozda rol alan bu protein için insan kanserlerinde kemoterapi direncine odaklanılmıştır ve GRP78'in birçok insan kanser türü metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (267).

78-kDa glukoz regölasyonlu proteinin insan HSK invazyonundaki rolünü araştıran bir çalışmada, hepatosellöler karsinomlu 44 hastada GRP78 ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Hücrelerdeki GRP78'in aşırı ekspresyonunun, kanser hücrelerinin in vitro ve in vivo invazyonunu arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca GRP78'in aşırı ekspresyonunun hücre yayılması sürecini hızlandırdığı vurgulanmaktadır (268).

Wang et al., hücre sağkalımını teşvik ederek kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan ve stresle aktive edilen bir şaperon olan clusterin'in (CLU) ER stres durumu altında hücre koruyucu rolünü araştırdığı çalışmada, CLU'nun ER stresıyla indüklenen apoptozu inhibe ettiği moleküler mekanizmaları belirlemek için HSK hücre hatları ER stres indükleyici olan tunikamisin ile muamele edilmiştir. Sonuç olarak tümör dokularında GRP78 ekspresyonunun inhibe edildiği ve apoptotik kanser hücrelerinin sayısının arttığı belirlenmiştir. Wang et al. GRP78'in sitoproteksiyon ve antikanser tedavi direncindeki kritik rolünü göz önüne aldığında, GRP78'in düzenleyici mekanizmasının daha fazla araştırılması gerektiğini ve böylece HSK terapötikleri hakkında yeni veriler elde edilebileceğini düşünmektedirler (269).

Bu alışmada, HSK'lı hücrelerde GRP78 ekspresyonun arttığı, geraniol ve vitamin C ile muamele edildikten sonra ise invazyon seviyelerinde azalma olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Dişel'in kadın meme kanseri dokusunda COX-2 enzim düzeylerini araştırdığı çalışmasında, kanserli dokuda COX-2 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (270).

Chen et al. HSK'lı fare hücre hattında yaptıkları çalışmada hepatositlerde artmış COX-2 ekspresyonu olduğu tespit edilmiştir (271).

Dişel ile Chen et al. alışmalarına benzer olarak bu çalışmada da DENA uygulanan grupta COX-2 ekspresyonunun arttığı görölmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalarda COX-2 ekspresyonuyla ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur. İnsanda mide karsinomları ve lenf nodu metastazlarında COX-2 ekspresyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, COX-2'nin gastrik karsinom gelişimindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır (272).

İnsan, deney hayvanı ve hücre hattı kullanılarak yapılan çalışmalarda, HSK olgularında COX-2 ekspresyonunun malign transformasyon için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Hatta karaciğer onkogenezinin ilerlemesinin COX-2 ekspresyonundan etkilenmediğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır (273-279).

Kanserli hücreler üzerinde yapılan çalışmalarda, etkilenen hücresel yolağı belirlemek koruyuculuğun mekanizmasının belirlenmesi açısından önemlidir. Hepatosellüler karsinoma ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda, geraniol ve vitamin C'nin hepatoprotektif etkilerinin olduğu bildirilmiştir (105, 184-189, 212-217, 232-238). Dietilnitrozamin ile indüklenmiş HSK modelimizde geraniol ve vitamin C uygulamalarının hepatoprotektif etki göstermesi literatür verileriyle uyum içerisinde ve çalışmamızın amacını destekler niteliktedir (105, 184-189, 212-217, 232-238). Bu çalışmada DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan grupta NF- κ B, AIF, caspase-3, bax, gadd153, GRP78, COX-2 enzim ekspresyonlarının azalması, bcl-2 enzim ekspresyonunun ise artması vitamin C ve geraniol kombinasyonunun antiproliferatif etki gösterdiği yönünde değerlendirilmiştir. Ayrıca hepatoprotektif etkili ajanlar ile antioksidan ajanların birlikte uygulanması sonucu ortaya çıkan etkinin, sinerjik olarak artma eğiliminde olduğu görüşü desteklenmektedir (246-250). Bu etkiler göz önüne alındığında, kansere karşı koruyucu özellik taşıyan ajanların kombine kullanımının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen verilerin gelecekteki benzer araştırmalar için bilimsel bir temel sağlayarak kanser araştırmalarına ışık tutacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, bu çalışma geraniol ve vitamin C'nin DENA aracılığıyla oluşturulan HSK hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.
2. Bu çalışmada NF-kb, AIF, caspase-3, bcl-2, bax, gadd153, GRP78, COX-2 yolak belirteçleri incelenmiştir. NF-kb, caspase-3, bax, gadd153, GRP78, COX-2 ekspresyonları, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan grup olduğu belirlenmiştir.
3. Apoptoz indükleyici faktör (AIF) ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta artmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba kıyaslandığında; en fazla inhibisyon görülen grup DENA+Vitamin C uygulanan grup olduğu belirlenmiştir.
4. Bcl-2 ekspresyonu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında; DENA uygulanan grupta azalmış ve ekspresyon seviyeleri DENA uygulanan gruba göre kıyaslandığında; en yüksek olan grup DENA+Geraniol+Vitamin C uygulanan grup olduğu belirlenmiştir.
5. Bu belirteçlerin ekspresyon seviyeleri incelendiğinde fare karaciğer hepatosit hücre hattı FL83B'de DENA ile oluşturulmuş HSK'da geraniol ve vitamin C'nin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.
6. Tümör oluşuktan çok kısa süre sonra, hayati boyutta hastayı tehdit etmeye başladığından bu konuda yapılan çalışmaların artırılması ve yeni tedavi kombinasyonlarının deneysel ortamlarda çalışılmasının hız kazanması gerektiği düşüncesindeyiz.
7. Farklı doku ve organlarda ve çeşitli kanser türlerinde bu çalışmaların devam ettirilmesi gerektiğini ve bu konudaki araştırmaların kapsamının genişletilerek in vivo, in vitro ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Yücel AH**, *Dere Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. 7. Baskı, Adana: Akademisyen Kitabevi, 2018.
2. **Gökmen FG**. *Sistemik Anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi, 2008.
3. **Ozan H**. *Ozan Anatomi*. 3. Baskı, Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2014.
4. **Arıncı K, Elhan A**. *Anatomi*. 1. Cilt. 7. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2020.
5. **Newell P, Villanueva A, Scott LF, Kazuhiko K, Josep, ML**. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2008; 48: 858–879.
6. **Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K**. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer*, 1984; 54(7): 1461-1465.
7. **Schafer DF, Sorrell MF**. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, 1999; 353: 1253- 1257.
8. **Freund HA**. Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. *Ann Intern Med*, 1937; 10: 1144–1155.
9. **Bhosale P, Motiwale L, Ignle AD, Gadre RV, Rao KVK**. Protective effect of rhodotorula glutinis ncim3353 on the development of hepatic preneoplastic lesions. *Curr Sci*, 2002; 83(3): 303–308.
10. **Loeppky RN**. Nitrosamineand nitroso compound chemistry and biochemistry (advances and perspectives). *ACS Symposium Series*, 1994; 553: 1–12.
11. **Bilgin AA**. *Organik Kimya Nomenklatürü*. Ankara: Şafak Matbaası, 1995.
12. **Danış D**. Sıçanlarda Kısa Süreli Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarına Karşı Geraniol'ün Koruyucu Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2015.
13. **Sawada S, Okano J, Imamoto R, Yasunaka Y, Abe R, Koda M, Murawaki Y, Isomoto H**. Preventive effect of geraniol on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Yonago Acta Med*, 2016; 59: 37-43.

14. **Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM.** *Biyokimya*. 2. Baskı, Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, **2000**: 274-277.
15. **Kökoğlu E.** *Biyokimya 2. cilt*, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın Dağıtım, **2012**: 4930-284.
16. **Mammadov R.** *Vitaminler*. 1. Baskı, Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, **2002**: 25-32.
17. **Sadler TW.** *Langman Medikal Embriyoloji*. (Çeviri; Başaklar AC, 13. baskı), Ankara: Palme Yayıncılık, **2017**.
18. **Moore KL, Persaud TVN.** *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. (Çeviri; Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H, 6. Baskı), İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**.
19. **Zaret KS.** Liver specification and early morphogenesis. *Mech Dev*, **2000**; 92: 83-88.
20. **Moore KL, Persaud TVN.** *Embriyoloji ve doğum defektlerinin temelleri*. (Çeviri; Müftüoğlu S, Atilla P, Kaymaz F, 7. baskı), İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; **2009**.
21. **Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francist-West PH.** *Larsen's human embryology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; **2009**.
22. **Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, Launois B.** *Crucial Controversies in Surgery*. In: Schein M, Wise L. Eds. Hepatic resection, Basel: Karger Landes Systems, **1997**: 201-216.
23. **Collardeau-Frachon S, Scoazec JY.** *Vascular development and differentiation during human liver organogenesis*. *Anat Rec*, **2008**; 291: 614-627
24. **Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA.** Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell*, **2010**; 18(2): 175-189. doi: 10.1016/j.devcel.2010.01.011.
25. **Ross MH, Pawlina W.** *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji* (Çeviri: Baykal B, 13. Baskı), Ankara: Palme yayıncılık; **2014**: 628-664.
26. **Fausto N, Campbell JS.** The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev*, **2003**; 120: 117-130.
27. **Ishibashi H, Nakamura M, Komori A, Migita K, Shimoda S.** Liver architecture, cell function, and disease. *Seminars in Immunopathology*, **2009**; 31(3): 399-409. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0155-6>
28. **Gumucio JJ, Berkovitz CM, Webster ST, Thornton AJ.** *Liver and Biliary Diseases*. In: Kaplowitz Ed. Structural and Functional Organization of the Liver, 2nd Ed., Maryland/Baltimore: Williams & Wilkins; **1996**: 3-19.

29. **Bhatia SN, Underhill GH, Zaret KS, Fox IJ.** Cell and tissue engineering for liver disease. *Sci Transl Med*, **2014**; 6(245): 1-49.
30. **Kmieć Z.** Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, **2001** 161: III-XIII, 1-151.
31. **Rappaport AM.** The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *Anat Rec*, **1958**; 130: 673-689
32. **Mao TK, Lian ZX, Selmi C, Ichiki Y, Ashwood P, Ansari AA, Coppel RL, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME.** Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, **2005**; 42: 802-808.
33. **Ober EK, Lemaigre FP.** Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis. *Journal of Hepatology*, **2018**; 68: 1049–1062.
34. **Tacke F, Luedde T, Trautwein C.** Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. *Clin Rev Allergy Immunol*, **2009**; 36: 4-12.
35. **Bismuth H.** Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg*, **1982**; 6(1): 3-9. [PubMed: 7090393].
36. **Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, Yorifuji H, Ishikawa H, Takata K, Makuuchi M.** Close relation between the inferior vena cava ligament and the caudate lobe in the human liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, **2007**; 14(3): 297–301. [PubMed: 17520206].
37. **Jamieson GG.** *The anatomy of general surgical operations*. 2nd Ed., Edinburgh (NY): Churchill Livingstone/Elsevier, **2006**: 8-23.
38. **Kogure K, Kuwano H, Yorifuji H, Ishikawa H, Takata K, Makuuchi M.** The caudate processus hepatic vein: a boundary hepatic vein between the caudate lobe and the right liver. *Ann Surg*, **2008**; 247(2): 288-293. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815efd8d.
39. **Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS.** *Anatomical complications in general surgery*. New York: McGraw-Hill Book Company, **1986**: 103-124.
40. **Kuran O.** *Sistematik Anatomi*. İstanbul: Filiz Kitabevi, **1983**: 429-443.
41. **Perek S, Kapan S.** *Cerrahi Gastroenteroloji*. (Ed: Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y. 5. Baskı), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2000**: 194-208.
42. **Couinaud C.** Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digest Surg*, **1999**; 16: 459-467.

43. **Emre A, Kalaycı G.** *Karaciğerin Cerrahi Anatomisi*. Genel Cerrahi 2. Cilt, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**: 1083-1090.
44. **Bismuth H.** Surgical anatomy of the liver. In: Bengmark S, Blumgart LH. Eds. Liver surgery, Edinburgh/Churchill Livingstone: Elsevier; **1986**: 1-7.
45. **Ger R.** Surgical anatomy of the liver. *Surg Clin North Am*, **1989**; 69(2): 179–192. [PubMed: 2928899].
46. **Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW.** *Surgery, Basic Science and Clinical Evidence*. California/San Francisco: Springer, **2000**: 585-616.
47. **Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR.** Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg*, **1992**; 163: 602-605.
48. **Soyder A.** Anti-tnfa monoklonal antikor tedavisinin karaciğer rezeksiyonu sonrası rejenerasyon sürecine etkisi. Uzmanlık alan tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, **2008**.
49. **Delattre JF, Avisse C, Flament JB.** Anatomic basis of hepatic surgery. *Surg Clin N Am*, **2000**; 80: 345-362.
50. **Dominioni L, Chiappa A, Cuffari S, Dionigi R.** *Vascular occlusions during resection of the liver*. In: Dionigi R, Madariaga J. Eds. New technologies for liver resections, Basel: Karger Landes Systems; **1997**: 68-94.
51. **Sancak B, Cumhuri M.** *Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar*. Ankara: METU Press, **2002**.
52. **Snell RS.** *Klinik Anatomi*. 6. Baskı, İstanbul: Nobel Yayın Dağıtım, **2004**.
53. **Erbengi T.** *Histoloji Atlası ve Özet Histoloji*. İstanbul: Beta BYD. AŞ, **1994**.
54. **Van De Graaff KM.** *Human Anatomy*. 6th. Ed, New York: The McGraw-Hill, **2001**.
55. **Moore KL, Dalley FD.** *Clinically Oriented Anatomy*. 4. Ed, Marylan/Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; **1992**.
56. **Abdel-Misih SR, Bloomston M.** Liver Anatomy. *Surg Clin North Am*, **2010**; 90(4): 643–653. doi:10.1016/j.suc.2010.04.017.
57. **Frierson HF.** The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system and minor papilla. *Am J Surg Pathol*, **1989**; 13(2): 146-162.

58. **Heller SL, Lee VS.** MR imaging of the gallbladder and biliary system. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, **2005**; 13: 295-311.
59. **Smadja C, Blumgarth LH.** *The biliary tract and the anatomy of biliary exposure.* In: Blumgarth LH. Eds. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, New York: Churchill-Livingstone; **1994**: 11-21.
60. **Burnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, David LD, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE.** *Gallbladder and extrahepatic biliary system.* In: Thai HP, John GH. Eds. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th Ed., New York: Mc Graw-Hill; **2015**: 1309-1368.
61. **Borley NR.** *Hepatobiliary system.* In: William PL Ed. *Gray's anatomy*, 39. Ed, London: Churchill-Livingstone; **2005**: 1227-1230.
62. **Turner MA, Fulcher AS.** *Gallbladder and biliary tract: Normal anatomy and examination techniques.* In: Gore RM, Levine MS Eds. *Textbook of gastrointestinal radiology*, Vol. 2.2. Ed. Philadelphia: WB Saunders; **2000**: 1250-1276.
63. **Blumgart LH, Belghiti J.** *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas.* 3rd Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier; **2007**: 3-30.
64. **Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P.** Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin North Am*, **2004**; 84(2): 413–435. [PubMed: 15062653].
65. **Buettner GR, Schafer FQ.** Ascorbate (Vitamin C), its antioxidant chemistry. *Society For Free Radical Biology and Medicine*, **2001**; 20.
66. **Hole JW.** *Human Anatomy and Physiology.* 6th Ed., Dubuqu: WCB Publisher, **1993**.
67. **Crossman AR.** *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 41. Ed., United Kingdom: Elsevier, **2016**.
68. **Klat EC.** *Robbins and Cotran Atlas of Pathology.* 2nd Ed., Philadelphia: WB Saunders, **2006**.
69. **Pringle JHV.** Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg*, **1908**; 48(4): 541–549. [PubMed: 17862242].
70. **van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch ORC, Gouma DJ.** Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg*, **2007**; 24(4): 274–281. [PubMed: 17657152].
71. **Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T.** Human liver regeneration after major hepatic resection. *Ann Surg*, **1987**; 206: 30-39.

72. **Guyton AC.** *Liver*. In: Guyton AC. Ed. Textbook of medical physiology, 7th Ed., Philadelphia: WB Saunders; **1986**; 1203-1208.
73. **Kraus-Friedman N.** Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol Rev*, **1984**; 64: 170-171.
74. **Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap SH, Aerts R, Wulf HD.** Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. *Hepatology*, **1993**; 17: 610-614.
75. **Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM.** *Liver*. In: Meyers WC, Chan RS. Eds. Sabiston Textbook of Surgery. 16th Ed, Philadelphia: WB Saunders Company; **2001**: 997-1059.
76. **Ratych RE, Smith GW.** *Anatomy and physiology of the liver*. In: Zuidema GD. Ed. Shackelford's Surgery of The Alimentary Tract. 4th Ed., Philadelphia: Saunders; **1996**: 3; 357-373.
77. **Hajdu SI.** A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, **2011**; 117(5): 1097-1102.
78. **Global Burden of Disease Cancer Collaboration.** The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* **2015**; 1(4): 505–527. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0735
79. **Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I.** Human cancer databases. *Oncol Rep*, **2015**; 33(1): 3-18.
80. **Baykara O.** Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bil Derg*, **2016**; 5(3): 154-165. doi: 10.5505/bsbd.2016.93823.
81. **Alim EN.** Türkiye’de ve Dünyada kanser epidemiyolojisi. 6. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu Onkoloji Diyetisyenliği Kursu. Türkiye-İstanbul, 24-27 Mayıs 2017.
82. **World Health Organization.** Cancer worldwide, cancer etiology. In: Stewart BW, Wild CP. Eds. World Cancer Report 2014, Lyon: International Agency for Research on Cancer; **2014**: 16-169.
83. **Abboud C.** Percivall Pott (1714-1788). Embryo Project Encyclopedia. Erişim: (ISSN: 1940-5030 <http://embryo.asu.edu/handle/10776/11534>) **31.05.2017**. Erişim tarihi: 14.03.2020.
84. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.** Globocan 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. Lyon: International Agency for Research on Cancer; **2013**.

85. **GBD 2015 Risk Factors Collaborators.** Global, regional and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, **2016**; 388 (10053): 1659-1724.
86. **Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S.** Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health*, **2016**; 4(9): 609-616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
87. **Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB.** Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*, **2008**; 25(9): 2097-2116. doi: 10.1007/s11095-008-9661-9.
88. **World Health Organization.** Cancer by organ site. In: Stewart BW, Wild CP. Eds. World Cancer Report 2014, Lyon: International Agency for Research on Cancer; **2014**: 348-511.
89. **Türkyılmaz M, Hacıkamiloğlu E, Deniz EB, Boztaş G, Dünder S, Ergün AK, Sevinç A, Tütüncü S, Atik E.** Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Kara F, İlter H, Keskinçiliç B. Ed. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser Dairesi Başkanlığı. Ankara; **2018**.
90. **Türkiye İstatistik Kurumu.** Ölüm nedeni istatistikleri. Türkiye İstatistik Kurumu Haber bülteni, 1083. Erişim: (https://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083) **2018** Erişim tarihi: 04.03.2020
91. **Türkiye İstatistik Kurumu.** Ölüm nedeni istatistikleri. Türkiye İstatistik Kurumu Haber bülteni, 30626. Erişim adresi: (<http://tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626>) **2019** Erişim tarihi: 04.03.2020
92. **Eyol E.** Sık Rastlanan Karaciğer Metastazları ve Modelleri. *Çağdaş Tıp Dergisi*, **2014**; 4(1): 44-52).
93. **Taş A.** Hepatosellüler karsinom tanı ve tedavisi. *Güncel Gastroenteroloji*, **2010**; 14(3): 145-148.
94. **Yalaki S, Mehmet Suat Yalçın MS, Avşar Zerman A.** Malign Karaciğer Kitleleri, 127 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg*, **2018**; 25(1): 17-21. DOI: 10.5505/vtd.2018.36349.
95. **Obuz F.** Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. *Türk Radyoloji Sem*, **2015**; 3: 437-60.
96. **Küçükapan A, Keskin S, Keskin Z, Poyraz N.** Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Girişimsel Radyolojik Yöntemler. *Selçuk Tıp Derg*, **2015**; 31(1): 40-46.

97. **Göksoy E, Kapan M.** Karaciğerin Primer Habis Tümörleri. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi*, **2002**; 28: 159-182.
98. **Tüzün S, Çakır M, Savaş OA, Tatar C.** Hepatoselüler Karsinom-Karaciğer Rezeksiyonları. *Haseki Tıp Bülteni*, **2015**; 53: 1-9.
99. **Rahbari NN, Mehrabi A, Malberg NM, Müller SA, Koch M, Büchler MW, Weitz J.** Hepatocellular Carcinoma: Current Management and Perspectives for the Future. *Ann Surg*, **2011**; 253(3): 453-69.
100. **Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, Frigo AC, Poggio P, Rapaccini G, Nolfo M, Benvegno L, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelli E, Chiaramonte M, Trevisani F, Cillo U.** Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: A multicentre, cohort study. *Lancet Oncol*, **2011**; 12: 654-62.
101. **NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology.** Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
102. **Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, Lerut J, Chapman W, Hemming A, Neuhaus P.** Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg*, **2007**; 204: 1016-27.
103. **Maria S, Gaetano LG, Rosanna PT, Rosario L, Elisa M, Antonietta TM, et al.** Analysis of BCLC treatment indications. Have BCLC modified our choice of treatment in HCC patients? A retrospective study. *Hepatogastroenterology*, **2009**; 56: 1090-4.
104. **Pound AW, Lawson TA, Horn L.** Increased carcinogenic action of dimethylnitrosamine after prior administration of carbon tetrachloride. *Br J Cancer*, **1973**; 27: 451-459. [PubMed: 435279].
105. **Cho M, So I, Chun JN, Jeon J.** The antitumor effects of geraniol: Modulation of cancer hallmark pathways (Review). *International Journal of Oncology*, **2016**; 48(5): 1772-1782. DOI: 10.3892/ijo.2016.3427
106. **Traber MG, Stevens JF.** Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*, **2011**; 51(5): 1000-1013.
107. **Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M.** Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of The American College of Nutrition*, **2003**; 22(1): 18-35. DOI: 10.1080/07315724.2003.10719272.
108. **Adikwu E, Deo O.** Hepatoprotective effect of vitamin C (ascorbic acid). *Pharmacol Pharm*. **2013**; 4(1): 84-92.

109. **Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR.** Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, **1972**; 26: 239-57.
110. **Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D.** Apoptosis in hepatitis C. *J Viral Hepatitis*, **2003**; 10: 335-342.
111. **Sarioğlu S, Ataman Ş.** Apoptoz. *T Klin FTR*, **2003**; 3: 37-44
112. **Ulukaya E.** *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar*, 1-15. Bölüm III: Hücre Siklusu ve Apoptozis. Erişim: <http://biyokimya.uludag.edu.tr/CellCycleApoptosis.pdf>.
113. **Akşit H, Bildik A.** Apoptozis. *YYÜ Vet Fak Derg*, **2008**; 19(1): 55-63.
114. **Yıldırım SE.** *İnsan Biyokimyası*. Bölüm XII: Hücre büyümesi, farklılaşması ve kanser. 2. baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, **2006**: 547-587.
115. **Russo GL, Russo M.** Ins and outs of apoptosis in cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **2003**; 13: 291-300.
116. **Cabadak H.** Hücre siklusu ve kanser. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **2008**; 9(3): 51-61.
117. **Rew DA, Wilson GD.** Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part II: Clinical data. *Eur J Surg Oncol*, **2000**; 26(4): 405-417.
118. **Görür A.** Hepatosellüler Karsinomda Apoptozis Mekanizması ve Bazı Benzimidazol Türevlerinin Hepatosellüler Karsinom Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2010**.
119. **Seul DW.** A Caspase-9 Variant Missing the Catalytic Site Is an Endogenous Inhibitor of Apoptosis. *J Biol Chem*, **1999**; 274(4): 2072-2076.
120. **Mastanabad MF.** Kaspaz promotör bölge polimorfizmleri ve ovaryum kanseri arasındaki ilişki. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, **2009**.
121. **Joza N, Susin SA, Dongez E.** Essential role of the mitochondrial apoptosis inducing factor in programmed cell death. *Nature*, **2001**, 41:549-594.
122. **Baldwin AS.** Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease. *J Clin Invest*, **2001**; 107: 3-6.
123. **Sen R, Baltimore D.** Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell*, **1986**; 47(6): 921-928.

124. **Baeuerle PA.** The inducible transcription activator NFkappa B: regulation by distinct protein subunits. *Biochim Biophys Acta*, **1991**; 1072: 63–80.
125. **Baeuerle PA, Henkel T.** Function and activation of NF-kB in the immune system. *Annu. Rev Immunol*, **1994**; 12: 141–179.
126. **Blank V, Kourilsky P, Israel A.** NF-kappa B and related proteins: Rel/dorsal homologues meet ankyrin-like repeats. *Trends Biochem Sci*, **1992**; 17: 135–140
127. **Luedde T, Schwabe RF.** NF-kB in the liver—linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **2011**; 8(2): 108–118. doi: 10.1038/nrgastro.2010.213.
128. **Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF.** TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med*, **2007**; 13:1324–1332. [PubMed: 17952090].
129. **Guo J, Loke J, Zheng F, Hong F, Yea S, Fukata M, Tarocchi M, Abar OT, Huang H, Sninsky JJ, Friedman SL.** Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 4 to hepatic stellate cell responses. *Hepatology*, **2009**; 49:960–968. [PubMed: 19085953].
130. **Seki E, De Minicis S, Gwak GY, Kluwe J, Inokuchi S, Bursill CA, Llovet JM, Brenner DA, Schwabe RF.** CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. *J Clin Invest*, **2009**; 119: 1858–1870. [PubMed: 19603542].
131. **Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, Moreno M, García-Pagán JC, Bosch J, Arroyo V, Ginès P, Caballería J, Bataller R.** Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, **2009**; 136: 1639–1650. [PubMed: 19208360].
132. **Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E.** Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology*, **2010**; 139:323–334.e7. [PubMed: 20347818].
133. **Karin M, Ben-Neriah Y.** Phosphorylation meets ubiquitination: The control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol*. **2000**; 18:621–663. [PubMed: 10837071].
134. **Ghosh S, Karin M.** Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. *Cell*, **2002**; 109: 81–96. [PubMed: 11983155].
135. **Xiao C, Ghosh S.** NF-kappaB, an evolutionarily conserved mediator of immune and inflammatory responses. *Adv Exp Med Biol*, **2005**; 560: 41–45. [PubMed: 15932018].
136. **Kosters A, Karpen SJ.** The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis*, **2010**; 30: 186–194. [PubMed: 20422500].

137. **Luedde T, Beraza N, Kotsikoris V, van Loo G, Nenci A, De Vos R, Roskams T, Trautwein C, Pasparakis M.** Deletion of NEMO/IKKgamma in liver parenchymal cells causes steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, **2007**; 11: 119–132. [PubMed: 17292824].
138. **Bettermann K, Vucur M, Haybaeck J, Koppe C, Janssen J, Heymann F, Weber A, Weiskirchen R, Liedtke C, Gassler N, Müller M, de Vos R, Wolf MJ, Boege Y, Seleznik GM, Zeller N, Erny D, Fuchs T, Zoller S, Cairo S, Buendia MA, Prinz M, Akira S, Tacke F, Heikenwalder M, Trautwein C, Luedde T.** TAK1 suppresses a NEMO-dependent but NF-kappaB-independent pathway to liver cancer. *Cancer Cell*, **2010**; 17: 481–496. [PubMed: 20478530].
139. **Inokuchi S, Aoyama T, Miura K, Osterreicher CH, Kodama Y, Miyai K, Akira S, Brenner DA, Seki E.** Disruption of TAK1 in hepatocytes causes hepatic injury, inflammation, fibrosis, and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2010**; 107: 844–849. [PubMed: 20080763].
140. **Karin M.** NF-kappaB as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, **2009**; 1: a000141. [PubMed: 20066113].
141. **Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF.** Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut*, **2009**; 58:704–720. [PubMed: 19359436].
142. **Wasmuth HE, Tacke F, Trautwein C.** Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis*, **2010**; 30:215–225. [PubMed: 20665374].
143. **Güneş HV.** *Moleküler Hücre Biyolojisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, **2010**.
144. **Kaya C, Çalışkan Y, Yönden Z.** Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, **2012**; 3(11): 26-37.
145. **Biosciences BJAN.** Caspase-3 activation-an indicator of apoptosis in image-based assays. *Appl Note*, **2012**: 1-4.
146. **Mehmet H.** Caspases find a new place to hide. *Nature*, **2000**; 403: 29–30.
147. **Tsujimoto Y.** Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria? *Genes Cells*, **1998**; 3(11): 697-707.
148. **Taneja N, Tjalkens R, Philbert MA, Rehemtulla A.** Irradiation of mitochondria initiates apoptosis in a cell free system. *Oncogene*, **2001**; 20(2): 167-177.
149. **Fisher DE.** (1994). Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell*, **1994**; 78(4): 539- 542.

150. Joza N, Susin SA, Daugas E, Stanford WL, Cho SK, Li CY, Sasaki T, Elia AJ, Cheng HY, Ravagnan L, Ferri KF, Zamzami N, Wakeham A, Hakem R, Yoshida H, Kong YY, Mak TW, Zúñiga-Pflücker JC, Kroemer G, Penninger JM. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature*, **2001**; 410(6828): 549-554.
151. Skommer J, Brittain T, Raychaudhuri S. Bcl-2 inhibits apoptosis by increasing the time-to-death and intrinsic cell-to-cell variations in the mitochondrial pathway of cell death. *Apoptosis*, **2010**; 15(10): 1223-1233.
152. Gatenby RA, Silva AS, Gillies RJ, Frieden BR. Adaptive therapy. *Cancer Res*, **2009**; 69: 4894–4903.
153. Banta KL, Wang X, Das P, Winoto A. B cell lymphoma 2 (Bcl-2) residues essential for Bcl-2's apoptosis-inducing interaction with Nur77/Nor-1 orphan steroid receptors. *Journal of Biological Chemistry*, **2018**; 293(13): 4724-4734.
154. Tilli CMLJ, Stavast-Kooy AJW, Ramaekers FCS, Neumann HAM. Bax expression and growth behavior of basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol*, **2002**; 29: 79–87.
155. Rossen K, Karabulut Thorup A, Hou-Jensen K, Krag Jacobsen G. Bax protein is not expressed by basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*, **1998**; 139: 472-474.
156. Delehedde M, Cho SH, Sarkiss M, Brisbay S, Davies M, El-Naggar AK, McDonnell TJ. Altered expression of bcl-2 family member proteins in nonmelanoma skin cancer. *Cancer*, **1999**; 85: 1514-1522.
157. Nozaki S, Sledge GW Jr, Nakshatri H. Repression of GADD153/CHOP by NF-kappaB: a possible cellular defense against endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *Oncogene*, **2001**; 20: 2178-2185.
158. Oh-Hashi K, Maruyama W, Isobe K. Peroxynitrite induces GADD34, 45, 153 via p38 MAPK in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Free Radic Biol Med*, **2001**; 30: 213-221.
159. Tong T, Fan W, Zhao H. Involvement of the MAP kinase pathways in induction of GADD45 following UV radiation. *Exp Cell Res*, **2001**; 269: 64-72.
160. Kim DG, You KR, Liu MJ, Choi YK, Won YS. GADD153-mediated anticancer effects of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide on human hepatoma cells. *J Biol Chem*, **2002**; 277: 38930-38938.
161. Carlson SG, Fawcett TW, Bartlett JD, Bernier M, Holbrook NJ. Regulation of the C/EBP-related gene gadd153 by glucose deprivation. *Mol Cell Biol*, **1993**; 13: 4736-4744.

162. **Bruhat A, Jousse C, Wang XZ, Ron D, Ferraram M, Fafournoux P.** Amino acid limitation induces expression of CHOP, a CCAAT/ enhancer binding protein-related gene, at both transcriptional and posttranscriptional levels. *J Biol Chem*, **1997**; 272: 17588-17593.
163. **Abcouwer SF, Schwarz C Meguid RA.** Glutamine deprivation induces the expression of GADD45 and GADD153 primarily by mRNA stabilization. *J Biol Chem*, **1999**; 274: 28645-28651.
164. **Fanzo JC, Reaves SK, Cui L, Zhu L, Wu JY, Wang YR, Lei KY.** Zinc status affects p53, gadd45, and c-fos expression and caspase-3 activity in human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2001**; 281: 751-757.
165. **Lengwehasatit I, Dickson AJ.** Analysis of the role of GADD153 in the control of apoptosis in NS0 myeloma cells. *Biotechnol Bioeng*, **2002**; 80: 719-730.
166. **Conn KJ, Gao WW, Ullman MD, McKeon-O'Malley C, Eisenhauer PB, Fine RE Wells JM.** Specific up-regulation of GADD153/CHOP in 1-methyl-4-phenyl-pyridinium-treated SH-SY5Y cells. *J Neurosci Res*, **2002**; 68: 755-760.
167. **Xia Y, Wong NS, Fong WF, Tideman H.** Upregulation of GADD153 expression in the apoptotic signaling of N-(4-hydroxyphenyl)- retinamide (4HPR). *Int J Cancer*, **2002**; 102: 7-14.
168. **Lee AS.** The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. *Trends Biochem Sci*, **2001**; 26(8): 504-510.
169. **Shu CW, Sun FC, Cho JH.** GRP78 and Raf-1 cooperatively confer resistance to endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Cell Physiol*, **2008**; 215(3): 627-635.
170. **Xing X, Lai M, Wang Y.** Overexpression of glucose-regulated protein 78 in colon cancer. *Clin Chim Acta*, **2006**; 364(1-2): 308-315.
171. **Yeung BH, Kwan BW, He QY.** Glucose-regulated protein 78 as a novel effector of BRCA1 for inhibiting stress-induced apoptosis. *Oncogene*, **2008**; 27(53): 6782-6789.
172. **Zheng HC, Takahashi H, Li XH.** Overexpression of GRP78 and GRP94 are markers for aggressive behavior and poor prognosis in gastric carcinomas. *Hum Pathol*, **2008**; 39(7): 1042-1049.
173. **Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN.** Upregulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, **1994**; 107(4): 1183-1188.
174. **Reddy BS, Rao CV, Seibert K.** Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res*, **1996**; 56(20): 4566-4569.

175. **Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, Kato H, Kondo M, Hla T.** Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res*, **1995**; 55(17): 3785-3789.
176. **Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schror K.** Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res*, **1999**; 59(1): 198-204.
177. **Kakiuchi Y, Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Kawai N, Yasumaru M, Kimura A, Komori M, Irie T, Miyoshi E, Sasaki Y, Hayashi N, Kawano S, Hori M.** Cyclooxygenase-2 activity altered the cell surface carbohydrate antigens on colon cancer cells and enhanced liver metastasis. *Cancer Res*, **2002**; 62(5): 1567-1572.
178. **Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE.** Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol*, **2001**; 96(4): 990-996.
179. **Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS.** Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med*, **1999**; 5(12): 1418-1423.
180. **Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ.** Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res*, **2000**; 60(20): 5767-5772.
181. **Martín-Sanz P, Casado M, Boscá L.** Cyclooxygenase 2 in liver dysfunction and carcinogenesis: Facts and perspectives. *World journal of gastroenterology*, **2017**; 23(20): 3572.
182. **GraphPad Software.** *GraphPad Prism for Windows*. Version 8.1.2, La Jolla California USA: **2019**.
183. **Lacroix M.** Persistent use of "false" cell lines. *Int J Cancer*, **2008**; 122(1): 1-4.
184. **Yu SG, Hildebrandt LA and Elson CE.** Geraniol, an inhibitor of mevalonate biosynthesis, suppresses the growth of hepatomas and melanomas transplanted to rats and mice. *J Nutr*, **1995**; 125: 2763-2767.
185. **Lagace TA, Miller JR, Ridgway ND.** Caspase processing and nuclear export of CTP: phosphocholine cytidyltransferase alpha during farnesol-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*, **2002**; 22: 4851-4862.
186. **Miquel K, Pradines A, Terce F, Selmi S, Favre G.** Competitive inhibition of choline phosphotransferase by geranylgeraniol and farnesol inhibits phosphatidylcholine synthesis and induces apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells. *J Biol Chem*, **1998**; 273: 26179-26186.

187. **Polo MP, de Bravo MG.** Effect of geraniol on fatty-acid and mevalonate metabolism in the human hepatoma cell line Hep G2. *Biochem Cell Biol*, **2006**; 84: 102-111.
188. **Elson CE, Yu SG.** The chemoprevention of cancer by mevalonate-derived constituents of fruits and vegetables. *J Nutr*, **1994**; 124: 607–614.
189. **Duncan RE, Lau D, El-Sohemy A, Archer MC.** Geraniol and beta-ionone inhibit proliferation, cell cycle pro-reSSION, and cyclin-dependent kinase 2 activity in MCF-7 breast cancer cells independent of effects on HMG-CoA reductase activity. *Biochem Pharmacol*, **2004**; 68: 1739–1747.
190. **Akyıldız Ü, Yalçın KS, Türkay CF.** Hepatosellüler karsinom tedavisi. *Güncel Gastroenteroloji*, **2011**; 15(3): 184-189.
191. **Gartler Sm.** Apparent hela cell contamination of human heteroploid cell lines. *Nature*, **1968**; 217(5130): 750-751.
192. **van der Horst GT1, Muijtjens M, Kobayashi K, Takano R, Kanno S, Takao M, de Wit J, Verkerk A, Eker AP, van Leenen D, Buijs R, Bootsma D, Hoeijmakers JH, Yasui A.** Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature*, **1999**; 398: 627–630.
193. **Waring J, Ciurlionis R, Jolly R, Heindel M, Ulrich R.** Microarray analysis of hepatotoxins in vitro reveals a correlation between gene expression profiles and mechanisms of toxicity. *Toxicology letters*, **2001**; 120: 359-368.
194. **Badr MZ, Belinsky SA, Kauffman FC, Thurman RG,** Mechanism of hepatotoxicity to periportal regions of the liver lobule due to allyl alcohol: role of oxygen and lipid peroxidation. *J Pharmacol Exp Ther*, **1986**; 238: 1138-1142.
195. **Barak AJ, Tuma DJ, Beckenhauer HC.** Methotrexate hepatotoxicity. *J Am Coll Nutr*, **1984**; 3(1): 93–96. doi:10.1080/07315724.1984.10720041.
196. **Butterworth KR, Carpanini FM, Dunnington D, Grasso P, Pelling D.** The production of periportal necrosis by allyl alcohol in the rat. *Br J Pharmacol*, **1978**; 63: 353–354.
197. **Custer RP, Freeman-NarroD M, NarroD SA,** Hepatotoxicity in Wistar rats following chronic methotrexate administration: a model of human reaction. *J Natl Cancer Inst*, **1977**; 58: 1011–1017.
198. **Lijinsky W, Kovatch RM, Thomas BJ.** The carcinogenic effect of methapyrilene combined with nitrosodiethylamine given to rats in low doses. *Carcinogenesis*, **1992**; 13: 1293–1297.
199. **Lijinsky W, Reuber MD, Blackwell BN.** Liver tumors induced in rats by oral administration of the antihistaminic methapyrilene hydrochloride. *Science*, **1980**; 209: 817–819.

200. **Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, Brunner MJ, Hamilton SB, Sullivan TM, Peters AC, Ryan MJ, Toft JD, Singer AW, Brown JF, Jr Menton RG, Moore JA.** Comparative carcinogenicity in Sprague–Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicol Sci*, **1998**; 41: 62–76.
201. **Ohshima M, Ward JM, Brennan LM, Creasia DA.** A sequential study of methapyrilene hydrochloride-induced liver carcinogenesis in male F344 rats. *J Natl Cancer Inst*, **1984**; 72: 759–768.
202. **Recknagel RO.** Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol Rev*, **1967**; 19: 145–208.
203. **Williams GM, Iatropoulos MJ, Wang CX, Ali N, Rivenson A, Peterson LA, Schulz C, Gebhardt R.** Diethylnitrosamine exposure-responses for DNA damage, centrilobular cytotoxicity, cell proliferation and carcinogenesis in rat liver exhibit some non-linearities. *Carcinogenesis*, **1996**; 10: 2253–2258.
204. **Myburg RB, Dutton MF, Chuturgoon AA.** Cytotoxicity of fumonisin B1, diethylnitrosamine, and catechol on the SNO esophageal cancer cell line. *Environ Health Perspect*, **2002**; 110(8): 813-815. doi:10.1289/ehp.02110813
205. **Rueber MD.** A transplantable bile-secreting hepatocellular carcinoma in the rat. *J Natl Cancer Inst*, **1961**; 26: 891-899.
206. **Rosenberg J, Andrejew A, Zajdela F.** Respiration, glycolyse et phosphorylations oxydatives de deux tumeurs ascitiques: hépatome ascitique de rat et tumeur ascitique d'Ehrlich. *C R Soc Biol*, **1956**; 150: 1855-1860.
207. **Barbason H, Fridman-Manduzio A, Lelievre P, Betz EH.** Variations of liver cell control during diethylnitrosamine carcinogenesis. *Eur J Cancer*, **1977**; 13: 13-18.
208. **Scherer E, Hoffman M.** Probable clonal genesis of cellular islands induced in rat liver by diethylnitrosamine. *Eur J Cancer*, **1971**; 7: 369-371.
209. **Ames BN, Gold LS.** Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science*, **1990**; 249: 970-971.
210. **Thiery JP, Blazsek I, Legras S, Marion S, Reynes M, Anjo A, Misset JL.** Hepatocellular carcinoma cell lines from diethylnitrosamine phenobarbital-treated rats characterization and sensitivity to endothall, a protein serine/threonine phosphatase-2A inhibitor. *Hepatology*, **1999**; 29(5): 1406-1417.
211. **Bayram D, Gökçimen A, Öncü M, Candan İA, Özgöçmen M.** Silybum Marianum Bitkisinin İn Vitro Ortamda Karaciğer Kanseri Hücre Hatları Üzerine Etkisi. *SdÜ Tıp Fak Derg*, **2015**; 22(4): 87-96.

212. **Shoff SM, Grummer M, Yatvin MB, Elson CE.** Concentration-dependent increase of murine P388 and B16 population doubling time by the acyclic monoterpene geraniol. *Cancer Res*, **1991**; 51: 37–42.
213. **Mamur S.** Beta-Sitronellol ve (-)-Menton Monoterpenlerinin İnsan Meme Kanseri (MCF-7) Hücre Hattında Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, **2019**; 3(2): 111-119.
214. **Özbek H, Kırmızı Nİ, Cengiz N, Erdoğan E.** Hepatoprotective effects of coriandrum sativum essential oil against acute hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride on rats. *Acta Pharm Sci*, **2016**; 54(1): 35-40.
215. **Kumar A, Kumar R, Kumar N, Nath A, Singh JK, Ali M.** Protective effect of cuminum cyminum and coriander sativum on profenofos induced liver toxicity. *Int J Pharm & Biol Arc*, **2011**; 2: 1405-1409.
216. **Pandey A, Bigoniya P, Raj V, Patel KK.** Pharmacological screening of coriandrum sativum linn. for hepatoprotective activity. *J Pharm & Bio Allied Sci*, **2011**; 3: 435-441.
217. **Cioanca O, Hritcu L, Mihasan M, Hancianu M.** Cognitive-enhancing and antioxidant activities of inhaled coriander volatile oil in amyloid β (1-42) rat model of alzheimer's disease. *Physiol Behav*, **2013**; 120: 193-202.
218. **Samojlik I, Lakić N, Mimica-Dukić N, Đaković-Švajcer K, Božin B.** Antioxidant and hepatoprotective potential of essential oils of coriander (coriandrum sativum l.) and caraway (carum carvi l.) (apiaceae). *J Agric Food Chem*, **2010**; 58: 8848–8853.
219. **Polo MP, Crespo R, de Bravo MG.** Geraniol and simvastatin show a synergistic effect on a human hepatocarcinoma cell line. *Cell Biochem Funct*, **2011**; 29: 452-458.
220. **Carnesecchi S, Bradaia A, Fischer B, Coelho D, Schöller-Guinard M, Gosse F, Raul F.** Perturbation by geraniol of cell membrane permeability and signal transduction pathways in human colon cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*, **2002**; 303: 711–715.
221. **Solórzano-Santos F, Miranda-Novales M.** Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Current opinion in biotechnology*, **2011**; 23(2): 136-141. Doi: 10.1016/j.copbio.2011.08.005.
222. **Pe´rez-Va´ squez A, Capella S, Linares E, Bye R, Angeles-Lo´ pez G, Mata R.** Antimicrobial activity and chemical composition of the essential oil of Hofmeisteria schaffneri. *J Pharm Pharmacol*, **2011**; 63: 579-586.
223. **Al-Bayati FA.** Isolation and identification of antimicrobial compound from Mentha longifolia L. leaves grown wild in Iraq. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, **2009**; 8(20): 1-6.

224. **Zomorodian K, Saharkhiz MJ, Rahimi MJ, Bandegi A, Shekarkhar G, Bandegani A, Pakshir K, Bazargani A.** Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oils from three ecotypes of *Zataria multiflora*. *Pharmacogn Mag*, **2011**; 7: 53-59.
225. **Bard M, Albrecht MR, Gupta N, Guynn CJ, Stillwell W.** Geraniol interferes with membrane functions in strains of *Candida* and *Saccharomyces*. *Lipids*, **1988**; 23(6): 534-538.
226. **Carnesecchi S, Schneider Y, Ceraline J, Durantoni B, Gosse F, Seiler N, Raul F.** Geraniol, a component of plant essential oils, inhibits growth and polyamine biosynthesis in human colon cancer cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2001**; 298(1): 197-200.
227. **Carnesecchi S, Bras-Gonçalves R, Bradaia A, Zeisel M, Gossé F, Poupon MF, Raul F.** Geraniol, a component of plant essential oils, modulates dna synthesis and potentiates 5-fluorouracil efficacy on human colon tumor xenografts. *Cancer Lett*, **2004**; 215: 53–59.
228. **Bhalla Y, Gupta VK, Jaitak V.** Anticancer activity of essential oils: A review. *J Sci Food Agric*, **2013**; 93: 3643-3653.
229. **Crespo R, Montero Villegas S, Abba MC, de Bravo MG and Polo MP:** Transcriptional and posttranscriptional inhibition of HMGCR and PC biosynthesis by geraniol in 2 Hep-G2 cell proliferation linked pathways. *Biochem Cell Biol*, **2013**; 91: 131-139.
230. **Liem S, Rostinawati T, Lesmana R, Sumiwi SA, Milanda T, Mutakin M, Puspitasari IM, Levita J.** Modulation of caspase-3 expression by *arcangelisia flava* post acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat's liver. *The Indonesian Biomedical Journal*, **2018**; 10(2): 148-155.
231. **Chatterjee IB.** The history of vitamin c research in India. *Journal of Biosciences*, **2009**; 34(2): 185-194. doi:10.1007/s12038-009-0021-7.
232. **Wang Y, Behera TK, Kole C.** *Genetics, genomics and breeding of cucurbits*. In: Behera TK, Sureja AK, Islam S, Munshi AD, Sidhu AS. *Minor cucurbits*, 1st ed, New York: CRC Press, Taylor & Francis Group; **2012**: 17-61.
233. **Behera TK, Behera S, Bharathi LK, John KJ, Simon PW, Staub JE.** *Bitter gourd: botany, horticulture, breeding. Chapter 2*. In: Janick J ed, New York: Horticultural reviews, **2010**; 37: 101-141.
234. **Fang EF, Zhang CZ, Zhang L, Fong WP, Ng TB.** In vitro and in vivo anticarcinogenic effects of RNase MC2, a ribonuclease isolated from dietary bitter gourd, toward human liver cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*, **2012**; 44(8): 1351–1360.
235. **Fang EF, Zhang CZ, Wong JH, Shen JY, Li CH, Ng TB.** The MAP30 protein from bitter gourd (*Momordica charantia*) seeds promotes apoptosis in liver cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett*, **2012**; 324(1): 66–74.

236. **Kwatra D, Dandawate P, Padhye S, Anant S.** Bitter melon as a therapy for diabetes, inflammation, and cancer: a panacea? *Current Pharmacology Reports*, **2016**; 2(1): 34-44.
237. **Abdulkhaleq FM, Alhussainy TM, Badr MM, Khalil AAA, Gammoh O, Ghanim BY, Qinna NA.** Antioxidative stress effects of vitamins C, E, and B12, and their combination can protect the liver against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Drug design, development and therapy*, **2018**; 12: 3525-3533.
238. **Ozturk IC, Ozturk F, Gul M.** Protective effects of ascorbic acid on hepatotoxicity and oxidative stress caused by carbon tetrachloride in the liver of wistar rats. *Cell Biochemistry and Function*, **2009**; 27(5): 309-315. doi: 10.1002/cbf.1575.
239. **Attar AM.** Hepatoprotective influence of vitamin C on thioacetamide induce liver cirrhosis in wistar male rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, **2011**; 6(3): 218-233. doi: 10.3923/jpt.2011.218.233.
240. **El-Tohamy MM, El-Nattat WS.** Effect of antioxidant on lead-induced oxidative damage and reproductive dysfunction in male rabbits. *Journal of American Science*, **2010**; 6(1): 613-622.
241. **Banerjee P, Bhattacharyya SS, Bhattacharjee N.** Ascorbic acid combats arsenic-induced oxidative stress in mice liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2009**; 72(2): 639-649. doi: 10.1016/j.ecoenv.2008.07.005.
242. **El-Demerdash FM, Yousef MI, Zoheir MA.** Stannous chloride induces alterations in enzyme activities, lipid peroxidation and histopathology in male rabbit: antioxidant role of vitamin C. *Food and Chemical Toxicology*, **2005**; 43(12): 1743-1752. doi: 10.1016/j.fct.2005.05.017.
243. **Shalana MG, Mostafa MS, Hassouna MM.** Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin c and silymarin supplements. *Toxicology*, **2005**; 206: 1-15. doi:10.1016/j.tox.2004.07.006.
244. **Sabzevarizadeh M, Najafzadeh H.** Comparison effect of silymarin and vitamin c on liver function in myoglobinuric status in rats. *World Applied Sciences Journal*, **2012**; 17(2): 228-232.
245. **Jaiswal SK, Gupta VK, Ansari MD, Siddiqi NJ, Sharma B.** Vitamin C acts as a hepatoprotectant in carbofuran treated rat liver slices in vitro. *Toxicology reports*, **2017**; 4: 265-273.
246. **Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S.** Vitamin E and Vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **2003**; 98(11): 2485-2490. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08699.

247. **Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Akay S.** Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **2005**; 16(3): 124- 128.
248. **Babich M.** Efficacy of vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Practical Gastroenterology*, **2010**; 34(5): 20-27.
249. **Attia MM, Sayed AM, Ibrahim FA, Mohammed AS, El-Alfy MS.** Effects of antioxidant vitamins on the oxidant/antioxidant status and liver function in homozygous beta-thalassemia. *Romanian Journal of Biophysics*, **2011**; 21(2): 93-106.
250. **Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, and Guerci AD.** "Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St. Francis heart study randomized clinical trial. *American Journal of Gastroenterology*, **2011**; 106: 71-77. doi: 10.1038/ajg.2010.299.
251. **Zhang TD, Chen GQ, Wang ZG, Wang ZY, Chen S J, Chen Z.** Arsenic trioxide, a therapeutic agent for APL. *Oncogene*, **2001**; 20: 7146–7153.
252. **Salnikow K, Zhitkovich A.** Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chemical research in toxicology*, **2008**; 21(1): 28-44.
253. **Kfoury Y, Nasr R, Hermine O, de The H, Bazarbachi A.** Proapoptotic regimes for HTLV-I-transformed cells: targeting Tax and the NF-kappaB pathway. *Cell Death Differ*, **2005**; 12: 871–877.
254. **Boujrad H, Gubkina O, Robert N, Krantic S, Susin SA.** AIF- mediated programmed necrosis: a highly regulated way to die. *Cell Cycle*, **2007**; 6: 2612-2619.
255. **Ramachandran A, Jaeschke H.** Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of clinical and translational research*, **2017**; 3(1): 157-169.
256. **Bajt ML, Ramachandran A, Yan HM, Lebofsky M, Farhood A, Lemasters JJ, Jaeschke H.** Apoptosis-inducing factor modulates mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Sci*, **2011**; 122: 598-605.
257. **Shahamat MD, Roshan VD, Farazmandfar T.** Effect of continuous aerobic exercise on bax/bcl-2 ratio and doxorubicin-induced liver toxicity in aging model rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, **2018**; 28(165): 36-46.
258. **Shen CH, Tung SY, Huang WS, Lee KF, Hsieh YY, Hsieh MC, Chen CN, Kuo HC.** Comparative proteomic identification of protein disulphide isomerase A6 associated with tert-butylhydroperoxide-induced liver injury in rat hepatocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **2018**; 45(5): 1915-1926.

259. **Liu H, Guo H, Jian Z, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L.** Copper induces oxidative stress and apoptosis in the mouse liver. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**; 2020: 1-20.
260. **Panasiuk A, Dzieciol J, Panasiuk B, Prokopowicz D.** Expression of p53, Bax and Bcl-2 proteins in hepatocytes in non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, **2006**; 12(38): 6198.
261. **Hafez MM, Al-Harbi NO, Al-Hoshani AR, Al-Hosaini KA, Al Shrari SD, Al Rejaie SS, Sayed-Ahmed MM, Al-Shabanah OA.** Hepato-protective effect of rutin via IL-6/STAT3 pathway in CCl 4-induced hepatotoxicity in rats. *Biological research*, **2015**; 48(1): 30.
262. **Li CJ, Huang SY, Wu MY, Chen YC, Tsang SF, Chyuan JH, Hsu HY.** Induction of apoptosis by ethanolic extract of *Corchorus olitorius* leaf in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells via a mitochondria-dependent pathway. *Molecules*, **2012**; 17(8): 9348-9360.
263. **Azuma K, Nakayama nM, Koshioka M, Ippoushi K, Yamaguchi Y, Kohata K, Yamauchi Y, Ito H, Higashio H.** Phenolic antioxidants from the leaves of *Corchorus olitorius* L. *J. Agric. Food Chem*, **1999**; 47: 3963–3966.
264. **Ohtani K, Okai K, Yamashita U, Yuasa I, Misaki A.** Characterization of an acidic polysaccharide isolated from the leaves of *Corchorus olitorius* (Moroheiya). *Biosci Biotechnol Biochem*, **1995**; 59: 378–381.
265. **Raj PV, Nitesh K, Jain P, Sankhe MN, Rao JV, Rao CM, Udupa N.** Study of silymarin on ethanol induced hepatotoxicity and expression of bcl-2, bax and p53 levels. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **2011**; 1(1): 40.
266. **Scott DW, Loo G.** Curcumin-induced GADD153 gene up-regulation in human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, **2004**; 25(11): 2155-2164.
267. **Lee AS.** GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications. *Cancer Res*, **2007**; 67(8): 3496-3499.
268. **Su R, Li Z, Li H, Song H, Bao C, Wei J, Cheng L.** Grp78 promotes the invasion of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, **2010**; 10: 20. doi:10.1186/1471-2407-10-20.
269. **Wang C, Jiang K, Gao D, Kang X, Sun C, Zhang Q, Li Y, Sun L, Zhang S, Guo K, Liu Y.** Clusterin protects hepatocellular carcinoma cells from endoplasmic reticulum stress induced apoptosis through GRP78. *PLoS one*, **2013**; 8(2): e55981. doi: 10.1371/journal.pone.0055981.
270. **Dişel U.** Meme Kanserinde Siklooksijenaz-2 ve Klinik-Patolojik Parametreler ile İlişkisi. Yan Dal Uzmanlık Tezi. **2005**, Adana.

271. **Chen H, Cai W, Chu E, Tang J, Wong C-C, Wong SH, Sun W, Liang Q, Fang J, Sun Z, Yu J.** Hepatic cyclooxygenase-2 overexpression induced spontaneous hepatocellular carcinoma formation in mice. *Oncogene*, **2017**; 36, 4415–4426.
272. **Özlem E, Çiğdem T, Fatma HD, Fatma A, Önder Ş, Dursun AŞ.** Gastrik Karsinomlarda Siklooksijenaz-2, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Ekspresyonu ve Anjiyogenezis ile ilişkisi. *Meandros Medical Journal*, **2016**; 17: 1-10.
273. **Llorente-Izquierdo C, Mayoral R, Cucarella C, Grau C, Alvarez MS, Flores JM, García-Palencia P, Agra N, Castro-Sánchez L, Boscá L, Martín-Sanz P, Casado M.** Progression of liver oncogenesis in the double transgenic mice c-myc/TGF α is not enhanced by cyclooxygenase-2 expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2013**; 106: 106-115 [PMID: 23579063 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.03.006].
274. **Cusimano A, Foderà D, Lampiasi N, Azzolina A, Notarbartolo M, Giannitrapani L, D'Alessandro N, Montalto G, Cervello M.** Prostaglandin E2 receptors and COX enzymes in human hepatocellular carcinoma: role in the regulation of cell growth. *Ann N Y Acad Sci*, **2009**; 1155: 300-308 [PMID: 19250221 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03701.x].
275. **Giannitrapani L, Ingrao S, Soresi M, Florena AM, La Spada E, Sandomato L, D'Alessandro N, Cervello M, Montalto G.** Cyclooxygenase-2 expression in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Ann N Y Acad Sci*, **2009**; 1155: 293-299 [PMID: 19250220 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03698.x].
276. **Mayoral R, Fernández-Martínez A, Boscá L, Martín-Sanz P.** Prostaglandin E2 promotes migration and adhesion in hepatocellular carcinoma cells. *Carcinogenesis*, **2005**; 26: 753-761 [PMID: 15661807 DOI: 10.1093/carcin/bgi022].
277. **Núñez O, Fernández-Martínez A, Majano PL, Apolinario A, Gómez-Gonzalo M, Benedicto I, López-Cabrera M, Boscá L, Clemente G, García-Monzón C, Martín-Sanz P.** Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins. *Gut*, **2004**; 53: 1665-1672 [PMID: 15479690 DOI: 10.1136/gut.2003.038364].
278. **Wu T.** Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*, **2006**; 32: 28-44 [PMID: 16337744 DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.10.004].
279. **Llorente Izquierdo C, Mayoral R, Flores JM, García-Palencia P, Cucarella C, Boscá L, Casado M, Martín-Sanz P.** Transgenic mice expressing cyclooxygenase-2 in hepatocytes reveal a minor contribution of this enzyme to chemical hepatocarcinogenesis. *Am J Pathol*, **2011**; 178: 1361-1373 [PMID: 21356386 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.11.074].
280. **Gomes MA, Priolli DG, Tralhao JG, Botelho MF.** Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras*, **2013**; 59: 514-524.

281. **Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD.** Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*, **2008**; 21; 14(27): 4300-4308. doi: 10.3748/wjg.14.4300.
282. **Wyllie AH.** What is apoptosis? *Histopathology*, **1986**; 10: 995-998.
283. **Hockenbery D.** Defining Apoptosis. *American Journal of Pathology*, **1995**; 146(1): 16-19.
284. **Gültekin N, Karaoğlu K, Küçükateş E.** Hücrede Apoptoz ve Sağkalım Mekanizmalarının Keşfedilmesi ve Yeni Potansiyel Tedavi Stratejileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş*, **2008**; 36: 120-130.
285. **Coşkun G, Özgür H.** Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **2011**; 20: 145-158.

EKLER

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI AKADEMİK KURUL KARARI

Anabilim Dalımız Akademik Kurulu 22.03.2017 çarşamba günü saat 13.30'da Prof.Dr.Ergin ŞİNGİRİK Başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararı almıştır.

Karar 1: Fakültemiz Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Ahmet Hilmi YÜCEL danışmanlığında doktora eğitimine devam etmekte olan, **Arş.Gör.Dr.Rümeysa Gamze TAŞKIN' ın, " Deneyel Dietilnitrozamin (DENA) Kaynaklı Hepatosellüler Karsinogenezis Üzerinde Geraniol ve Vitamin C'nin Etkisinin Araştırılması "** konu başlıklı tez çalışmasının Anabilim Dalımız imkanlarından, Anabilim Dalımız Öğretim Üyesi Prof.Dr.Ergin ŞİNGİRİK'in bilgisi ve gözetimi dahilinde yararlanabilmesi ile ilgili Anabilim Dalımızın 22.03.2017 tarihli Akademik Kurul Kararının Dekanlığa arzına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Bulunamadı
Prof.Dr.Fazilet AKSU
ÜYE

[Signature]
Prof.Dr.Cemil GÖÇMEN
ÜYE

[Signature]
Prof.Dr.Naciye DÖNDAŞ
ÜYE

[Signature]
Prof.Dr.EDA KUMCU
ÜYE

[Signature]
Yrd.Doc.Dr.Olcay KIROĞLU
ÜYE

[Signature]
Prof.Dr.Ergin ŞİNGİRİK
BAŞKAN

Bulunamadı
Prof.Dr.Nuran ÖGÜLENER
ÜYE

[Signature]
Prof.Dr.Yusuf KARATAŞ
ÜYE

Bulunamadı
Prof.Dr.M. Ata SEÇİLMİŞ
ÜYE

[Signature]
Doc.Dr.F.Peyman ERTUĞ
ÜYE

ÖZGEÇMİŞ

Rümeysa Gamze TAŞKIN ŞENOL, 1989 yılında Merkez/Mersin’de doğmuştur. Eğitimini Mezre İlköğretim Okulu ve Elazığ Merkez Anadolu Lisesi’nde tamamladıktan sonra 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ni kazanmış ve 2013 yılında mezun olmuştur. Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) kapsamında 2014 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Anatomi Anabilim Dalı’na atanmıştır ve aynı yıl Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı’nda doktora eğitimine başlamıştır. İyi seviyede İngilizce bilmektedir.