

2015

YÜKSEK LİSANS TEZİ

D.DANJOLLİ

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**DENEYSEL KARACİĞER İNTOKSİKASYONUNDA  
N ASETİL SİSTEİNİN KARACİĞERDEKİ BAZI  
LEKTİNLERİN EKSPRESYONU VE LOKALİZASYONU  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Dua DANJOLLİ**

Tez Danışmanı

**Doç. Dr. Hasan AKŞİT**

**BALIKESİR-2015**

**T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL KARACİĞER İNTOKSİKASYONUNDA N ASETİL  
SİSTEİNİN KARACİĞERDEKİ BAZI LEKTİNLERİN  
EKSPRESYONU VE LOKALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Dua DANJOLLİ**

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

**Prof.Dr. Özlem YAVUZ**  
Balıkesir Üniversitesi - Başkan

**Prof.Dr. Ayşegül BİLDİK**  
Adnan Menderes Üniversitesi - Üye

**Doç.Dr. Hasan AKŞİT**  
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Tez Danışmanı  
**Doç. Dr. Hasan AKŞİT**

Bu araştırma; Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014/152 nolu proje ile desteklenmiştir.

**BALIKESİR-2015**



T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan  
“Deneysel Karaciğer İntoksikasyonunda N Asetil Sisteinin Karaciğerdeki Bazı Lektinlerin  
Ekspresyonu ve Lokalizasyonu Üzerine Etkileri”  
başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi:** 15 / 05 / 2015

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ  
Balıkesir Üniversitesi  
Başkan

Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Üye

Doç. Dr. Hasan AKŞİT  
Balıkesir Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun 21.05/2015 tarih ve 20.15/8 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özlem YAVUZ  
Enstitü Müdürü

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.Tarih (04/ 05 /2015)

Dua DANJOLLİ

## TEŐEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden ve her türlü desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç.Dr.HasanAKŐİT'e, çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof.Dr.Özlem YAVUZ, Sayın Prof.Dr.Kamil SEYREK ve Sayın Doç.Dr.Adnan Adil HİŐMİOGULLARI'na,bu araştırmaya sağladığı desteklerden dolayı Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, her zaman ve her koşulda yanımda olan, hiçbir yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme, ayrıca bu araştırmanın sonuçlanmasında emeği geçen Araştırma Görevlisi Sevgili Onur YILDIZ'a teőekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vi
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	vii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Karaciğer Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.1.1. Karaciğerin Yerleşimi.....	3
2.1.2. Karaciğerin Yapısı.....	4
2.1.3. Karaciğerin Hücreleri.....	4
2.1.4. Karaciğerin Fonksiyonları.....	5
2.1.5. Karaciğer Enzimleri.....	7
2.2. Karaciğer Sirozu.....	7
2.2.1. Karaciğer Sirozunun Nedenleri.....	8
2.2.2. Karaciğer Sirozunun Tanısı.....	8
2.2.3. Karaciğer Sirozunun Komplikasyonları.....	9
2.2.4. Karaciğer Sirozunda Hemostatik Bozukluklar.....	9
2.3. Karbon Tetraklorür.....	9
2.3.1. Karbon Tetraklorür'ün Genel Özellikleri.....	9
2.3.2. Karbon Tetraklorür ve Karaciğer.....	10
2.3.2.1. Karbon Tetraklorür'ün Direkt Etkisi.....	11
2.3.2.2. Karbon Tetraklorür'ün İndirekt Etkisi.....	11
2.3.3. Karbon Tetraklorür ve Karaciğer Sirozu.....	12
2.4. Antioksidan Sistemi ve N Asetil Sistein.....	12
2.5. Lektinler.....	14
2.5.1. Lektin Familyaları.....	17
2.5.2. Lektinlerin Özellikleri.....	19
2.5.3. Lektinlerin Fonksiyonları.....	20
2.5.4. Laktoza spesifik Ricinus Communis Agglutinin I (RCA I) .....	22

2.5.5. Galaktoza Spesifik Euonymus Europaeus Lectin (EEL).....	22
2.5.6. Mannoza Spesifik Galanthus Nivalis Lectin (GNL).....	23
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	24
3.1. Deney Hayvanları.....	24
3.2. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü.....	24
3.3. Kesitlerin Lektin ile Boyanması.....	25
3.4. Boyama Aşamaları.....	25
<b>4. BULGULAR</b> .....	26
4.1. Histokimyasal Sonuçlar .....	26
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	33
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	38
<b>KAYNAKLAR</b> .....	39
<b>EKLER</b> .....	47
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	47
<b>EK-2. ETİK KURUL RAPORU</b> .....	48

## ÖZET

### **Deneysel Karaciğer İntoksikasyonunda N Asetil Sisteinin Karaciğerdeki Bazı Lektinlerin Ekspresyonu ve Lokalizasyonu Üzerine Etkileri**

Bu çalışmanın amacı; karaciğer dokusunda, GSH öncüsü NAS intraperitoneal uygulamalarının, karaciğerdeki bazı lektinlerin ekspresyonu ve lokalizasyonu üzerine etkilerini belirlemektir.

Karaciğer toksisitesi oluşturmak amacıyla, sıçanlara CCl<sub>4</sub>, periton içi (i.p.) 1 ml/kg 1/1 oranında, zeytinyağındaki çözeltisi şeklinde, birer gün ara ile 3 defa enjekte edildi. CCl<sub>4</sub> enjeksiyonundan 24 saat sonra eter anestezisi altında, karaciğer dokusu alındı. N Asetil Sisteinin koruyucu etkisinin belirlenmesi amacıyla, NAS uygulaması (periton içi 50 mg/kg/gün) CCl<sub>4</sub> enjeksiyonundan 3 gün önce başladı ve deney süresince devam etti. Hayvanların son enjeksiyondan 24 saat sonra eter anestezisi altında karaciğer dokuları alındı. Karaciğer dokusundan alınan kesitlerde Galaktoza (EEL), Laktoza (RCA I) ve Mannoza (GNL) spesifik oligosakkarit üniteleri biotinlenmiş işaretli lektinlerin kullanılması ile belirlendi. Reaksiyonların değerlendirilmesi ışık mikroskopunda gerçekleştirildi.

Histokimyasal olarak reaksiyonlar; sentralobüler damar ve karaciğer dokusunun, sinüsoidal kapillerlerinde gözlemlendi. Hepatositlerde boyanma tespit edilmedi. Kontrollere göre CCl<sub>4</sub> grubunda, daha yoğun bir boyama tespit edildi. NAS ise boyama yoğunluğunu azalttı.

Sonuç olarak, hücrelerin CCl<sub>4</sub>'e bağlı karaciğer hasarından kendilerini korumak için oligosakkarit ünitelerini artırdığı görüldü. NAS'ın, sıçanların hepatik hücrelerinde CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan hasara karşı koruyucu ve tedavi edici etkileri olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** CCl<sub>4</sub>, EEL, GNL, NAS, sıçan, RCA I



## ABSTRACT

### **Effects of N Acetylcysteine on expression and localization of some lectins in the liver of experimental hepatic intoxication**

The aim of this study was to investigate the effects of intraperitoneal applications NAC that is a GSH precursor, determine the effects of some lectins expression and localization of the liver.

Liver toxicity of CCl<sub>4</sub> in rats in order to create, intraperitoneal (i.p.) 1 ml / kg 1 / 1 ratio of olive oil in the form of solution injected 3 times with an interval of one day. 24 hours after CCl<sub>4</sub> injection, liver tissue taken under ether anesthesia. In order to determine the protective effect of N Acetyl Cysteine, N Acetyl Cysteine application (i.p. 50 mg / kg / day) 3 days prior to CCl<sub>4</sub> injection started and continued during the experimental period. Animals liver tissue were taken 24. hours after the last injection under the ether anesthesia. Galactose (EEL), Lactose (R II) and Mannose (GNL) specific oligosaccharides were determined using biotinylated labeled lectins in liver tissue sections. Evaluation of the reaction was performed by light microscopy.

Histochemically, the reactions have been observed in centrilobular vein sinusoidal capillaries of liver tissue. No staining was detected in hepatocytes. Compared with controls, CCl<sub>4</sub> group were more intense staining. NAC reduced the staining intensity.

As a result, cells increase their oligosaccheride units to protect themselves from the liver damage of CCl<sub>4</sub>. It was observed that NAC had protective and therapeutic effects against damage induced by CCl<sub>4</sub> in rats hepatic cells.

**Keywords:** CCl<sub>4</sub>, EEL, GNL, NAS, rat, RCA I

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CCl <sub>4</sub>	: Karbon Tetraklorür
NAS	: N Asetil Sistein
EEL	: Euonymus Europaeus Lectin
RCA I	: Ricinus Communis Agglutinin I
GNL	: Galanthus Nivalis Lectin
MBL	: Mannose Binding Lectin
HCC	: Hepatosellüler karsinom
ABC	: Avidin-Biotin Peroksidaz Kompleks
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
DAB	: Diaminobenzidin
PBS	: Phosphate-Buffer Saline
GSH	: Glutatyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sıçan karaciğerinin yapısı.....	4
Şekil 2.2. CCl <sub>4</sub> metabolizması.....	11
Şekil 2.3. Hücre zarında bulunan glikoprotein ve glikolipidler.....	15
Şekil 2.4. Lektinler ile kompleks şekerlerin reaksiyonu.....	16
Şekil 2.5 Hücre yüzey lektin-karbonhidrat etkileşimleri.....	17
Şekil 4.1. CCl <sub>4</sub> uygulanan grupta EEL bağlanma bölgeleri.....	26
Şekil 4.2. CCl <sub>4</sub> + NAS uygulanan grupta EEL bağlanma bölgeleri.....	27
Şekil 4.3. Kontrol (Zeytinyağı) grubunda EEL bağlanma bölgeleri.....	27
Şekil 4.4. Kontrol (Zeytinyağı + NAS) grubunda EEL bağlanma bölgeleri.....	28
Şekil 4.5. CCl <sub>4</sub> uygulanan grupta GNL bağlanma bölgeleri.....	28
Şekil 4.6. CCl <sub>4</sub> + NAS uygulanan grupta GNL bağlanma bölgeleri.....	29
Şekil 4.7. Kontrol (Zeytinyağı) grubunda GNL bağlanma bölgeleri.....	29
Şekil 4.8. Kontrol (Zeytinyağı + NAS) grubunda GNL bağlanma bölgeleri.....	30
Şekil 4.9. CCl <sub>4</sub> uygulanan grupta RCA 1 bağlanma bölgeleri.....	30
Şekil 4.10. CCl <sub>4</sub> + NAS uygulanan grupta RCA 1 bağlanma bölgeleri.....	31
Şekil 4.11. Kontrol (Zeytinyağı) grubunda RCA 1 bağlanma bölgeleri.....	31
Şekil 4.12. Kontrol (Zeytinyağı + NAS) grubunda RCA 1 bağlanma bölgeleri....	32

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Lektin familyalarının özetini.....	19
<b>Tablo 2.2.</b> İzole edilmiş bazı bitkisel lektinler ve spesifik karbonhidratlar.....	21
<b>Tablo 2.3.</b> İzole edilmiş bazı hayvansal lektinler ve bağlandıkları spesifik karbonhidratlar.....	21

## 1.GİRİŞ

Karaciğer, karın boşluğunda yer alan en büyük iç organ olarak önemli fonksiyonlar gösterir (Kayalı, 1992).

Karaciğer lobüllerinin şekillenmesinde, karaciğer dolaşımının rolü olduğu gibi, stromanın da büyük rolü vardır (Fausto ve Campbell, 2003).

Karaciğer parankiması, mikroskopik muayenede, lobüler olarak görülür. Bu lobların merkezlerinde, karaciğerden kalbe kan taşıyan, santral ven yer almaktadır. Bu ven, sublobuler venler ile infrahepatik venlere boşalır ve *vena cava*'ya giren *vena hepatica*'yı oluşturur (Öneş, 1977).

Hepatositler karaciğer hücreleridir. Hepatositlerin sitoplazması eozinofiliktir. Hepatositler; yapısal, biyokimyasal ve histokimyasal farklılık gösterirler (Junqueira ve ark., 1998; Tekelioğlu, 2002).

Karaciğerde kan depolanması (Guyton ve Hall, 2013), kanın süzülmesi (Guyton ve Hall, 2013), safra salgılanması (Junqueira ve ark., 1998) karaciğerin görevleridir. Ayrıca sekresyon, detoksikasyon, ekskresyon, hemotopoez, konjugasyon, esterleştirme, fagositoz ve metabolizma diğer fonksiyonlarıdır (Guyton 1991).

Karaciğer sirozu, Dünyanın birçok bölgesinde ölüme sebep olan önemli bir hastalıktır (Anthony ve ark., 1977). Belirli bir dönemde, farklı ve değişik etiyolojik nedenlerin başlattığı olaylar zincirinin sonucu olarak bilinir. Bu durumda, karaciğer sertleşerek küçülür ve nodüler bir yapıya dönüşür (D'Amico ve ark., 1986). Karaciğer sirozu, çok çeşitli nedenlerden kaynaklanan kronik karaciğer hastalıklarının son patolojik yoludur (Qua ve Goh, 2011).

Deneysel karaciğer sirozun oluşumunda kullanılan kimyasallardan biri, karbon tetraklorürdür (CCl<sub>4</sub>). Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>); renksiz, şeffaf, kolay buharlaşan ve yanıcı olmayan bir sıvıdır (Kus ve ark., 2005).

Antioksidan savunma sistemi, oksidatif stresi bastıran ve serbest radikallerin oluşturduğu hasardan dokuları koruyan kompleks sistemidir (Vural ve ark., 2007).

N Asetil Sistein (NAS), L-sisteinin N asetillenmiş türevi olup moleküler yapısı sayesinde hücrelere kolayca girerek ve önemli bir antioksidan olan glutatyon (GSH) oluşumunda öncül rol oynadığı, oksidan strese karşı dokuların savunmasını desteklediği, yapısında bulunan serbest tiyol grupları ile direkt antioksidan etki gösterdiği bilinmektedir (Sener ve ark., 2003; Zafarullah ve ark., 2003).

Karaciğer sirozunun tanısında, lektinlerden yararlanılır. Lektinler, patolojik dokular ile normal dokular arasındaki farklılıkların tespit edilmesi, hastalıkların teşhis edilmesi, ayırıcı tanı konmasının yanı sıra biyokimya, hücre biyolojisi, immunoloji gibi alanlarda ve histokimyasal boyamalarda kullanılırlar (Scillitani ve ark., 2007).

Ricinus communis agglutinin I (RCA I), hint yağı bitkisinin (*R. communis*) tohumlarından üretilen bir glikoproteindir. Bu lektin, A tipi ve B tipi olarak iki zincirden oluşan bir tetramerdir (Liener ve ark., 1986). Yüksek afinite ve terminal beta-d-galaktosil artıkları içeren glikokonjugeleri nedeniyle RCA I, özel bir ilgi çekmektedir (Baenziger ve Fiete, 1979).

Euonymus Europaeus Lektin (EEL) iki disülfid bağlı zincirler oluşturduğu görülmektedir. Galaktosil ( $\alpha$ -1,3), galaktoz içeren oligosakkaritleri bağlar. Uyarılmış sıçan periton lenfoid hücrelerinin yüzeyi üzerindeki karbonhidrat yapılarını algıladığı bildirilmiştir. (Vector Laboratories, 19 Kasım 2014).

Galanthus Nivalis Lektin (GNL), kardelen soğanlarından izole edilmiştir (Van Damme ve ark., 1987). GNL, ayrıca *in vitro* olarak retrovirus ve sitomegalovirus'un çok kuvvetli ve seçici inhibitörleri olarak bilinmektedir (Balzarini ve ark., 1991).

Yapılan çalışmada karaciğer dokusundaki hücrelerin hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriksinde bulunan glikokonjugat ünitelerinde meydana gelen değişikliklerin izlenmesi amaçlanmıştır. Böyle bir çalışmanın yapılması karaciğer toksisitesi oluşturulduktan sonra NAS uygulanan sıçanların karaciğerindeki glikokonjugat ünitelerindeki karbonhidrat rezidülerinin ekspresyon ve lokalizasyonunda meydana gelen değişimler belirlenmiştir. Hücre yüzeyi glikokonjugatları, birçok bakteri ve virus için adhezyon amacıyla kullanılabil-diği gibi, bunlarda gözlenen farklılıklar, patolojik olguların açığa çıkmasına da neden olmaktadır. Böyle bir çalışmanın yapılması bu alanda literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Karaciğerde CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan toksisite (siroz) modelinde; Galaktoza (EEL), Laktoza (RCA I) ve Mannoza (GNL) spesifik lektinlerin ekspresyon ve lokalizasyonlarına, N Asetil Sisteinin etkisinin olup olmadığı incelendi. Sonuç olarak; hücrelerin CCl<sub>4</sub>'e bağlı karaciğer hasarından kendilerini korumak için kendi oligosakkarit ünitelerini artırdığı görüldü.

NAS'ın sıçanların hepatik hücrelerinde CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan hasara karşı yararlı, koruyucu ve tedavi edici etkileri olduğu gözlemlendi.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. Karaciğer Hakkında Genel Bilgi**

Karaciğer, kırmızı-kahverengi görünümlü ve karın boşluğunda yer alan en büyük iç organ olarak önemli fonksiyonlara sahiptir (Kayalı, 1992).

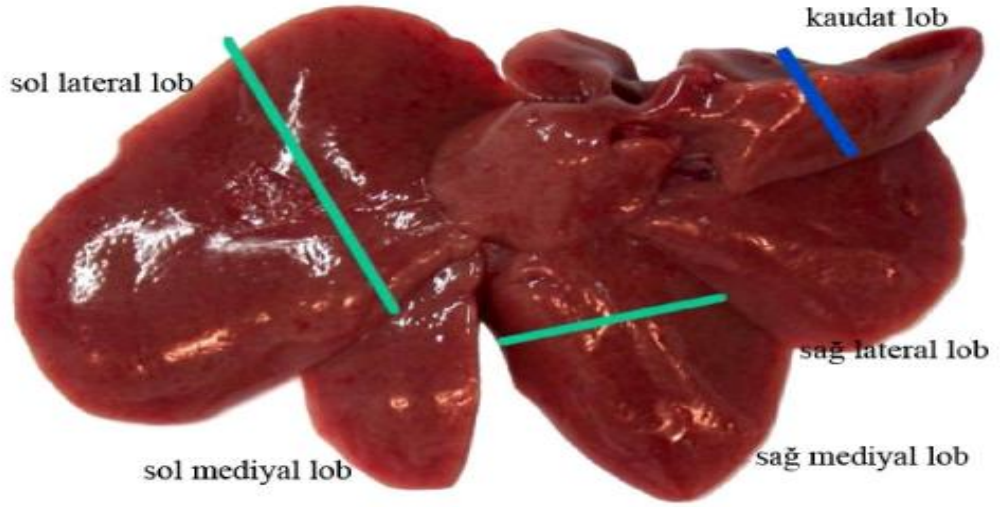
Bir erişkinin toplam vücut ağırlığının % 2.5'ini oluşturur ve ağırlığı da 1.400-1.700 gr arasındadır (Odar, 1950).

#### **2. 1. 1. Karaciğerin Yerleşimi**

Karının sağ üst kısmında yer alan karaciğer, diyaframın altında, ona yakın uzanmaktadır. Karaciğerin sağ bölümünün büyük bir kısmı, kaburgalar tarafından örtülür. Karın ön duvarı ile sadece bir kısmı komşudur. Karaciğer, arka tarafta mide ve bağırsakları örterken, üstte ise akciğere komşu olarak bulunur. Karın zarındaki bağlar hariç, karın içi basıncı sayesinde yerinde tutulmaktadır (Junqueira ve ark., 1998; Tekelioğlu, 2002).

Karaciğer lobüllerinin şekillenmesinde, karaciğer dolaşımının rolü dışında, stromanın da büyük rolü vardır (Fausto ve Campbell, 2003). Lobüller arası bağ dokusu olarak da bilinen organın stroması, özellikle birkaç lobülün birbirlerine köşeleri aracılığıyla temas ettiği yerlerde, fazlaca gelişmiştir. Bağ dokusunun fazlaca bulunduğu bu bölgeler; Kiernan aralığı, Glisson üçgeni, portal alan, portal aralık veya periportal alan olarak da bilinirler. Bu alanda, bir arter (*Arteria hepatica*'nın dalı, *Arteriola interlobularis*), bir ven (*Vena porta*'nın dalı, *Vena interlobularis*), bir safra kanalı (*ductus biliferi*, *ductus interlobularis*) ve lenfatik damar kesitleri bulunur (Junqueira ve ark., 1998; Tekelioğlu, 2002).





**Şekil 2.1.** Sıçan karaciğerinin yapısı (Bilginç, 2011).

### **2. 1. 2. Karaciğerin Yapısı**

Karaciğer, safra yolları ve kan damarları boyunca, organ içine doğru uzanan kollajen ve elastik dokudan yapılmış bir kapsül ile örtülmektedir. Bu kapsül, Glisson kapsülü olarak bilinir ve tabakalar halinde sıralanmış olan ve aralarında 'sinusoid' olarak bilinen karmaşık bir kapiller sistemin yer aldığı, süngere benzer bir hücre kümesini örter. Mikroskopik muayenede, karaciğer parankiması lobüller olarak görülür. Karaciğerden kalbe kan taşıyan santral ven, bu lobların merkezlerinde yer alır. Sublobüler venler ile santral ven, infrahepatik venlere boşalarak, *vena cava*'ya giren, *vena hepatica*'yı oluştururlar (Öneş, 1977).

### **2. 1. 3. Karaciğerin Hücreleri (Hepatositler)**

Altı veya daha fazla yüzeye sahip olarak 20-30 mikrometre civarında bulunan hepatositler, karaciğer hücreleri olarak bilinmektedir. Karaciğer hücrelerinin sitoplazması eozinofiliktir. Bunun nedeni, Hematoksilin-Eozin ile boyanmış kesitlerde, çok sayıda mitokondri ve bir miktar düz endoplazmik retikulumun bulunmasıdır (Junqueira ve ark., 1998; Tekelioğlu, 2002).

Ayrıca karaciğer hücresi, vücudun çok yönlü bir hücresi olarak bilinir. Ekzokrin ve endokrin fonksiyonları vardır. Bazı maddelerin sentezinde ve depolanmasında rol alırken, bazılarının da detoksifiye edilmesini ve taşınması sağlar (Çetinkaya, 2009).

Karaciğer hücreleri; yapısal, histokimyasal ve biyokimyasal değişiklik gösterirler. Hepatositlerin yüzeyi, Disse aralığı boyunca sinusoidlerin duvarıyla ve karaciğerin herbir hücresinin yüzeyi ile temas halindedir. Karaciğer hücreleri, yüzeysel olarak diğer hepatositlerin yüzeylerine ve doku aralığında sinusoidlerin duvarı ile bağlantılıdır. Hepatositlerde gap junctionlar sıkça görülürler. Hücrelerin fizyolojik aktivitelerinin koordinasyonunda önemli rol oynayan hücrelerarası iletişim bölgeleri olarak bilinir (Junqueira ve ark., 1998; Tekelioğlu, 2002).

Karaciğerin ikili dolaşımı vardır. Bunlardan biri fonksiyonel, diğeri ise arteriyeldir. Kanın % 70-80'inin girdiği yol olan ve *vena porta* ile başlayan dolaşım, fonksiyonel dolaşımdır. *Vena porta*, besinden zengin kanı taşır ve abdominal organlardan gelen oksijenden fakirdir (Junqueira ve ark., 1998; Kayalı, 1992).

Kanın diğerk kısmı ise başka bir yolla girer. Bu yol, arteriyel dolaşımdır ve karaciğere oksijenden zengin kanı getiren hepatic arter ile başlar (Kayalı, 1992).

Karaciğerde kan akımı yüksektir, vasküler direnç ise düşüktür. Dakikada yaklaşık 1.050 ml kan, portal ven yolu ile gelmektedir ve sinusoidlere dökülmektedir. Ayrıca ek olarak, dakikada hepatic arter yolu ile 300 ml kan gelir ve toplam olarak 1.350 ml/dak'ya ulaşmaktadır (Guyton ve Hall, 2013).

#### **2. 1. 4. Karaciğerin Fonksiyonları**

Karaciğerin çok sayıda endokrin ve ekzokrin fonksiyonu bulunur (Junqueira ve ark., 1998).

**a) Karaciğerde kan depolanması:** Genişleme gücü olan bu organ, kendi kan damarlarında, bol miktarda kan depolayabilir. Hepatic sinusoidlerdeki ve hepatic venlerdeki kan ile beraber, bu organın kan hacmi 450 ml olup, toplam vücut hacminin % 10'u kadardır (Guyton ve Hall, 2013).

**b) Kanın süzülmesi:** Kupffer hücreleri, karaciğer sinusoidlerinin iç yüzeyinde bulunurlar ve portal kan ile gelen yabancı parçacıkların veya bakterilerin, neredeyse tümünü ortadan kaldıracırlar. Bu yabancı parçacıklar veya bakteriler, Kupffer hücresi

ile temasından hemen sonra, 0.01 saniyeden bile daha az bir sürede, bu hücrelerin duvarlarından içeriye giriş yaparak sindirilene kadar orada tutulurlar (Guyton ve Hall, 2013).

**c) Safra salgılanması:** Safra üretilmesi, karaciğerin en önemli fonksiyonlarından biridir (Junqueira ve ark., 1998).

Hepatositler tarafından kan komponentleri alınır, dönüştürüldükten sonra safra kanalikülleri içine salgılanarak ekzokrin faaliyetlerini yerine getirmiş olurlar (Junqueira ve ark., 1998; Tekelioğlu, 2002).

Safra sıvısında; elektrolitler, su, kolesterol, fosfolipidler, bilirubin ve safra asitleri vardır. Distal intestinal epitelden emilim yoluyla bu maddelerin % 90'ı alınıp, hepatositler aracılığıyla, kandan safra kanaliküllerine taşınırlar (Junqueira ve ark., 1998).

Ayrıca sekresyon, detoksikasyon, ekskresyon, hemotopoez, konjugasyon, esterleştirme, fagositoz ve metabolizma, diğer fonksiyonlarıdır (Guyton 1991).

**d) Karbonhidrat metabolizması:** Karaciğer, kan şekeri seviyesinin normal sürdürülmesinde önemli rol oynar. Kan şekeri seviyesi, glikoz fazlalığının glikojen olarak depolanma ve kana glikoz vermesi ile ayarlanır. Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasında yürüttüğü işlevler: Glikoneojenez, büyük miktarlarda glikojen depolama, aminoasit, gliserol, laktat gibi öncülleri glukozla çevirme, karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden, önemli olan çoğu kimyasal maddelerin oluşturulmasıdır (Guyton ve Hall, 2013).

**e) Yağ metabolizması:** Yağ metabolizmasının bazı işlemleri, karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerin yağ metabolizmasında yürüttüğü işlevler; büyük miktarda kolesterol, lipoprotein ve fosfolipid sentezi, diğer vücut işlevleri için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu, karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezidir (Guyton ve Hall, 2013).

**f) Protein metabolizması:** Protein metabolizmasında karaciğer fonksiyon görmez ise vücut, sadece birkaç gün dayanabilir. Karaciğer, protein metabolizmasında, şu

işlevleri yürütür: Plazma proteinlerinin sentezi, amino asitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, vücuttaki metabolik olaylar için önemli olan maddelerin ve amino asitlerin birbirine dönüşümleri. Karaciğerin diğer metabolik işlevleri: Karaciğerin demiri ferritin şeklinde depolaması, vitaminlerin depolanması, kan pıhtılaşması ile hormonların, ilaçların ve diğer maddelerin uzaklaştırılması (Guyton ve Hall, 2013).

### **2. 1. 5. Karaciğer Enzimleri**

Enzimler, canlı dokuların temel özelliklerini meydana getiren ve biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran biyokatalistlerdir (Mengi, 1991).

Enzim parametrelerinin incelenmesi, hastalara teşhis koymamızda önemlidir. Doku hücrelerinin tahrip olması ile enzimler hücre dışına çıkar ve bu durum, plazma ve serumda çoğu enzimin aktivitesini ve değişimlerini artırır. Enzimler gibi izoenzimler de pekçok belirli dokuya spesifik olduğundan dolayı plazma ve serum enzim aktiviteleri, dokulardan hangisinin tahrip olduğunu gösterir (Tore, 1978).

Hücre içerisinde ise enzimler, farklı organellerde bulunmaktadır. Enzimlerin buldukları organeller, organın ve dokunun işlemleri ile yakından ilişkidir (Tore, 1978).

### **2. 2. Karaciğer Sirozu**

Dünyanın birçok bölgesinde ölüme sebep olan önemli hastalıklardan biri, karaciğer sirozudur. Bu hastalık; karaciğerin hepatosellüler nekroz, nodüler oluşum ve fibröz doku oluşması ile seyreden değişimler sonucunda, ilerleyici bir hastalık olarak bilinir (Anthony ve ark., 1977).

Karaciğer sirozu, belirli bir dönemde, farklı ve değişik etiyolojik nedenlerin başlattığı olaylar zincirinin sonucudur. Bu durumda karaciğer küçülür, sertleşir ve nodüler bir yapı kazanır (D'Amico ve ark., 1986).

Karaciğer sirozunun ilerleyen evrelerinde, komplikasyonlar oluşur; karaciğer yetersiz kalır ve ölüm gerçekleşir. Eğer tedavi olunmazsa, öldürücü hastalıklardan biridir (Özgür, 2014).

### **2. 2. 1. Karaciğer Sirozunun Nedenleri**

Siroz nedenleri, genellikle serolojik ve histopatolojik görüntüleme yöntemleri ile birlikte, hastanın öyküsü ve klinik bulgular ile tespit edilebilir (Tangerman ve ark., 1994).

Türkiye’de karaciğer siroz nedenlerinden, en sık hepatit B enfeksiyonu görülür. Siroz yapan diğer hastalıklar şunlardır: Hepatit C, hepatit D, karaciğer yağlanması, toksik etki gösteren ilaçlar, demir ve bakırın karaciğerde depolanması (Wilson sirozu olarak bilinir), otoimmün hastalıklar (örneğin; otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz gibi), karaciğerin toplardamarlarında tıkanma, kronik alkol tüketimi. Hastaların bazılarında viral hepatit, alkol ile beraber bulunmaktadır. Sürekli alkol alan hastalarda, eğer hepatit B veya C görünürse, sirozun meydana gelme riski daha fazladır (Özgür, 2014).

### **2. 2. 2. Karaciğer Sirozunun Tanısı**

- Kan muayenesi
- İdrar muayenesi
- Biyopsi (histopatolojik inceleme)
- Fizik muayene bulguları
- Görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MR)
- Hastanın hikayesi (Dolar, 2002).

### **2. 2. 3. Karaciğer Sirozunun Komplikasyonları**

Hastalık sürecinde, hastalarda yaşam riski gösteren, eğer hemen gereken müdahale olmazsa ölüme yol açan komplikasyonlar gelişebilir (Dolar, 2002).

Görülen komplikasyonlar: Hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, portal hipertansiyon (özofagus varis kanamaları, asit), karaciğer yetmezliği, asit ve spontan asit enfeksiyonları (spontan bakteriyel peritonit), hepatoselüler karsinoma, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, gastrointestinal komplikasyonlar, endokrin bozukluklar ve enfeksiyonlardır (Dolar, 2002).

## 2. 2. 4. Karaciğer Sirozunda Hemostatik Bozukluklar

Siroz ve kötü prognoza sahip olan hastalar, laboratuvar ve klinik testlerden geçmelidir. Laboratuvar parametrelerine göre karaciğer yetmezliğinin skorlanması, tedavi ve takipte önemlidir. Karaciğer hastalık seviyesinin artması ile laboratuvar testlerinde bozukluklar gelişir ve hemostatik anormallikler artarak ağırlaşır (Vierling, 1984).

## 2. 3. Karbon Tetraklorür (CCl<sub>4</sub>)

### 2. 3. 1. Karbon Tetraklorür'ün Genel Özellikleri

Karbon tetraklorür; renksiz, şeffaf, kolay buharlaşan, yanıcı olmayan bir sıvıdır (Kus ve ark., 2005).

Deneysel çalışmalarda, CCl<sub>4</sub>'ün karaciğerdeki etkileri: Hepatositlerde dejenerasyon, fibrosis, siroz, hepatik yağ dejenerasyonu, mitotik aktivite artışı, kanser, mononükleer hücre infiltrasyonu (Kus ve ark., 2005).

CCl<sub>4</sub> ayrıca, çözücü ve kuru temizleme özelliğine de sahiptir. CCl<sub>4</sub>'ün vücuda alınması; sindirim, solunum ve deri yolu ile gerçekleşir (Şişmanoğlu, 1995).

CCl<sub>4</sub>, solunum yolu ile 65 ppm, ağızdan ise 4 ml miktarda alındığında toksik etki gösterir. Vücuda alındığında CCl<sub>4</sub> organ, dokulara dağılır ve yağ dokusunda birikim ile sonuçlanır. Dokulardan ayrılışı, 2 ile 6 gün içerisinde olur. Atılımı, akciğer ve böbrekler yolu ile gerçekleşir. Ağız, solunum ya da deri yolu ile emildikten hemen sonra zehirlenme belirtileri meydana çıkar. CCl<sub>4</sub> ile zehirlenme, merkezi sinir sisteminde baskı oluşturur. Diğer belirtiler ise baş dönmeleri, baş ağrıları, ataksi, uyku halleri, bilinç kayıpları, görme bulanıklıklarıdır. Zehirlenmenin ilk günlerinde karın ağrısı, bulantı ve kusma belirtileri görülür. CCl<sub>4</sub> emildikten sonra birkaç gün içinde, karaciğer yağlanması olarak belirtileri görülür. Enzimlerden *aspartat aminotransferaz* (AST) ve *aldolaz* artar. Bu artışın nedeni karaciğer hücrelerinde oluşan nekrozdur. Protrombin zamanı ise uzar (Wang ve ark., 2005).

Eğer birkaç hafta CCl<sub>4</sub>'e maruz kalırsa, cilt kurur, ciltte lekeler oluşur, tırnaklar kırılır. Semptomlar, CCl<sub>4</sub> solunumu olmadığında azalır ama zehirlenme yeniden tekrarlanırsa semptomlar da yeniden meydana gelir (Wang ve ark., 2005).

### 2. 3. 2. Karbon Tetraklorür ve Karaciğer

$CCl_4$ , fizyolojik ve biyokimyasal rolü ve anatomik lokalizasyonu nedeniyle karaciğerde hasara ve değişik patolojik tablolara neden olan maddelerden biridir (Robbins ve ark., 2000).

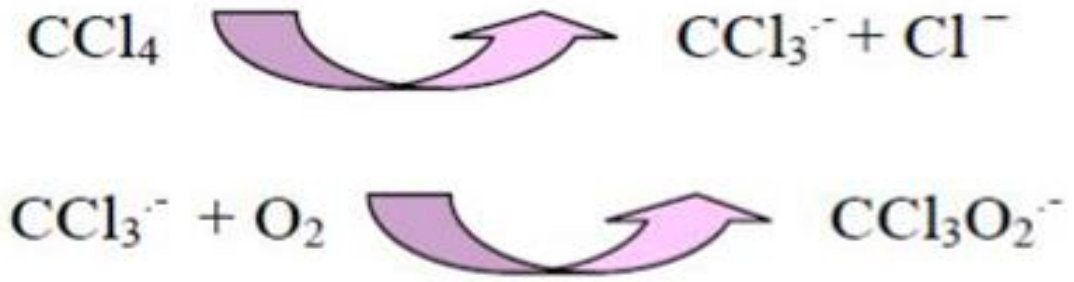
$CCl_4$ , karbon disülfürün klor ile reaksiyona girmesi veya kükürt monoklorür ile reaksiyona girdikten sonra oluşur. Eğer  $CCl_4$  dozu fazlaya kaçarsa ise vücutta birikir ve siroza yol açabilir (Wang ve ark., 2005).

Bu hasar, oksidatif stres ve oluşan serbest radikaller ile meydana gelmektedir. Hidroksi ve oksijen radikallerin hepatosit membranda hasar oluşturabileceği *in vivo/in vitro* ortamlarda deneysel olarak belirtilmiştir (Foulis ve ark., 1988).

Karaciğerde,  $CCl_4$ 'ün mitokondriyal monooksijenaz (P450 2E1) tarafından metabolize edilmesinden sonra oluşan serbest radikaller, membran lipidlerine ve membran proteinlerine iki yol ile saldırıda bulunabilirler (Nadkarni ve Souza, 1988).

#### 2. 3. 2. 1. Karbon Tetraklorürün Direkt Etkisi

Öncelikle metabolizma sırasında, başlangıç metaboliti olan anstabil serbest radikal triklorometil oluşur. Sonrasında triklorometil ( $CCl_3^{\cdot}$ ), protein ve lipidler ile kovalent bağlar oluşturur ve kloroforma veya triklorometil peroksite dönüşür ( $CCl_3O_2^{\cdot}$ ). Sekonder olarak konjuge dien oluştuktan sonra kısa zincirli karbonhidratlar meydana gelir (Recknagel ve ark., 1989; Slater, 1982). Bu karbonhidratlar, malondialdehid ve hidroperoksit yapılarından oluşur. Toksik etkiye maruz kalındığında serbest oksijen radikalleri oluşur ve hücre membranında bulunan fosfolipidlerde doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu gerçekleştirir. Böylece karaciğer hücrelerinin nekrozu gelişir (Arii ve ark., 1990; Dashti ve ark., 1992; Poli ve ark., 1990).



**Şekil 2.2.** CCl<sub>4</sub> metabolizması (Güner, 2010).

### 2. 3. 2. 2. Karbon Tetraklorürün İndirekt Etkisi

CCl<sub>3</sub>O<sup>2·-</sup> radikali, oksijenin CCl<sub>3</sub><sup>·-</sup> radikal ile reaksiyona girmesi ile oluşur. CCl<sub>3</sub>O<sup>2·-</sup> lipidlerin peroksidasyonunu başlatan güçlü bir radikaldir. Bu olayların sonrasında karaciğerde meydana gelen antioksidan savunmaları, serbest radikal üretimi ile aşılr, böylece ciddi doku hasarları oluşur ve hücre membranı oksidatif yıkıma uğrar (Akkuş, 1995; Poli, 1993). Karaciğerde, karbon tetraklorür'ün yaptığı 3 nekroz: Yağlanma, hidropik dejenerasyon ve hepatosellüler zon (Fujiwara ve ark., 1988; Sezer, 1992).

CCl<sub>4</sub> tarafından oluşan hasarda lipid peroksidasyonu meydana gelir. Buna bağlı olarak oluşan hasar sonrasında karaciğer fibrozisi ardından siroz oluşabilmektedir. Ekstrasellüler matriks olan komponentlerin artması sonucunda, karaciğer fibrozisi meydana gelir. Ekstrasellüler matriksin yıkımı ile yapımı arasında olan denge, devamlı matriks yapımı tarafından bozulur. Bu olayda meydana gelen toksik oksijen radikallere bağlı olarak potent profibrojenik mediatörler de aktive olur (Liebert ve ark., 2005). Karaciğer hastalıkları hakkında yapılan çalışmalarında, oksidatif strese olan bağlı karaciğer hasarı ve fibrosis ilişkisi görülmektedir (Shimizui, 2001; Shimizui, 2003).

### 2. 3. 3. Karbon Tetraklorür ve Karaciğer Sirozu

Normal ve dejenere hepatositler çevresinde, interstisyumda ve Disse aralığında kollajen birikimi, karaciğer fibrosisinin morfolojik bulgularıdır (Mak ve ark., 1984).

Ekstrasellüler matriks, iki ana eleman taşır: Yapısal glikoproteinler ve proteoglikanlar (Özbiim ve ark., 1988).



Normal insan karaciğerinde total proteinin % 4'ü kollajendir (Loreal ve ark., 1993). Bu kollajenin yapısı % 53 oranında tip I dir % 47'si ise tip III kollajendir. Siroz olan karaciğerde ise total proteinin % 10'u kollajendir. Bu kollajenin % 75'i tip I kollajen, % 25'i de tip III kollajendir. Total protein sıçan karaciğerinde farklıdır % 0.55'i kollajendir. Bu kollajenin % 60'ı tip I kollajen olup % 40'ı tip III kollajendir. CCl<sub>4</sub> ile oluşan sirozda % 2 olarak bu oran artar, fakat kollajen oranı aynı kalır (Maher ve ark., 1988).

Sıçan karaciğerinde, kollajenler farklı yerlerde bulunur. Tip I kollajen karaciğer kapsülünde, Disse aralığında ve portal stromada bulunurken, tip IV kollajen nöral, duktal, vasküler bazal membranlar ile sinusoid duvarında bulunur (Tsukamoto ve ark., 1985).

#### **2. 4. Antioksidan Sistemi ve N Asetil Sistein (NAS)**

Oksidatif stresi bastıran ve serbest radikallerin oluşturduğu hasardan dokuları koruyan kompleks sistemi, antioksidan savunma sistemidir (Vural ve ark., 2007).

Radikalleri ve reaksiyonları önlemeye çalışan, enzimatik veya enzimatik olmayan yapılardan meydana gelen maddeler antioksidanlardır (Byung, 1994).

Antioksidan savunma, farklı şekilde ayrımlanan 5 blokta yürür. Bunlar; oluşan hücre harabiyetinin onarımı, radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilen radikallerin temizlenmesi, endojen antioksidan kapasitenin artırılması ve sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulmasıdır (Gutteridge, 1995).

Bazı yazarlara göre, antioksidan savunma komponentlerinin enzimsel olup olmamasına bakarak SOD, katalaz ve GSH-Px'in rol oynadığı antioksidan aktiviteler, enzimatik antioksidan savunma olarak tanımlanmışlardır. Vitamin E, vitamin A, ürik asit, glutatyon, askorbat tarafından gerçekleştirilen deoksidasyon işlemleri ise enzimatik olmayan savunma olarak belirtilmiştir (Byung, 1994). Antioksidan savunma, antioksidanlara daha spesifik rollerin yüklendiği çalışmalarda, ekstrasellüler, sellüler ve membransal olarak sınıflandırılır (McCord ve Fridowich, 1996).

Normal şartlarda hücrel denge, iç ve dış kaynaklı birçok stres faktörü tarafından değiştirilir (Üstündağ ve ark., 2005). Antioksidanlar bu faktörlere karşı korumada rol oynamaktadır (Yüce ve Aksakal, 2007).

Karaciğer hastalıklarında, NAS'ın antitoksik ve antioksidan özellikler göstererek yararlı olduğu belirtilmiştir (Jones, 1998).

NAS, moleküler yapısı sayesinde, hücrelere kolaylıkla girebilir ve glutatyon oluşumunda öncül rol oynamaktadır. Önemli bir antioksidan olarak, yapısında bulunan serbest tiyol grupları nedeniyle, direkt antioksidan etki gösterebileceği ve oksidan strese karşı dokuların savunmasını destekleyebileceği bildirilmiştir. NAS'ın yapısında yer alan serbest tiyol grupları ile direkt antioksidan etki de gösterdiği ve oksidan moleküller ile (örneğin; hidroksil radikali, hipokloröz asit ve hidrojen peroksit) etkiye geçerek radikal toplayıcı etki göstermekte olduğu bildirilmektedir (Sener ve ark., 2003; Zafarullah ve ark., 2003).

NAS, düşük dozlarda uygulandığında, oksidatif hasara karşı fareleri korurken, yüksek dozlarda uygulandığında ise akciğer hasarı ve ölüme neden olabilmektedir (Sprong ve ark., 1998; Wang ve ark., 2006).

## **2. 5. Lektinler**

İlk defa 1888'de Stillmark tarafından 'Ricin' ismi ile bilinen ve toksik etkisi olan bitkiden elde edilerek eritrositleri çöktürdüğü bilinmektedir (Kilpatrick, 2002). Lektin kelimesinin anlamı, seçmektir ve Latince kökenlidir (Franz, 1986).

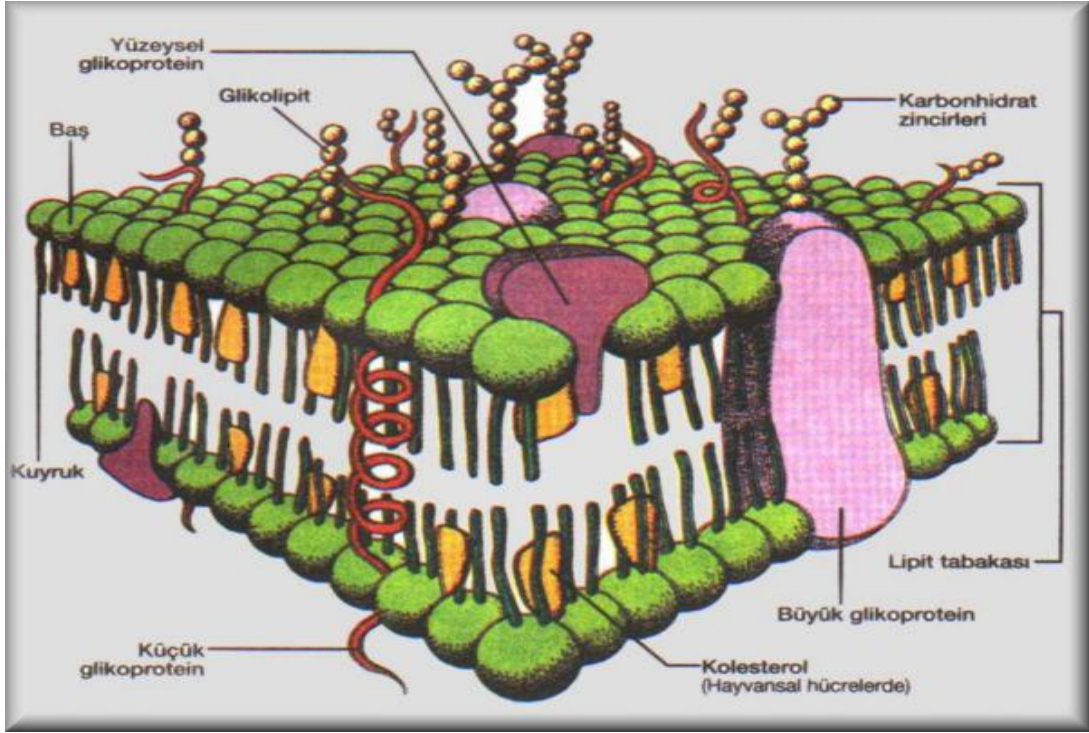
Lektinler; bakteri, bitki, virus, mantar, insan ve hayvanlarda değişik çeşitlerde bulunurlar (Bulgakow ve ark., 2004).

Patolojik dokular ile normal dokular arasındaki değişikliğin tespit edilmesinde, hastalıkların teşhis edilmesinde, bireylerin farklı yaş evrelerinin ve türlerin incelenip teşhis konulmasında kullanılır (Scillitani ve ark., 2007).

Biyokimya, hücre biyolojisi, immunoloji gibi alanlarda lektinler, yaygın kullanılmaktadır (Scillitani ve ark., 2007).

Aynı zamanda lektinler, histokimyasal boyamalarda, doğrudan ya da dolaylı olarak kullanılmaktadır. Lektinler, doğrudan yöntemde enzimler ile işaretlenerek boyama esnasında substrat eklenir ve ışık ya da fluoressan mikroskopta gözlemlenir. Dolaylı yöntemde ise spesifik bölgeye bağlanan lektinler boyanırken, antilektin olarak bilinen enzim kompleksi Avidin-Biotin-Peroksidaz eklenir ve izlenilir (Brooks ve Wilkinson, 2003).

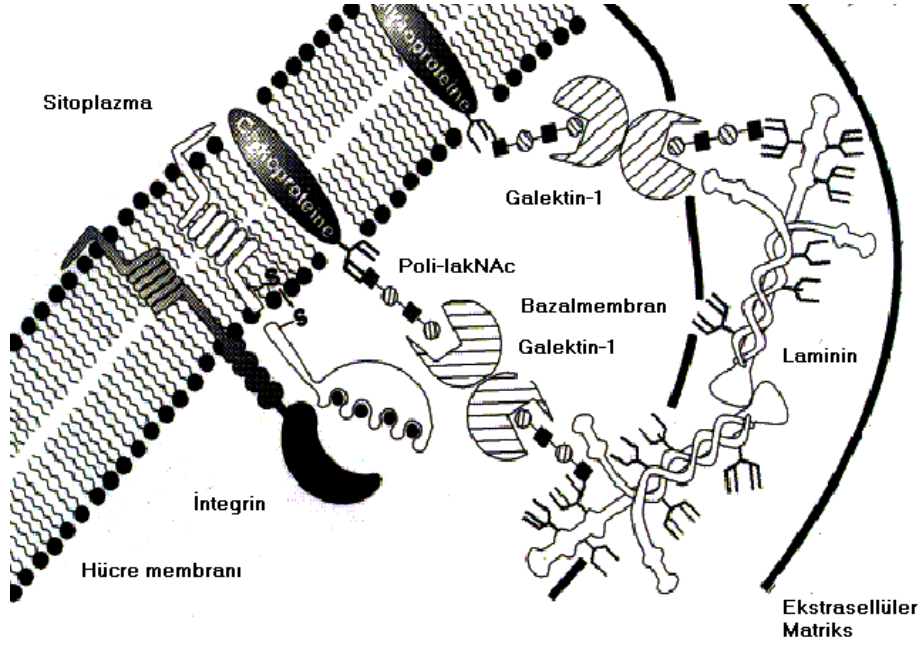
Lektinlerin histokimyada çokça kullanılmasının nedeni, glikolipid ve glikoproteinlerin ucunda bulunan karbonhidratlara bağlanmaları ve hücreye yerleşmeleridir (Murnane ve ark., 1989).



**Şekil 2.3.** Hücre zarında bulunan glikoprotein ve glikolipidler (Diani, 2010).

Hücrelerin yüzey reseptörlerindeki karbonhidrat birimlerine bağlanan lektinler, hücrelerin çökmelerine neden olan moleküllerdir (Lis ve Sharon 1986). Bir lektinin, karbonhidrat zincirlerinden sadece birine bağlanması, aglütine edici etkisinin şekillenebilmesi için yeterli olmayıp, en az iki karbonhidrat yapısına bağlanması gerekir. Lektinler, kendilerine spesifik olan monosakkaritler ile etkileşime girerler. Örneğin; D-Mannoz, D-Galaktoz, L-Fruktoz gibi. Bazı lektinler, kompleks şekerler ile [O-D-Galaktozido (1-3) N-Asetil-D-Galaktozamin] basit şeker yerine, reaksiyona girerler (Basu

ve ark., 1987; George ve ark., 2007). Bu grup moleküller, hücre yüzeyindeki oligosakkaritlere bağlanırlar ve böylece hücrelerin farklılaşmasını, gelişmesini, biyolojik bilgilerin kodlanarak iletilmesini, değişik patolojilere yanıt vermesini gerçekleştirirler. Lektinler ve tanıdıkları hücre içi ve dışı reseptörler ile ilgili yapılan çalışmalar, bu nedenle giderek önemsenmektedir (Harrison, 1991).

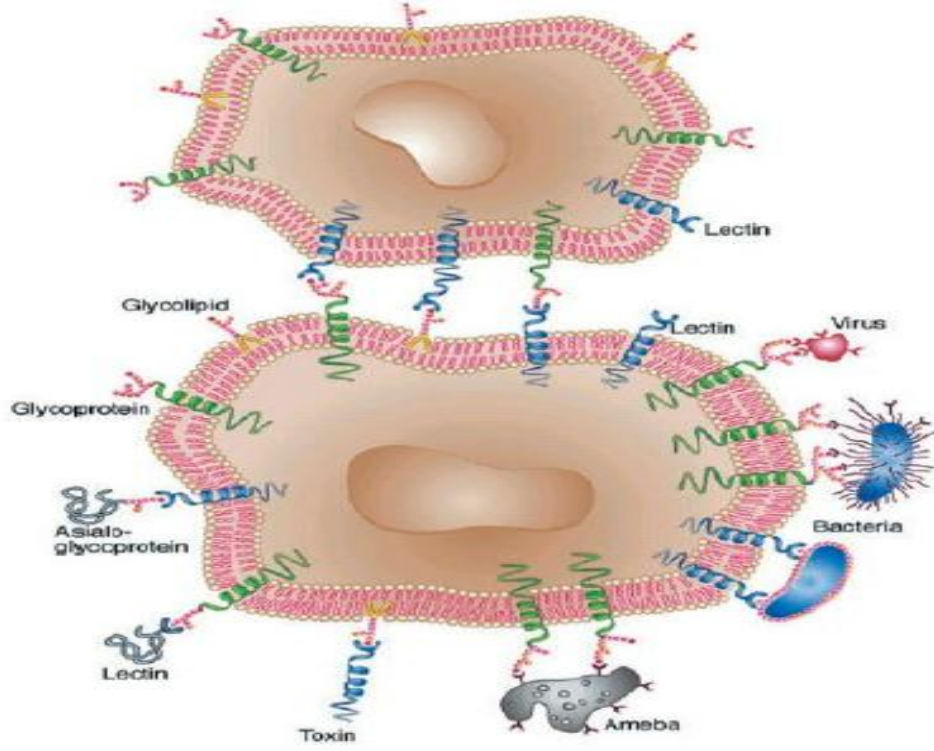


**Şekil 2.4.** Lektinler ile kompleks şekerlerin reaksiyonu (Seyrek ve Bildik, 2001).

Lektinler, ekzojen ve endojen olarak organizmalarda bulunmaktadır (Diani, 2010).

Memelilerde bulunan lektinler, endojen lektin olarak adlandırılmıştır (Kayser ve ark., 1994). Sığır kalbinde yer alan lektine, sarkolektin ismi verilmiştir (Gabijs, 1987). İnsan plasentasında bulunan lektin ise galektin-1 olarak adlandırılmıştır (Diani, 2010).

Endojen lektinler, tümörlü veya tümörsüz dokularda bulunurlar (Zeng ve ark., 1994).



**Şekil 2.5.** Hücre yüzey lektin - karbonhidrat etkileşimleri (Lis ve Sharon, 2004).

Ekzojen lektinler, birden fazla bitkide belirlenmiştir. Belirlendikleri bitkilerin adları ile anılırlar. Örneğin; buğday tohumundan elde edilen lektin ‘*Buğday Tohumu Aglutinin*’ (WGA) olarak adlandırılır; soya fasulyesinden elde edilen lektine ‘*Soya Fasulyesi Aglutinin*’ (SBA) denir; ökse otundan elde edilen lektine ise ‘*Ökse Otu Aglutinin*’ (VAA) ismi verilmiştir (Franz, 1986; Itoh ve ark., 1985).

### 2. 5. 1. Lektin Familiaları

Lektinler, karbonhidratlara bağlanma özelliklerine göre sınıflandırılır ve bazı familialara ayrılırlar. Bunlar;

- **Galektinler:** Hayvansal lektinlerin familiaları olarak bilinirler. Galaktoz bağlanma özelliği gösterirler.
- **C-Tipi (Ca-bağlı) Lektinler:** Hayvansal lektinlerin büyük familiaları olarak bilinirler. Farklı fonksiyon ve yapı gösteren üyeleri vardır. C tipi lektinlerin de çeşitleri vardır.

**a) Selektinler:** C tipi familyasında bulunan selektinler, lökositlerin endotel hücrelere hücrelerine bağlanmasını sağlarlar ve böylece C tipi lektinlerin alt familyası olarak ayrılırlar.

**b) Kolektinler:** Mannoza bağlanırlar. C tipi familyasının alt familyası olmaları, kollajen benzeri bir yapı gösterdikleri için ve C tipi lektin parçalarını içerdikleri içindir.

- **Omurgasız Lektinleri:** Omurgasızların vücut sıvılarında bulunurlar. Bu lektinler, omurgasızların vücutlarını koruyan bir faktör gibi görev yaparlar.

- **Anneksinler:** Protein yapısında, lipidlere affinitesi olan lektinler olarak bilinirler. Glikozaminoglikanlara bağlanma özellikleri vardır. Bitkilere ait lektinler olarak bilinmektedirler.

- **Baklagiller (*Leguminosae*) Lektinleri:** Çok sayıda üyesi olan lektin grubudur. Birden çok karbonhidrata bağlanma özelliği olan lektinlerdir. Örneğin; Concanavalin A.

- **Ricinler:** Çok uzun yüzyıllar öncesinden Rusya'da keşfedilmiş ilk lektindir. Birden fazla homolog üyesi bulunmaktadır. Toksik ya da şekerlere bağlanma özelliğine sahiptir (Lis ve Sharon, 2004; Sharon, 1977).

**Tablo 2.1.** Lektin familyalarının özeti (Dodd ve Drickamer, 2001).

Lektin grubu	CRD yapısı	Tipik ligandlar	Fonksiyonlarının örnekleri
Calnexin	Bilinmiyor	Glc <sub>1</sub> Man <sub>9</sub>	Endoplazmik retikulumda protein sıralaması
M-tipi lektinler	Bilinmiyor	Man <sub>8</sub>	Glikoproteinlerin endoplazmik retikulum ilişkili yıkımı
L-tipi lektinler	$\beta$ -sandwich	Çeşitli	Endoplazmik retikulumda protein sıralaması
P-tipi lektinler	benzersiz $\beta$ -zengin yapı	Man 6-P	Golgi sonrası sıralama proteini
C-tipi lektinler	Benzersiz karıştırılmış $\alpha$ $\beta$ yapı	Çeşitli	Hücre adezyonu (selektinler), Glikoprotein klirensi, Doğuştan gelen bağışıklık (Kolektinler)
Galektinler	$\beta$ -sandwich	$\beta$ -galaktosidler	Hücre dışı matrisinde glikan çapraz bağlayıcı
I-tipi lektinler	İmmünoglobulin süper familyası	Sialik asit	Hücre adezyonu
R-tipi lektinler	$\beta$ -trefoil	Çeşitli	Enzim hedefleme, Glikoprotein hormon

### 2. 5. 2. Lektinlerin Özellikleri

Lektinler, kendilerine spesifik olan karbonhidrat kalıntılarına bağlanıp karbonhidrat yapılarını değiştirmeden enzimlerden değişik özellik gösterip glikosiltransferaz ve glikosidazlardan farklı rol oynarlar (Rüdiger ve Gabius, 1993).

Lektinler ve karbonhidratlar arasındaki bağlar, hidrojen bağlarıdır (Rini ve Lobsanov, 1999).

### 2. 5. 3. Lektinlerin Fonksiyonları

Hücrelerarası iletişim ve ilişki kurulması dokuların şekillenmesinde oldukça önem taşımaktadır. Membran yüzeylerindeki siyalik asitin yarattığı negatif yükten dolayı, hücrelerin hemen hepsi birbirleriyle doğrudan iletişim sağlayamazlar. Hücreler iletişimlerini zarlardaki karbonhidratlar, lektinler, laminin gibi birçok aracı molekül üzerinden kurarlar. Uzun yıllar öncesinden bilinen, hücrelerin birbirlerine karşı gösterdikleri belli bir yatkınlık vardır (Wieser ve Brunner, 1982).

Hücre zarlarındaki karbonhidrat üniteleri ile lektinler arasında, anahtar - kilit prensibine dayanan karbonhidrat - protein etkileşimleri;

- Hücrelerarası haberleşmede,
- Hücre farklılaşmasında ,
- Hücre içi protein transportunda,
- Hücre adhezyonunda,
- Sinyal transferinde,
- Döllenmede,
- İnterferon ve sitokin salgılanması gibi immunolojik olaylarda,
- Patolojik olaylarda hücrelerin transformasyonunda,
- Büyümenin kontrolünde,
- Embriyogeneizde,
- Ekzositoz ve endositozda,
- Makrofajların fagositoz için uyarılmasında,
- Metastazda rol alırlar (Lis ve Sharon, 2004; Seyrek ve Bildik, 2001).

Hücre zarlarındaki glikoprotein veya glikolipid reseptörlerinin terminal bölgelerinde bulunan karbonhidrat birimlerine hayvansal ve bitkisel lektinler spesifik olarak bağlanırlar (George ve ark., 2007; Seyrek ve Bildik, 2001).



**Tablo 2.2.** İzole edilmiş bazı bitkisel lektinler ve spesifik karbonhidratlar (Drickamer ve Taylor, 1998).

İzole edilen bitki	Kısaltılmış adı	Spesifik olduğu şeker
<i>Canavalia ensiformis</i>	ConA	mannoz, glukoz
<i>Triticum vulgare</i>	WGA	(GlcNAc) <sub>2</sub>
<i>Phaseolus vulgaris</i>	PHA	GalNAc
<i>Ricinus communis</i>	RCA	Galaktoz
<i>Ulex europaeus</i>	UEA	Fukoz

**Tablo 2.3.** İzole edilmiş bazı hayvansal lektinler ve bağlandıkları spesifik karbonhidratlar (Seyrek ve Bildik, 2001).

Adı	Bulunduğu Yer	Spesifik Karbonhidrat
Selektinler (L,P,E)	Lökositler(L),trombositler(P), endotel hücreleri(E,P)	Fukozlanmış/sulfatlanmış epitoplara
Mannoz-bağlayan lektin	Plazma, karaciğer	Mannoz, fukoz
Asialoglikoprotein-reseptörü	Hepatositler, testis	Galaktoz
Sümfaktan rotein A ve D	Alveolar sümfaktan	Fukoz, maltoz, ManNAc
CD69	Aktif T ve B hücreleri, nötrofiller, Trombositler	Bilinmiyor
Galektin-1	Bir çok hücre türünde	Galaktoz

Ortamda karbonhidratlar bulunduğu zaman, bu karbonhidratlar, lektinlerin bağlanacağı reseptörlere bağlanıp, lektin bağlanmasını inhibe ederler. Karbonhidrat birimleri, N-Asetil-D-Galaktozami, BPA lektini, D-Galaktozu inhibe eder. Glukoz ve mannoz ise Con A lektinini inhibe etmektedir. Metotreksat, filotoksin etoposid, 5'-dezoksifloruridin gibi hücreler için toksik olan ilaçlar, tümörlü dokular için spesifik olan bir lektin ile bağlanıp vücuda verildiğinde, toksik madde, tümör hücrelerinde lokalize olur ve lektin sayesinde, bunun normal somatik hücrelerdeki etkisinin minimuma indirildiği tespit edilmiştir (Thöm ve ark., 2007).

#### 2. 5. 4. RCA I

Ricinus communis agglutinin I (RCA I), hintyağı bitkisinin (*R. communis*) tohumlarından üretilen bir glikoproteindir. Yaklaşık 120 kDa bir molekül ağırlığına sahip olan bu lektin, A tipi ve B tipi olarak iki zincirden oluşan bir tetramerdir (Liener ve ark., 1986). Yüksek afinitesi ve terminal beta-d-galaktosil artıkları içeren glikokonjugatları nedeniyle RCA I özel bir ilgi çekmiştir (Baenziger ve Fiete, 1979). Lipozomların ve miseller içeren galaktosil artıkları ile glikolipidlerin yanı sıra, polisakkaritler ve glikoproteinlerin bağlanmasını teşvik eder (Kawaguchi ve ark., 1999).

Ricinus communis agglutinin (RCA I), yaygın olarak hücre yüzeylerini incelemek ve glikanları arındırmak için bir araç olarak kullanılan en önemli lektinlerden biridir. Karbonhidrat spesifitesinin RCA I ile tanımlanmasına rağmen, alınan bilgiler, çoğunlukla basit Gal-beta-bağlı oligosakkaritlere ve basit kümelerin inhibisyonuna odaklanmıştır. Burada, tüm tanımlanan RCA I bağlı glikan faktörlerin enzim-bağlantılı, lektin emici ELISA ve inhibasyon deneyleri, bilinen memeli Gal/GalNAc karbonhidrat yapısal birimleri kullanarak ve doğal polivalent glukanlar ile incelenmiştir (Albert ve ark., 2006).

#### 2. 5. 5. EEL

EEL, pH 4.3 ve pH 4.7 arasındaki izoelektrik noktası ile 6 yakından ilişkili lektinden oluşur. 35 kDa alt birimlerinin çoğunu, yaklaşık 17 kDa, iki disülfid bağlı zincirlerin oluşturduğu görülmektedir. Bu lektin, tip 1 ya da tip 2 zincir kan grubu B yapılarına doğru bir karbonhidrat bağlanma özgülüğüne sahiptir ama galaktosil ( $\alpha$ -1,3) galaktoz içeren diğer oligosakkaritleri de bağlar. *Ulex europaeus* ve *Lotus tetragonolobus* lektinlerinin aksine, EEL türünün 1 zincirinin, kan grubu H yapılarına doğru yüksek bir afinitesi vardır. Bu lektinin, insan ve diğer canlılardan elde edilen endotel hücrelerine bağlandığı bildirilmiştir. Uyarılmış sıçan periton lenfoid hücrelerinin yüzeyi üzerindeki karbonhidrat yapılarını algıladığı da bilinmektedir. (Vector Laboratories, 19 Kasım 2014).

## 2. 5. 6. GNL

Mannoz spesifik lektin (*Galanthus Nivalis Lectin*), kardelen soğanlarından izole edilmiştir (Van Damme ve ark., 1987).

*Galanthus nivalis* lektin, karbonhidrat içermeyen 12.5 kDa alt ünitelerden oluşan tetramerik bir proteindir. Son yıllarda, benzer lektinler, *Amaryllidaceae* bitki ailesinin, tüm temsillerinin soğanında bulunmuştur. Örneğin; nergis (Van Damme ve Peunians, 1988).

*Amaryllidaceae* lektinlerin, glikoproteinlerin analizi ve saflaştırılması için çok faydalı bir araç olduğu bulunmuştur (Shibuya ve ark., 1988).

Bu lektin, ayrıca *in vitro* olarak retrovirus ve sitomegalovirusların çok kuvvetli ve seçici inhibitörleri olarak bilinmektedir (Balzarini ve ark., 1991).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3. 1. Deney Hayvanları**

Bu çalışmada, deney hayvanı olarak 28 adet, 15-17 haftalık, 170-210 gram ağırlığında erkek Sprague-Dawley türü sıçan kullanıldı. Deney hayvanları  $22 \pm 2$  °C'de, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamda, standart kafeslerde, serbest pelet yem ve su alımı sağlanarak barındırıldı.

#### **3. 2. Deney Grupları ve Uygulama Protokolü**

Hayvanlar, çalışma başlamadan 3 hafta önce standart kafeslere konularak ortama alışmaları için bekletildi. Çalışmada, 4 grupta, 7'şer hayvandan oluşan toplam 28 hayvan kullanılmıştır. Gruplara şu işlemler uygulandı:

Grup 1: Karaciğer toksisitesi oluşturmak amacıyla  $CCl_4$ , periton içi (i.p.) 1 ml/kg 1/1 oranında zeytinyağındaki çözeltisi şeklinde, birer gün ara ile 3 defa enjekte edildi. Hayvanlar, son enjeksiyondan 24 saat sonra eter anestezisine alınarak karaciğer dokuları alındı.

Grup 2: Karaciğer toksisitesi oluşturulup N Asetil Sisteinin koruyucu etkisinin belirlenmesi amacıyla  $CCl_4$  i.p. 1 ml/kg 1/1 oranında zeytinyağındaki çözeltisi şeklinde, birer gün ara ile 3 defa enjekte edilip, N Asetil Sistein uygulaması (i.p. 50 mg/kg/gün),  $CCl_4$  enjeksiyonundan 3 gün önce başladı ve deney süresince devam etti. Hayvanlar, son enjeksiyondan 24 saat sonra eter anestezisine alınarak karaciğer dokuları alındı.

Kontrol 1: 1 ml/kg zeytinyağı i.p. birer gün ara ile 3 defa enjekte edildi. Hayvanlar, son enjeksiyondan 24 saat sonra eter anestezisine alınarak karaciğer dokuları alındı.

Kontrol 2: 1 ml/kg zeytinyağı i.p. birer gün ara ile 3 defa, N Asetil Sistein uygulamasına (i.p. 50 mg/kg/gün) zeytinyağı enjeksiyonundan 3 gün önce başlandı ve deney süresince devam etti. Hayvanlar, son enjeksiyondan 24 saat sonra eter anestezisine alınarak karaciğer dokuları alındı.

Ratlardan alınan karaciğer örnekleri % 10'luk formaldehit çözeltisinde, 24 saat tespit edildi. Daha sonra örnekler, damıtık su ile yıkandı ve alkol serilerinden (%70 %80 %90, %100, %100'lük alkol) geçirilerek dehidrasyonu yapıldı. Parafin gömme ortamına alındı. Parafin gömme ortamındaki bloklardan, mikrotom ile 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve polilizinli lam üzerine konuldu.

### **3. 3. Kesitlerin Lektinler ile Boyanması**

Polilizinli lam üzerine alınan kesitler, 70°C etüvde, 30 dakika tutularak parafini eritildi. Kesitlerdeki parafin artıkları, önce saf ksilolde sonra % 96'luk alkolde, 30'ar dakika bekletilip uzaklaştırıldı. Deneylerde, fosfat tamponu (Phosphate-Buffer Saline, PBS) (pH: 7.4) hem solüsyonların hazırlanmasında, hem de boyama işlemi sırasında, kesitlerin yıkanmasında kullanıldı.

### **3. 4. Boyama Aşamaları**

Kesitler ilk olarak, endojen peroksidazların bloke edilmesi için H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'de (hidrojen peroksit) 10 dakika bekletildi.

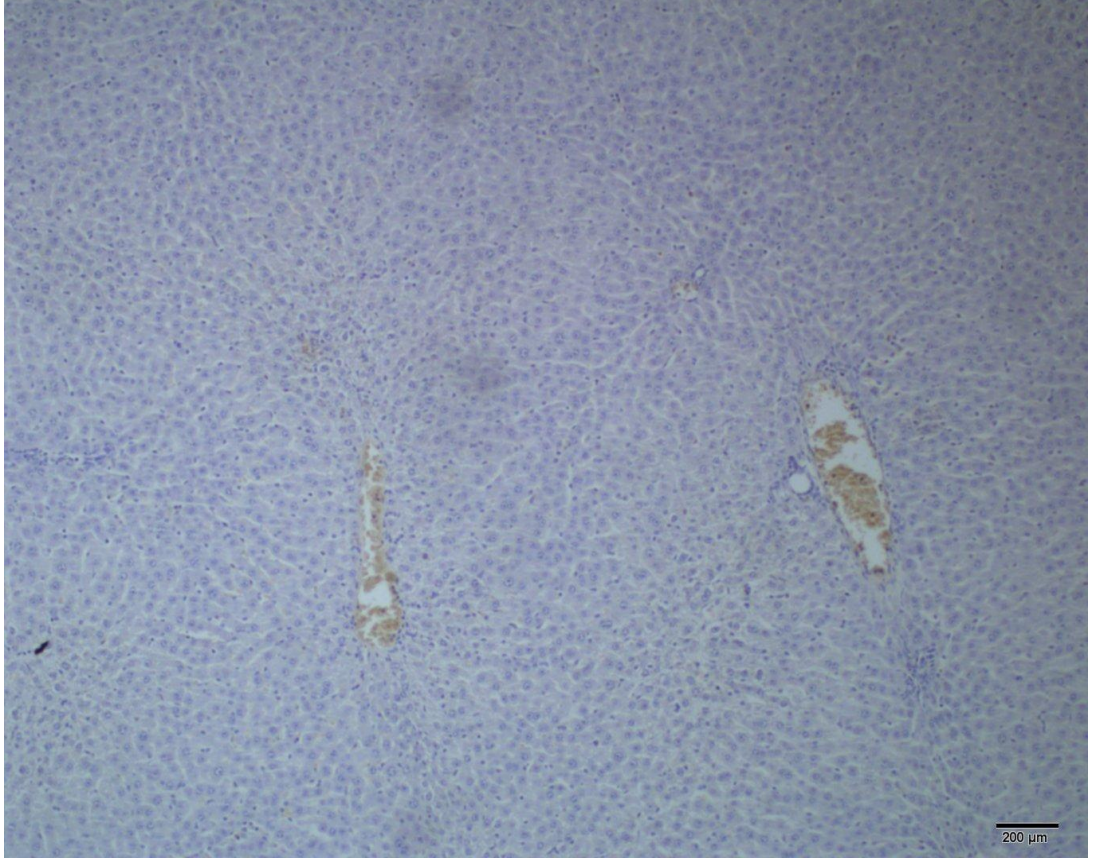
- Uygun konsantrasyonlarda hazırlanan lektin solüsyonunda kesitler, 1 saat bekletildi.
- Kesitler, PBS ile 30 dakikada (10 dakika aralıklarla) 3 kez yıkandı.
- Avidin - Biotin - Peroksidaz enzim kompleksi ile kesitler, 45 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonunda kesitler, 10 dakika aralarla, PBS ile 3 kez yıkandı (30 dakika).
- Sonra hazırlanmış Diaminobenzidin'de (DAB) kesitler, 5 dakika inkübe edildi.
- Daha sonra kesitler, Hematoksilin'de 5 sn bekletilerek zıt boyandı ve yıkandı.
- Boyanmış kesitlerin hücre zarlarına lektinlerin bağlanması, ışık mikroskopunda incelendi

#### 4. BULGULAR

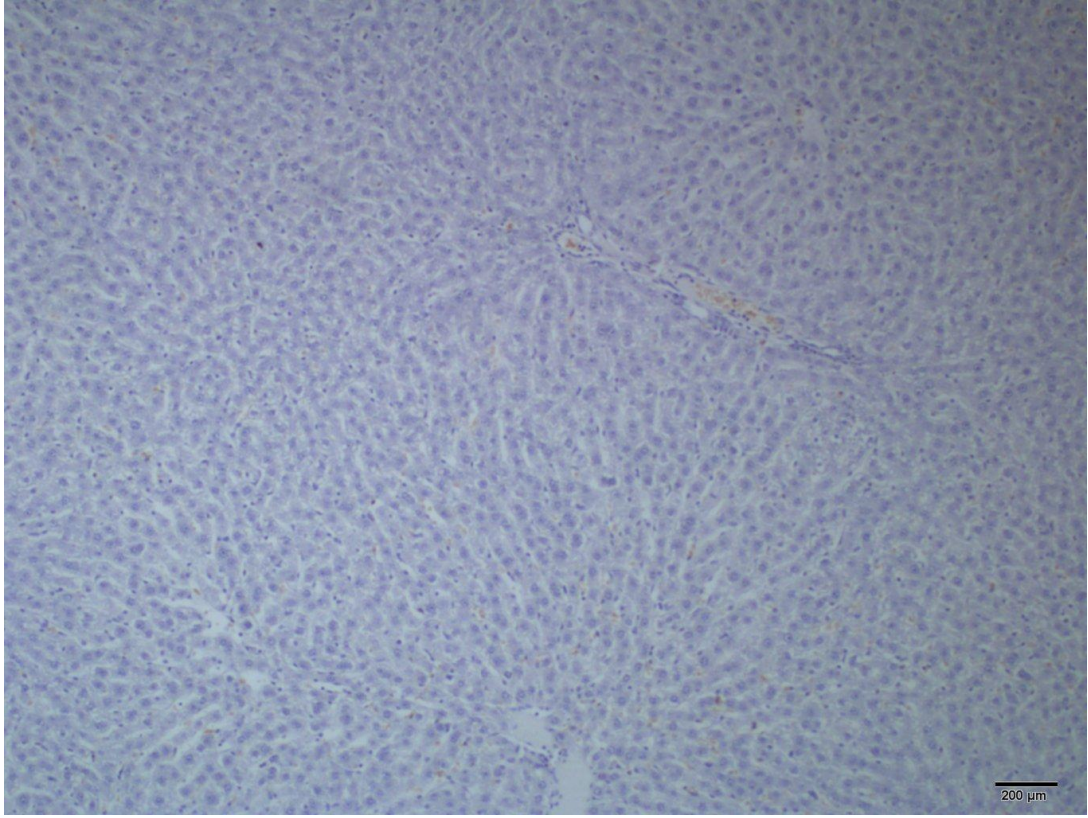
Deneysel karaciğer intoksikasyonunda, N Asetil Sisteinin karaciğerdeki bazı lektinlerin ekspresyonu ve lokalizasyonu üzerine etkileri, histokimyasal olarak belirlenmiştir.

Şekil 4.1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12.'de görüldüğü üzere; EEL, GNL ve RCA I için reaksiyonlar, sentralobüler damar ve karaciğer dokusunun sinüsoidal kapillerlerinde gözlemlendi. Hepatositlerde boyanma tespit edilmedi. Kontrollerde daha hafif boyanma gözlemlenirken, karbon tetraklorürün boyama yoğunluğunu artırdığı belirlendi. N Asetil Sistein uygulaması, boyanma yoğunluğunun azalmasına neden oldu. 220µ (10x)

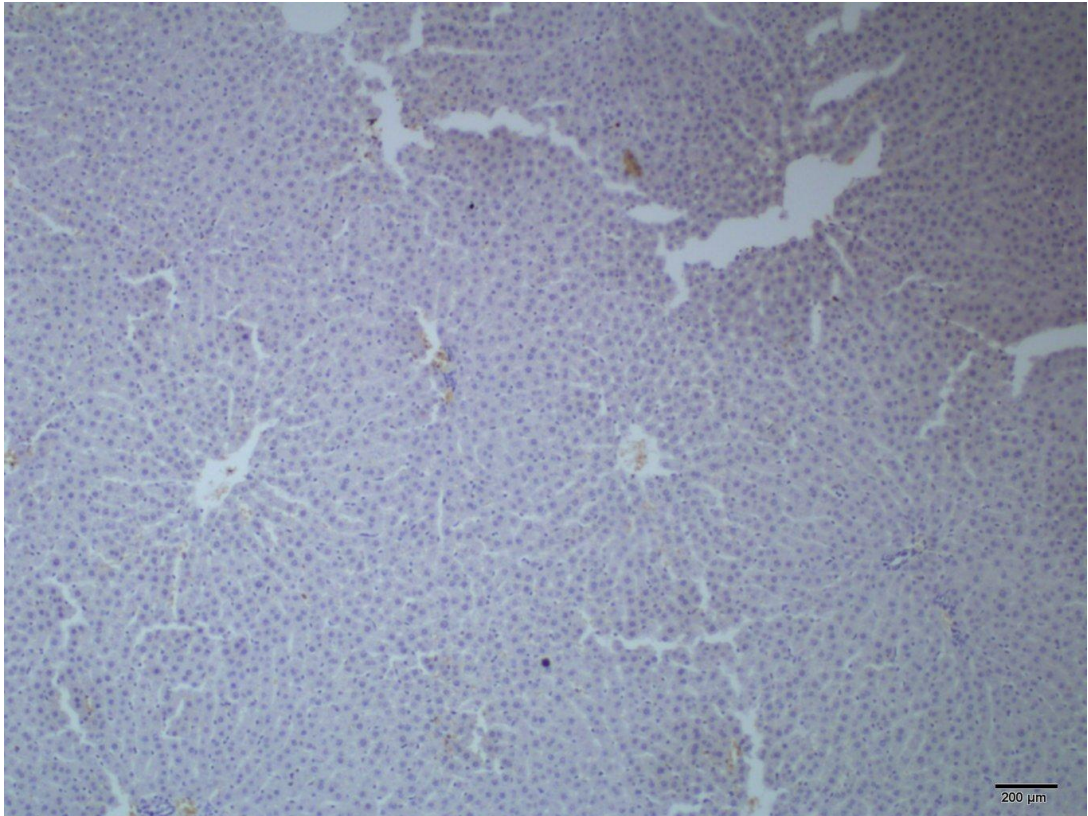
##### 4. 1. Histokimyasal Sonuçlar



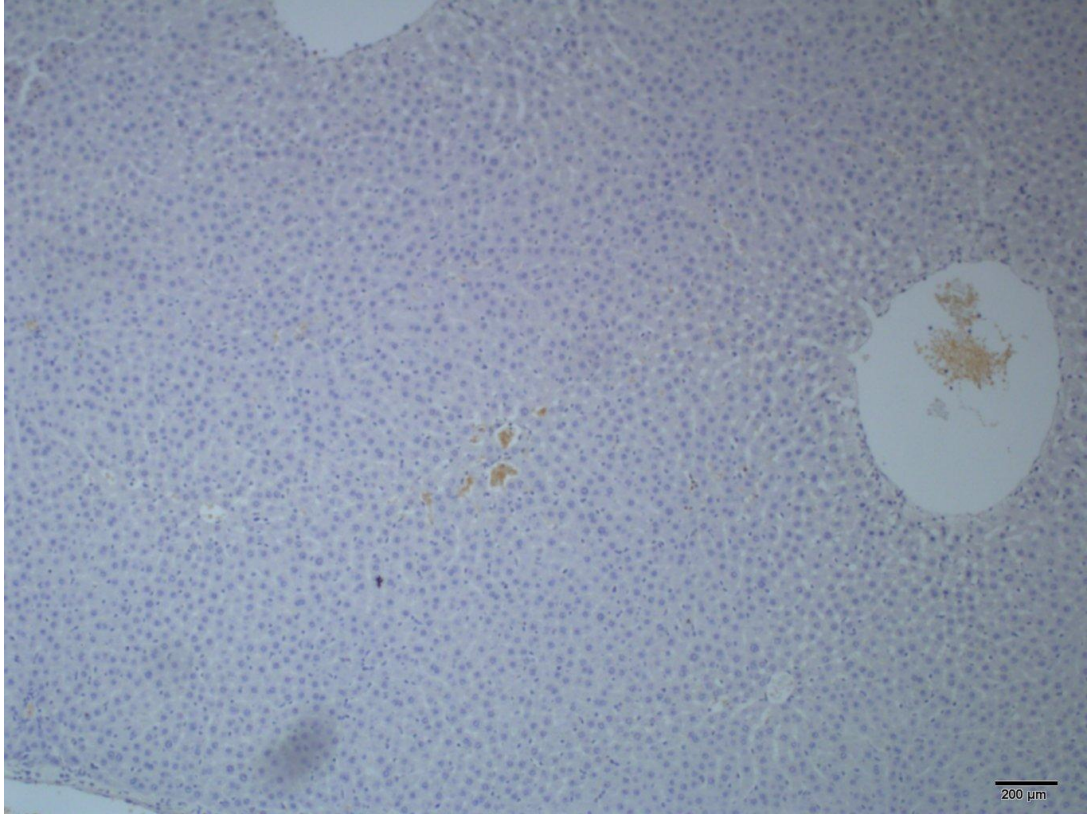
Şekil 4.1. CCl<sub>4</sub> uygulanan grupta EEL bağlanma bölgeleri.



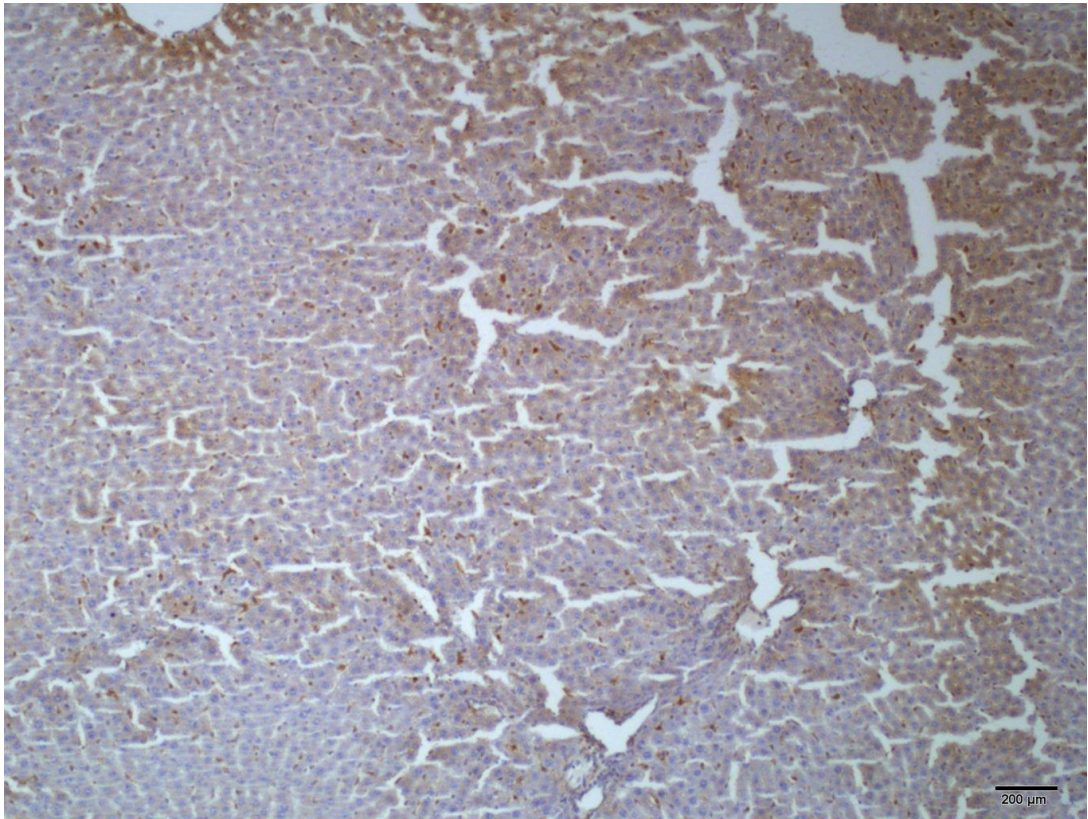
**Şekil 4.2.** CCl<sub>4</sub> + NAS uygulanan grupta EEL bağlanma bölgeleri.



**Şekil 4.3.** Kontrol (Zeytinyağı) grubunda EEL bağlanma bölgeleri.

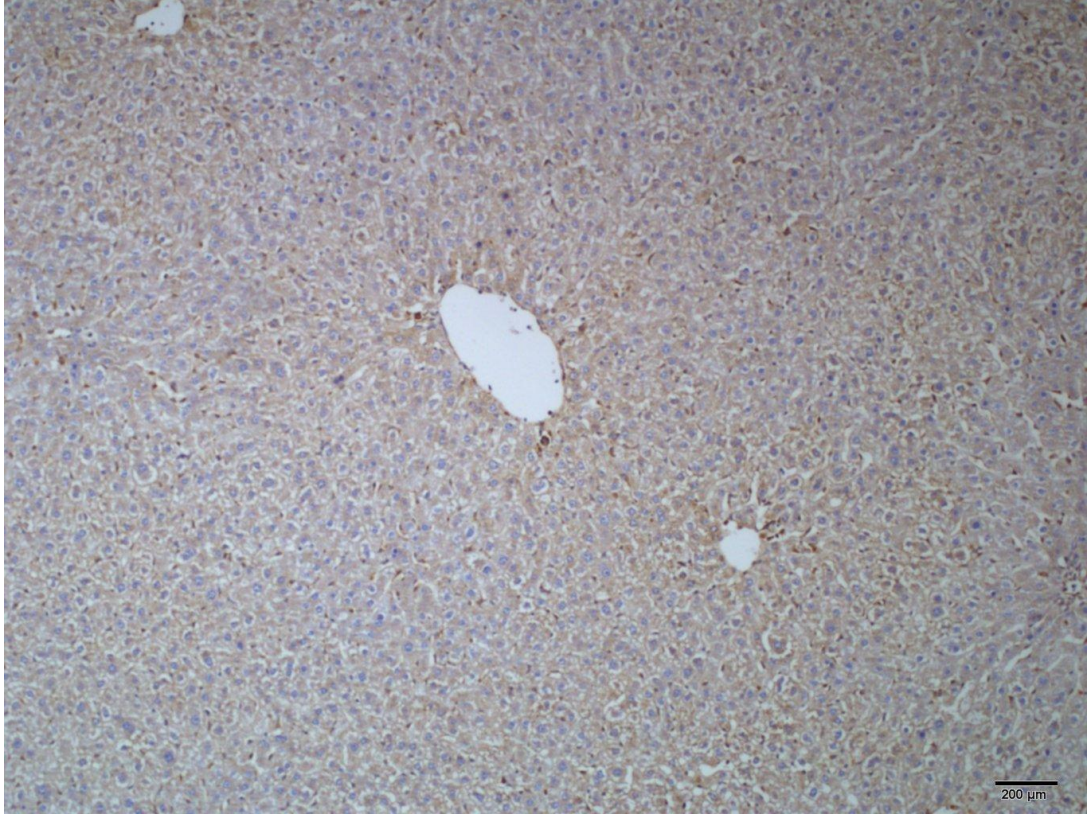


Şekil 4.4. Kontrol (Zeytinyağı + NAS) grubunda EEL bağlanma bölgeleri.

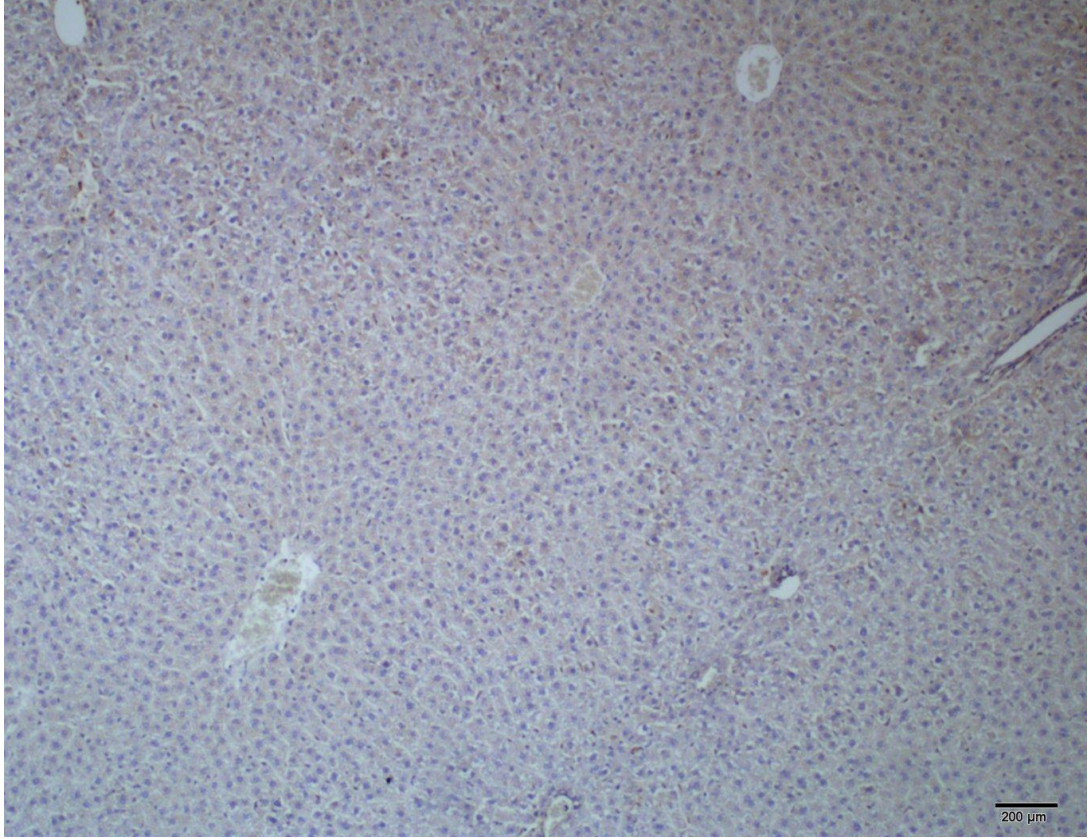


Şekil 4.5. CCl<sub>4</sub> uygulanan grupta GNL bağlanma bölgeleri.

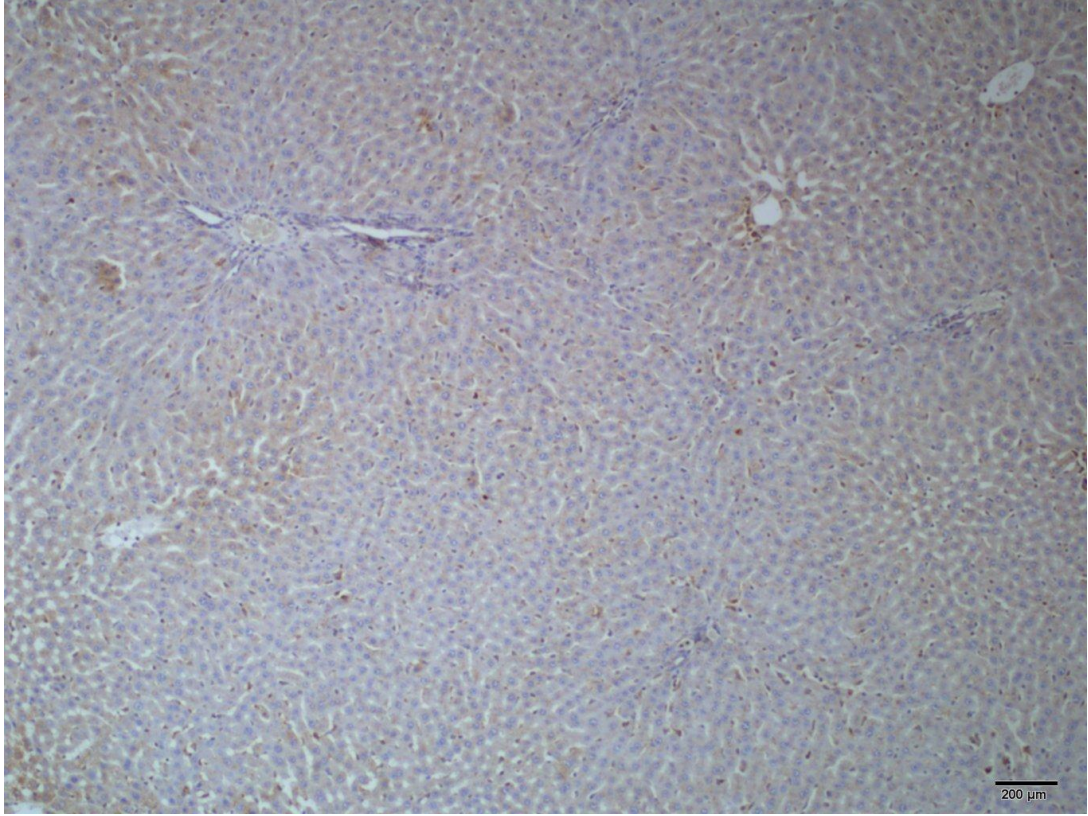




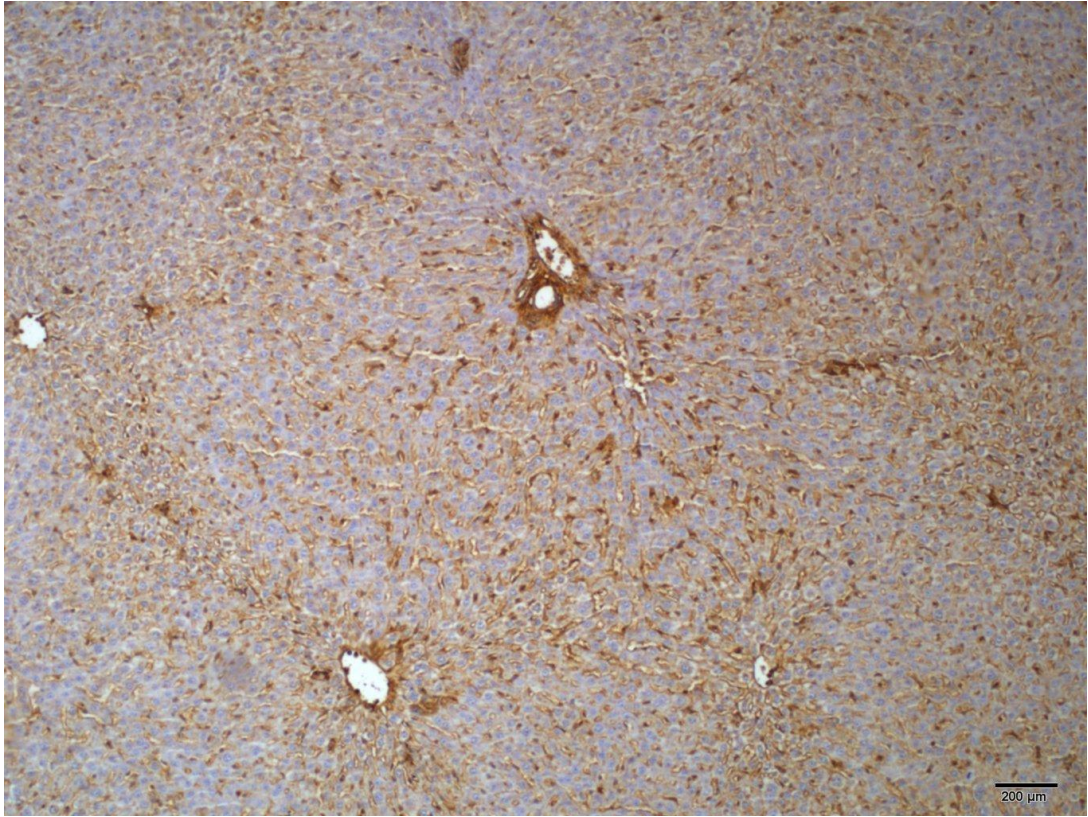
Şekil 4.6. CCl<sub>4</sub> + NAS uygulanan grupta GNL bağlanma bölgeleri.



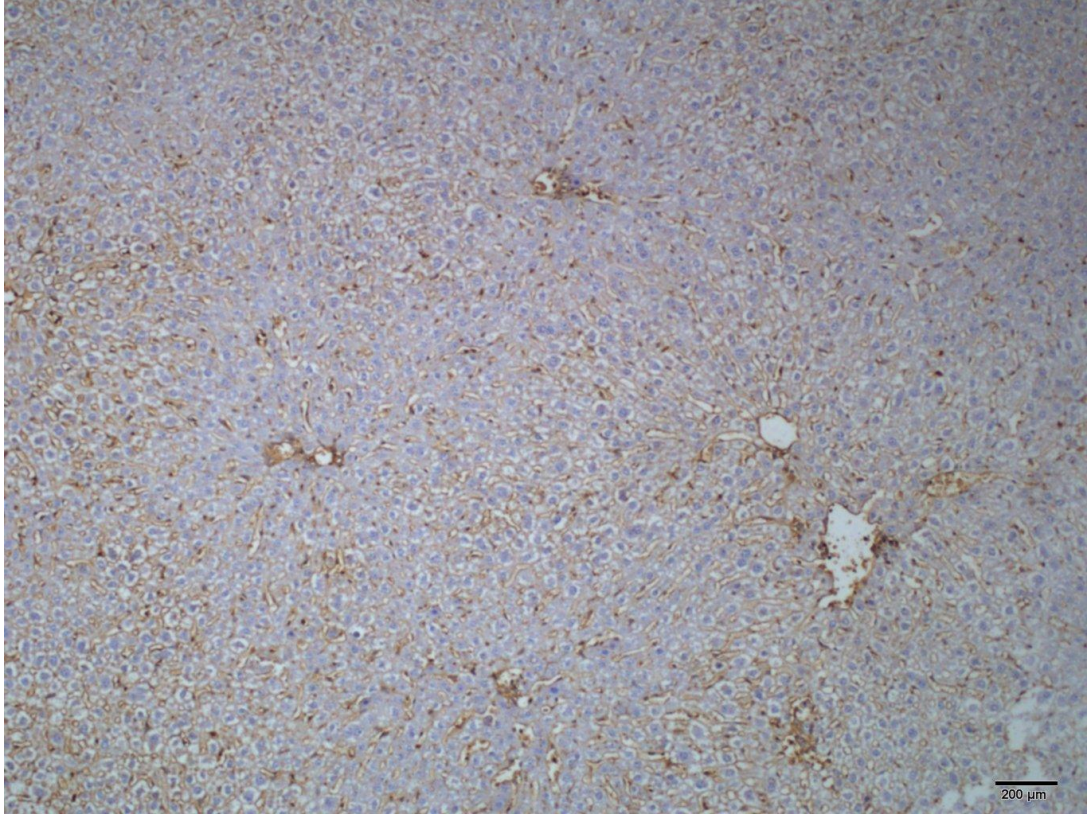
Şekil 4.7. Kontrol (Zeytinyağı) grubunda GNL bağlanma bölgeleri.



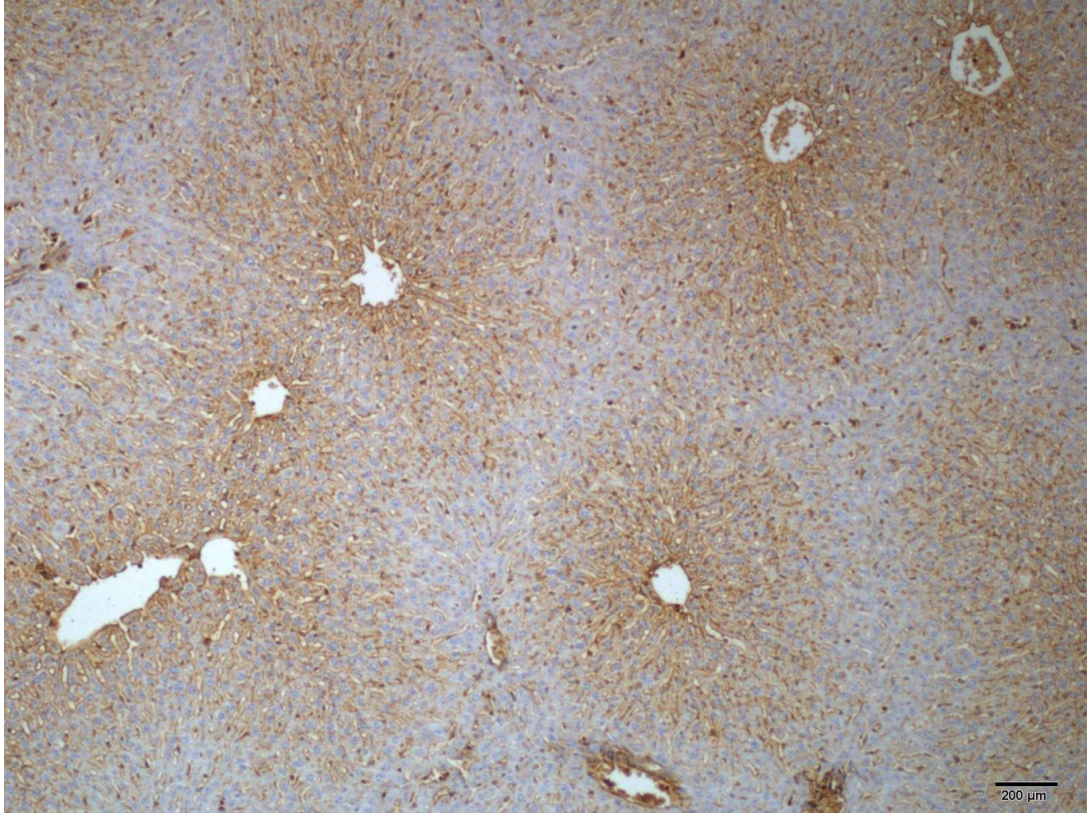
**Şekil 4.8.** Kontrol (Zeytinyağı + NAS) grubunda GNL bağlanma bölgeleri.



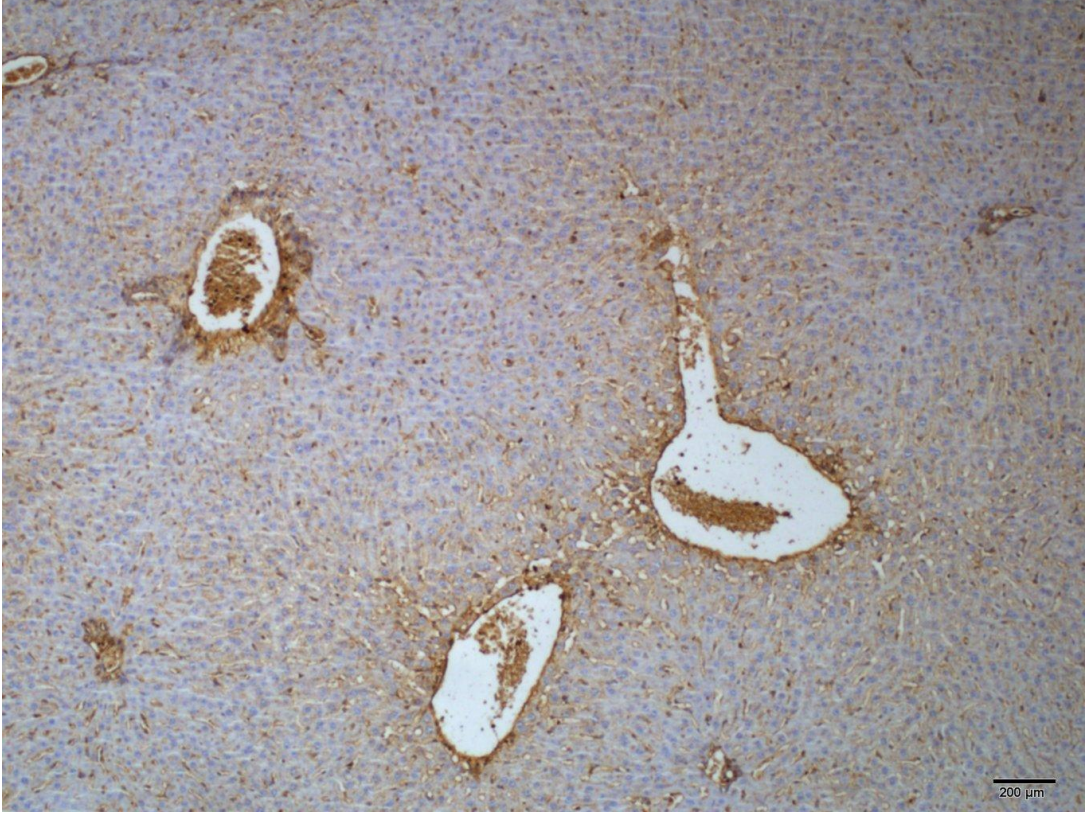
**Şekil 4.9.** CCl<sub>4</sub> uygulanan grupta RCA I bağlanma bölgeleri.



Şekil 4.10. CCl<sub>4</sub> + NAS uygulanan grupta RCA I bağlanma bölgeleri.



Şekil 4.11. Kontrol (Zeytinyağı) grubunda RCA I bağlanma bölgeleri.



**Şekil 4.12.** Kontrol (Zeytinyağı + NAS) grubunda RCA I bağlanma bölgeleri.

## 5. TARTIŞMA

Lektinlerle ilgili yapılan çok fazla sayıda çalışma olmasına rağmen N Asetil Sistein, sıçan karaciğerleri ve lektinler arasındaki ilişkiler hakkında ve karaciğer sirozu ile Galaktoza spesifik EEL, Mannoza spesifik GNL ve Laktoza spesifik RCA I lektinler arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalar, yok denecek kadar azdır.

Tüm zehirli maddelerin detoksifikasyonu, karaciğerde yer alır. Bu nedenle karaciğer, CCl<sub>4</sub> gibi zararlı kimyasal maddelerin ortadan kaldırılması için merkezi bir organdır. Histopatolojik incelemeler, CCl<sub>4</sub>'ün akut ve kronik karaciğer hasarına neden olduğunu ortaya koymuştur (Handa ve Sharma, 1990; Rojkind, 1973).

N Asetil Sistein, kolayca hücrelere girebilen bir antioksidan olarak *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda kullanılmıştır. NAS, GSH düzeylerini artırarak karaciğer hücrelerini korur (Howard ve ark., 1987). Daha önce yapılan çalışmalarda da CCl<sub>4</sub>'ün verdiği zararlara karşı, NAS'ın karaciğer hücrelerini koruduğu belirlenmiştir (Kelly, 1998).

Kurşunlu (2011) tarafından yapılan bir çalışmada; galaktoz ünitelerine spesifik EEL lektin ile yapılan boyamalarda, hem kontrol grubundaki, hem de deney grubundaki hayvanların bağ dokusunda bulunan bazı hücrelerin, tek tük reaksiyon verdikleri belirtilmiştir. Reaksiyonların şiddetinin her iki grupta da çok hafif olduğu bildirilmiştir. Araştırmacı, galaktoz ünitelerinin dişeti dokusundaki miktarı ve lokalizasyonu ile kan glikoz konsantrasyonu arasında bir ilişkinin bulunmadığını belirtmiştir.

Akşit ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada; CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarındaki oksidatif zararı onarmada, NAS'ın oksidan strese karşı dokuların savunmasını destekleyebileceği ayrıca oksijen radikallerini uzaklaştırarak reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerinden korumada yararlı olabileceği, GSH ve GSH ile ilişkili enzimlerin aktivitesinde artışa neden olabileceği ve direkt antioksidan etki gösterebileceği bildirilmiştir. Bu bağlamda, tespit edilen veriler ışığında, NAS uygulamasının,

antioksidan metabolizmayı destekleyerek karaciğer hasarlı olgularda hasarın rejenerasyonu sürecinde olumlu etkiler yapabileceği belirtilmiştir.

Hormia ve Virtanen (1989); WGA, RCA<sub>120</sub>'yi de içeren 14 farklı lektin ile insan gingiva dokusu üzerine yaptıkları bir çalışmada, bu lektinlerin bağlanması ile ilgili yapılan çalışmada elde edilen sonuçlarla paralel bulgular ortaya koymuşlardır. Dişeti bağ dokusunun RCA, WGA lektinleri ile bağlandığını bildirmişlerdir.

Even ve Pusztai (1999) tarafından yapılan bir araştırmada; sıçan bağırsak epitelinde GNL üzerine çalışılmıştır. Mannoza spesifik GNL, jejunum ve ileumda pozitif aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Zaccone ve ark. (1987) yaptıkları bir çalışmada; *Ambistoma tirinum* larvalarının epidermis hücrelerini, çeşitli lektinlerle boyamışlardır. Epidermis hücrelerinin apikal zarlarına lektinlerin kuvvetli bağlandığı, lateral ve bazal yüzeylerine ise sadece Ricinus Communis Agglutinin (RCA I) lektininin kuvvetli bağlandığını belirtmişlerdir. Hücre yüzey polaritesine bağlı olarak hücrelerin apikal yüzeylerinde nötral kompleks karbohidratların, lateral ve bazal yüzeylerinde ise asidik karbohidratların bulunduğunu bildirmişlerdir.

Mayanski ve ark. (1993) yaptıkları bir çalışmada; CCl<sub>4</sub> bağlı karaciğer sirozu olan sıçanlarda, kan temizlenme oranında 2 kat azalma ve kolloidal karbon parçacıklarını alan Kupffer hücrelerinin sayısında da 4 kat bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Zimosan uyarımının, CCl<sub>4</sub> sirotik karaciğerdeki granülom benzeri yapılara yol açmadığı, sirotik sıçanlarda kontrollerden farklı olarak, karaciğer dokusunun katepsin D etkinliğinin zimosan muamele ile çok az arttığını ve kolajenolitik aktivitede herhangi bir artışın hemen hemen hiç olmadığını belirtmişlerdir.

Setshedi ve ark. (2011) yaptıkları bir hayvan deneyinde; etanol ile beslenen sıçanlara NAS eklenmesinin, karaciğerde inflamasyonu azalttığı, steatozu mikroveziküler formdan makroveziküler forma doğru değiştirdiği, proinflammatuvar sitokin gen ekspresyonunu azalttığı ve IGF-1 ve IGF-2 düzeyini artırdığı gösterilmiştir.

Bampton ve ark. (1991) yaptıkları bir çalışmada; 15 farklı lektin kullanarak sulkular epitelyum, gingival epitelyum, bağ dokusu ve bazal membran ile olan bağlanma ilişkileri hakkında araştırma yapmışlardır. N-Asetil Glikozamin'e spesifik WGA'nın gingival, sulkular ve bağ dokusu epitelyumunda pozitif olduğunu, bazal membranda ise negatif olduğunu bildirmişlerdir.

Ariosto ve ark. (1989); karbon tetraklorürü laboratuvar hayvanlarına inhalasyon, subkutan ya da intragastrik yolla vererek deneysel siroz oluşmasını sağlamışlardır. Enjekte edildikten ortalama 8-10 hafta içerisinde deney hayvanlarında siroz gözlemlenmiş ve biyokimyasal parametrelere bakarak bu oluşumun desteklendiği bildirilmiştir. SGPT düzeyleri, kontrol grubunda 33 mU/ml dir; deney grubunda ise 118 mU/ml'ye arttığı, albumin miktarının da 3.95 g/dl den 3.3 g/dl'ye değiştiği görülmüştür.

Gabolde ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada; immun sisteminin önemli bir proteini olan Mannoza Bağlayıcı Lektin (MBL)'nin allel varyantlarının 216 homojen homozigot  $\Delta F508$  hasta popülasyonunda siroz varlığı ile ilişkisi araştırılmış ve kistik fibroz hastalarında siroz varlığının, MBL ile ilişkili olduğu veriler tarafından gösterilmiştir. Virus veya bakteriyel kaynaklı hepatotoksik hasarın, MBL varyantları ile ilişkili immun yetersizliğin artırılabilmesi ve karaciğer durumunun bozulmasını kolaylaştırabildiği için kistik fibroz siroz oluşumunda, MBL'nin rolü olduğu bildirilmiştir.

Bacigalupo ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada; galektinlerin (Galektin1, 3, 4, 8, 9) kronik inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili diğer karaciğer patolojilerinde kilit rol oynadığını belirtmişlerdir. Bu alandaki araştırmaların yeni başlamış olmasına rağmen, hepatosellüler karsinom (HCC) biyolojisinde hayvan modellerinden ve insan örneklerinden biriken kanıtların geniş bir yelpazeyle galektinlerin rolünü doğrulamışlardır.

Murakami ve ark. (1992) tarafından insanlarda yapılan çalışmada; normal ve sirozlu karaciğer dokuları ile hepatosellüler karsinomda, 14 lektinin bağlanma özellikleri, Avidin-Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) yöntemi kullanılarak incelenmiş ve lektinleri normal dokulardaki bağlanma şekillerine göre 4 gruba ayırmışlardır; (A) Hepatositlere ve

sinusoidal hücrelerinin üç türüne bağlı PHA, MPA, Lch RCA I ve WGA, (B) Hepatositlere hariç, Kupffer hücrelerine, interlobuler arterler ve venlerin endoteline ve portal sistemde safra kanalı epitele bağlı BPA, GS-I, PNA, ve SBA, (C) Sadece interlobuler arterler ve venlerin endoteline ve portal sistemde safra kanalı epiteline bağlı UEA-I, (D) Hiçbir bağlanma kurmayan LBA, Lotus, LPA ve SJA. Böylece B grubu lektin, Kupffer hücrelerinin faydalı belirteçleri olabileceği söylenmiştir. Sadece elektron mikroskopik inceleme ile sinusoidal hücrelerde ve hepatositlerde lektinlerin tam bağlanma yerlerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Karaciğer siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) bağlayıcı lektinin gösterdiği hepatosit hücre yüzey polaritelerinin, normal karaciğerden farklı görüldüğünü belirtmişlerdir. Karaciğer siroz ve HCC'de polarite değişiklikleri lektin bağlama karbonhidrat dağılımındaki değişimden veya glikokonjugatlarının değiştirilmiş glikosilasyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Lohr ve ark. (2008); sıçanlarda testis ve epididimis epitel dokularında siyalik asite spesifik MAA, N- Asetil Glikozamin ve Galaktoza spesifik SNA ile yapılan histokimyasal çalışma ile MAA'nın epitel hücrelerde pozitif boyanma gösterirken bağ dokusunda negatif sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. SNA ise bağ dokusunda ve epitel hücrelerde negatif boyanma gösterdiği bildirilmiştir.

Takata ve ark. (1990); oral gingival, sulkular ve bağ epitelinde çeşitli lektinlerle yaptıkları histokimyasal bir çalışmada, BPA gingival ve sulkular epitelyum tabakalarında pozitif boyanma gösterirken, bağ dokusu epitelinde negatif reaktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. GSL I, gingival ve sulkular epitelyumun suprabazal ve bazal tabakalarında ve ayrıca bağ dokusu epitelinin apikal bölgesinde pozitif boyanma gözlemlemişlerdir.

Alroy ve ark. (1984) yaptıkları bir çalışmada; karbohidrat depolama hastalıklarının teşhisinde, dalak hücrelerine Con A, UEA-I ve PNA lektinlerin bağlanmasını araştırmışlardır. Mannoze depolama hastalığında (mannosidozis) dalak hücrelerine Con A'nın çok kuvvetli, UEA-I ve PNA'nın hiç bağlanmadığı bildirilmiştir. Fukoz depolama hastalığında (fukosidozis) Con A'nın zayıf, UEA-I'nin orta kuvvette bağlandığı ve PNA'nın ise hiç bağlanmadığı rapor edilmiştir. Mannosidozis hastalığındaki dalak hücrelerinin Con A'yı kuvvetli ve PNA'yı az bağlaması Proteus'lu dalak hücreleri ile benzerlik gösterdiği belirtilmiştir. Proteus'la enfekte olan dalak



hücrelerine ve lektinlerin karbohidrat depolama hastalığındaki dalak hücrelerine değişik kuvvetle bağlanması, hastalık ve enfeksiyon karbohidratları bağlayan veya parçalayan enzimlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini etkilebileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışma, lektinlerle ilgili yapılan önceki çalışmalarla uyumlu sonuçlar göstermiş ve karaciğer dokusunun sinusoidal kılcak damarlarında reaksiyonlar gözlemlenmiş, hepatositlerde ise biotinlenmiş lektinlerle yapılan boyamalarda reaksiyon tespit edilmemiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, karbon tetraklorür grubunda boyama yoğunluğunun arttığı, N Asetil Sistein uygulamasının ise bu boyama yoğunluğunun azalmasına neden olduğu belirlenmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmada, deneysel karaciğer intoksikasyonunda, N Asetil Sisteinin karaciğerdeki bazı lektinlerin ekspresyonu ve lokalizasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır.

EEL, GNL ve RCA I için yapılan histokimyasal boyamalarda reaksiyonlar, karaciğer dokusunun sinüsoidal kapillerlerinde ve sentralobüler damarlarında gözlemlenmiştir. Hepatositlerde ise reaksiyon görülmemiştir. Kontrollerde hafif bir boyama belirlenirken, karbon tetraklorürün boyama yoğunluğunu artırdığı, NAS uygulamasının ise boyama yoğunluğunun azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir.

Hücrelerin, CCl<sub>4</sub>'e bağlı karaciğer hasarından kendilerini korumak için kendi oligosakkarit ünitelerini artırdığı görüldü.

NAS'ın, sıçanların hepatik hücrelerinde CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan hasara karşı koruyucu ve tedavi edici etkileri olduğu gözlemlendi.

## KAYNAKLAR

- Akkuş I. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, 1.baskı, Konya, Mimoza Yayınları, 1995:13-19.
- Akşit H, Akşit D, Bildik A, Kara H, Yavuz Ö, Seyrek K. Deneysel karaciğer intoksikasyonunda N-Asetil Sistein'in glutatyon metabolizması ve lipid peroksidasyonuna etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2015, 62:1-5.
- Alroy J, Orgad U, Ucci AA, Preira MEA. Identification of glycoprotein storage diseases by lectins. *J Histochem Cytochem*, 1984, 32(12):1280-1284.
- Albert M, Wu AM, Wu JH, Singh T, Lai LJ, Yang Z, Herp A. Recognition factors of Ricinus communis agglutinin 1 (RCA 1). *Mol Immunol*, 2006, 43(10):1700-1715.
- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC. The morphology of cirrhosis. *J Clin Pathol*, 1977, 31:383-395.
- Arii S, Monden K, Hai S, Sasaoki T, Adachi Y, Funaki N, Higashitsuji H, Tobr T. Depressed function of Kupffer cells in rats with CCl<sub>4</sub> induced liver cirrhosis. *Research in Experiment Med*, 1990, 190:173-182.
- Ariosto F, Riggio O, Cantafora A, Calucci S, Gaudio E, Mechelli C, Merli M, Sen S, Capocaccio L. Carbontetrachloride-induced experimental cirrhosis in the rat. A reappraisal of the model, *Eur Surg Res*, 1989, (21): 280-286.
- Bacigalupo ML, Manzi M, Rabinovich GA, Troncoso MF. Hierarchical and selective roles of galectins in hepatocarcinogenesis, liver fibrosis and inflammation of hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterology*, 19, 2013, 47:8831-8849.
- Baenziger JU, Fiete D. Structural determinants of Ricinus communis agglutinin and toxin specificity for oligosaccharides. *J Biol Chem*, 1979, 254:9795–9799.
- Balzarini J, Schols D, Neyts J, Van Damme E, Peumans W, De Clercq E.  $\alpha$ -(1,3) and  $\alpha$ -(1,6)—mannose-specific plant lectins are markedly inhibitory to Human Immunodeficiency Virus and cytomegalovirus infections *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35:410–416.
- Bampton JLM, Shirlaw PJ, Topley S, Weller P, Wilton JM. Human junctional epithelium: Demonstration of a new marker, its growth *in vitro* and characterization by lectin reactivity and keratin expression. *J Invest Dermatol*, 1991, 96:708-717.
- Basu D, Nair JV, Appukuttan PS. Oligosaccharide structure determination of glycoconjugates using lectins. *J Biosci*, 1987, 11(1-4): 41-46.
- Bilginç S. Karaciğeri rejenere olan ve olmayan sıçanlarda, karbon tetraklorürle (CCl<sub>4</sub>) indüklenen akut karaciğer hasarı ve N-Asetilsisteinin koruyucu etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. Malatya: İnönü Üniversitesi, 2011.

Brooks SA, Wilkinson D. Validation of a simple avidin-biotin detection method for Helix Pomatia Lectin (HPA) binding as a prognostic marker in cancer. *Acta Histochem*, 2003, 105:205-212.

Bulgakow AA, Park KI, Choi KS, Lim HK, Cho M. Purification and characterisation of a lectin isolated from the manila clam ruditapes philippinarum in krea. *Fish Shellfish Immun*, 2004, 16:487-499.

Byung PY. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiol Reviews*, 1994, 74(1):139-172.

Çetinkaya A. Ratlarda N-Asetil Sistein ve L-karnitin'in karbon tetraklorür ile oluşturulan akut karaciğer hasarı üzerine etkileri. Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi, 2009.

D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 1986, 31:468-475.

Dashti HM, Al Sayer H, Behbehani A, Madda J, Christenson JT. Liver cirrhosis induced by carbon tetrachloride and the effect of superoxide dismutase and xantine oxidase inhibitor treatment. *J R Coll Surg Edinb*, 1992, 37:23-28.

Diani M. Proteus ile enfekte olan tavşanların dalak hücrelerine lektin bağlanması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2010.

Dodd RB, Drickamer K. Lectin-like proteins in model organisms: Implications for evolution of carbohydrate-binding activity. *Glycobiology*, 2001, 11(5):71R-79R.

Dolar E. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*, Bursa, Nobel-Güneş Tıp Kitapevi, 2002:343-336.

Drickamer K, Taylor ME. Evolving views of protein glycosylation. *Trends Biochem Sci*, 1998, 23:321-324.

Even SWB, Pusztai A. Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing Galanthus Nivalis Lectin on rat small intestine. *Lancet*, 1999, 9187: 1353-1354.

Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev*, 2003, 120:117-130.

Foulis PR, Sandford BH, Gottfried M. Drug induced morphologic changes in the liver. *Ann Clin Lab Sci*, 1988, 18:215-228.

Franz H. Mistletoe lectins and their a and b chains. *Oncology*, 1986, (43) 23-34.

Fujiwara K, Oka Y, Ogata I, Ohta Y, Takatsuki K, Oka H, Sato Y, Masaki N. Exchange blood transfusion for acute hepatic failure. Its limited availability depending on the type of injury in rats. *Artif Organs*, 1988, 12:227-233.

Gabius HJ. Endogenous lectin in tumors and the immune system. *Cancer Invest*, 1987; (5):39-46.

Gabolde M, Hubert D, Guilloud-Bataille M, Lenaerts C, Feingold J, Besmond C. The mannose binding lectin gene influences the severity of chronic liver disease in cystic fibrosis. *J Med Genet*, 2001, 38:310–311.

George S, Oh Y, Lindblom S, Vilain S, Rosa AJM, Francis DH, Brözel VS, Kaushik RS. Lectin binding profile of the small intestine of five-week old pigs in response to the use of chlortetracycline as a growth promotant and under gnotobiotic conditions. *J Anim Sci*, 2007, 85:1640-1650.

Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 1995, 41 (12):1819-1828.

Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1991.

Guyton AC, Hall JE. Karaciğer. *İçinde: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Tıbbi Fizyoloji*, 12.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013:837-843.

Güner G. CCl<sub>4</sub> ile sıçanlarda oluşturulmuş akut karaciğer toksisitesinde yabanmersininin koruyucu etkileri. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2010.

Handa SS, Sharma A. Hepatoprotective activity of andrographolide from *Andrographis paniculata* against carbontetrachloride. *Indian J Med Res*, 1990, 92:276-283.

Harrison FL. Soluble vertebrate lectins: Ubiquitous but inscrutable proteins. *J Cell Sci*, 1991, 100: 9-14.

Hormia M, Virtanen I. Saccharide residues in human gingiva as revealed with fluorochrome-coupled lectins. *J Periodont Res*, 1989, 2:137–145.

Howard RJMW, Blake DR, Pall H, Williams A, Green ID. Allopurinol/N-Acetylcysteine for carbon monoxide poisoning. *Lancet*, 1987, 2:628-629.

Itoh A, Itzuka K, Natori S. Antitumor effect of sarcophaga lectin on murine transplanted tumors. *Jpn J Cancer Res*, 1985, 76:1027-1033.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*, Barış Kitapçılık, İstanbul, 1998: 307-319.

Jones AL. Mechanism of action and value of N-Acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: A critical review. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1998, 36(4): 277-285.

Kawaguchi T, Tagawa K, Senda F, Matsunaga T, Kitano H. Recognition of amphiphiles with many dependent galactose residues by Ricinus communis agglutinin. *Colloid Interface Sci*, 1999, 210:290–295.

Kayalı H. *Özel Histoloji*, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 1992:140-151.

Kayser K, Andre S, Bohm G, Donaldo S, Fritz P, Kaltner H, Kayser D, Kunze WP, Nehrlich A, Bovin NV, Korchagian EY, Zeilinger C, Zeng FY, Gabius HJ. Correlation of expression of binding sites for syntetic blood group A-, B- and H- trisaccharides and for sarcolectin with survival of patients with bronchial carcinoma. *Euro J Cancer*, 1994, 30:653- 657.

Kelly GS. Clinical applications of N-Acetylcysteine. *Altern Med Rev*, 1998, 3:114-127.

Kilpatrick DC. Animal lectins: A historical introduction and overview. *Biochim Biophys Acta*, 2002, (2-3):187-197.

Kurşunlu SF. Deneysel diyabet oluşturulan ratlarda dişeti dokusunun ekstrasellüler matriks ve hücre yüzeyinde bulunan glikokonjugatların yapısı ve lokalizasyonunun incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2011.

Kus I, Ogeturk M, Oner H, Sahin S, Yekeler H, Sarsilmaz M. Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats: A light microscopic and biochemical study. *Cell Biochem Funct*, 2005, 3:169-174.

Liebert J, Matlawska I, Bylka W, Murias M. Protective effect of aquilegia vulgaris on APAP induced oxidative stress in rats, *J Ethnopharm*, 2005, 97: 351-358.

Liener I, Sharon N, Goldstein IJ. *The Lectins: Properties, Functions and Applications in Biology and Medicine*, San Diego, Academic Press Inc., 1986:181-196.

Lis H, Sharon N. Lectins as molecules and as tools. *Ann Rev Biochem*, 1986, 55:35-67.

Lis H, Sharon N. History of Lectins: From hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology*, 2004, 14 (11):53-62.

Lohr M, Kaltner H, Lensch M, André S, Sinowatz F, Gabius HJ. Cell-type-specific expression of murine multifunctional galectin-3 and its association with follicular atresia/luteolysis in contrast to pro-apoptotic galectins-1 and -7. *Histochem Cell Biol*, 2008, 130:567–581.

Loreal O, Levavasseur F, Fromaget C, Gros D, Guillouzo A, Clément B. Cooperation of Ito cells and hepatocytes in the deposition of an extracellular matrix *in vitro*. *Am J Pathol*, 1993, 143 (2): 538-544.

Maher JJ, Friedman SL, Roll FJ, Bissell DM. Immunolocalization of laminin in normal rat liver and biosynthesis of laminin by hepatic lipocytes in primary culture. *Gastroenterology*, 1988, 94 (4):1053-1062.

- Mak KİM, Leo MA, Lieber CS. Alcoholic liver injury in baboons: Transformation of lipocytes to transitional cells. *Gastroenterology*, 1984, 87:188-200.
- Mayanski DN, Schwartz YSH, Kutina SN, Zubakhin AA, Mayanskaya NN, Tsyrendorjiev DD. Mononuclear phagocyte system responsiveness in CCl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis. *Int J Exp Pathol*, 1993, 74(3):229-236.
- McCord JM, Fridowich I. Superoxide dismutase and enzymic function of erythrocyte, *J Biol Chem*, 1996, 244:6049-6055.
- Mengi, A. *Biyokimya*. İstanbul Üniversitesi Ders Kitabı, Yayın No: 3654. (ISBN: 975-404-232-2). 1991:158-185.
- Murakami L, Sarker AB, Hayashi K, ve Akagi T. Lectin binding patterns in normal liver, chronic active hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Pathol Jpn*, 1992, 42 (8):566-572.
- Murnane RD, Ahern-Rindell AJ, Prieur DJ. Lectin histochemistry of an ovine lysosomal storage disease with deficiencies of  $\beta$ -Galactosidase and  $\alpha$ -Neuraminidase. *Am J Pathol*, 1989, 4:135.
- Nadkarni GD, Souza NB. Hepatic antioxidant enzymes and lipid peroxidation in carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rats. *Biochem Med and Met Biol*, 1988, 40:42-45.
- Ödar İV. Karaciğer. Anatomi Ders Kitabı. İstanbul, Pulhan Matbaası, 1950:148-173.
- Öneş S. Karaciğer. *İçinde: Temel Cerrahi*, Sabiston D., Cilt 2, Güven Kitabevi Yayınları, 1977:1091-1169.
- Özbiçim G, Gelen T, Cantürk Z, Tunç M, Sargın F. Deneysel olarak oluşturulan karaciğer sirozunda ve normal karaciğer dokusunda immunohistokimyasal olarak İto hücrelerinin değerlendirilmesi. *Turk J Gastroenterol*, 1998, (1): 5-9.
- Özgür O. Karaciğer Sirozu. <http://www.orhanozgur.com/?link=makaleoku&ID=15544>. 20 Şubat 2014.
- Poli G, Cottalasso D, Pronzato MA, Chiarpotto E, Marinari UM. Lipid peroxidation and covalent binding in early functional impairment of liver Golgi apparatus by carbon tetrachloride. *Cell Biochem Func*, 1990, 8(1):1-10.
- Poli G. Liver damage due to free radicals. *Br Med Bull*, 1993, 49(3):604-620.
- Qua CS, Goh KL. Liver cirrhosis in Malaysia: Peculiar epidemiology in a multiracial Asian country. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26:1333-1337.
- Recknagel R, Glende EA, Dolak JA, Waller RL. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharma Ther*, 1989, 43:139-154.
- Rini JM, Lobsanov YD. New animal lectin structures. *Curr Opin Struct Biol*, 1999, 9:578-584.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Basic Pathology*, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 2000:516-519.

Rojkind M. Inhibition of liver fibrosis by-L Azetidine-2-carboxylic acid in rats treated with carbon tetrachloride. *J Clin Invest*, 1973, 52:2451-2456.

Rüdiger H, Gabius HJ. Lectinologie: Geschichte, Konzepte und harmazeutische Bedeutung. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1993, 26:2371-2381.

Scillitani GS, Zizza GE, Liquori GE, Ferri D. Lectin histochemistry of gastrointestinal glycoconjugates in the greater horseshoe bat, *Rhinolophus ferrumequinum*. *Acta Histochem*, 2007, 109:347-357.

Sener G, Tosun O, Sehirli AO, Kacmaz A, Arbak S, Ersoy Y. Melatonin and N-Acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sci*, 2003, 72:2707-2718.

Setshedi M, Longato L, Petersen DR, Ronis M, Chen WC, Wands JR, de la Monte SM. Limited therapeutic effect of N-acetylcysteine on hepatic insulin resistance in an experimental model of alcohol-induced steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011, 35(12):2139-2151.

Seyrek K, Bildik A. Lektinler. *YYÜ Vet Fak Derg*, 2001, 12(1-2):96-100.

Sezer R. Sindirim sistemi hastalıklarında yaklaşım ve kısa semptomatoloji. *İçinde: İç Hastalıkları*. Büyüköztürk K. (Editör). İstanbul, Tayf Ofset, 1992:799-800.

Sharon N. Lectins. *Sci Amer*, 1977, 6:108-119.

Shibuya N, Berry JE, Goldstein IJ. One-step purification of murine IgM and human alpha 2-macroglobulin by affinity chromatography on immobilized snowdrop bulb lectin. *Arch Biochem Biophys*, 1988, 2:676-680.

Shimizu I. Antifibrogenic therapies in chronic HCV infection. *Curr Drug Targets Infect Disord*, 2001, 1(2):227-240.

Shimizu I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. *Liver Int*, 2003, 23(1):63-69.

Slater TF. Free radicals as reactive intermediates in injury. In: Snyder IR, Parke DV, Kocsis JJ, Jollow DJ, Gebson GG, Witmer CM. (eds). *Biological Reactive Intermediates II*. New York, Plenum Press, 1982:575-589.

Sprong RC, Winkelhuyzen-Janssen AM, Aarsman CJ, Van Oirschot JF, Van Der Bruggen T, Van Asbeck BS. Low dose N-Acetylcysteine protects rats against endotoxin-mediated oxidative stress, but high-dose increases mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157:1283-1293.



- Şişmanoğlu M. Karaciğer ve Biliyer Sistem Hastalıkları. *İçinde: Cecil Essentials of Medicine*, Tuzcu M. (Çeviri Editörü), İstanbul, Yüce Yayınları, 1995:336-342.
- Takata T, Nikai H, Miyauchi M., Ito H, Kobayashi J, Ijuhin N. Lectin binding of rat gingival epithelia. *J Periodont Res*, 1990, 25 (3):152–155.
- Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. *Lancet*, 1994, 343:483.
- Tekelioğlu M. *Özel Histoloji*, Antıp A.Ş. Yayınları, 2002, 3:53-54.
- Thöm I, Schult-Kronefeld O, Burkholder I, Goern M, Andrizky B, Blonski K, Kulger C, Elder L, Bokemeyer C, Schumacher U, Laack E. *Lung Cancer*, 2007, 56:391-397.
- Tore IR. Enzim Testleri ve Veteriner Kliniğinde Uygulanmaları. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*, 1978, 2:39-62.
- Tsakamoto H, French SW, Benson N. Severe and progressive steatosis and focal necrosis in rat liver induced by continuous intragastric infusion of ethanol and low fat diet. *Hepatology*, 1985, 2:224-32.
- Üstündağ B, Bahçecioglu İH, Şahin K, Gülcü F, Düzgün S, Özeran İH, Gürsu MF. Soy izoflavonların karbon tetraklorüre (CCl<sub>4</sub>) bağlı karaciğer hasarı ve plazma paraoksonaz ile arilesteraz aktivite düzeylerine olan etkileri. *F.Ü. Sağ Bil Derg*, 2005, 19:263-271.
- Van Damme EJM, Allen AK, Peumans WJ. İsolation and characterization of a lectin with exclusive specificity towards mannose from snowdrop (*Galanthus nivalis*) bulbs. *FEBS Lett*, 1987, 215 140-144.
- Van Damme EJM, Peunians WJ. Related mannose-specific lectins from different species of the family *Amaryllidaceae*. *Plant Physiol Plant*, 1988, 73:52-57.
- Vierling JM. Epidemiology and clinical courses of liver disease: Identification of candidates for liver transplantation. *Hepatology*, 1984, 4:84-94.
- Vural H, Demir CV, Yılmaz N, Eren İ. Alzheimer hastalığında total antioksidan kapasitenin araştırılması. *Tip Araştırmaları Dergisi*, 2007, 5(2):63-66.
- Vector Laboratories. Biotinylated Euonymus Europaeus Lectin (EEL) <https://www.vectorlabs.com/catalog.aspx?prodID=199>. 19 Kasım 2014.
- Wang AL, Wang JP, Wang H, Chen YH, Zhao L, Wang LS, Wei W, Xu DX. A dual effect of N-Acetylcysteine on acute ethanol-induced liver damage in mice. *Hepatol Res*, 2006, 34(3):199–206.
- Wang H, Wei W, Wang NP. Melatonin ameliorates carbontetrachloride induced hepatic fibrogenesis in rats via inhibition of oxidative stress. *Life Sci*, 2005, 77:1902-1915.
- Wieser R, Brunner G. Interaktions- und Regulationsmechanismen der Zelle: Membranlektine- Membran glykomoleküle *Biologie in unserer Zeit*. 1982, 12:97-107.

Yüce A, Aksakal M. Ratların karaciğer ve testis dokusundaki antioksidan aktivite üzerine nar suyunun etkisi. *F.Ü. Sağ Bil Derg*, 2007, 21:253-256.

Zaccone G, Fasula S, Locascio P, Licata A, Ainis L, Affronte R. Lectin binding pattern on the surface epidermis of *Ambystoma tigrinum* larvae. *Histochem*, 1987, 87:431-438.

Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-Acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60:6-20.

Zeng YF, Kratzin H, Gabius HJ. Migration inhibitory factor-binding sarcolectin from human placenta is indistinguishable from a subfraction of human serum albumin. *Biol Chem Hoppe-Seyler*, 1994, 375:393-399.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	: Dua Danjoli
Doğum tarihi	: 02.04.1990
Doğum yeri	: Prizren
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: Kosovalı
Adres	: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 10145 Balıkesir
Tel	: 0553 523 21 96
Faks	: /
E-mail	: dua_danjoli@hotmail.com
<b>EĞİTİM</b>	
Lise	: Sağlık Meslek Lisesi (2009)
Lisans	: Priştina Üniversitesi Fen Fakültesi (2009-2013)
Yüksek lisans	: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2013- )
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
İngilizce	: Orta derecede YDS:
<b>ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR</b>	

## EK-2. ETİK KURUL RAPORU

T.C.  
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTISI

TOPLANTI TARİHİ  
28 /11 /2011

TOPLANTI SAYISI  
2011/12

**KARAR 2011/ 12 :**

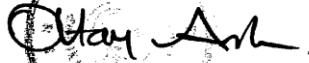
1- Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hasan AKŞİT'in yürütücüsü olduğu "Deneyisel Karaciğer İntoksikasyonunda N Asetil Sisteinin Glutasyon Metabolizması ve Lipid Peroksidasyonuna Etkileri" konulu projesinin görüşülmesine geçildi.

Görüşme sonunda; Projenin uygun olduğuna,

Oy birliğiyle karar verildi.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ÜYELERİ  
(İMZA)

ASEL GİBİDİR



Prof. Dr. Oktay ARSLAN  
Kurul Başkanı