

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARACER SKEM-REPERFÜZYONUNUN
NEDEN OLDUĞU AKUT BÖBREK HASARINA KARŞI
INTERLEUKİN-18 BINDING PROTEİN (IL-18BP)İN
KORUYUCU ETKİSİ**

Senem KAZANDI

TIP FAKÜLTESİ
ANATOM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç.Dr. Yücel GÖNÜL

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilim Araştırmas, Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 12.SAĞ.BİL.08 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez No:2014-006

2013- AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

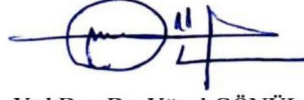
Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anatomi (Tıp) Yüksek Lisans Programı

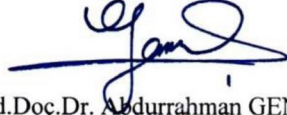
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/03/2014



Yrd.Doç.Dr. Yücel GÖNÜL
Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi
Jüri Başkanı



Yrd.Doç.Dr. Abdurrahman GENÇ
Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi
Üye



Yrd.Doç.Dr. Sezer AKÇER
Dumlupınar Üniversitesi
Üye

Anatomi (Tıp) Yüksek Lisans Programı öğrencisi Senem KAZANDI “Karaciğer iskemi-reperfüzyonu’nun neden olduğu akut böbrek hasarına karşı IL-18BP (İnterluekin 18 Bağlayıcı Protein)’ in Koruyucu Etkileri” başlıklı tezi .02.04./2014 günü saat .16.:00.’de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Kağan ÜÇÖK
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamın tüm amaçlarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Danışman Hocam Anatomi Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Yücel GÖNÜL'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana emeği geçen Anatomi Anabilim dalından Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet SONGUR'a, Beyin Cerrahi Anabilim dalından Doç. Dr. Olcay ESER'e Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmamın katkılarından dolayı, Yrd. Doç. Dr. Ozan TURAMANLAR'a,

Tez sürecinde katkılarından dolayı, katkılarından dolayı, Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya BD., Yrd. Doç. Dr. Ömer HAZMAN, Genel Cerrahi AD. Yrd. Doç. Dr. Ahmet BAL, Histoloji ve Embriyoloji AD. Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇAK, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Yrd. Doç. Dr. Serdar KOKULU, İç Hastalıklar, AD, Yrd. Doç. Dr. Ahmet AHSEN, Nefroloji BD. Doç. Dr. İbrahim YÜKSEL Hocalarına,

Yüksek lisans tez çalışmamın katkı ve desteklerinden dolayı, Arş. Grv. Dr. Yusuf GÜLSARI ve Öğr. Grv. Dr. Önder CARTILİ'ye

Yüksek lisans eğitimim ve tez süreci içerisinde arkadaşlarımla ve destekleri için Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek lisans arkadaşlarıma, bu süreçte sabır ve destekleri için mesai arkadaşlarıma

Ve bu günlere gelmemde bana karışık, maddi ve manevi yardımların, esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürleri sunarım.

Senem KAZANDI

Ç NDEK LER

KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
Ç NDEK LER	iv
S MGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO L STES	x
RES M L STES	xi
GRAF KLER L STES	xiii
1. G R	1
1.1. Karaci erin Embriyolojisi	3
1.2. Karaci erin Histolojisi	5
1.3. Karaci erin Anatomisi	6
3.1. Portae Hepatis	9
1.3.2. Karaci erin Loblar	10
1.3.3. Karaci erin Segmentleri	11
1.3.4. Damarlar	12
1.3.5. Lenfatikleri	13
1.3.6. Sinirleri	14
1.4. Böbre in Embriyolojisi	14
1.4.1. Pronephros	14

1.4.2. Mezonefrozi	15
1.4.3. Metanefroz veya Kalç, Böbrek	16
1.4.4. Toplayıcı Sistemi	17
1.4.5. Boşaltım Sistemi	18
1.5. Böbreğin Histolojisi	19
1.5.1. Nefronlar	20
1.5.2. Proksimal Kalç,ml, Tübülleri	21
1.5.3. Henle Kulpu	22
1.5.4. Distal Kalç,ml, Tübülü	22
1.5.5. Toplayıcı, Tübüller ve Kanalları	22
1.5.6. Jukstaglomerüler Aparat	23
1.6. Böbreğin Anatomisi	23
1.6.1. Böbreğin Segmentleri	28
1.6.2. Arteriyal ve Venöz Dolaşım	28
1.6.3. Lenfatikleri	30
1.6.4. Böbrek Sinirleri	31
1.7. Karaciğer Reperfüzyonu	31
1.7.1. Karaciğer Reperfüzyonu	32
1.7.2. Karaciğer Reperfüzyon Hasarı, Organ Sistemlerine Etkileri	34
1.8. Sitokinleri	35
1.8.1. İnterleukin-1 Beta (IL-1beta)	36
1.8.2. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-α)	37
1.8.3. İnterleukin-6	38
1.8.4. İnterleukin-18	38
1.9. İnterleukin-18 Binding Protein	39

2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
2.1. Deney Hayvanlar, ve Deney Plan,	39
2.2.Cerrahi İlemler.....	40
2.3. Çalışma Grupları.....	43
2.4.Doku ve Kan Örneklerinin Alınması.....	43
2.5. Lezyonların Değerlendirilmesi.....	43
2.5.1. Histolojik Analiz Yöntemleri	43
2.5.2. Laboratuvar Analizleri	44
2.5.3.Biyokimyasal Analizleri	44
2.5.4. Doku Homejenizasyonu ve Total Protein Miktarının Tayini	44
2.5.5. Total Antioksidan Statü ve Total Oksidan Statü Analizi.....	45
2.5.6. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması.....	45
2.5.7. Malondialdehit ve Nitrik Oksit Seviyelerinin Analizi.....	45
2.5.8. Redükteglutatyon (GSH) Analizi	46
2.5.9. İstatistiksel Metodları	46
3.BULGULAR.....	47
3.1. İlgili Mikroskopik Bulguları	47
3.1.1. Sham Grubu	47
3.1.2. İskemik-reperfüzyon Grubu	49
3.1.3. İskemik-reperfüzyon + IL-18 BP Grubu	51
3.2. Biyokimyasal Bulguları	55
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	65
5.ÖZET.....	76

S İMGELER VE KISALTMALAR

a.	: Arter
AKI	: Akut Böbrek Hasar,
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
Ca ⁺²	: Kalsiyum
Cl ⁻¹	: Klor
ÇOY	:Çoklu organ yetmezli i
GSH	: Glutatyon
HE	: Hematoksilen eozin
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IL-18	: Interleukin 18
IL-18 BP	: Interleukin 18 binding protein
I/R	: İskemi/reperfüzyon
M	: intramuskuler
i.p	: İnteraperitoneal
KCl	: Potasyum Klorür
Lig.	: Ligamentum
LPO	:Lipid peroksidasyonu
m.	: Musculus
MFH	: Mononükleer fagositik hücreler
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Miyeloperoksidaz
n.	: Nervus
NL	: Nötrofil lökosit
NO	: Nitrit Oksit
NO ₃	: Nitrat
O ₂	: Oksijen
OSI	:Oxidative stress index
PMNL	: Polimorf nükleer lökosit
PO	: Protein karbonil
RL	: Ringer Laktat solüsyonu

ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
rr.	: Rami
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yan,t sendromu
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SPSS	: Statistical Packages for the Social Sciences
TAS	: Total antioxidant status
TNF-	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TOS	: Total oxidant status
v.	: Ven
vv.	: Venae
μm	: Mikrometre

TABLO L STES

	Sayfa
Tablo 3.1. Gruplara ait histolojik al, mada doku rnekleindeki punalamalar,	58
Tablo 3.2. Böbrek dokusundaki sitokin düzeyleri,	59
Tablo 3.3. Böbrek dokusuna ait oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri,	61
Tablo 3.4. Serumda oksidatif stres düzeylerine ait sonuçlar,,	65
Tablo 3.5. Serumda AST, ALT, LDH, re, Cr, düzeylerine ait sonuçlar,,	69

RESİMLER LİSTESİ

	Sayfa
Resim 1.1. Gelişimin de i ik evrelerindeki embriyolardan geçen, sefalokaudal ve lateral katlanmalar, n endodermle dö eli bo lu un pozisyonu üzerindeki etkilerini gösteren sagittal kesitler	3
Resim 1.2. Endodermal germ tabakas,ndan geli en yapı,lar, gösteren sagittal kesit (Sadler, 1996)	4
Resim 1.3. Karaci erin arka yüzeyden görünü ü (Netter, 2010)	9
Resim 1.4. Karaci er segmentleri, portal ven ve hepatik ven ana dallar, (Bozkurt S, 2009)	12
Resim 1.5. Karaci erin portal ven ve ana hepatik arterleri (Netter, 2010)	16
Resim1.6. ntermediate mezodermdeki pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerin ili kisini gösteren çizim (Erdo an, 2007)	15
Resim 1.7. 5 haftalık embriyonun alt torasik bölgesindeki ürogenital i kinlikten geçen ve mezonefrik sistemin bo alt,m tübülünün olu umunu gösteren transvers kesit (Erdo an, 2007)	21
Resim 1.8. 5. hafta sonunda hindgut ve kloaka aras,ndaki ili ki (Sadler, 1996)	22
Resim 1.9. Gelişimin de i ik dönemlerinde embriyonun nefrik tübül olu umunu gösteren ematik transvers kesitleri (Erdo an, 2007)	23
Resim 1.10. Metanefrik renal pelvis, kaliksler ve toplay,c, kanallar,n geli imi (Sadler, 1996).	23
Resim 1.11. Metanefrik bo alt,m birimi (Sadler, 1996) (Sadler, 1996).	24
Resim 1.12. Böbre in anatomik görünü ü (Netter, 2010)	30
Resim 1.13. Böbre in ön yüzden görünü ü (Netter, 2010)	31
Resim 1. 14. Böbre in tabakalar, (Netter, 2010)	33
Resim 1. 15. Böbre in genel yapı,s, (Netter, 2010)	34
Resim 1.16. Böbre in damar yapı,s, (Kaynak: Netter, 2010).	35
Resim 1.17. skemi reperfüzyon hasar, sonrası, uzak organ hasar, olu umu (ahin E,2007).	41
Resim 2.1. : Median laparotomi ile aç,lan bat,nda hepatik pedikülün	46

diseksiyonu

Resim 2.2. Bulldog klemp	47
Resim 2.3. Portal triadæa klempaj uygulanmas,.	48
Resim 3.1. Sham grubuna ait normal karaci er dokusu görüntüsü	52
Resim 3.2. Sham grubuna ait normal böbrek dokusu görüntüsü	53
Resim 3.3. IR i lemi uygulanm, olan karaci er dokusu.	54
Resim 3.4. IR i lemi uygulanm, olan böbrek dokusu.	55
Resim 3.5. IR +IL-18BP uygulanm, olan karaci er dokusu	56
Resim 3.6.: IR +IL-18BP uygulanm, olan böbrek dokusu	57

GRAFİKLER LİSTESİ

	Sayfa
Grafik 3.1. Deney gruplarına göre Proinflamatuvar sitokin düzeyleri	60
Grafik 3.2. Deney gruplarına göre MDA düzeyleri	62
Grafik 3.3. Deney gruplarına göre böbrek dâsındaki NO düzeyler	63
Grafik 3.4. Deney gruplarına göre Proinflamatuvar sitokin düzeyleri	64
Grafik 3.5. Deney gruplarına göre serumdaki NO düzeyleri	66
Grafik 3.6. Deney gruplarına göre serumdaki TAS düzeyleri	67
Grafik 3.7. Deney gruplarına göre serumdaki OSI düzeyleri	68
Grafik 3.8. Deney gruplarına göre AST ve ALT düzeyleri	70
Grafik 3.9. Deney gruplarına göre LDH düzeyleri	71
Grafik 3.10. Deney gruplarına göre ÜRE düzeyleri	72
Grafik 3.11. Deney gruplarına göre Creatin düzeyleri	73

1. G R

Karaci er iskemi-reperfüzyon (IR) hasar, mekanizmas,nda serbest oksijen radikallerinin (SOR) rol ald, , ve dokuda oksidatif bir stresin söz konusu oldu u patolojik bir durumdur. Major karaci er rezeksiyonu, cerrahisi ve transplantasyonu gibi uzun süren portal ven oklüzyonlar, gerektiren operasyonlarda, karaci ere giden kan,n tamamen durdurulmas, gerekebilir. Ayr,ca hepatik kan ak,m,, hemorajik ok, ciddi travma sonras,nda ve sepsisin geç evresinde azalmaktad,r. Baz, karaci er tümörlerinin tedavisinde kullan,lan hepatik arter ligasyonu, vasküler lezyonlar ve karaci er yaralanmalar, hepatik kan ak,m,n, azaltmaktad,r (Ferdinand ve ark., 2001; Langdale ve ark., 2003; Çal,külekeçi ve ark., 2006).Bir organ,n IR sonras, gördü ü hasar, ayn, sürede maruz kald, , yaln,z iskemi nedeni ile olu an hasardan daha fazlad,r. Ortaya ç,kan toksinler ve serbest oksijen radikalleri karaci erin yan,nda akci er, böbrek ve kalp gibi uzak organ ve dokular, da etkiler.

Karaci er cerrahisinde pringle manevras, olarak da adland,r,lan aral,kl, portal ven klempaj,, karaci erden kaynakl, kanamalar,n kontrol edilmesinde rutin olarak uygulan,r hale gelmi tir. Kanaman,n kontrolünde sa lad, , avantaja kar ,n portal ven klempaj, karaci ere giden kan ak,m, ve oksijenizasyonun bozulmas, nedeniyle karaci er iskemisine neden olabilmektedir. Karaci er iskemisinin yan, s,ra splanknik alanda venöz konjesyon, hemodinamik instabilite, ba ta böbrek ve akci er olmak üzere uzak organ hasarlar, görülebilmektedir (Kapan ve ark., 2012; Zimmerman and Granger, 1992). Kan ak,m,n,n yeniden sa land, , dönemde karaci er ve uzak organlarda görülen bu hasarlara IR hasar, ad, verilmektedir ve patofizyolojisinden reperfüzyon döneminde sal,nan serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktad,r (Grace, 1994). Portal ven klempaj,ndan kaynaklanan akut karaci er iskemi olgular,na, tan,ya ve e lik eden faktörlere ba l, olarak %40 ile %85 aras,nda akut böbrek hasar, e lik etmektedir (Betrosian ve ark., 2007). Özellikle majör karaci er rezeksiyonlar,, karaci er transplantasyonlar, ve septik olgularda karaci er iskemisine e lik eden böbrek hasar, mortalite oranlar,n, belirgin derecede artt,r,maktad,r. Lakin karaci er IR hasar,na e lik eden böbrek hasar,n,n fizyopatolojisi net olarak ortaya konulamam, t,r ve uygun ilaç tedavisi halen ara t,r,lmaya devam edilmektedir (Davis ve ark., 2002).

IL-18, makrofajlar, epitel hücreleri ve etkin T lenfosit hücreleri (Dinarello, 1999; Arend ve ark., 2008) tarafından üretilen yangı, öncülü (proenflamatuvar) bir sitokin olup, yangıda ve bakteriyel cevapta önemli rol oynar (Dinarello, 2007, Dinarello, 2004). IL-18, tek çekirdekli (MN) hücrelerde tümör nekroz faktörü (TNF) ve interleukin-1 (IL-1) üretimini uyarır. Çeşitli normal ve malign hücreler, IL-18 üretilen (IL-18R) reseptörü aracılığıyla cevap oluşturabilir (Dinarello, 2000; Faggioni, 2001).

IL-18BP, IL-18'ın doğal bir inhibitörüdür ve IL-18'e karşı hücre yüzey reseptörlerinden daha fazla afiniteye sahiptir (Novick ve ark.,1999). IL-18 enflamasyon öncülü bir sitokindir ve makrofaj etkinliğinin düzenlenmesi gibi yangısal reaksiyonlara katkıda bulunur (Boraschi ve Dinarello, 2006). IL-18 ve IL-18BP arasındaki denge, bakteriyel yangısal rahatsızlıkların ciddiyeti açısından önem arz eder. IL-18BP, romatoid artrit tedavisinde anti-enflamatuvar ajan olarak kullanılmaktadır (Dinarello, 2004). IL-18BP, bakteriyel enfeksiyonlarda terapötik ajan olarak kullanılmaktadır. IL-18BP-Fc bileşiminin IL-18'e karşı bir şekilde nötral hale getirdiği ve Fas / FasL aracılığıyla karaciğer hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Wu, 2008). He ve ark. (2008) ile Wu ve ark. (2008) akut renal iskemi modelindeki deneysel çalışmalarında; IL-18BP'nin anti-enflamatuvar etki göstererek koruyucu etkisi olduğunu ispatlamışlardır.

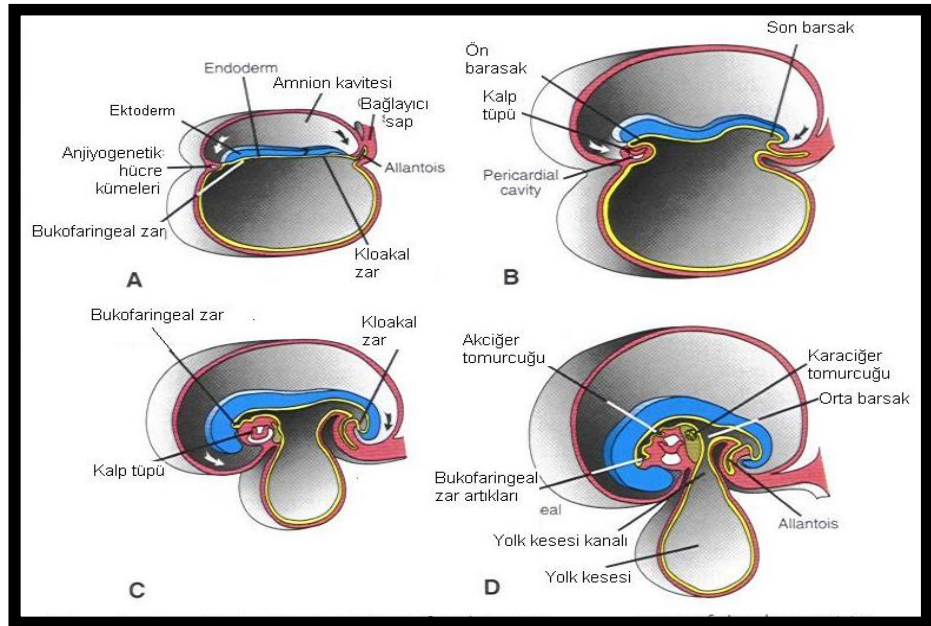
Ancak yeterli düzeyde detaylı literatür çalışmasında rutinde bakteriyel enfeksiyon karaciğer iskemi reperfüzyonuna bağlı olarak uzak organ böbrek üzerinde oluşan hasara karşı IL-18BP'nin etkisi hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz deneysel rat modelinde portal triad klempajıyla oluşturulan karaciğer iskemik edem renal hasar, biyokimyasal ve histopatolojik olarak göstermeyi ayrıca bu hasarda IL-18BP'nin anti-enflamatuvar etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Araştırmamız sonucunda klinikte bakteriyel enfeksiyon Karaciğer iskemisine bağlı olarak akut böbrek hasarına karşı koruyucu bir madde olarak düşünülen IL-18BP, klinik branşlarda bu hasarın önlenmesi ve tedavisi konusunda katkı sağlayacaktır. Karaciğer iskemide görülen klinik vakalarda meydana gelebilecek komplikasyonlar azaltılabilecektir. Hastaların post-operatif hastanede kalma süresi, tedavi maliyeti ve iyileşme süresi azalabilecektir.

1.1. Karaci erin Emriyolojisi

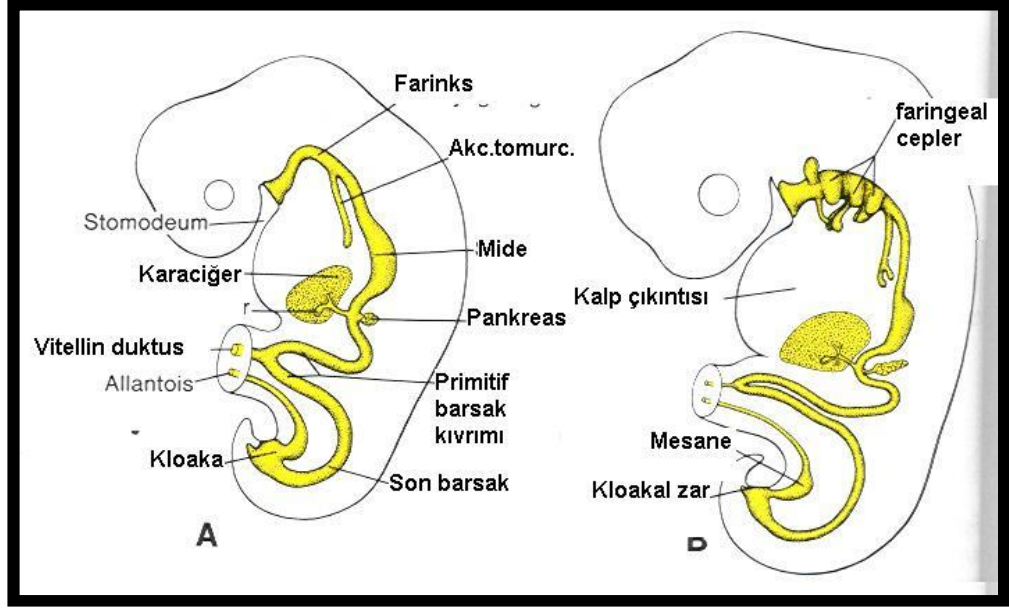
Karaci er primordiumu, önbarsa ,n distal ucunda endodermal bir ç,k,nt, ekinde intrauterin hayat,n 3. haftas,nda belirginle meye ba lar.

Hepatik divertikül, perikard bo lu u ve yolk sap, aras,ndaki mezodermal pla ,, yani septum transversumunu penetre eden, h,zl, proliferasyon gösteren hücre dizilerinden meydana gelir. Hepatositler septum tarnsversumun içine do ru ilerler. Bu arada hepatic divertikül ile duodenum aras,ndaki ba lant, daralarak safra kanallar,n, olu turur. Safra kanal,ndan kaynaklanan ventral bölümünde ufak bir ç,k,nt,n,n belirmesi ile safra kesesi ve sistik kanal tasla , ortaya ç,kar (Sadler, 1996; Petorak, 1986).



Resim 1.1. Gelişimin de i ik evrelerindeki embriyolardan geçen, sefalokaudal ve lateral katlanmaların endodermle dö eli bo lu un pozisyonu üzerindeki etkilerini gösteren sagittal kesitler. A. Presomit embriyo. B. 7 somitlik embriyo. C. 14 somitlik embriyo. D. 1.ay,n sonundaki embriyo (Sadler, 1996).

Gelişimin daha sonraki dönemlerinde, epiteliyal karaci er kordonlar, parankime farklıla r ve safra kanallar,n,n dö emesini meydana getirir. Hematopoietik hücreler, Kupffer hücreleri ve ba dokusu hücreleri septum transversum mezoderminden köken al,rlar (Sadler, 1996; Petorak, 1986).



Resim 1.2. Endodermal germ tabakasından gelişen yapılar, gösteren sagittal kesit (Sadler, 1996).

Karaciğer hücreleri; organ kaudale, karın boşluğuna çekilerek, yapacak şekilde septum transversumun tümünü iğal ettiği inde, karaciğerle ön barsak ve karaciğerle karın ön duvar, arasındaki septum transversum mezodermi membranöz hale gelerek, sırasıyla küçük omentumu ve falsiform ligamentini meydana getirir. Birlikte önbarsakla karın ön duvar, arasındaki peritoneal bağlantıyı oluşturur ve ventral mezogastrium adını alır. Karaciğer yüzeyindeki mezoderm farklı olarak, üst yüzdeki küçük bir alanda, visseral periton haline gelir. Bu alanda, karaciğer orijinal septum transversum ile olan temasını devam ettirir. Septumun bu parçası, yolumuzun mezenşimal bir doku halindedir ve ileride diaframın tendinöz parçasını oluşturacaktır. Gelecekteki diaframla temas eden karaciğerin bu yüzeyi peritonla hiçbir zaman örtülmez ve karaciğerin çukurluk bölgesi olarak bilinir (Sadler, 1996).

Karaciğer gelişimini çok hızlı sürdürür. Karaciğerin ağırlığı, intrauterin yaşamın 10. haftasında, toplam vücut ağırlığının %10'una kadardır. Karaciğerin bu kadar çabuk büyümesinin nedeni, intrauterin hayatta hematopoietik organ olmasıdır (Sadler, 1996; Petorak, 1986). Organın ağırlığındaki bu fazlalık, kasın sinüzoid sayısının yüksekliğine işaret etse de, bir başka önemli etken de,

gördü ü hepatik hücrelerle damar duvarlar, aras,nda, beyaz ve k,rm,z, kürelerin üretildi i, proliferasyonla karakterize geni bir hücre a ,n,n varl, ,d,r. Hematopoitik aktivite, gebeli in son iki ay,nda yava yava azal,r ve do umda geride ancak birkaç hematopoitik hücre adas, kal,r. Art,k karaci erin a ,rl, , toplam vücut a ,rl, ,n,n %5¼ kadard,r (Sadler, 1996; Petorak, 1986).

Karaci erin bir ba ka önemli fonksiyonu da, 12. haftadan itibaren hepatik hücrelerin safra üretmeye ba lamas,d,r. Safra kesesi ve sistik kanal geli mesine devam ederken içindeki hücreler bo alarak lumen olu ur. Bu arada safra kesesi ve sistik kanal birle erek koledok kanal,n, meydana getirmi tir. Üretilen safra barsa a akabilme imkân,n, bulmu olur. Sonuç olarak, sindirim kanal,n,n içeri inin rengi koyu ye il bir hal al,r. Duodenumun pozisyonunda meydana gelen de i iklikler sonucu, koledo un duodenuma giri yeri ba lang,çtaki anterior pozisyonundan posteriora do ru yer de i tirir ve sonuçta koledok duodenumun arkas,ndan geçer duruma gelir (Sadler, 1996; Petorak, 1986).

1.2. Karaci erin Histolojisi

Karaciger, hilumda kal,nla an ince bir ba dokusu kapsülü (Glisson kapsülü) ile örtülüdür. Karaci er lobülleri longitudinal kesitlerde poligonal ekilde görülür. Lobüllerin birbiri ile temas etti i yerlerde geni üçgen eklinde ba dokusu sahalar, bulunur. Buraya "glisson üçgeni" kiernan aral, ,ø veya "porta mesafesi" denir. Burada kan damarlar,, lobüller ve safra kanal, beraber seyreder (portal triad). Bunlar a. interlobularis, v. portan,n ince dal, olan v. interlobularis ve duktus interlobularistir (Akyol, 2007).

Hepatositler, karaci er lobülü içinde , ,nsal olarak dizilirler. Kiernan aral,klar,nda bulunan v. interlobularisten ç,kan venler hücre kordonlar, aras,ndaki mesafeyi doldurdu u gibi lobulus içerisinde birbirleriyle anastomozla arak v. centralis te toplan,rlar (Junqueira ve ark., 1993; Akyol, 2007).

Lobulusun venlerine karaciger sinüzoidleri denilmektedir. Sinüzoidlerin duvarlar,nda retikuloendotelial sistemin unsurlar, olan endotel ve kupfer hücreleri vard,r. Hücrelerin meydana getirdigi dizelerde sinüzoidler aras,nda ince kapiller aral,k vard,r. Buna ödise aral, ,ö denir (Akyol, 2007).

Endotelial hücrelere ek olarak, sinüzoidler mononükleer fagosit serilerinin fagositotik hücrelerini de içerirler. Kupffer hücreleri ad, verilen bu hücreler endotelial hücrelerin lümenine bakan yüzeyinde bulunur. Kupffer hücreleri tipik makrofajlardır (Junqueira ve ark., 1993).

Sinüzoidler lobülün periferinde ortaya çıkar. Sinüzoidler kan, vena centralis olarak da adlandırılır. Duvarında sinüzoidlerin açıklıkları, delikler vardır. Vena centralis lobül içinde ilerlerken çap, genişler ve lobülün tabanına daha büyük venlere bağlanır. Giderek sublobüler ve hepatik venler meydana gelir (Junqueira ve ark., 1993).

1.3. Karaciğerin Anatomisi

Yeri ve boyutlar,: Karaciğer; karın boşluğunun sağ üst kısmında; epigastrik bölge yerleşimli 1200-1500 gram ağırlığında, ile vücuttaki en büyük organ ve aynı zamanda en büyük salgı bezidir. Karaciğer diaphragmanın alt kısmında, karın boşluğunun sağ üst bölümünün tamamına yakın kısmını doldurur. Karaciğerin büyük bir kısmı; kostalar, kosta arası aralıklar ve diaphragma alt kısmında yerleşmiştir. Diaphragma karaciğeri plevra, akciğer, perikard ve kalpten ayırır (Gökmen, 2003; Arıncı, ve Elhan 2001; Moore ve Dalley, 2007; Drake, 2011; Netter, 2010).

Kompartümler,: Önde; diaphragma, sağ ve sol arcus costalisler, her iki akciğerin basis pulmonalisleri, processus xiphoideus ve karın ön duvarı ile kompartümlenir. Arkada ise diaphragma, sağ böbrek, flexura coli dextra, duodenum, safra kesesi, v. cava inferior, oesophagus ve fundus gastricus ile kompartümlenir (Gökmen, 2003). Makroskopik özellikleri: Karaciğerin facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüzü vardır. Facies diaphragmatica ve facies visceralis, keskin bir kenar olan margo inferior ayırır. Karaciğerin konveks olan üst yüzeyi diaphragma kubbesinin eğiline göre biçimlenirken posteroinferior (visceral) yüzeyi ise nispeten daha düzensiz konturludur ve bu bölgede bulunan kompartümlenmiş organların eğiline göre biçim almıştır. Bu yüzden karaciğerin bu bölgesi üst yüzeyine göre daha irregüler bir yapıya sahiptir (Gökmen, 2003; Arıncı, ve Elhan, 2001; Drake, 2011).

Facies diaphragmatica: Karaciğer, diaphragmanın alt yüzü ile kompartümlenir. Düzgün, kubbe eğilinde olan karaciğerin diaframatik yüzü, diaframanın alt yüzünde uzanır. Diaphragma ile facies diaphragmatica, birbirinden ayrılan boşluklara,

recessus subphrenicus denir. Lig. falciforme, recessus subphrenicusu sa ve sol olarak iki bo lu a ay,r,r ve dört bölümde incelenir.(Gökmen, 2003; Drake, 2011; Moore ve Dalley, 2007).

a) Pars superior: Facies diaphragmaticaın, n üst k,sm,d,r. Diaphragma ile s,k, kom uluk yapar. Diaphragma arac,l, , ile sa tarafta basis pulmonis ve plevra, solda kalp ve pericardium ile kom udur. Kalbin oturdu u yer olmas, aç,s,ndan orta k,sm, çukur olup impressio cardiaca ad,n, al,r. Büyük bölümü peritoneum ile örtülüdür, bu yüzden sadece arka k,sm, peritonsuzdur. Karaci erdeki bir apsenin akci ere, akci erdeki bir enfeksiyonun da karaci ere geçi i bu yönden daha kolayd,r.

b) Pars anterior: Fascies diaphragmaticaın, n ön bölümüdür. Pars anterior sa tarafta 6-10. k,k,r dak ve kemik kaburga, solda ise 7-8. kaburgalar aras,ndad,r. Kar,n ön duvar, ile kom uluk yapan k,sm, ortada processus xiphoideusun hemen alt,ndaki bölümdür. Pars anteriorun lig. falciforme hepatisin tutundu u yer d, ,nda her taraf, peritoneumla örtülüdür.

c) Pars dextra: Facies diaphragmaticaın, nperitoneum ile örtülü sa taraf,d,r. Bu bölüm 6.-11. kaburgalar aras,ndad,r. Karaci erin pars dextraıs,nda kaburgalar,n izleri impressio costales görülür. Pars dextra karaci er biyopsileri için tercih edilen yer aç,s,ndam önemlidir.

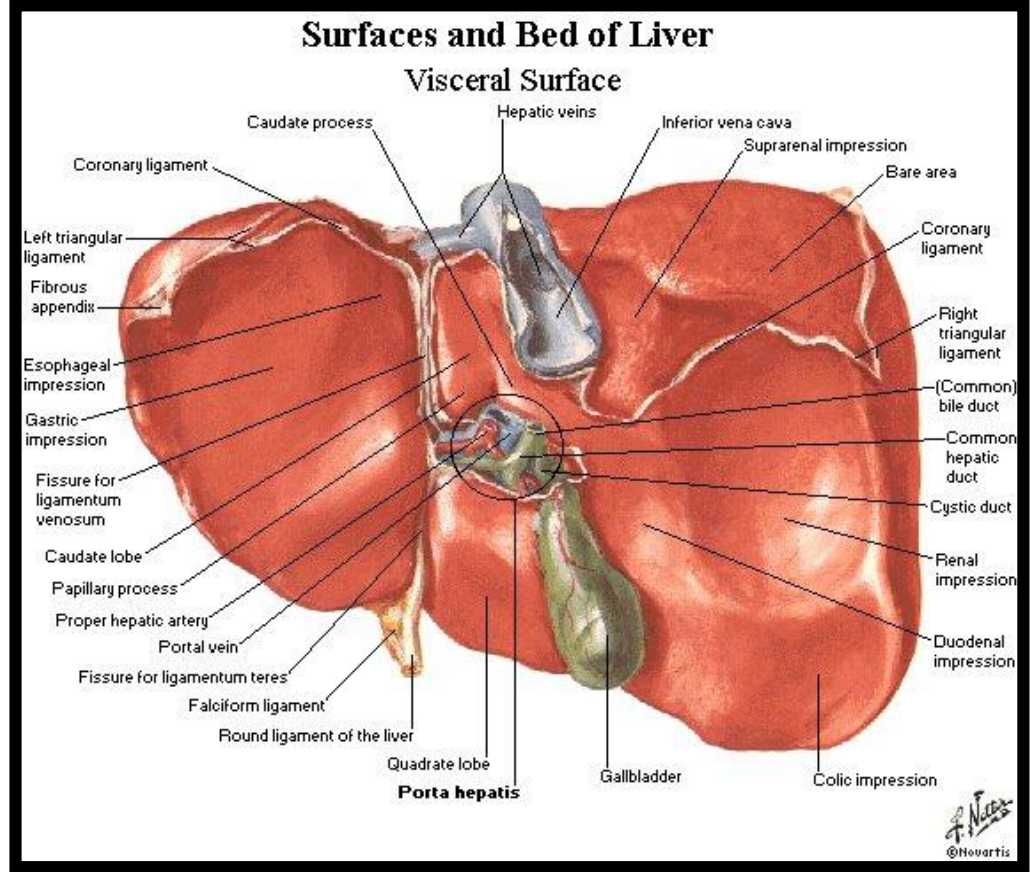
d) Pars posterior: Facies diaphragmatica, arka k,sm,nda bulunan area nuda d, ,nda tamamen peritoneum viscerale ile örtülmü tür. Area nudaçda karaci er diaphragma ile temas halindedir. Area nudaın, n s,n,rlar,, diaphragmaçdan karaci ere uzanan lig. coronariumın üst ve alt yapraklar,n,n yap, ma yerleri olarak belirlenmi tir. Bu yapraklar sa da birle erek lig. triangulare dextrumou olu turur ve sola do ru birbirinden uzakla arak üçgen biçimindeki area nudan,n s,n,rlar,n, yaparlar. Lig. coronariumın ön yapra , solda lig. falciformeınin sa yapra , olarak devam eder; arka yapra , ise omentum minusun sol yapraklar, birle erek lig. triangulare sinustrumou meydana getirirler.

Karaci erin facies diaphragmatica, lig. falciforme hepatis arac, l, , ile lobus dexter ve lobus sinister olarak iki loba ayr, l, r (Gökmen, 2003; Drake, 2011; Moore ve Dalley, 2007).

Facies visceralis: Karaci erin a a , arkaya ve hafif sola bakan kar, n organlar, ile kom u olan konkav alt yüzüdür. Facies visseralis, porta hepatis ve fossa vesicae biliaris d, , nda peritonla kapl, d, r. Bu yüzde, kom u organlar, n çukur ve oluk ekinde izleri bulunur. Facies visceralis'ın ortas, nda kabaca H harfine benzeyen porta hepatis ad, verilen yap, bulunur. H harfinin sa taraftaki kolunu sulcus sagittalis dextra yapar. Sol taraftaki ince yar, k ekindeki kolunu ise fissura sagittalis sinistra ekillendirir (Gökmen, 2003; Ar, nc, ve Elhan, 2001).

Sulcus sagittalis dextra'ın ön yar, s, n, fossa vesica biliaris, arka yar, s, n, ise sulcus venae cavae ekillendirir. Fossa vesicae biliaris' de vesicae biliaris, sulcus venae cavae' da ise v. cava inferior oturur. Sulcus sagittalis dextra'ın ön ucu sa m. rectus abdominis' in d, kenar, n, n sa arcus costalis' i kesi ti i yere uyar. Bu nokta Murphy noktas, olarak tan, mlan, p safra kesesinin muayenesinde önemli bir yerdir. Fissura sagittalis sinistra'ın ön bölümünü fissura ligamenti teretis olu tururken, arka bölümünü fissura ligamenti venosi olu turur. Sa ve soldaki iki uzunlamas, na yar, k tam ortada bir enine uzanan olu um meydana gelir. Bu oluklarla karaci erin facies visceralis' i dört alana ay, r, rlar. Sulcus sagittalis dextra'ın sa taraf, nda kalan karaci er k, sm, lobus hepatis dexter, fissura sagittalis sinistra'ın sol taraf, nda k, sm, lobus hepatis sinister olarak tan, mlan, r (Gökmen, 2003; Ar, nc, ve Elhan, 2001).

Facies visceralis'ın porta hepatis, fossa vesicae biliaris, sulcus venae cavae, fissura ligamenti teretis ve fissura ligamenti venosi hariç her taraf, peritoneum ile kapl, d, r. Alt yüzde porta hepatis ve lig. venosundan ba l, yan iki katl, bir peritoneum yapra , bulbus deodeni ile midenin curvatura minor' una uzanarak omentum minus ad, verilen yap, y, olu turur. Omentum minus' un iki peritoneum yapra , , porta hepatis' te birbirinden ayr, larak karaci erin alt yüzünü sarar. Omentum minus porta hepatis' e gelen olu umlar, sarar (Gökmen, 2003; Ar, nc, ve Elhan, 2001).



Resim 1. 3. Karaci erin arka yüzeyden görünümü (Netter, 2010).

1.3.1. Portae Hepatis: Karaci ere venöz kan giri i portal ven yoluyla olur ve böylelikle karaci erin kan ak,m,n,n % 70'ı sağlanır. Hepatik arter ise geriye kalan % 30'luk kan ak,m,n,n sağlanmasından sorumludur. Portal sistemden gelen kan sinüzoidlerden geçerek hepatic venlere ve daha sonra da vena cava inferior'a gider. Porta hepatis v. portae hepatis, a. hepatica propria, sempatik ve parasempatik sinir lifleri içeren plexus hepaticus sinir a , girer. Ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister ile lenf damarlar, ç,kar. Ductus hepaticus dexter ve sinister porta hepatis'in sağ taraf,nda bile erek ductus hepaticus communis'ı oluştururlar. A. hepatica propria ductus hepaticus communis'in sol ve biraz önünden porta hepatis'e gelir. Daha sonra karaci erin sağ ve sol loblar,na giden iki dala ayr,ılır. V. porta ductus hepaticus'un arkas,nda yer alır (Moore ve Dalley, 2007).

Sempatik ve parasempatik sinir liflerinden oluşan sinir liflerinden oluşan sinir a ,, porta hepatis'de bulunur. Plexus hepaticus'tan ç,kan sinir lifleri damarlar,ın içinde karaci erin içine girer. Porta hepatis'te ayr,ılca lenf dü üümü yapı,lar, da

bulunur. Bu lenf düğümleri karaciğer safra kesesinden lenf s,v,s,n, alırken, lenfatikleri nodi lymphatici coeliaci'ye ulaşırlar. Facies visceralis'te komşu organlara ait izler çukur ve oluklar şeklindedir. Lobus hepatis dexter'in facies visceralis'inde en önde flexura coli dexter'in impressio collica denilen izi bulunur. Bu izin arkasında sağ böbreğin alt impressio suprarenalis bulunur. Impressio renalis'in sol tarafında pars descenders duodeni'ye ait impressio duodenalis denilen çukurluk görülür (Moore ve Dalley, 2007).

Lobus hepatis sinister'in facies visceralis'inde midenin fundusunun yerleştiği impressio gastrica ad, verilen bir çukurluk vardır. Impressio gastrica'nın lateralinde, porta hepatis'in medialinde tuber omentale denilen, çukurluk bulunur. Tuber omentale, omentum minus'un ön yüzünde curvatura gastrica minor'a oturur. V.cava inferior'un hemen ön tarafındaki lobus caudatus'a ait çukurluk, ya da proc.caudatus denilir (Gökmen, 2003).

1.3.2. Karaciğerin Lobları,

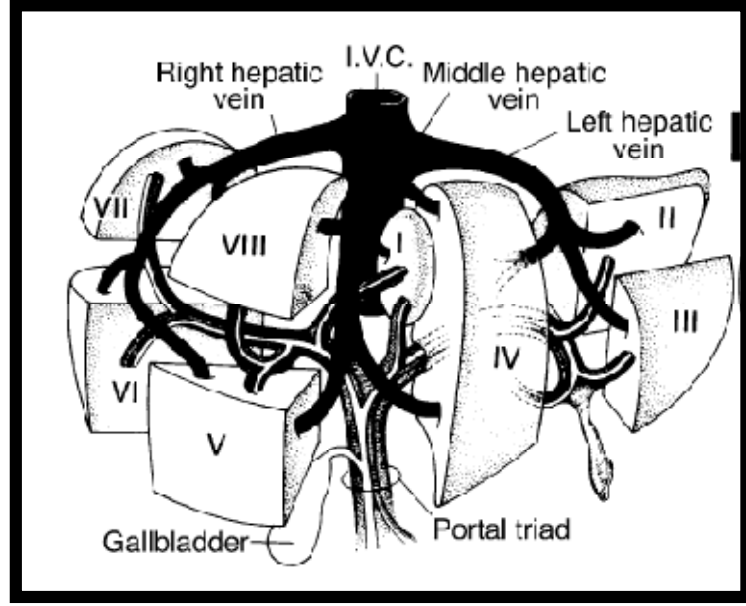
Karaciğerin lobus hepatis dexter ve sinister olmak üzere iki büyük lobu ve visceral yüzde yer alan lobus quadratus ve caudatus olmak üzere iki küçük lobu vardır. Lobus caudatus; sağda sulcus venae cavae, solda fissura ligamenti venosi ve altta porta hepatis ile sınırlıdır. Bu lobun ön tarafta iki çukurluk vardır. Processus caudatus ad, verilen çukurluk, porta hepatis'in hemen arkasında yer alır ve foremen epiploicum'un tavanına, yapıldıktan sonra sağa doğru uzanarak lobus hepatis dexter ile birleşir. Lobus caudatus'un sol alt tarafta yer alan çukurluk, processus papillaris denir. Lobus caudatus'un bu iki çukurluk, porta hepatis'in arka kenarına oturur. Processus caudatus sağda, processus papillaris ise solda yer alır. Lobus quadratus; sağda fossa vesicae biliaris, solda fissura ligamenti teretis ve arkada porta hepatis ile sınırlıdır (Sancak ve Cumhuriyet, 2010; Drake, 2011).

1.3.3. Karaci erin Segmentleri

Karaci erde bulunan loblar segmentlerden olu mu tur. Karaci er segmentlerinde esas olarak a. hepatica propria, v. portae hepatis ve intrahepatik safra yollar,n,n karaci er dokusu içinde da ,ld, , alanlar esas olarak kabul edilmi tir. O yüzden karaci erin ayn, damar ve safra yollar,n,n karaci erin ayn, damar ve safra yollar,na ba l, olan lobuli hepatisøten olu an segmentasyonuna önem verilmi tir. Karaci erin bu segmental yap,s, özellikle karaci er cerrahisi aç,s,ndan büyük önem ta ,r. Baz, karaci er hastal,klar,nda bir veya birkaç segmentin ç,kar,lmas, ile ilgili çal, malar yap,lm, t,r. Çünkü baz, karaci er hastal,klar,nda lob ç,kar,laca ,na hastal,kl, olan segmentin ç,kart,larak karaci erin bütünlü ü daha fazla korunmu olur. A. hepatica propria ve v. porta hepatis segmental da ,l,m gösterir. Bu olu umlar,n karaci er segmentasyonuna uygun olarak ba lanmas,, karaci erin ciddi travmatik yaralanmas,nda ve tümörlerinde cerrah,n karaci erin geni bölümünü komplikasyonsuz ç,kar,lmas,na olanak sa lar (Gökmen, 2003).

Karaci erin en küçük fonksiyonel birimi lobuli hepatisødir. Lobuli hepatisøin birle mesiyle karaci er segmentleri ekillenir. Lobuli hepatisøin merkezi yerle imli v. centralisøleri karaci er venlerini olu turmak üzere birle erek önce segmental venleri, daha sonra da v. hepaticay, olu tururlar. V. hepaticad, v. cava inferiora aç,l,r. Sulcus sagittalis sinistra karaci eri pars dextra hepatis ve pars sinistra hepatis olmak üzere iki ana bölüme ayr,l,r. Her lob kendi içinde 4 segmente bölünmü tür ve bu segmentlerin de her birinin ana safra kanal,, portal dal, ve arteriyel dal, bulunmaktadır (Gökmen, 2003; Drake, 2011).

Couinaud s,n,flanmas,na göre; sa lob, transvers bir kesi ile ön ve arka olarak 2 bölüme ve sa hepatic venden geçen horizontal bir düzlem ile de lateral ve medial olarak 2 bölüme ayr,l,r. Sol lob ise inferior da ligamentum venosum, superior da ligamentum teres hepatis ve ligamentum falciformeden geçen horizontal bir düzlemde lateral ve medial olarak 2 bölüme ayr,lmaktad,r. Medialde anterior da segment 4 poserior da segment 1 bulunur. Lateralde ise superior da segment 2, inferior da segment 3 yer al,r (Bozkurt, 2009).



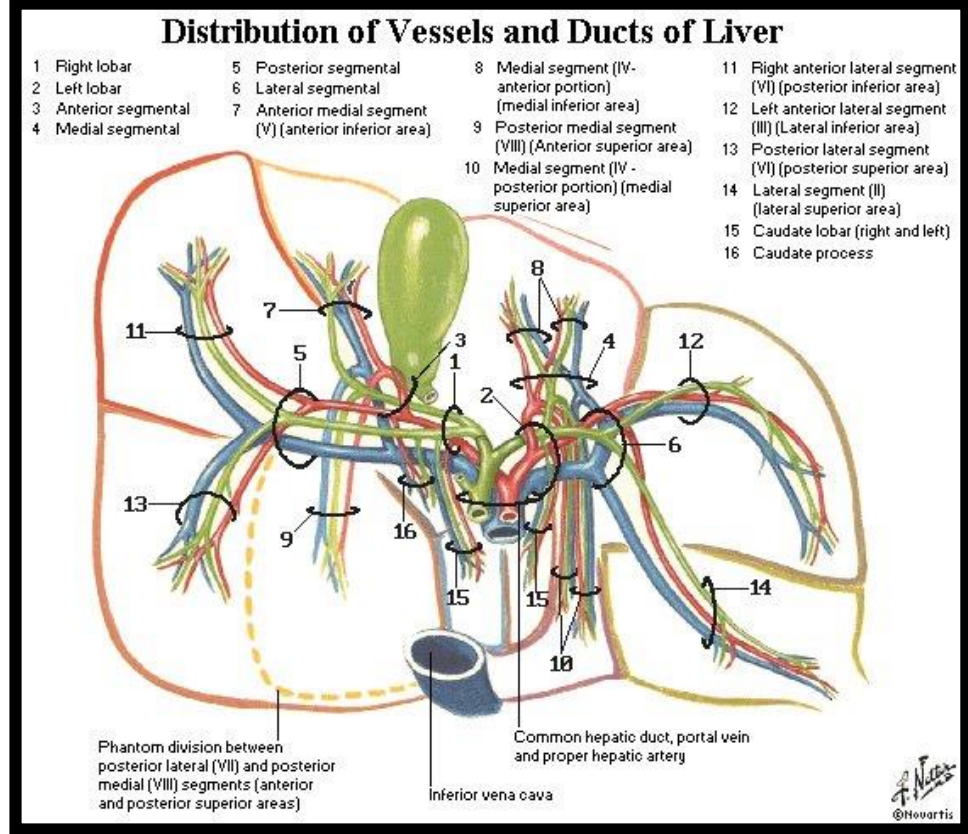
Resim 1.4.Karaci er segmentleri, portal ven ve hepatik ven ana dallar, (Bozkurt, 2009).

1.3.4. Damarlar,

Karaci ere a. hepatica propria ile oksijenden zengin olan arterial kan ve v. portae hepatis ile de sindirilmis besin maddelerden zengin olan venöz kan gelir. Karaci ere gelen kan, n %30'sini a. hepatica propria, %70'ini ise v. portae hepatis ta ,r. Truncus coeliacus tan ç,kan a. hepatica communis, a. gastroduodenalis ve a. gastrica dextra dallar, n, verdikten sonra a. hepatica propria ad, n, al, r. Porta hepatis te a. hepatica propria ve v. portae hepatis s, ras, ile a. hepatica dextra, a. hepatica sinistra ve v. porta dextra, v. porta sinistra olmak üzere iki er dala ayr, l, r (Sancak ve Cumhuri 2010).

Karaci er dokusu içerisinde de tekrar intersegmental ve interlobüler dallara ayr, l, r. A. hepatica propria, v. portae hepatis ve safra kanları, n, n interlobüler dallar, portal triad denilen üçlüyü olu turur. Portal triad karaci er lobüllerinin kö elerinin birle ti i yerde bulunan ve Kiernan aral, , ad, verilen bölgelerde yer al, r. V. portae hepatis sinüzoidlere portal venöz ve arteriel kan gelir. V. centralis e do ru kan ilerleren perisinüsoidal bölgede kan ile karaci er aras, nda madde al, veri i olur. V. centralis der birle erek v. sublobularis deri v. sublobularis der birle erek vv. hepaticae dextrae ve vv. hepaticae sinistrae y, , (bazen vv. hepaticae intermediae y, ,)

olu turur. V. hepaticada karaci erin pars posterior k,sm,ndan geğti i yerde v. cava inferiora açılır (Sancak ve Cumhuri, 2010).



Resim 1. 5. Karaci erin portal ven ve ana hepatik arterleri (Netter, 2010).

1.3.5. Lenfatikleri:

Karaci erin lenf damarlar, yüzeysel ve derin olmak üzere iki grupta toplanır. Yüzeysel grup lenf damarlar, peritonun altındaki areolar bağ dokusu içinde yer alır. Dört grupta toplanır.

a) Facies posterior, superior ve inferiorun arka bölgeleri v. cava inferiorun terminal kısmında bulunan lenf nodülerine drene olur.

b) Facies inferiorun ön kısmı, ve facies anterior porta hepatisdeki nodi hepaticiye drene olur.

c) Lobus hepatis sinisterin arka yüzünden bir kısım lenf damarlar, hiatus oesophageusü geçerek nodi pericardiales lateralisæ drene olur.

d) Lobus hepatis dexterin arka kısmında bulunan bir kısım lenf damarlar, da a. phrenica inferiorlar, takip ederek nodi coeliciye dökülür.

Derin grup lenf damarlar, birle erek yukar, ve a a ,ya giden iki truncus olu turur. Vv. hepaticae, izleyerek yukar, do ru giden lenf damarlar, sonunda v. cava inferiorun terminal kism,nda bulunan lenf nodüllerine, a a , do ru uzanan lenf damarlar, ise porta hepatis te nodi hepatici ye drene olur (Sancak ve Cumhuri, 2010; Ar,nc, ve Elhan, 2001).

1.3.6. Sinirleri:

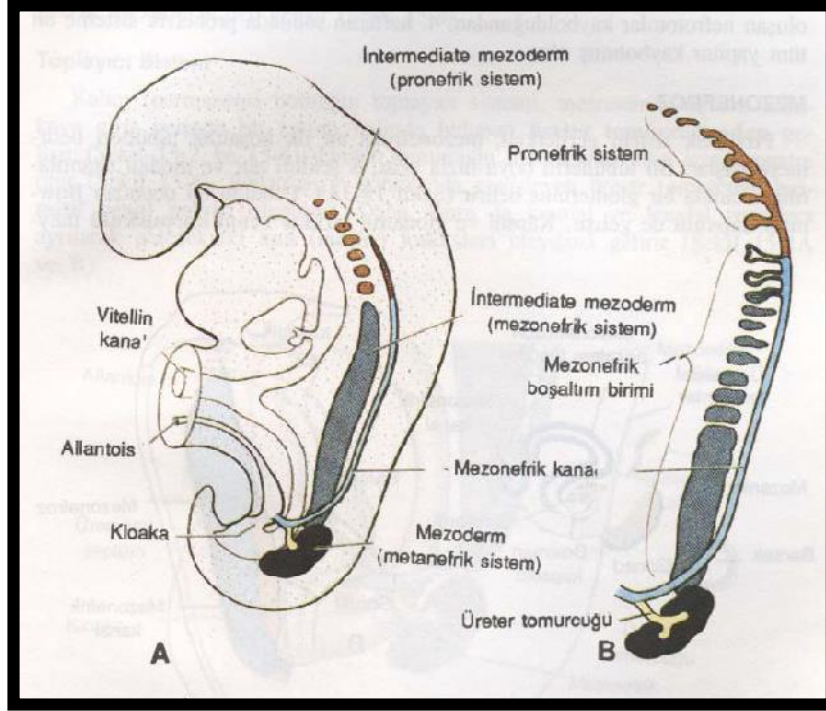
Karaci eri inerve eden parasempatik sinir lifleri truncus vagalis anterior ve posteriorun rr. hepatici derinden gelir. Sempatik sinir lifleri ise medulla spinalisin torakal 7-10 segmentleri aras,nda yer alan columna splanchnicus majorlar ile karaci ere gelir ve damarlar,n etraf,nda sey derek karaci erde da ,l,r (Sancak ve Cumhuri, 2010).

1.4. Böbrek Emriyolojisi

nsanda kal,c, böbrek, birbiri ard,ndan ortaya ç,kan üç taslak ile olu ur. nsanlarda intrauterin ya am boyunca, kranialden kaudale do ru, birbirinden farklı, üç böbrek sistemi pe pe e ve k,smen de üst üste binecek ekilde olu ur: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve i levsizdir; ikinci sistem intrauterin ya am,n erken döneminde k,sa süre fonksiyon gösterebilir; üçüncü sistemden ise kal,c, böbrekler meydana gelir (Sadler, 1996; Petorak, 1986).

1.4.1. Pronephros

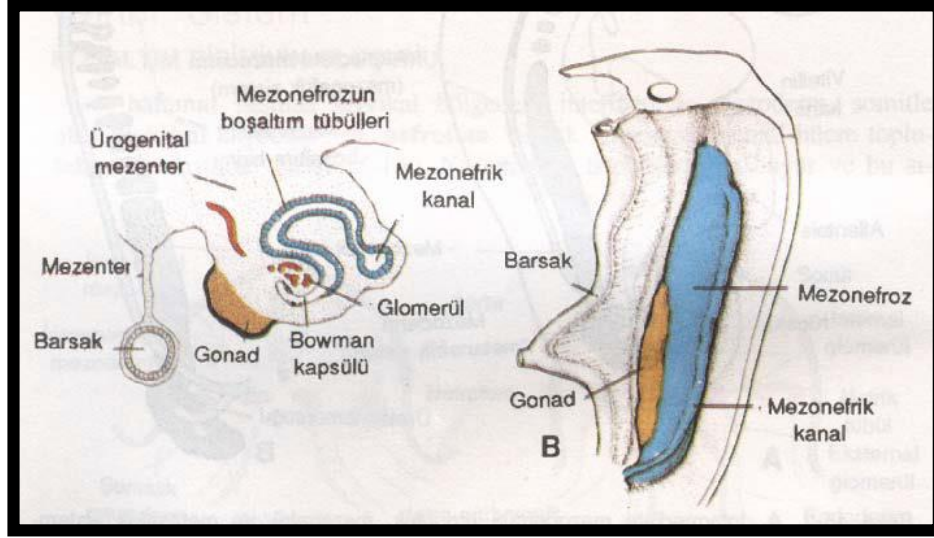
nsan embriyosunda pronefroz servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre toplulu u taraf,ndan temsil edilir (Sadler, 1996). 3. haftada boyun bölgesindeki ürogenital plaklarda pronephros kanalc,klar, bir hücre tomurcuklanmas, ile ortaya ç,kar. Pronephros nefronunun olu mas, ile nephrotomun serbest kalan dorsal parças,nda Bowman kapsülü olu ur. Sonra kapsül içine damarlar,n girmesiyle Glomerül, Corpusculum renale ortaya ç,kar. Ventral parças, ise coelom bo lu una huni gibi kanalla ba lan,r (Petorak, 1986).



Resim 1.6.A. Intermediate mezodermdeki pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerin ili kisini gösteren çizim B. 5 haftalık embryoda pronefrik ve mezonefriksistemlerin boşaltım tübüllerininematik çizimi (Erdoğan, 2007).

1.4.2. Mezonefroz

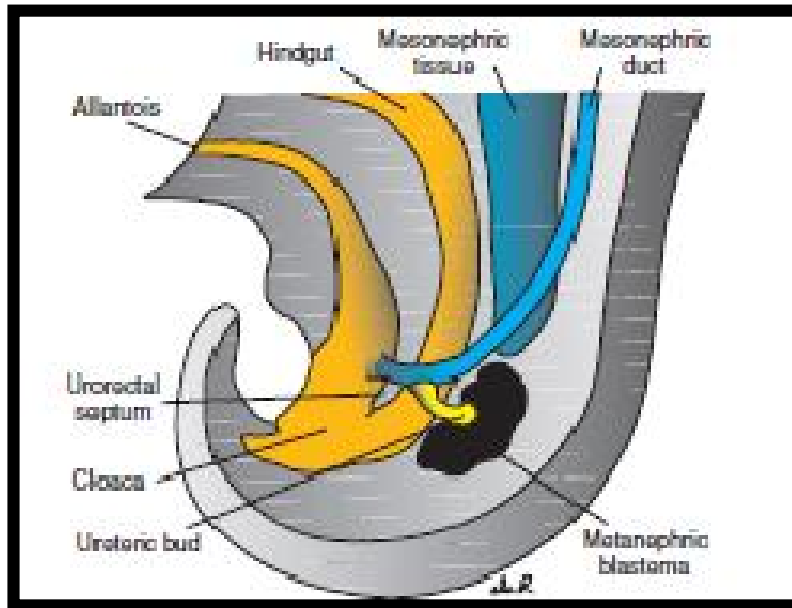
Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasikle üst lumbar (L3) segmentlerin intermediate mezoderminden gelişirler. Pronefrik sistem gerilerken, mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri belirlemeye başlar. Bu tübüllerin boyu hızla uzar, S eğilimi alır ve medial uzantılarının ucunda bir uç belirir. Tübülün bu ucundan Bowman kapsülü de gelişir. Kapsül ve birlikte renal korpuskülü meydana getirir. (Sadler, 1996).



Resim 1.7.A. 5 haftalık embriyonun alt torasik bölgesindeki ürogenital ikinlikten geçen ve mezonefrik sistemin boşaltım tübülünün oluşumunu gösteren transvers kesit. B. Gonad ve mezonefroz arasındaki ilişkiyi gösteren kesit (Erdoğan, 2007).

1.4.3. Metanefroz veya Kalç, Böbrek

Üçüncü üriner organ olan metanefroz veya kalç, böbrek, 5. haftada belirir. Mezenefrik sistemde olduğu gibi, bu sistemin boşaltım birimi de metanefrik mezodermden gelişir. Ancak, kanal sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır (Sadler, 1996; Petorak, 1986).

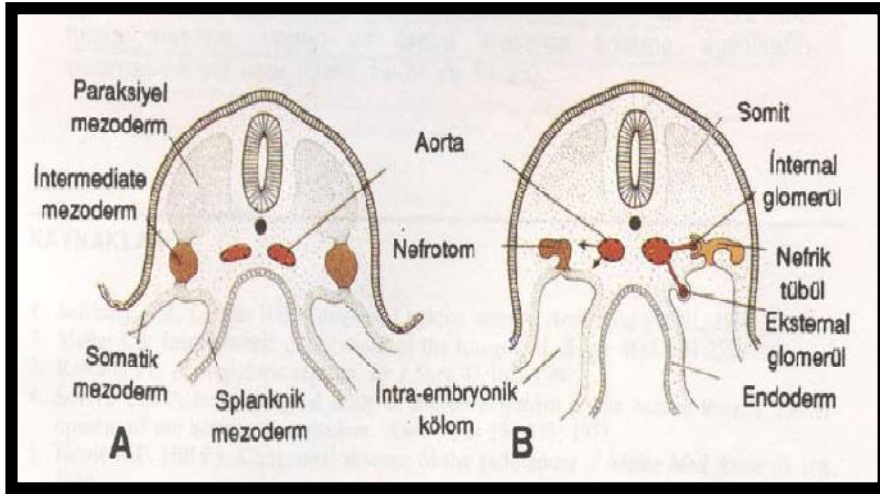


Resim 1.8.5. 5 hafta sonunda hindgut ve kloaka arasındaki ilişkiyi gösteren kesit (Sadler, 1996).

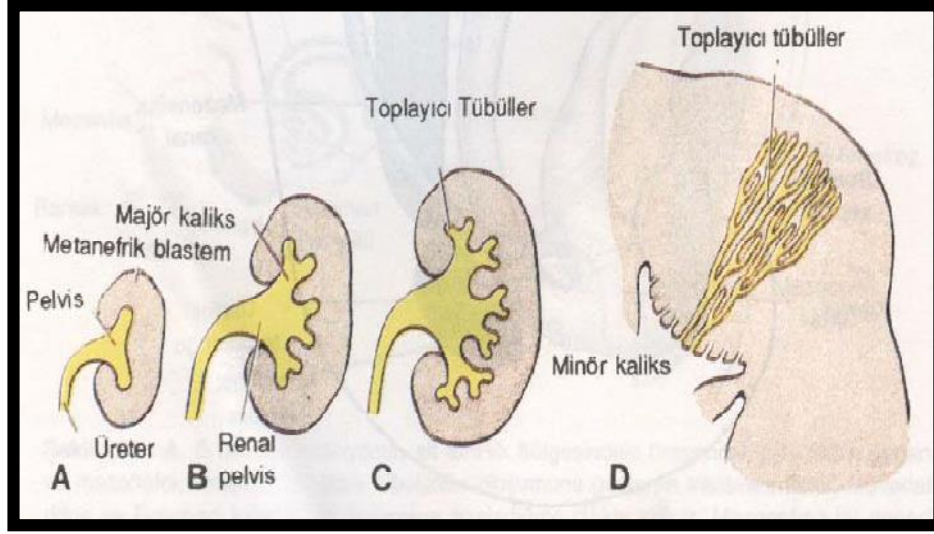
1.4.4. Toplayıcı Sistem

Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktalarında yer alan, bir çukur, halindeki üreter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuğun metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyonunun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır (Sadler, 1996).

Metanefrik dokuya penetre olan her kaliksten iki yeni tomurcuğu gelişir. Bu tomurcuğular 12 ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu tübüllerin distalinden de 5. ayın sonuna kadar yeni jenerasyon tübülleri oluşmaya devam eder. İkinci jenerasyondaki tübüller genişleyerek 3. ve 4. jenerasyon tübüllerini absorbe eder ve renal pelvisin minör kalikslerini oluşturur. Gelişimin daha sonraki evrelerinde 5. ve daha sonraki jenerasyon toplayıcı tübüller; boyca uzar ve minör kaliksler içine doğru toplanarak renal piramitleri meydana getirir. Sonuç olarak üreter tomurcuğundan, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve yaklaşık 1-3 milyon arasında toplayıcı tübül gelişir (Sadler, 1996).



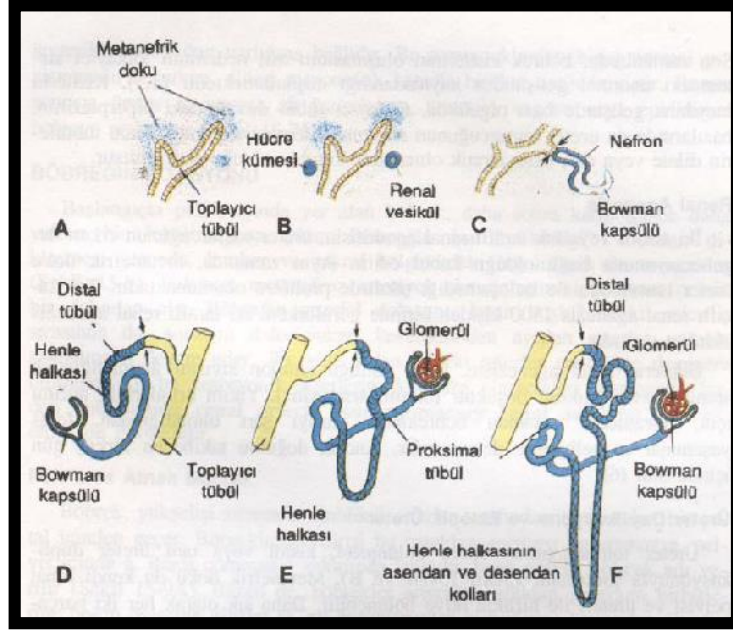
Resim 1.9. Gelişimin de i ik dönemlerinde embriyonun nefrik tübül oluşumunu gösteren somatik transvers kesitleri. A. 21.gün, B. 25. Gün (Erdoğan, 2007).



Resim 1.10. Metanefrik renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı kanalların gelişimi. A. 6.hafta, B. 6. hafta sonu, C. 7.hafta, D. Yeniden an. Minör kalikse açılan toplayıcı kanalların kazandığı piramidal yapı, (Sadler, 1996).

1.4.5. Böbrek Sistemi

Yeni oluşan her kollektör tübülün distal ucu metanefrik bir doku ile örtülüdür. Bu metanefrik doku içindeki hücrelerden daha sonra küçük tübüller ve renal vezikül olarak bilinen küçük kesecikler meydana gelir. Bu tübüller glomerüllerle birlikte nefronu veya böbrek birimini oluşturur. Nefronun proksimal ucunda glomerül tarafından yaylandırılmış Bowman kapsülü yer alır. Tübülün distal ucu ise toplayıcı kanalla ili kide olacak şekilde açılır. Glomerülden toplayıcı kanallara bu açılış yoluyla geçiş vardır. Böbrek tübüllerin uzamaya devam etmesi sonucu proksimal tübüller, Henle halkası ve distal tübüller meydana gelir. Sonuç olarak böbrek iki farklı kaynaktan (a) böbrek birimlerinin oluştuğu metanefrik mezodermattan ve (b) toplayıcı sistemin kaynaklandığı üreter tomurcuğundan oluşur. Doğumda böbrekler lobüle görünümündedirler. Sayıca artmasalar da nefronların büyümeye devam etmesi ile bebeklik döneminde bu lobüle görünüm kaybolur (Sadler, 1996).



Resim 1.11.Metanefrik bo alt,m birimi. Oklar, bo alt,m biriminin toplay,c, sistemle aç,k ili kiye girerek, idrar,n glomerüllerden toplay,c, kanala akmas,n, sa lad, , noktay, göstermektedir (Sadler, 1996).

1.5. Böbre in Histolojisi

Böbrek ince, fakat kollejen fibrillerden zengin oldu u için sa lam fibröz bir kapsül ile örtülmü tür. Kapsülde az say,da elastin fibrilde bulunur. Ya la birlikte kapsülün kal,nl, , ve elastik fibrillerin say,s, artar (Grisham, 1994).

Her bir böbre in konkav, medial bir kenar, vard,r, buras, hilum renale ad,n, al,r. Hilum renale sinirlerin, kan ve lenf damarlar,n,n girip ç,kt, , yerdir. Böbre i d, kenar, ise d, bükeydir. Üreterin geni lemi olan üst k,sm, renal pelvis iki ya da üç kalikse bölünmü tür. Her major kaliksten minor kaliksler dallan,r. Böbrek d, ta korteks içte medulla olarak iki bölüme ayr,labilir. nsanlarda renal medulla 10-18 adet konik veya piramidal ekilli yap,lardan olu ur. Bunlar medullar piramitler ad,n, al,r. Her bir medullar piramidin taban,nda kortekse uzanan birbirine paralel medullar , ,nlar ç,kar. Her medullar , ,n böbre in fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubu ile birlikte bir ya da daha çok say,da toplay,c, kanaldan olu ur. Her medullar piramidin çevresini saran kortikal doku renal lob ad,n, al,r ve her medullar , ,n konik ekilli renal lobulun merkezini olu turur. Kortikal doku aynı zamanda bertin

sütunlar, olarak bilinen yapılar, oluşturan medullar piramitlerin arasında da bulunmaktadır (Junqueira ve ark., 1993).

1.5.1. Nefronlar

Böbreklerde idrar, oluşturan en küçük üniteler nefronlardır. Her böbrek 1 ile 4 milyon kadar nefrondan oluşur. Her nefron, proksimal kıvrımlı tübülüs, Henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülüsten oluşmaktadır. Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tübülüsten oluşmaktadır. Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tübülüsler ve kanallar, nefronda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler. Nefron ve içine bölünmüş toplayıcı kanal böbreğin işlevsel birimi olarak kabul edilen üreter tübülüsü oluşturur (Junqueira ve ark., 1993; Greenberg, 1994; 331).

Her böbrek kapiller yumak olan glomerülden oluşur. Bu yumak Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı, epitel bir kapsülle sarımsık durumdadır. Kapsülün visseral tabakası glomerülün kapillerini örter. Distal tabaka renal cisimcik içinde, takisim, oluşur ve Bowman kapsülünün parietal tabakasının ismini alır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve visseral tabakadan süzülen sıvı toplanmış idrar boşluğu bulunmaktadır. Her renal cisimcikte, afferent arteriollerin girişi ve efferent arteriollerin çıkışı, damar kutbu, proksimal kıvrımlı tübülüsler, başlangıç noktasında ise idrar kutbu bulunur. Afferent arteriol renal cisimcikle girdikten sonra genellikle her biri kapillere dönüşen ve renal glomerülü oluşturan 2 ile 5 primer dala ayrılır. Bowman kapsülünün parietal tabakası, ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı, yassı epitelten oluşur. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübülüs için karakteristik ile desteklenen tek katlı, yassı epitelten oluşan tek katlı silindirik epitelidir. Böbreğin iç kısmı hemen tamamı parankimadan oluşur (Junqueira ve ark., 1993; Cerutti, 1994).

Parietal tabakanın epiteli nispeten derimsiz kalırken içteki visseral tabaka embriyonik gelişim sırasında büyük ölçüde modifiye olur. Bu iç tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç primer uzantı çıkarılır ve bu hücreler podositler adını alır. Her bir primer uzantı, pedisel adı verilen çok sayıda sekonder uzantı oluşturur. Pediseller glomerülün kapillerine sarımsık durumdadır. Sekonder uzantılar kapiller, endotel

hücrelerinin ve podositlerin ortak olarak olu turduklar, bazal lamina ile do rudan temas halindedirler. Ancak podositlerin hücre gövdeleri ve primer uzant,lar, bazal laminaya de mez. Tek bir podositte uzanan pediseller birden fazla say,da kapillere kenetlenmi durumdad,r; tek bir kapiller üzerinde bazal laminaya tutunan 2 farklı, podosite ait pedisellerin durumu birbirine göre de i iklik gösterir. Pediseller çok az ya da hiç organel içermemelerine kar ,n burada, çok say,da mikrofilaman ve mikrotübül bulunmaktad,r (Junqueira ve ark., 1993).

Podositlerin sekonder uzant,lar, birbirleriyle aralar,nda mesafe olacak ekilde kenetlenirler; bu aral,klar süzülme yar,klar,n, olu turur. Çatallanan kom u uzant,lar ekilde süzülme yar,klar, ekilde süzülme yar,klar, aras,nda bir zar olu turur. Bu zar pencereli endotel hücrelerinin olu turdu u zarla ayn, kal,nl,ktad,r. Podositlerin sitoplazmas,nda çok say,da granüllü endoplazmik retikulum sisternas,, seyrek mitokondriler ve belirgin bir golgi kompleksinin yan, s,ra vesiküller ve mikrofilamanlar bulunurlar. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir sitoplazmaya sahiptir. Organellerin ço u sitoplazman,n çekirdek çevresinde kal,nla t, , k,s,mda yo unla m, t,r (Junqueira ve ark., 1993).

1.5.2. Proksimal K,vr,ml, Tübüller

Renal cisimci in idrar kutbunda, bowman kapsülünün pariyetal yapra ,n, örten tek katl,yass,epitel proksimal k,vr,ml,tübüllerde silindirik epitel proksimal k,vr,ml, tubulularda silindirik epitel eklindedevam eder. Bu k,s,m distalk,vr,ml, tübüllerden daha uzundur ve bu yüzden kortikal labirent içindeki renal cisimeciklerin yan,nda daha s,k görülür (Junqueira ve ark., 1993).

Proksimal k,vr,ml,tübüller tek katl,kübik ya da silindirik epitle örtülüdür. Asit boyalarla boyanan kübik hücrelerin apikal yüzleri, , ,k mikroskobu ile f,rçams, bir kenar görünümüleriyle yakla ,k 1 m uzunlu unda çok say,da mikrovilluslar bulunur. Mikrovilluslar,n tabanlar,aras,nda çok say,da kanalikül bulunur, bu kanaliküller proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme kapasitesinde etkin rol oynarlar (Junqueira ve ark., 1993; Cerutti, 1994).

1.5.3. Henle Kulpu

Henle kanal, proksimal k,vr,ml, tübüllere yap,ca çok benzeyen bir kal,n inen kol, bir ince kol, bir ç,kan kol ve yap,ca distal k,vr,ml, tübüllerle ayn, olan bir ç,kan koldan olu an U ekinde bir yap,d,r. Bütün nefronlar,n yakla ,k 1/7øsi kortikomedüller s,n,r,n yak,n,nda bulunur, bu yüzden Jukstamedüller nefronlar ad,n, al,r,lar. Di er nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Jukstamedüller nefronlar,n henle kanal, çok uzundur ve bunlar medullan,n derinliklerine kadar inerler (Junqueira ve ark., 1993).

1.5.4. Distal K,vr,ml, Tübül

Henle kanal,n,n ç,kan kal,n kolu kortekse girdi inde histolojik yap,s,n, korur ancak bükülerek nefronun son k,sm, olan distal k,vr,ml, tübülleri olu turur. Bu tübül tek katlı, kübik epitelle dö elidir. Proksimal tübüldeki hücreler distal tübülde bulunan hücrelerden daha büyük ve f,rçams, kenarlı,d,r. F,rçams, kenarlar distal tübül hücrelerinde bulunmaz. Proksimal tübüllerde bulunanlar asidofiliktir. Distal tübüllerin lümenleri daha geni tir ve buradaki hücreler proksimal tübüllerde bulunan hücrelerden daha yass, ve küçük oldu u için ayn, kesitte distal tübül duvarlar,nda daha çok say,da nükleus ve hücre bulunur. Distal tübüllerde apikal kanalikül ve veziküller bulunmaz. Distal k,vr,ml, tübül hücrelerinin bazal membranlar,ndaki yo un invajinasyonlar ve bunlarla ili kili mitokondriler, bu hücrelerin iyon ta ,nmas,nda rol oynad,klar,n, göstermektedir. Bazal labirentlerle çevrili olan stoplazmada bol miktarda mitokondri bulunur. Buradaki mitokondriler karma ,k bir membran yap,s, gösterir ve çok say,da matriks granülleri içerir. Bu sitolojik özellikler de, damar sistemi yönünde aktif bir s,v, transportunun varl ,n, ortaya koyar (Junqueira ve ark., 1993; Cerutti, 1994).

1.5.5. Toplay,c, Tübüller ve Kanallar

Distal k,vr,ml, tübüllerden geçen idrar birbirlerine ba lanarak daha büyük, düz toplay,c, kanallar, olu turan toplay,c, tübüllere bo al,r. Bu kanallar bellini papiller kanallar, ad,n, al,r ve piramidlerin uçlar,na do ru giderek geni ler. Küçük toplay,c, tübüller, kübik epitelle dö elidir ve ortalama çap, 40 m'dir. Bu tübüller

medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. İnk mikroskopu ile bakıldığında toplayıcı, tübül ve kanal hücrelerinin hücreler arasında, sırtları, net olarak seçilebilir, çünkü bitirilen hücreler arasında lateral kenetlenmeler bulunmamaktadır. Medullada gerçekleştirilen idrar yoluyla tırtımında en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar (Junqueira ve ark., 1993).

1.5.6. Jukstaglomerüler Aparat

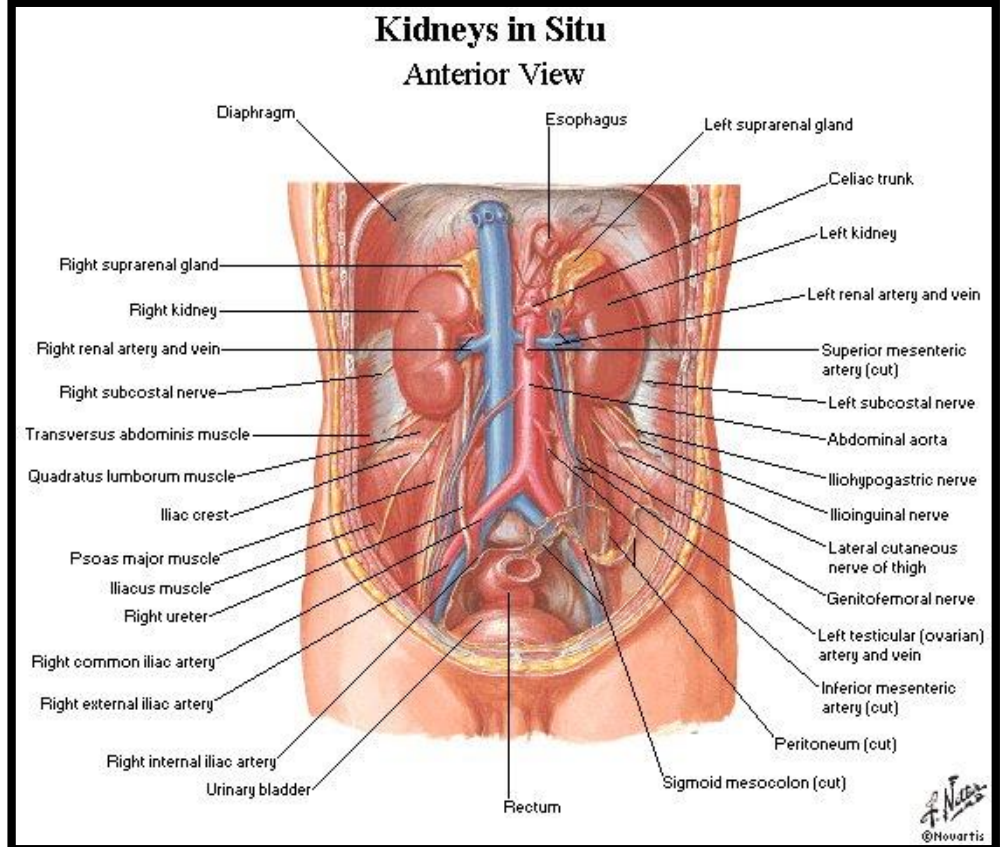
Renal cisimciğin hemen bitirildiğinde afferent arteriyolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücelere jukstaglomerüler hücreler adı verilir. Bu hücrelerin çekirdekleri elips biçimindedir ve sitoplazmalar, PAS tekniği ile boyanan granüllerle doludur. Jukstaglomerüler hücrelerin salgıladığı kan basıncının sağlanmasıyla rol oynamaktadır. Jukstaglomerüler hücreler anjiotensinojen denen plazma proteinini anjiotensin 1 olarak adlandırılan inaktif dipeptid dönüştürecek olan renin hormonu üretirler (Junqueira ve ark., 1993).

Afferent arteriyol, efferent arteriyol, distal tübülün arterler komuğu, makula densa) ve polkissen hücrelerden oluşur. Bu bölüm zengin bir sinir ağına sahiptir ve birçok böbrek fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (Halliwell, 1989).

1.6. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler çift organ olup karın boşluğunun üst ve arka tarafında retroperitoneal aralıkta, columna vertebralisin iki yanlarında T12-13 seviyesinde yer alır. Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle sağ böbrek, sola göre biraz aşağıdadır. Taze erişkin böbrekler kırmızı kahve rengine olup uzunluğu 10 cm, genişliği 5 cm, kalınlığı 2.5 cm'dir. Adımlı, erişkin erkeklerde 125- 170 gr kadınlarda ise 115- 155 gr arasında (Gökmen, 2003; Arıncı ve Elhan, 2001).

Böbrekler ekil olarak bir fasülyeye benzerler. Facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis diye iki kenar, extremitas superior, extremitas inferior olmak üzere iki ucu vardır (Gökmen, 2003; Arıncı ve Elhan, 2001).



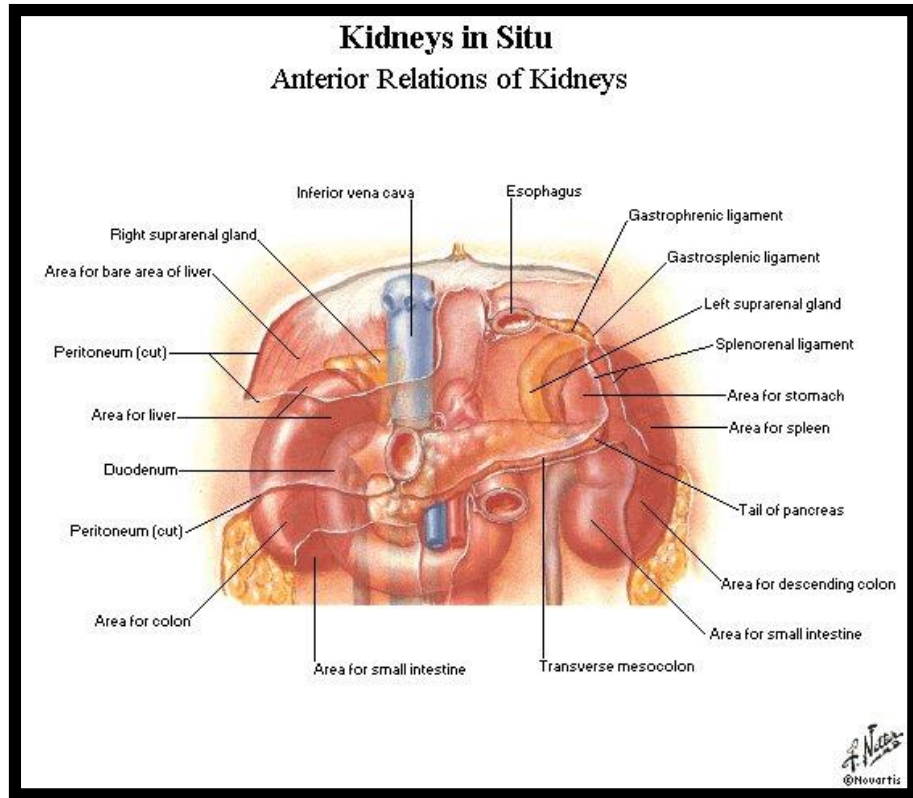
Resim 1.16.Böbre in anatomik görünü ü (Netter, 2010)

Yüzleri: Facies anterior: Böbreklerin ön yüzü, öne ve biraz da d, ar, bakar. Ön yüz kom ulu u sa ve sol böbrek için farklıdır. Sağ böbrek ön yüz kom ulu u: Ön yüzün yukarıda ve iç yanda kalan küçük bir bölümü sağ böbreküstü bezi ile, geride kalan geniş alan ise karaciğerin sağ lob alt yüzü ile kom uluk yapar. Alt ucunda, yarım, flexura coli dextra ile medial yarım, ince bağırsak kıvrımları ile kom uludur. Ön yüzün medialde kalan dar alan, ve hilum renale, duodenumun ikinci parçası ile kom uluk yapar. Sağ böbreğin ön yüzü ile sadece karaciğer ve ince bağırsak arasında periton bulunur. Diğer organlarla kom ulu olduğu alanlarda ise peritonsuzdur (Gökmen, 2003; Arıncı, ve Elhan, 2001).

Sol böbrek ön yüz kom ulu u: Üst ucun medialde kalan dar bir alan, sol böbreküstü bezi ile kom uludur. Üst uç laterale, doğrusu, sırasıyla mide ve dalak ile kom uluk yapar. Alt ucun medial yarım, ince bağırsak kıvrımları ile, lateral yarım, flexura coli sinistra ile kom uludur. Ön yüzün alt ve üst uçları arasında kalan orta

k,sm,, hilum renale den laterale pancreas ile kom udur. Sol böbre in ön yüzü mide, dalak ve ince ba ,rsaklarla peritoneum arac,l , ile kom uluk yapar. Di er organlarla kom u oldu u alanlarda ise peritonsuzdur (Gökmen, 2003;Ar,nc, ve Elhan, 2001).

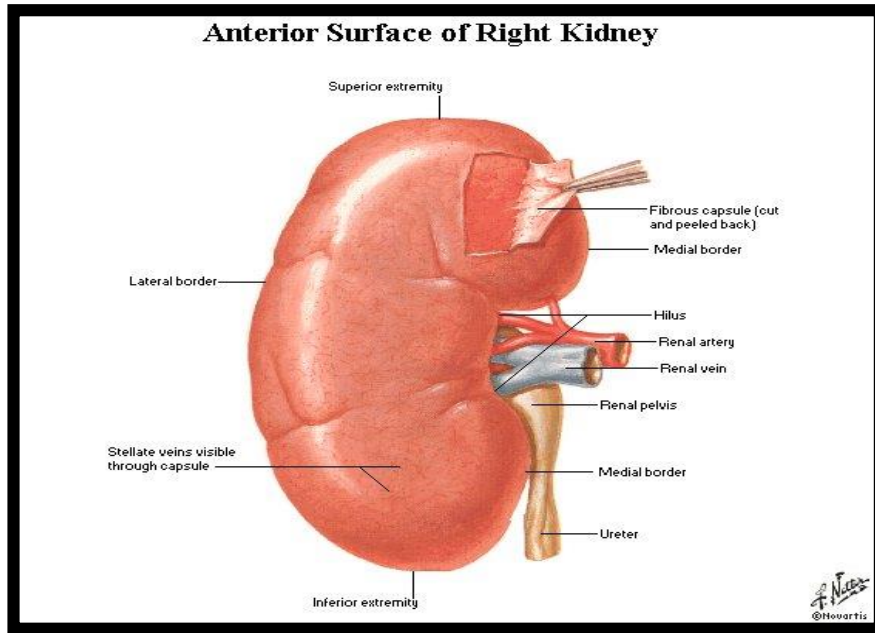
Facies posterior: Böbreklerin arka yüzlerinde, retroperitoneal organlar olmalar, nedniyle peritoneum bulunmaz. Her iki böbre inde arka yüzleri üst yar,da diaphragma ile, alt yanda içten d, a do ru s,ras,yla m. psoas major, m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominis ile kom udur. Bunlar ile böbreklerin arka yüzü aras,nda yukar,dan a a ,ya do ru s,ras,yla n.subcostalis, n.iliohypogastricus ve n. diaphragma arac,l , ile recessus costadiaphragmaticus ve 12. costa ile kom uluk yaparken, sol böbrek biraz daha yüksekte yer almas, nedeniyle 11. ve 12. costa ile kom udur (Gökmen, 2003; Ar,nc, ve Elhan, 2001).



Resim 1.13.Böbre in ön yüzden görünü ü (Netter, 2010).

Kenarlar,: Margo lateralis: Bu kenar konvektir. Sa böbre in d, kenar, periton ile karaci erin sa lobundan ayr,l,r. Sol böbre in d, kenar, üstte periton ile örtülü olup dalak ile kom udur. Margo medialis: Böbre in bu kenar,n, orta k,sm,

konkav, her iki ucu ise konvektir. Orta kısmında vertikal olarak uzanan yarı, hilum renale denir. Buradan böbreğe giren çukurluklu yapılar geçer. Hilum renalede bulunan yapılar önden arkaya doğru v. renalis, a. renalis'in birkaç dalı ve pelvis renalis'tir (Sancak ve Cumhuriyet, 2010). Uçlar: Extremitas superior: Kalın ve yuvarlak olup orta çizgiye daha yakındır. Bu uca glandula suprarenalis oturur. Extremitas inferior: Üst uca göre daha küçük ve daha incedir (Sancak ve Cumhuriyet, 2010). Böbreğin Saran Tabakaları: Böbreğin içten dışına doğru saran tabakalar capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis'tir (Sancak ve Cumhuriyet, 2010). Capsula fibrosa: Böbreğin dıştan saran fibröz tabakadır. Bu tabaka capsula fibrosa, hilum renale'ye gelince iki yaprağa ayrılır. Dış yaprak hilum renale'de bulunan yapıların üzerine atlayarak, onların tunica adventitia'sı olarak devam eder. İç yaprak ise hilum renale'den içeri girerek, papilla'lar hariç olmak üzere sinus renalis'in iç yüzünü ve kalikslerin duvarları ile devam eder. Capsula fibrosa böbrek dokusundan kolaylıkla ayrılabilir (Sancak ve Cumhuriyet, 2010).

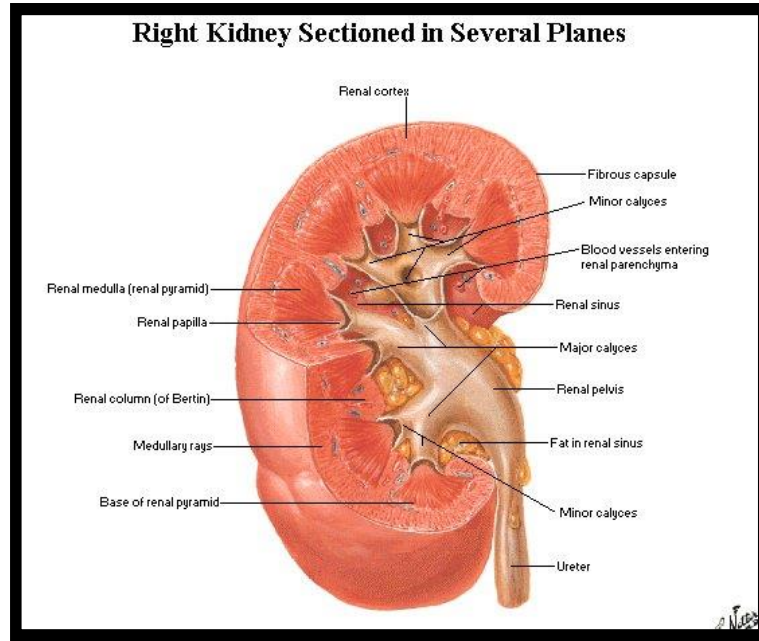


Resim 1. 14. Böbreğin tabakaları, (Netter, 2010).

Capsula adiposa: Böbrek ve capsula fibrosa'yı dıştan saran yağ dokusudur. Fascia renalis: Capsula adiposa ve böbreküstü bezini müteakibet sarı ve karın duvarındaki subperitoneal fascia'nın devamıdır. Fascia renalis böbreğin dış,

kenar,nda iki yapra a ayr,l,r. Bu yapraklardan ön yüzde seyreden yapra a fascia prerenalis denilir. Fascia prerenalis böbre in ön yüzünde mediale do ru uzanarak di er böbre in ayn, yapra , ile birle ir. Fascia retrorenalis ise böbrekleri arkadan sararak m. psoas majorun fasciaø, ve fascia prevertebralis ile birle ir. Fascia renalisın bu iki yapra , yukar,da birle erek diaphragmaın, fasciaø, ile, a a ,da ise fascia iliaca ile devam eder. Fascia renalis ve kar,n arka duvar,ndaki periton aras,nda pararenal ya tabakas, bulunur. Böbrekleri yerinde tutan en önemli olu umlar böbreklerin damarlar, ve fascia renalisıtır. Ayr,ca capsula adiposa ve pararenal ya dokusu da yarı,mc, olur (Sancak ve Cumhuri, 2010).

Böbre in Genel Yap,s,: Böbrek cortex renalis ve medulla renalis olmak üzere iki k,sma ayr,l,r. Cortex renalis idrar yapan olu umlar, içerir. Medulla renalis ise toplay,c, kanallardan olu ur (Sancak ve Cumhuri, 2010).



Resim 1. 15.Böbre in genel yap,s, (Netter, 2010)

Cortex renalis: Papilla renalisler d, ,nda pyramis renalisleri çepeçevre saran böbrek dokusudur. ki k,s,mdan olu ur. Birinci k,s,m capsula fibrosa ile pyramis renalislerin taban, aras,nda yer al,r. Bu k,sm, büyüteç ile incelendi inde, medullar cevhere ait uzant,lar (pars radiata) ile bunlar,n etraf,n, saran aç,k renkli cortex renalis bölümüne pars convoluta denir. Cortex renalisıte corpusculum renaleler cisimcikleri

toplu i ne ba , büyüklü ünde, k,rm,z, nokta ekinde görülür. kinci k,s,m Malpighi piramitleri aras,nda yer al,r. Sinus renalisø kadar sütun ekinde uzan,r. Bu sütuna columna renalis ad, verilir (Sancak ve Cumhuri, 2010).

Medulla renalis: Medulla renalis say,lar, 8-10 aras,nda de i en ve pyramides renales (Malpighi piramitleri) denilen koyu k,rm,z, renkli koni ekindeki yap,lardan olu ur. Bu piramitlerin taban, cortex renalisø paralel olarak uzan,r. Tepesi ise sinus renalisø bakar. Tepesinde calices renales minoresøin içine do ru uzanan papillae renales ad, verilen kabar,k k,s,mlar bulunur. Papillaødar,n üzerinde say,lar, birden fazla olan delikler bulunur. Bu deliklere foramina papillaria ad, verilir. pyramis renalisøderin aralar,nda cortex renalisøin uzant,lar, olan columna renalis ad, verilen sütunlar bulunur. Bir pyramis renalis ve onun etraf,n, saran korteks parças,na bir böbrek lobu (lobus renalis) denir. Pyramis renalisøderin taban,ndan kortekse do ru uzanan çizgilere pars radiata (stria medullaris, ferrein uzant,lar,) denir (Sancak ve Cumhuri, 2010).

Sinus renalis: Böbre in içinde yer alan, böbre in ekline uyan bo luktur. Capsula fibrosa hilum renaleøden içeri girerek sinus renalisøin iç yüzünü örter. Bu bo lu un içinde calyx renalisøder pelvis renalis, böbre in damarlar, ve sinirleri bulunur. Ayr,ca bu olu umlar,n aras,nda kalan bo luklar, da ya dokusu doldurur (Gökmen, 2003; Ar,nc, ve Elhan, 2001).

1.6.1. Böbre in Segmentleri

Böbrek kan damarlar,n,n düzeylerine göre be segmente ayr,l,r. Segmentum superius üst uçta, segmentum inferius alt uçta, segmentum anterius-superius ve segmentum anterius-inferius ön yüzün orta k,sm,nda, segmentum posterius arka yüzün orta k,sm,nda bulunur (Sancak ve Cumhuri, 2010).

1.6.2. Arteriyal ve Venöz Dola ,m

A. renalisøder L1-L2 omurlar, seviyesinde aorta abdominalisøten do arlar. A. renalisøder böbre in hem fonksiyonel hem de besleyici damarlar,d,r. A. renalisøder böbre in hacmine göre kal,n damarlard,r. Böylece k,sa zamanda böbreklerden fazla

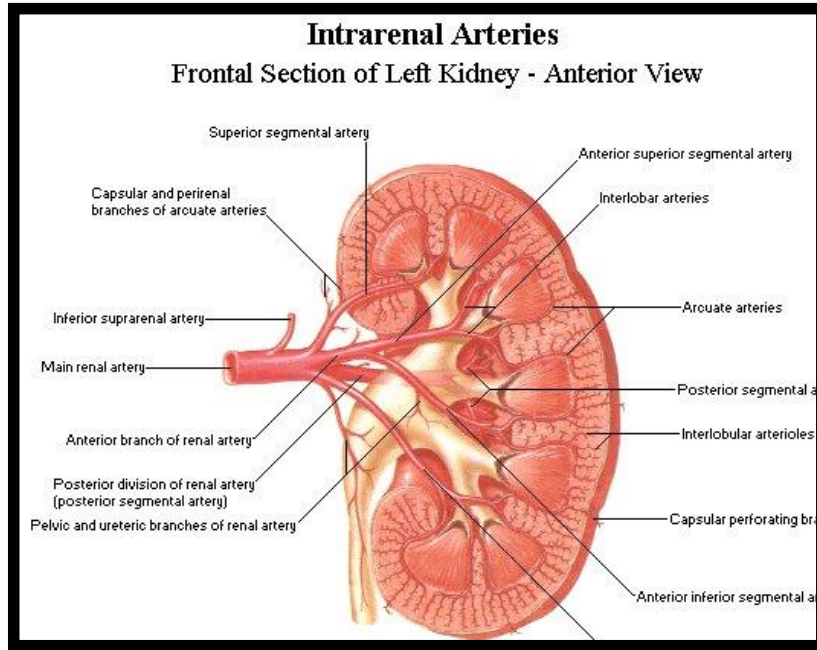
miktarda kan, n geçmesi sağlanır. A. renalisler hilum renaleye gelince 5 segmental dala ayrılır (Gökmen, 2003; Arıncı, ve Elhan, 2001).

A. segmentalis denilen bu dallar, n, dördü pelvis renalisin önünden, segmentum posteriusa ait segmental dal ise pelvis renalisin arkasından geçer. A. segmentalisler sinus renalisde tekrar dallarına ayrılır. A. interlobaris denilen bu dallar calix minorlar, n çevresinde, columna renalisde girerler. A. interlobarisler columna renalisde kortikomedullar birleimine kadar ilerler ve yan tarafa kırılarak a. arcuataya yaparlar. A. arcuata lar birbirleriyle anastomoz yapmazlar. A. arcuata lardan dik olarak kortikal cevher içine ayrılan dallara a. interlobularis denir. A. interlobularisden çıkan dalcıklar arteriola glomerularis afferens adını alır. Bunlar Bowman kapsülünün damar kutbundan girerek rete capillare glomerulare denilen kapiller yumağı oluşturur. Bu kapiller yumak, tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens oluşturur. Arteriola glomerularis efferens kortikal cevherdeki idrar kanalcıkları arasında peritubular kapiller pleksusu yaparlar. Bu pleksus ile Bowman kapsülünden süzülen suyun büyük kısmı, ve diğer bir takım maddeler tekrar emilerek kan dolaşımına geri dönerler. Bu kapiller pleksusdan itibaren venöz dönüşü başlar. İlk önce v. interlobularisler oluşur; sonra sırasıyla v. arcuata, v. interlobaris, v. segmentalis ve sonuçta v. renalis olarak v. cava inferiora açılırlar. Böbreğin medullar cevherini besleyen damarlar arteriola recta adıyla, kısmen arteriola glomerularis efferensden kısmen de a. arcuata dan doğarlar. Medullar cevheri besleyen bu damarlar venula recta denilen venler aracılığıyla, ile dönerek v. arcuataya açılırlar (Gökmen, 2003; Arıncı, ve Elhan, 2001).

A. interlobularislerin uç kısmından ayrılan ince dallar, a. capsularis adıyla böbrek dokusundan çıkarak capsula fibrosa ve capsula adiposa, beslerler. Bunlar aa. suprarenales, aa. lumbales ve aa. testicularisden gelen dalcıklarla anastomoz yaparlar. Venöz dönüş, v. capsularisler ile v. interlobularis, v. arcuata ile devam eder. Böbrekte arteriovenöz anastomozlar vardır. Bu tür anastomozlar calix renalisler civarında a. ve v. interlobularisler arasında, kortikal cevherin ince damarları arasında yer alır. Bu anastomozlar sayesinde, herhangi bir nedenle glomerulustan geçemeyen kan, n bir kısmı, veya tamamı, süzülmeksizin doğrudan venöz sisteme geçebilir (Gökmen, 2003; Arıncı, ve Elhan, 2001).

1.6.3. Lenfatikleri

Böbreğin lenf damarları, üç adet pleksus olur. Bunların ilk ikisi böbreğin içinde olup biri tubulus renalisin etrafında, diğeri ise capsula fibrosaın altında yer alır. Üçüncüsü ise capsula adiposaada bulunur. Capsula fibrosaın altında ve capsula adiposaada bulunan lenf pleksusları, birbirleri ile bağlantılıdır. Böbreğin içindeki pleksuslardan gelen lenf damarları, ve v. renalisı takip ederek 4 veya 5 trunkus olur. Bu lenf damarları, hilum renalenden çıkarken kapsül altındaki toplayıcı damarlar ile birleşir ve nodi aortici lateralesa açılır. Capsula adiposaadaki pleksus ise direkt olarak nodi aortici lateralesa drene olurlar (Sancak ve Cumhuriyet, 2010).



Resim 1.16.Böbreğin damar yapısı, (Netter, 2010)

1.6.4. Böbrek Sinirleri

Böbreğin sinirleri plexus renalis aracılığıyla gelir. Plexus renalis'e gelen sempatik lifler ganglia coeliaca, plexus coeliacus, ganglia aorticorenalia, n. splanchnicus imus, n. splanchnicus lumbalis I ve plexus aorticus abdominalis'ten ; parasempatik sinir lifleri ise n. vagus'tan gelir. Plexus renalis'e ait sinir lifleri a. renalis'in dalları, çevresinde tubulus renalis'e özellikle kortikal tübüllere, glomeruluslara ve damarlara ulaşır. Bu sinirler temelde vasomotor olup, sempatik sinir lifleri damarları daraltarak geçen kan miktarını azaltır. Böylece kanda süzülen idrar miktarı da azalır (Sancak ve Cumhuriyet, 2010).

1.7. İskemi - Reperfüzyon Mekanizması, ve Hasar,

İskemi, organların kanlanmaması, yani oksijen ve besin maddelerinin dokulara yeterli düzeyde ulaşmaması demektir. Bu olay, organı perfüze eden kan akımındaki azalmaya bağlı olarak gelişen geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre hasarına yol açar. İskemi sonrasında kan akımının tekrar başlaması (reperfüzyon) paradoksal olarak iskeminin olduğu yere zararlanmaya ek hasar oluşturur (Akin, 2007).

İR en çok mikrovasküler damar endotel hücreleri etkiler. Bu süreç boyunca oluşan SOR endotel hücrelerinin permeabilitesi ve kapiller geçirgenliğinin artması nedeniyle olur. Reperfüzyon olurken normale dönmeye çalışırken kan akımı ile birlikte, hali hazırda bol miktarda salgılanan bulunan inflamatuvar maddelerin iskemik alana ulaşması da sağlanır.

Aktifleşen nötrofiller ve inflamatuvar hücrelerle birlikte bölgesel hasarın çok daha genişlemesine yol açar. Reperfüzyon hasarının boyutu dokudan dokuya değişmektedir. Deri ve kemik dokuları, iskelet kası ve intestinal mukozaya göre İR'e daha dayanıklıdır (Siemionow, 2004; Leckel, 2000).

İR periyodunun uzunluğu ve derinliği, doku mikrosirkülasyonunun geri dönüşümünü, hücrenin temel yapı ve fonksiyonlarını, değişik derecelerde etkileyerek hasarın büyümesine neden olmaktadır. İR hasarı karaciğer rezeksiyonu, ciddi abdominal kanama, çeşitli ok türleri ve karaciğer transplantasyonu sırasında gelişen bazı klinik tabloların temelini oluşturmaktadır. Bu klinik tablolar SOR'dan

kaynaklanmaktadır. IR hasarının fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamakta, birbirleriyle ilişkileri karmaşık, hücresel ve humoral olaylar dizisidir. Burada; SOR, Kompleman sistemi Endotel hücreleri, Polimorf nükleer lökositler (PMNL), olmak üzere başlıca dört komponentten oluşmaktadır (Ozel, 2006).

1.7.1. Karaciğer İskemi-Reperfüzyonu (IR)

Karaciğere gelen kanın %70-80 portal veneden, geri kalan kısmı ise hepatik arterden gelmektedir (Junqueira, 2003). Kalın kan desteği ve glikojen depolarının yüksek anaerobik metabolizma kapasitesine rağmen karaciğerde hipoksik hasarlanma meydana gelebilmektedir. Porta hepatisin çapraz klemplenmesi ile hepatik arter ve portal venin oklüzyonu Pringle manevrası olarak adlandırılır. Bu manevra, karaciğerin geni yaralanmalarında yapılan onarımlarda, karaciğer nakli ve hepatik rezeksiyon sırasında kanama kontrolü için yararlı bir girişimdir. Ancak klempleme süresi uzun tutulduğunda karaciğer IR hasarına neden olabilir (Kaplowitz, 2000).

İskemi, iskeminin süresine bağlı olarak, oksijenize kan akımının başlangıcıyla birlikte hepatosellüler hasara neden olur. Karaciğer IR hasarında, mikroskopik inceleme yapıldığında, santral nötrofil lökosit (NL) infiltrasyonu, bölgesel hemoraji ve nekroz, konjesyon, sinuzoid ve lenfatik kılcallarda genişleme, bölgesel hepatosellüler vakuolizasyon, hepatosit mitozu, ultrastrüktürel inceleme yapıldığında ise mitokondrial yapıda bozulma, mitokondri boyanma farklılıkları, NL birikimi gözlenir (Topaloglu, 2003; Nadig, 2004). Karaciğer dokusu homojenatta yapılan biyokimyasal çalışmalarında ise, malondialdehit (MDA) aktivitesi (lipid peroksidasyonun son ürünü), proteinkarbonil (PO) düzeyi (proteinlerin oksidatif hasarının spesifik göstergesi) artmış, glutatyon (GSH) düzeyi (anahtar antioksidan) azalmış olarak bulunur (Topaloglu, 2003; Sener, 2003; Jaeschke, 2003).

Oksidatif stres hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olur ve serbest radikaller, malondialdehit (MDA) açığa çıkar (Currin, 1991). Serbest radikallerin en zararlı etkileri lipid peroksidasyonudur. Hücre membran poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşur. SOR lipidperoksidasyonunu başlatarak hücresel hasara neden olur. Lipid peroksidasyonu hücre hasarında serbest radikallerin rolünü araştırılan çalışmalarda ilk olarak incelenen reaksiyondur (Ahin, 2007). Hücre membranlarının hasarlanması, hepatositlerin homeostazını bozarak

apoptoz veya nekroza neden olmaktadır. Büyük miktardaki serbest radikaller ve h, zl, kan ak, m, tromboz riskini arttırır, bu da karaciğer hücre hasarına büyümesine neden olabilir. Mikro dolaşımındaki bozukluğun sinüzoidal endotel hücre hasarına ve endotelin ve NO gibi vazodilatör ve vazokonstriktör moleküller arasındaki dengesizliğe bağlı olarak düşünülmektedir (Kaplowitz, 2000).

Karaciğerde IR hasarı, iki fazdan meydana gelmektedir:

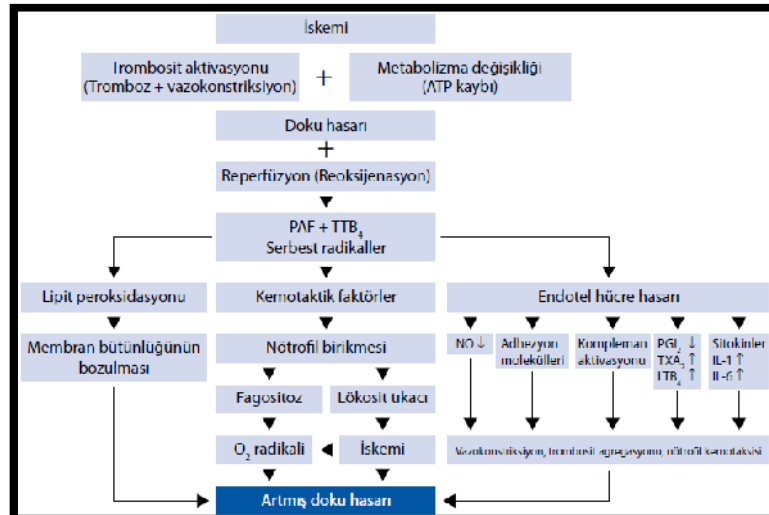
- 1) Erken faz: Hepatik reperfüzyon ardından iki saatten daha kısa süre içerisinde gözlenen oksidan stresle karakterize olan fazdır. Bu evrede temel patolojik ajan, ortamın tekrar oksijenasyonu sonucu oluşan ROS'dır. Ca^{+2} artışı, ve serbest O^{-2} radikallerinin oluşumu etkilidir. İntrasellüler Ca^{+2} düzeyi normal hepatosit fonksiyonunun devamı için önemlidir. Hücre içinde Ca^{+2} artışı, hepatosit hasarına başlatan erken mekanizmalardan birisidir. Ayrıca apoptoz ve nekroz yollarına da aktive etmektedir. İskemiyin ardından reperfüzyonun hepatositlerdeki Ca^{+2} miktarını arttırdığı, gösterilmiştir. İskemi boyunca hücrede Ca^{+2} artışı, saptanmazken reperfüzyon sırasında hızlı bir (reperfüzyonun birinci dakasında Ca^{+2} miktarı iki katına çıkmaktadır) Ca^{+2} artışı gözlenmektedir.
- 2) Geç faz: Hepatik reperfüzyondan 6648 saat sonraki dönemdir. Bu süreçteki reperfüzyon hasarından humoral ve hücresel inflamatuvar ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Nötrofillerin, makrofajların, lenfositlerin ve trombositlerin karaciğere göçü ile inflamasyon yanıtı uyarılmakta ve sinüzoidal kan akımında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hepatositlerdeki hasarı serbest O^{-2} radikalleri ve ekstrasellüler sitokinler ile meydana gelmektedir (Lentsch, 2000).

Karaciğer iskemisini takiben sinüzoidal hücre apoptozu reperfüzyon sonrasında hızla ortaya çıkmaktadır (30 dk). Hepatosit apoptozu ise 240 dk reperfüzyon sonrasında gösterilmiştir. Karaciğerde IR hasarı, akımın geçici olarak kesildiği karaciğer rezeksiyonlarında ve cerrahisinde intraoperatif kan kaybını azaltmada ve karaciğer transplantasyonunda ortaya çıkmaktadır. Karaciğer transplantasyonunda, alınan karaciğerin fonksiyon kaybının en önemli nedenlerinden biri IR hasarıdır. Karaciğerdeki IR hasarı, kolestazı indüklemekte bu da erken ve genellikle geçici olarak safra sekresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Safra akımındaki bu

de i iklikler artm, , ALT ve AST düzeyleri, karaci er miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ve serum bilirubin de erleri ile beraberdir. Bu de i ikliklerin 163 gün içinde geri dönü ümlü olabilece i bulunmu tur (ahin, 2007).

1.7.2. skemi Reperfüzyon Hasar,n,n Organ Sistemlerine Etkileri

Postiskemik dokuda reperfüzyona yan,t olarak ortaya ç,kan hasar, di er organlar, da etkileyecek kadar ciddi olabilmektedir. IRønin uzak organ etkileri s,kl,kla akci er ve kardiyovasküler sistemde görölmekte ayr,ca sistemik inflamatuvar yan,t sendromu (SIRS) veya çoklu organ yetmezli iile sonuçlanabilmektedir. Nötrofiller süperoksit ve H₂ O₂ile Cl⁻ iyonlar,ndan hipoklorik asit olu umunu katalize eden MPO enzimini üretmektedirler. Aktive nötrofiller ise endotelial bazal membran, y,kabilecek potent proteazlar üretmektedirler. skemik alana gelen lökositler aktive olarak reperfüzyon ile dola ,ma kat,lmaktad,rlar. nflamasyons,ras,nda ortaya ç,kan adezyon moleküllerinden P-selektin lökosit/endotelial hücre etkile imini artt,r. Aktive lökositler IR ili kili uzak organ hasar,nda rol almaktad,rlar. Uzak organlardaki IR hasar,n,n mekanizmas, Resim 1.17.øde gösterilmi tir (ahin, 2007).



Resim 1.17. skemi reperfüzyon hasar, sonras, uzak organ hasar, olusumu (ahin, 2007).

1.8. Sitokinler

Sitokinler vücutta de i ik hücreler taraf,ndan sentezlenen, multi fonksiyonel polipeptidlerdir. Hastal,klar,n fizyopatolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir protein grubudur (Çömez, 2005).

Sitokinler, inflamasyona verdikleri yöne göre proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak iki ana gruba ayr,l,rlar. Proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun ba lang,c,nda sal,n,rlar, inflamasyonu agreve ederler, di er yard,mc, sitokinlerin sal,n,m, artt,r,rlar ve inflamatuvar hücreleri aktive ederler. mmün cevab,n ba lamas,ve sürdürülmesi için gereklidirler. nsan immün cevab,nda temel proinflamatuvar sitokinler TNF- ve IL1dir. Proinflamatuvar yard,mc, sitokinler ise IL6 ve IL8dir. Antiinflamatuvar sitokinler ise inflamasyonun daha sonraki evrelerinde ve iyile me sürecinde sal,n,rlar. Bunlar IL4, IL10, IL11, IL13dür (Akhorfy ve ark., 2000; Oberhalzer ve ark., 2000).

Sitokinler inflamatuvar yan,t, ba lat,r ve sürdürürler. Kupffer hücrelerinin aktivasyonu sonucunda proinflamatuvar sitokinler üretilir ve sal,n,r. Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-) ve interleukin-1 beta (IL-1) artar. Bunlar sitokin ve kemokinlerin üretimini indükler. TNF- çe itli inflamatuvar ve immünomodülatör uyarana yan,t olarak çe itli hücre tipleri taraf,ndan üretilen bir sitokindir. IRde hepatik yan,tta merkezi mediatördür. Etkisini sadece karaci erde de il uzak organlarda da (özellikle akci erde) gösterir (Lentsch,2000). Biyolojik etkileri hücre ölümünden hücre yenilenmesine kadar çe itlilik göstermektedir. TNF- n,n nas,l hepatoselluler hasarlanmaya yol açt, , tam anla ,lamam, t,r. Do rudan mitokondriye toksisitesi olabilir, apopitozu veya nekrozu indükleyebilir (Baker, 1998).

Çok de i ik özellikler göstermelerine kar ,n her bir sitokin, özgül uyarana kar , cevap olarak özel hücre tipleri taraf,ndan sentezlenir. Ço unlukla mononükleer fagositik hücreler (MFH)'den ve T Lenfositlerin de olmak üzere çok çe itli hücre tipleri taraf,ndan üretilen sitokinler kendi aralar,nda üretildikleri hücrelere göre isim al,r. Nitekim MFH taraf,ndan üretilen sitokinler 'monokin', T Lenfositleri taraf,ndan üretilen sitokinler 'lenfokin' olarak adland,r,l,r (Çömez, 2005).

Sitokin üretimi s,n,rl, ve bölgeseldir, depolanamaz bu nedenle ihtiyaç halinde yeni bir gen transkripsiyonu gerekmektedir. Transkripsiyon periyodu k,sad,r. Sonuç

olarak h,zl, sentez h,zl, sal,n,m,la birlikte olur. Sitokinler birbirlerinin sentezini ve/veya sal,n,m,n, etkilemektedir (Çömez, 2005).

1.8.1. Interleukin-1 Beta (IL-1)

IL-1 monositler, lenfositler, endotel hücreleri ve mikroglialar gibi ba , ,kl,k sistemi hücrelerinden sal,n,r. nflamasyon, sepsis, diabet, otoimmün hastal,klar ve osteoporoz olu umunda etkisi oldu u dü ünülmektedir (Akira, 1993).

Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, B hücre proliferasyonu, sitokin aktivasyonu, endotel hücre ve makrofaj aktivasyonu, inflamasyon medyatörlerinin ve akut faz proteinlerinin ekspresyonunu artt,r,r. Prostaglandin sentezini artt,r,r, vasküler endotel hücre proliferasyonunu sa lar ve hücre içi adezyon molekülü- 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artt,r,r (Alta ve ark, 2011).

IL-1 klasik olarak IL-1 alfa ve olmak üzere 2 subtipte tan,mlan,r. Her ikisi de benzer etkiye sahiptir. Üçüncü tan,mlanan protein IL-1 ra (IL-1 reseptör antagonisti) olup, IL- 1'ın bilinen tüm etkilerini kompetitif antagonize eder ama di er etkileri tam bilinmemektedir (Dinarello, 1998). Tüm IL-1 molekülleri prekürsör olarak sal,n,r. Bunlardan pro-IL-1 ve pro-IL-1ra biyolojik olarak aktif iken, pro-IL-1 inaktiftir. Ama caspase-1 enzimi taraf,ndan aktif formuna dönü ür. IL-1'ın hücre sal,n,m, ve enzim taraf,ndan bölünmesi ço unlukla bilinmez. IL-1 ve n, etkilerini gösterebilmesi için tek bir reseptöre (IL-1RI) ba land, ,na inan,l,r (Rothwell, 2003). IL-1 ve normal insan ve kemirgen beyinde çok dü ük seviyede bulunur. Iginç olarak IL-1 ra ve IL-18 yüksek seviyede bulunur. IL-1ra'n, art, , veya IL-1 caspase aktivitesinin blokaj,, eksitotoksik nöronal hasar, engeller ve lezyonun boyutunu, erken ödem olu umunu azalt,r (Yamasaki, 1995; Holminand Mathiesen, 2000). IL-1 nöronal nekroz, apoptozis, lökosit infiltrasyonu, ödem, glial hücre aktivasyonu, di er sitokinlerin aktivasyonu ve nitrik oksit sentezi ile ili kilidir (Dinarello, 1998; ahin, 2007; Ünal, 2008).

1.8.2. Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α)

TNF- α birçok inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların patogeneğinde en önemli mediatörlerindedir. TNF- α ın major kaynağı, aktive olmuş monosit ve makrofajlardır. TNF reseptörleri çözülebilir yapıda olup TNF α ı bağlama yeteneğindedir. Böylece TNF α ın akut etkilerini sürdürülebilmektedir (Ahn, 2007; Bozkurt, 2009). TNF sentezi, birçok farklı eksojen maddeler (lipopolisakkaridler, beta-glukanlar) veya endojen mediatörler (IL-1) aracılığıyla monosit ve makrofajlarda uyarılır. Plazmada artmış konsantrasyonu çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda gösterilmiştir (sepsis, bakteriyel menenjit, serebral malarya, yetimlik respiratuvar distres sendromu, romatoid artrit) (Andreas, 1997).

Anti TNF ajanlar 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Birincisi; TNF α ın sentezi fosfodiesteraz inhibitörleri, prostanoidler, adenosin, kortikosteroidler, IL-10 tarafından inhibe edilebilir. İkincisi; TNF pro-protein, TNF metalloproteaz spesifik inhibitörleri tarafından inhibe edilebilir. Üçüncüsü; salınan TNF proteinin etkileri TNF reseptörleri veya anti-TNF antikolar, tarafından antagonize edilebilir (Andreas Eigler, 1997). Karaciğer IR'de görülen hücre hasarı ile birlikte ilk etapta Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ile TNF- α , IL-1 ve IL-6 sentezlenir (Horie ve ark., 1997; Kalia ve ark., 2003). TNF- α ve IL-1, IL-8 sentezini uyarır ve adezyon molekülleri sentezini artırır (Köksoy ve ark., 2001; Turnage ve ark., 1994). Yapılan çalışmalar, ratlarda, karaciğerinde IR sonrası TNF- α üretimi kontrol grubuna göre 5 kata kadar artabileceğini tespit edilmiştir (Wanner ve ark., 1996). TNF- α IR sonrası, uzak organ hasarında rol alan en önemli sitokindir (Sorkine ve ark., 1997; Turnage ve ark., 1994). TNF- α , IL-1 salınımını artırır ve bunun sonucu olarak IL-1'de nötrofillerden serbest radikal salınımını tetikler (Shirasugi ve ark., 1997). IL-1 ile TNF- α ın inflamatuvar mekanizmaları üzerine sinerjistik etkileri vardır ve birbirlerinin etkilerini potansiyalize ederler. IL-1'in yarılanma ömrü 6 dakikadır ve kısa yarılanma ömrü kandaki tespitini zorlaştırmaktadır. Yarılanma ömrünün kısa olması, otokrin etkinliğinin parakrin etkinliğe göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. IL-6 sinüzoidal endotel hücrelerinden ve Kupffer hücrelerinden salgılanmaktadır. IL-6 akut faz reaktanları salınımını düzenlemektedir (Schwartz ve ark., 2000). IL-6 IR modelinde MOF (Çoklu Organ Hasarı) ve ARDS (Akut

solunum sıkıntısı, sendromu) gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (Hierholzer ve ark., 1999). IL66 aynı zamanda Blenfosit diferansiyasyonunu ve immunglobulin salgılamasını artırılmaktadır (Schwartz ve ark., 2000).

1.8.3. Interleukin 66 (IL-6)

Mononükleer fagositer hücreler, vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve daha birçok hücre tarafından sentezlenir. Hepatik iskemi-reperfüzyon modelinde inflamasyon alanında hepatositlerden akut faz reaktan salgılamaları tetikler. Myeloidseriyi uyararak lökosit yapımını artırır. Sentez ve salgılaması TNF- ve IL61 tarafından artılmaktadır. IL66, inflamasyon sürecinde PMNL aktivasyonunu artırır ve PMNL aktivasyonuna sekonder uzak organ hasarını artırır. IL66 düzeyi yapılan çalışmalarında doku hasarı ile doğru orantılı olarak artı göstermektedir. Hedef hücrelerin büyüme, farklılaşma ve fonksiyonları üzerine etki gösterirler.

1.8.4. Interleukin -18 (IL-18)

Interleukin-18 daha önce interferon- uyarıcı faktör olarak bilinirdi. Aktif makrofajlardan salgılanan immün düzenleyici bir sitokindir. Interleukin-18'in fonksiyonel özellikleri IL-12'ye, salgılaması özelliği de IL-1 ailesinden olan proteinlere benzer fakat etkisini ikisinden de bağımsız olarak etki göstermektedir. HücreSEL immünitenin indükleyicisidir (Ünal, 2008).

Interleukin-18 makrofaj, T hücresi ve NK hücrelerinden interferon- üretimini uyarır. (Okamura ve ark., 1998; Ushiove ark., 1996) Interleukin-18 T helper 1'in cevabını ve Doğal öldürücü (NK) hücrelerinin sitotoksik aktivitesini güçlendirir. (Ushiove ark., 1996; Takeda ve ark., 1998) Interleukin-18 proinflamatuvar aktivitesini IL-1, IL-6, IL-1 monosit kemoatraktan protein-1 ve TNF- üretimini indükleyerek sağlar. Dahası, interleukin-18 matris metalloproteinaz-1, -9 ve -13 ve ICAM-1 sentezini artırır, (Puren ve ark., 1998).

1.9. Interleukin -18 Binding Protein (IL18-BP)

IL-18BP; IL-18'in do al bir inhibitorüdür ve IL-18'den daha ziyade IL-18 hücre yüzey reseptörlerine ba lan,r. IL-18 proinflamator bir sitokindir ve inflamatuvar reaksiyonlar,nda makrofaj aktivitesinin modülasyonu gibi inflamatuvar reaksiyonlar,na kat,lrlar (Novick ve ark., 1999).

Ayr,ca IL-1 , IL-6, makrofaj inflamatuvar protein MIP-1, MIP-2 ve monosit kemotatik protein MCP-1 üretime neden olmaktadır (Boraschi and Dinarello, 2006). Bu nedenle inflamatuvar hastal,klarda IL-18 ile IL-18BP aras,ndaki denge önemli rol oynamaktadır. Günümüzde rutininde IL-18BP romatoid artitin tedavisinde rutin olarak kullan,lmaktadır (Dinarello, 2004).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanlar,:

Bu çal, ma Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Ara t,rma Merkezinde yap,lm, t,r. Projede 24 adet eri kin ve ortalama a ,rl,klar, 200-250 gr olan erkek Wistar-albino cinsi ratlar kullan,ld,. Hayvanlar standart nem, , ,k (12 saat gün , , ,/12 saat karanl,k) ve ,s, ko ullar,nda (24 °C) bulundurulmu tur.

Çal, ma süresince hayvanlar ihtiyaç duyduklar, kadar standard s,çan yemi ve su verilmi tir. Ratlar deneyden 12 saat önce aç b,rak,lm, t,r. Bu çal, ma öncesinde çal, ma projesi, üniversitemizin "Deney Hayvanlar, Etik Kuruluø taraf,ncan onaylanm, ve çal, mada tüm cerrahi giri imler "National Institutes of Health, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" kurallar,na uygun olarak gerçeikle tirilmi tir. AKUHADYEK"n belirledi i etik kurallara uygun olarak çal, ,lm, t,r.

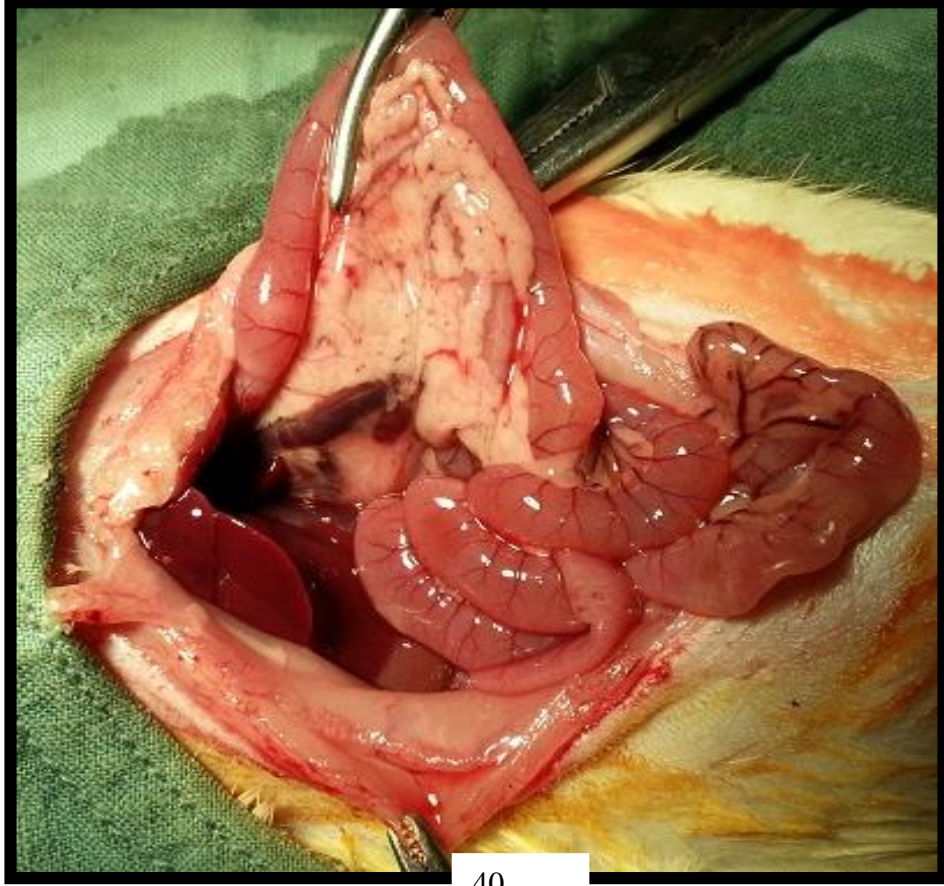
Ara t,rmam,z Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Ara t,rmalar Projesi Komitesi taraf,ndan desteklenmi tir (Proje No: 12.SA . B L.08).

2.2. Cerrahi lem:

lem öncesi ratlar tart,ld,. Cerr ³⁹ mden 12 saat önceden itibaren aç b,rak,lan ratlara, 5 mg/kg Xylazine HİGİORİGİTØ in (Rompun, Bayer i li. stanbul) intramuskuler (M) yoldan verilerek yap,lan premedikasyondan 5 dakika sonra, anestetik ilaç olarak Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczac,ba , Warner-Lambert ilaç sanayi, Levent, stanbul) 40 mg/kg aseptik artlarda M verilmesi sa land,.

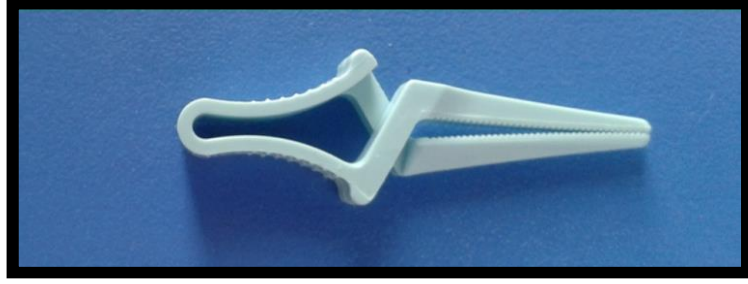
Anesteziyi takiben, tüm hayvanlar,n olası ani hareketleri ile sterilizasyonu bozmamas, için ekstremitelemi tesbit edildi. Steril örtü insizyon bölgesi aç,k kalacak ekilde kapat,ld,. Bat,n t,ra edilip, povidone-iodine solüsyonu ile silindikten sonra steril ko ullarda median laparotomi ile aç,lm, t,r. Laparotomi sonras,nda çekum, hayvan,n sol ön aya ,na do ru çekilip barsak bat,n d, ,na al,nacak ekilde traksiyon uyguland, ve karaci er inferiorunda ve ince barsak mezosunun retroperiton

ba lant,s,n,n oldu u bölgede portal ven eksplöre edildi. A. hepatica propria, v. portae ve ductus choledochus total olarak buldog klemp yard,m, ile klempe edildi (Resim 2.1).



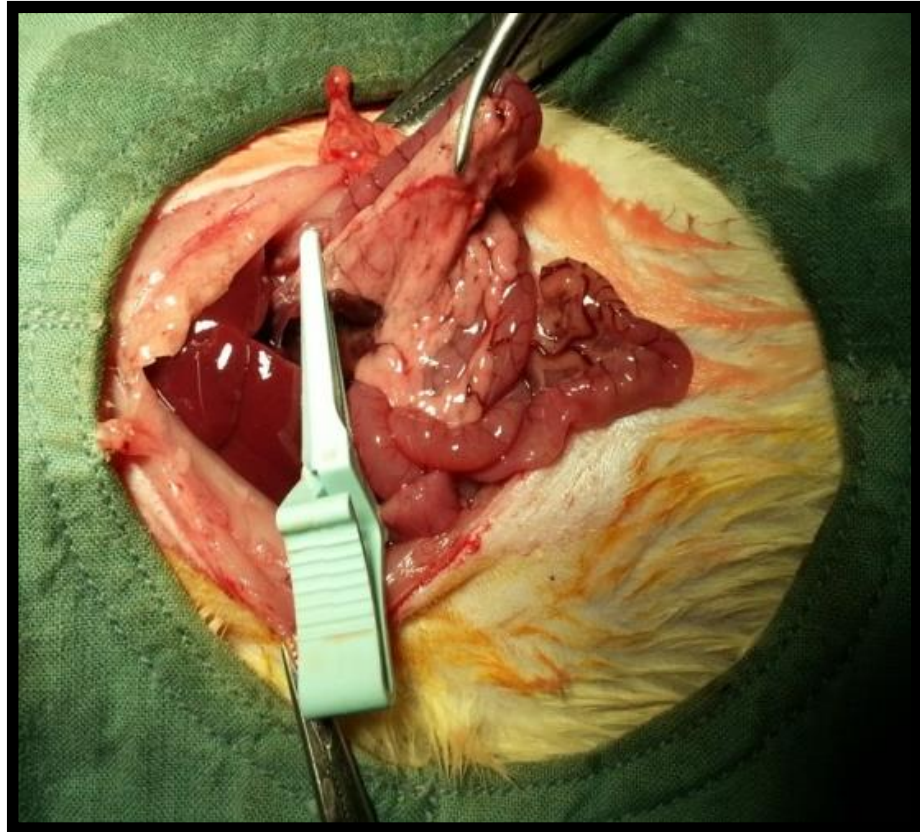
Resim 2.1. : Median laparotomi ile aç,lan bat,nta, ba ,rsaklar sola deviye edilerek a. hepatica propria, v. portae ve ductus choledochusü içeren hepatik pedikülün diseksiyonu.

Buldog klemp (**Resim 2.2**), yard,m, ile hepatik pedikülde kan ak,m, engellenerek bir saat süreyle iskemi ve ardından klemp aç,larak 4 saat süre ile reperfüzyon (**Resim 2.3**) sa lanm, t,r. Böylece karaci er IR hasar, modeli olu turuldu.



Resim 2.2.: Bulldog klemp (Vascu-Stat®, Mini straight 1001 -502; Single-use bulldog clamp 800-328-9458/USA & Canada)

Olas, kanama kontrolünü takiben barsaklar batın içine yerleştirilerek intraperitoneal 10 ml ringer laktat solüsyonu (41) verilerek, batın steril drapelele kapatıldı. Isıtılmasında, lambas, altında 45 dakika ve solüsyonun kontrolü sağlandı. Anestezi etkisi geçene kadar vücut sıcaklığı ve solunumu normal olacak şekilde izlendi. 4 saatlik reperfüzyondan sonra hayvanlar kurban edildi. Kurban etmeden önce ratlarda biyokimyasal analizler için 3cc kan, histopatolojik inceleme için sağ böbrek ve doku seviyesinde biyokimyasal analizleri için sol böbrek alınmış, t.r. Bunu takiben intrakardiyak KCl verilerek kurban edilmiştir.



Resim 2.3. : Batın açılıp diseksiyon yapıldıktan sonra 60 dakikalık bir süre portal triada klempaj uygulanması.

2.3. Çal, ma Gruplar,

Çal, ma gruplar, 3 gruptan olu turuldu ve randomize olarak belirlendi.

Grup 1 (Sham, n=8): Bat,n aç,l,p 60 dakika sonra kapat,ld, herhangi bir ilaç tatbik edilmedi.

Grup 2 (Hepatik iskemi/reperfüzyon, n=8): Cerrahi i lemden 30 dakika önce RL i.p olarak verildi ve cerrahi i lem uyguland,. 60 dakikal,k klempaj süresinden sonra klemppler kald,r,larak 4 saat süre ile karaci er reperfüzyonu sa lan,p, herhangi bir ilaç tatbik edilmedi.

Grup 3 (Hepatik iskemi/reperfüzyon +IL-18BP, n=8): Cerrahi i lemden 30 dakika önce 50 mcg/kg IL-18BP 0.9% saline (1ml) içerisinde suland,r,larak haz,rlanan solüsyon i.p. olarak verildi ve 60 dakikal,k klempaj süresinden sonra klemppler kald,r,larak karaci erin 4 saat reperfüzyonu sa land,.

2.4. Doku ve kan örneklerinin alınması:

Sakrifiye etmeden önce ratlardan 3 cc biyokimyasal tetkikler için kan, histopatolojik inceleme ve doku seviyesinde sitokin, oksidan ve antioksidan maddelerin çal, lması için doku örnekleri alınm, t,r. Vena kava inferior dan alınan kan örnekleri, 1000xgøde 20 dakika santrifüje edilerek serumlar, ayr,lacak ve 60°Cøde biyokimyasal incelemeler yap,l,ncaya kadar saklanm, t,r.

Ara t,rımmam,z için her iki böbrek ve karaci er alınacaktır. Sağ böbrek histopatolojik incelemeler için, sol böbrekler ise doku düzeyinde sitokinlerin ve anti oksidan-oksidanlar,n incelenmesi için kullan,lm, t,r.

2.5. Lezyonların De erlendirilmesi ve Diğer incelemeler

2.5.1. Histopatolojik Analiz Yöntemleri:

Sakrifiye edilen ratlardan alınan böbrek ve karaci er doku örnekleri %10øluk formalde fikse edildi. Doku örnekleri çe me suyunda y,kand,ktan sonra rutin histolojik doku takip basamaklarından geçirilerek bloklandı,. Doku takip i leminden sonra parafin bloklardan 5 µm kal,nl, nda kesitler alınarak, hematoxilen-eozin

(HE) ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ara tırma mikroskopunda (Olympus CX31-Japan) incelenerek 40 X büyütmede foto raflar, çekildi. Daha sonra hasarın iddeti skalalar ile değerlendirildi.

2.5.2. Laboratuvar Analizleri:

Sunulan çal, mada böbrek ve karaci erde iskemi sonucu olu an patolojiler hem biyokimyasal olarak ara tır,lmaya çal, ld,. Hepatik iskeminin temel göstergeleri olan serum AST, ALT ve LDH seviyeleri bak,ld,. Renal iskeminin temel göstergeleri olan serum kreatinin ve üre seviyeleri, böbrek hasarın, belirleyebilmek için inflamasyon düzeyinin analizi için hem serum hemde böbrek dokusunda baz, inflamatuvar sitokin düzeyleri, olu an oksidatif stres düzeylerinin analizi için serum ve böbrek dokusunda total oksidan (TOS) ve antioksidan (TAS) düzeyleri analiz edilerek, oksidatif stres indeksi (OSI) belirlendi. Ayr,ca kan ve böbrek dokusunda Redükte glutasyon (GSH), Malondialdehit (MDA), Nitrik oksit (NO) düzeylerine bak,ld,.

2.5.3. Biyokimyasal Analizler

Sunulan çal, mada serum kreatinin ve üre seviyeleri AKÜ T,bbi Biyokimya ADında bulunan otoanalizörde ölçülecektir. Böbrek dokusundaki nflamatuvar stokinlerin TNF- , IL-1 ve IL-6 analizi spesifik ELISA kitleri (E-Bioscience, Vienna, Austria) ile, ELISA (Biotek) cihaz,nda yap,lm, t,r. Böbrek dokusunda analizi yap,lacak sitokin seviyeleri, oksidatif stres parametreleri ve total protein analizi, doku homojenizasyonu sonucu elde edilen süpernatantlarda çal, lm, t,r. Doku süpernatant,nda analizi yap,lan parametreler de erlendirilirken, total protein miktarlar,na bölünerek elde edilen veriler istatistik hesaplamalarda kullan,lm, t,r.

2.5.4. Doku Homojenizasyonu ve Total Protein Miktarın,ın Tayini

Dondurulmu doku örnekleri 0.5 g olacak ekilde tart,lacak ve içerisinde 50 Mm Tris-HCl, 1 mM EDTA ve proteaz inhibitor kokteyli (Roche) bulunan buz so uklu undaki fosfat tamponu (pH 7.4) kullanarak (1:10, a ,rl,k: hacim) teflon homojenizatör ile buz içerisinde homojenize edilmi tir (Çelik ve Erdo an, 2008).

Homojenatlar 15000 rpm'de 20 dk. santrifüj edilerek kat, partiküller çöktürülecek, böylelikle elde edilen süpernatant yap, lacak biyokimyasal analizlerde kullan, lmak üzere porsiyonlara bölünmü tür. Süpernatantlarda protein düzeyi, standart olarak s, , r serum albuminini kullanan Bradford metodu ile ölçülmü tür (Bradford, 1976). Laboratuvar analizlerinde kullan, lacak numuneler biyokimyasal analizler için - 20°C'de dondurularak saklanm, t, r.

2.5.5. Total Antioksidan Statü (TAS) ve Total Oksidan Statü (TOS) Analizi

Bir ortamdaki antioksidan kapasiteyi ölçmeye yönelik olan TAS gibi metotlar genelde, bir vitamin E analo u olan ve Trolox Equivalent olarak adland, r, lan standart antioksidan solüsyonu kullan, larak kalibre edilmekte, ölçülen TAS düzeyleri mmol TroloxEquivalent/L olarak okunmu tur. TAS ölçümleri Erelø'n (2004) geli tirdi i metoda göre, numune ve ay, raçlar kar, t, r, ld, ktan 5 dakika sonra spektrofotometrede kinetik okuma yap, larak gerçekleştirilmiştir. TOS ölçümleri de yine Erelø'n (2005) geli tirdi i metoda göre, numune ve ay, raçlar kar, t, r, ld, ktan 3-4 dakika sonra spektrofotometrede end-point 560 nm'de okuma yap, larak gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar hidrojenperoksit equivalent litre ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Equiv./L}$) olarak ifade edilmiştir.

2.5.6. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması,

TAS ve TOS ölçümleri yap, ld, ktan sonra, oksidan ve antioksidan dengeye ili kin daha net yorum yap, lmas, na olanak veren oksidatif stres indeksi (OSI) kit (rel assay diagnostics) katolo unda belirtilen a a ,daki formüle göre hesaplanm, t, r. (Esen, 2012)

$$\text{OSI} = [(\text{TOS}, \text{ } \mu\text{mol/L}) / (\text{TAS}, (\text{mmolTroloxEquiv/L}) \times 100]$$

2.5.7. Malondialdehit (MDA) ve Nitrik Oksit (NO) Seviyelerinin Analizi

Serbest radikallerin, doymam, ya asitlerini peroksidasyona u ratarak olu turdukları, son ürünlerden biri MDA'dır. MDA, tiobarbitürik asit ile reaksiyona

girerek renkli formda bir bileşik meydana getirir. Oluşan bu renkli bileşimin 532 ve 600 nm dalga boylarındaki spektrofotometrik (Shimadzu UV-1700) ölçümüne göre lipid peroksidasyonu tayini yapıldı. NO seviyelerinin belirlenebilmesi için Griess yöntemine göre daha düşük konsantrasyondaki ($0,5 \mu\text{M NO}_3^-$) NO seviyelerini bile hassas bir şekilde analiz edebilen modifiye Griess yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde NO seviyeleri, nitrat, vanadyum (III) ve asidik griess reaksiyonları, yardımcı indirgenmesiyle, 540 nm'de spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (Miranda ve ark.,2001).

2.5.8.Redükteglutasyon (GSH) Analizi

Tüm kandan distile su ilavesi ile hazırlanan hemolizat, içindeki SH (sülhidril) taşıyan bütün proteinler presipitasyon (çöktürücü) çözeltisi ile çöktürülüp süzülerek ayrıldı. GSH, elde edilen berrak sıvıda SH grupları, DTNB (5,5-ditiyobis nitrobenzoik asit) ile tepkime sonucu oluşan sarı rengin 412 nm dalga boyunda absorbans ile ölçüldü (Yoshioka ve ark., 1979; Buetler ve ark., 1963).

2.5.9. Statistikiyel Metodlar

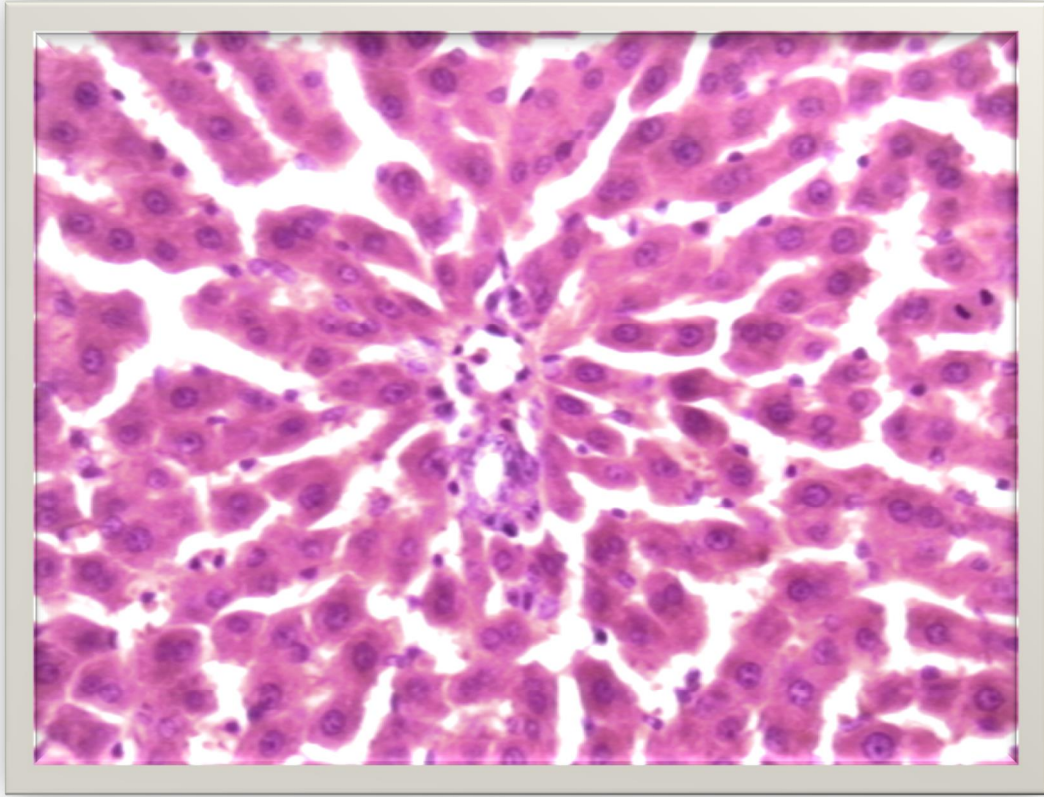
Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan parametreler için One-way ANOVA testi ve Tukeys post-test ile incelendi. Bu parametrelerde tanımlayıcı analizler ortalama ve standart deviasyon ile verildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bu parametrelerde ise tanımlayıcı analizler median ve minimum-maksimum değerleri ile verildi. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U- testi ile yapıldı. P değeri; $p < 0.05$ oldu unda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

3.1. İnk Mikroskopik Bulgular

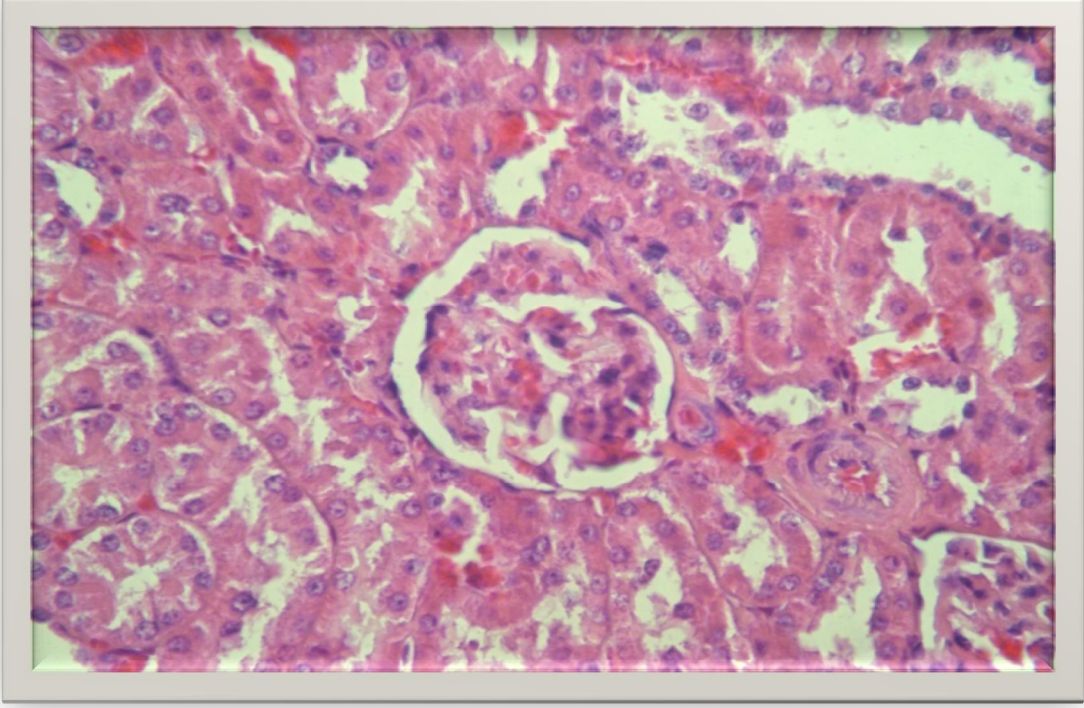
3.1.1. Sham Grubu

Bu grupta yer alan ratların karaciğer dokularında, (Resim 3.1) hepatosit hücre görünümleri, sinüsoidal yapılar ve santral ven görünümü normal ekildeydi .



Resim 3.1.Sham grubuna ait normal karaciğer dokusu görüntüsü (H&E, 40X).

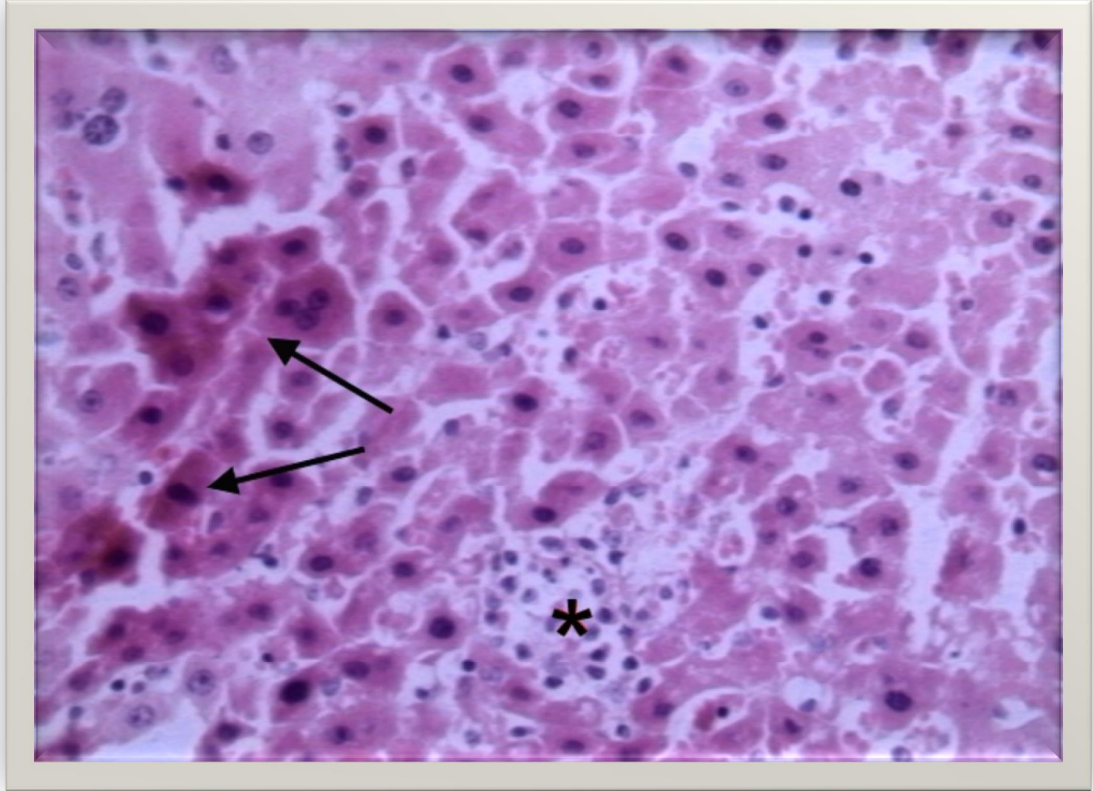
Böbrek (Resim 3.2) dokular, Bowman kapsülü, glomerüler kapiller yuma , yap, yan, s, ra, proksimal ve distal tübüllere ait epitel yap, da normal oldu u görüldü. Sham operasyonundan sonra normal histolojik yap, da olduklar, tespit edildi.



Resim 3.2.Sham grubuna ait normal böbrek dokusu görüntüsü (H&E, 40X).

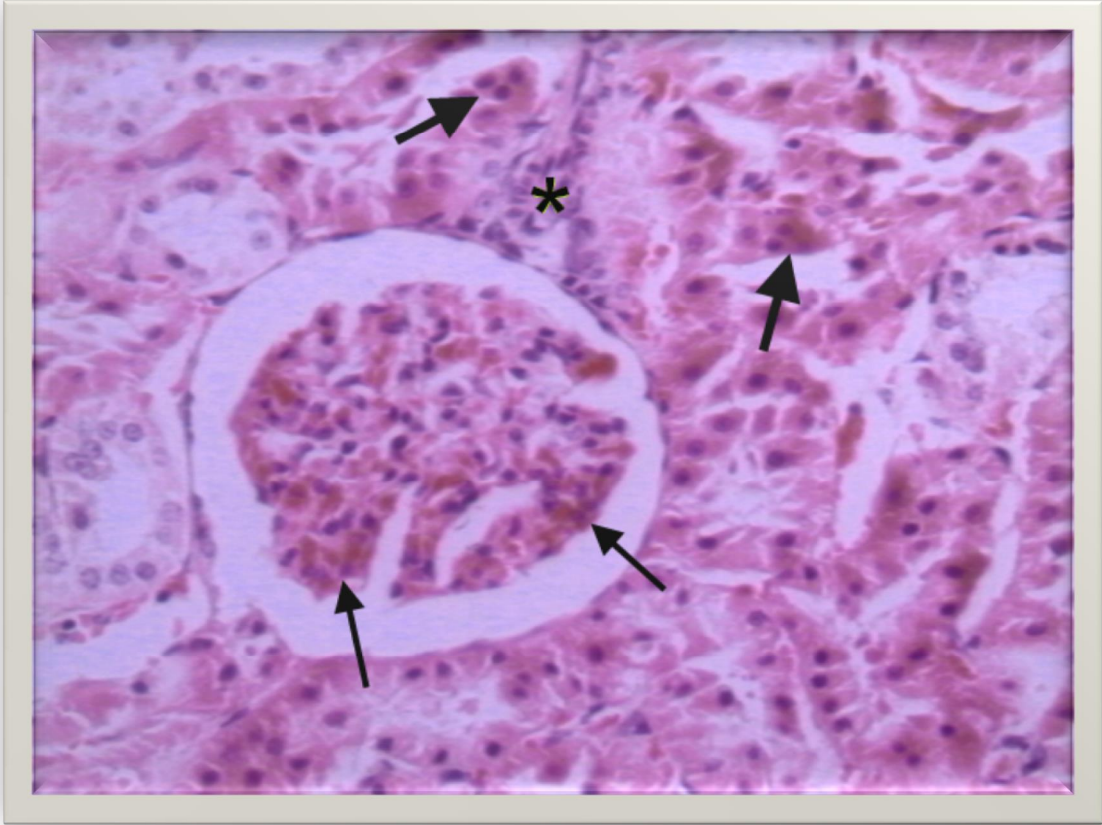
3.1.2. skemi-Reperfüzyon Grubu

IR grubuna ait karaciğer dokusunda, hepatositlerde yaygın nekrotik değişiklikler, ödem ve tek çekirdekli hücre yaygın olarak görüldüğü gözlemlendi (Resim 3.3.).



Resim 3.3.IR uygulanmış olan karaciğer dokusu. Hepatosit hücrelerinde yaygın nekrotik sahalar (oklar) ve tek çekirdekli lenfosit (MNL) birikimi (yıldız) görülmektedir (H&E, 40X).

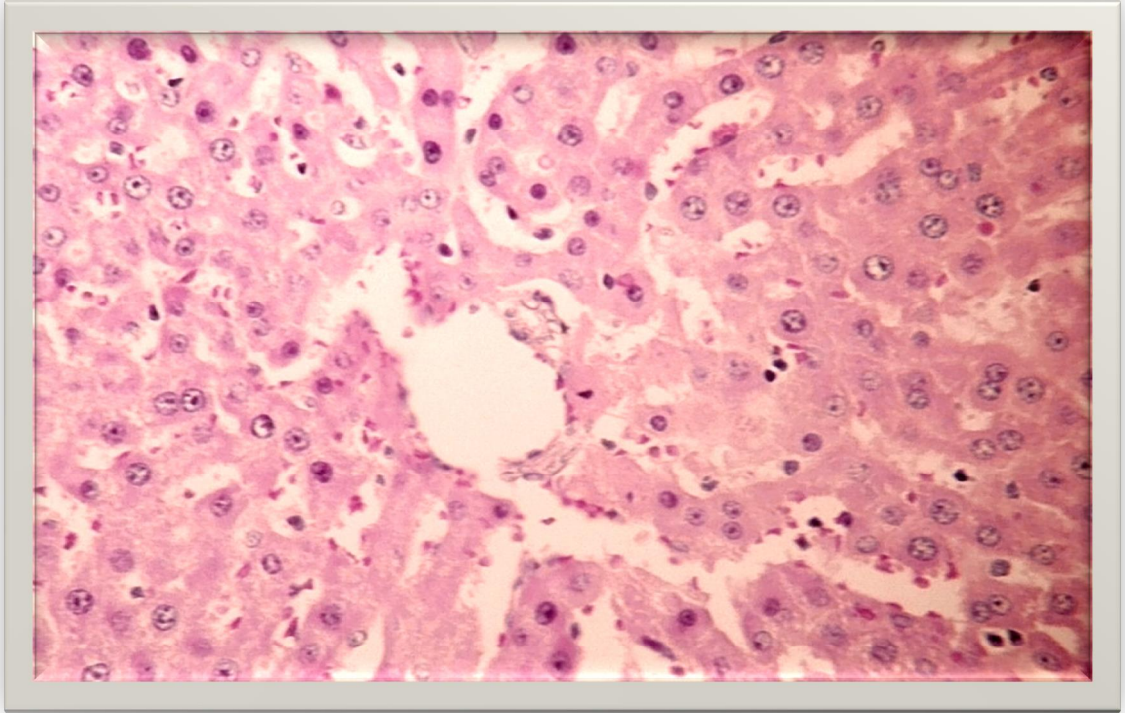
IR grubuna ait böbrek dokusunda ise glomerül yapılarında ve tübül epitelinde belirgin derecede nekrotik değişikliklerin olduğu ve tek çekirdekli hücre yayılımının olduğu net şekilde gözlemlendi (Resim 3.4.).



Resim 3.4. IR uygulanmış olan böbrek dokusu. Glomerülde nekrotik sahalar (ince oklar), tübül epitelinde nekrotik hücreler (kalın oklar) ve tek çekirdekli lenfosit (MNL) birikimi (yıldız) görülmektedir (H&E, 40X).

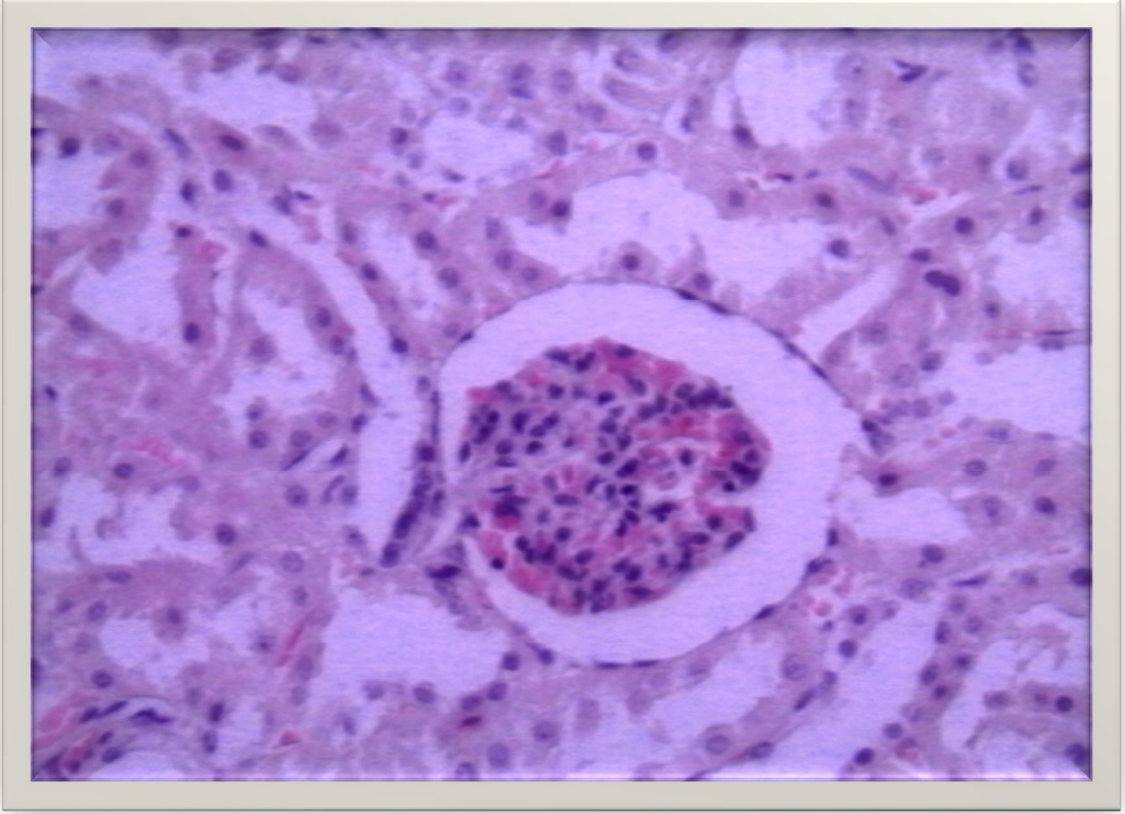
3.1.3. skemi-reperfüzyon +IL-18 BP Grubu

IR+IL-18 BP Grubunda alan ratlar,n böbrek dokular,ndan elde edilen görüntülerde de, sham grubuna çok yak,n bir görünümün yan, s,ra, tek çekirdekli hücre geçi lerine ve nekrotik de i ikliklere kar , koruyucu bir etkinin sa lanm, oldu u görüldü.



Resim 3.5. IR yan, s,ra IL18+BP tedavisi uygulanm, olan karaciğer dokusu, Sham grubundan al,nm, olan dokulara çok yak,n bir görünümün oldu u ve nekrotik de i ikliklerin meydana gelmedi i tespit edildi (H&E, 40X).

IR+IL-18 BP Grubunda alan ratlar,n böbrek dokular,ndan elde edilen görüntülerde de, sham grubuna çok yak,n bir görünümün yan, s,ra, tek çekirdekli hücre geçi lerine ve nekrotik de i ikliklere kar , koruyucu bir etkinin sa lanm, oldu u görüldü (Resim 3.6.).



Resim 3.6.IR yan, s,ra IL-18BP uygulanm, olan böbrek dokusu Sham grubuna çok yak,n bir görünümün yan, s,ra, tek çekirdekli hücre geçi lerine ve nekrotik de i ikliklere kar , koruyucu bir etkinin sa lanm, oldu u görüldü (Hematoksilen-Eozin, 40X).

Histopatoloji:

Yapılan histopatolojik mikroskopik incelemede, sadece IR uygulanan ratlara ait karaciğer dokularında resim altındaki bulgulara ek olarak venöz konjesyon, hepatosit hücrelerinde vakuol oluşumları, ve safra kanallarında hiperplazik değişiklikler gözlemlenmiştir ve bu açıdan gruplar karşılaştırıldığında; sadece IR uygulanan grupla, IR+IL18BP ve sham grubu arasında histopatolojik gözlem yönüyle belirgin bir farklılık bulunmuştur (p<0,05).

Aynı şekilde sadece IR uygulanan gruptan alınan böbrek dokularında, resim altındaki bulgulara ek olarak tübüler toplama kanal, bölgelerinde hemorajik konjesyon sahaları, odaksal tübüler epitel nekroz sahaları, tübül epitelinde belirgin derecede vakuol gelişiminin yanı sıra, tek çekirdekli hücre geçişleri de görülmüştür. Bu açıdan, IR uygulanan çalınma grubumuz ile diğer gruplar arasında histopatolojik görünüm itibarıyla kayda değer farklılık mevcuttur (p<0,05). Hücresel değişiklikler 0-4 arasında, pozitif puan yönünden değerlendirilmiştir ve Tablo-1'de verilmiştir.

Gruplar	Hücre Nekrozu	MN Hücre infiltrasyonu
Sham	-	-
IR	++++	+++
IR ve IL-18BP	+ / -	-

Tablo 3.1.Gruplara ait böbrek doku örneklerindeki hücre değişiklik puanları.

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Olu turmu oldu umuz karaci er IR modelinde elde edilen böbrek doku örnekleri biyokimyasal olarak değerlendirildi. Rat modelinde olu turulmu olan IR hasar,nda tüm gruplar için elde edilen böbrek dokusundaki sitokin düzeyleri **Tablo 3.2.** düzeyleri ise **Grafik 3.1.** de gösterilmiştir.

Tablo 3.2.Böbrek dokusundaki Sitokin Düzeyleri

Gruplar Sitokinler	Sham (Grup 1)	IR (Grup 2)	IR+IL-18BP (Grup 3)	P
IL 1 (pg/mg prot)	50,31±7,15 ^{a,b}	107,93±15,06 ^{a,c}	87,46±4,78 ^{b,c}	<0,001 ^Ä
IL-6 (pg/mg prot)	767,5±167,53 ^a	1115,38±123,04 ^a	951,36±75,72	0,001 ^Ä
TNF- Median (min.-max.) (pg/mg prot)	1440.5± (1299.1-1471.2) ^{a,b}	1763.34± (1733.95- 1801.89) ^{a,c}	1689.42± (1572.95-1758.49) ^{b,c}	0.001 ^{ÄE}

^ÄANOVA testi ve Tukeys post testi, (Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi.)

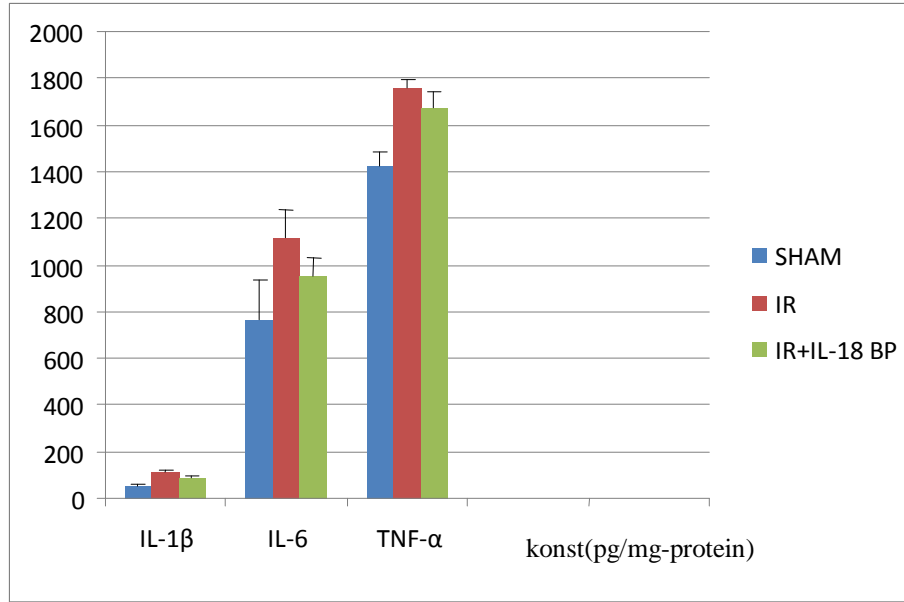
^{ÄE}Kruskal-Wallis testi ve MannóWhitney U-testi, (Veriler ortanca - min,max)

Istatiksel olarak anlamlı, veriler (P < 0.05) koyu punto ile verilmiştir.

IL-1 seviyesi gruplar arasında, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, (p<0,001). IL-1 düzeyinin; IR grubunda, Sham grubuna göre anlamlı olarak yükseldi (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda ise IR grubuna göre anlamlı olarak azaldı, (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda Sham grubuna göre anlamlı olarak arttı, bulundu (p<0,05).

IL-6 seviyesi gruplar arasında, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, (p= 0,001). IL-6 düzeyinin; IR grubunda, Sham grubuna göre anlamlı olarak yükseldi (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre azaldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadı, (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda Sham grubuna göre yükseldi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadı, bulundu (p>0,05).

TNF- α seviyesi gruplar aras, kar,la t,r,ld, ,nda istatikseld, olarak anlaml, bir fark vard, (p= 0,001). TNF- α düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre anlaml, bir azald, , (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda da sham grubuna göre anlaml, olarak arttı, , bulundu (p<0,05).



Grafik 3.1. Deney gruplar,na göre Proinflamatuvar sitokin düzeyleri

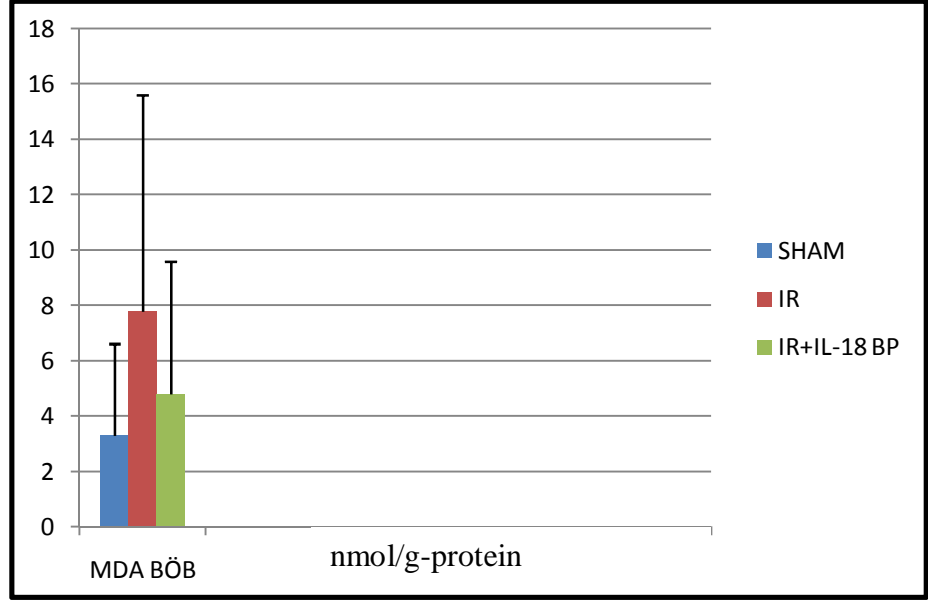
Tablo 3. 3. Böbrek dokusuna ait oksidatif stres parametrelerinin seviyeleri

Gruplar	Sham	IR	IR+IL-18BP	P
MDA Median (min.-max) (nmol/g-protein)	3,31± (3,01-3,8) ^{a,b}	7,8±(6,10-12,9) ^{a,c}	4,80± (4,40-5,35) ^{b,c}	0,001^c
GSH (µmol/g-protein)	21,63±1,00	19,56±1,15	19,98±2,84	0,160 ^A
NO Median (min.-max) (µmol (NO) _x /g-protein)	1,69±(1,42-1,8) ^{a,b}	2,25±(2,06-4,30) ^a	1,77±(1,14-2,32) ^b	0,011^c
TOS (microM hidrojenperoksitEq uiv./g-protein)	2,42±0,34 ^a	2,63±0,50	3,30±0,64 ^a	0,023^A
TAS (mmolTrolox- Equiv./g-protein)	2,02±0,56 ^a	(1,86±0,16) ^b	2,82±0,11) ^{a,b}	<0,001^A
OSI (mmolTrolox Equiv/L)	129,50±44,30	141,43±22,42	117,00±22,06	0,424 ^A

^AANOVA testi ve Tukeys post testi, (Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi.)

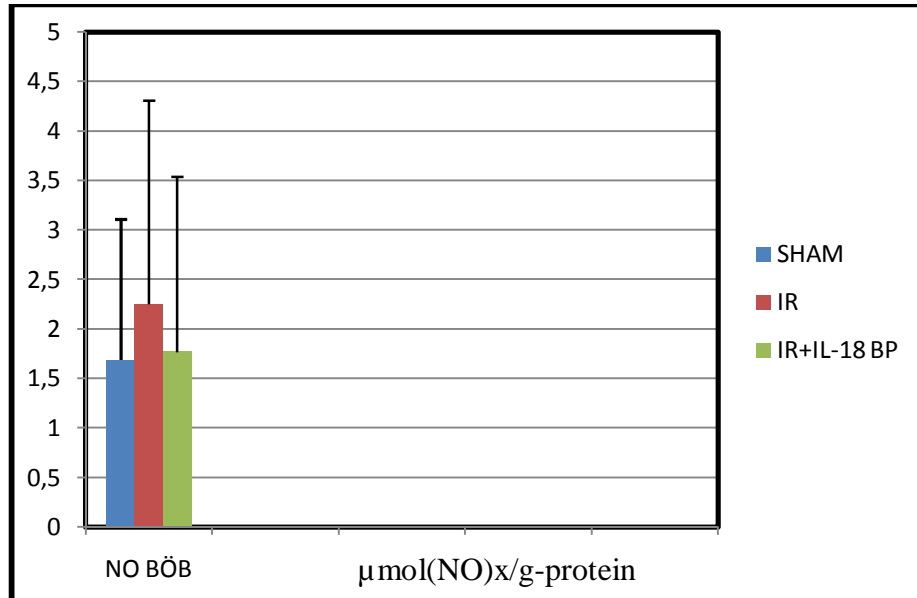
^cKruskal-Wallis testi ve MannóWhitney U-testi, (Veriler ortanca - min,max) statiksel olarak anlaml, veriler(P < 0.05) koyu punto ile verilmi tir.

Doku MDA seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiksel olarak anlaml, bir fark vard, (p= 0,001).MDA düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre anlaml, olarak azald, , (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak artt, , bulundu (p<0,05) (Grafik 3. 2).



Grafik 3. 2. Deney gruplar,na göre böbrek MDA düzeyleri

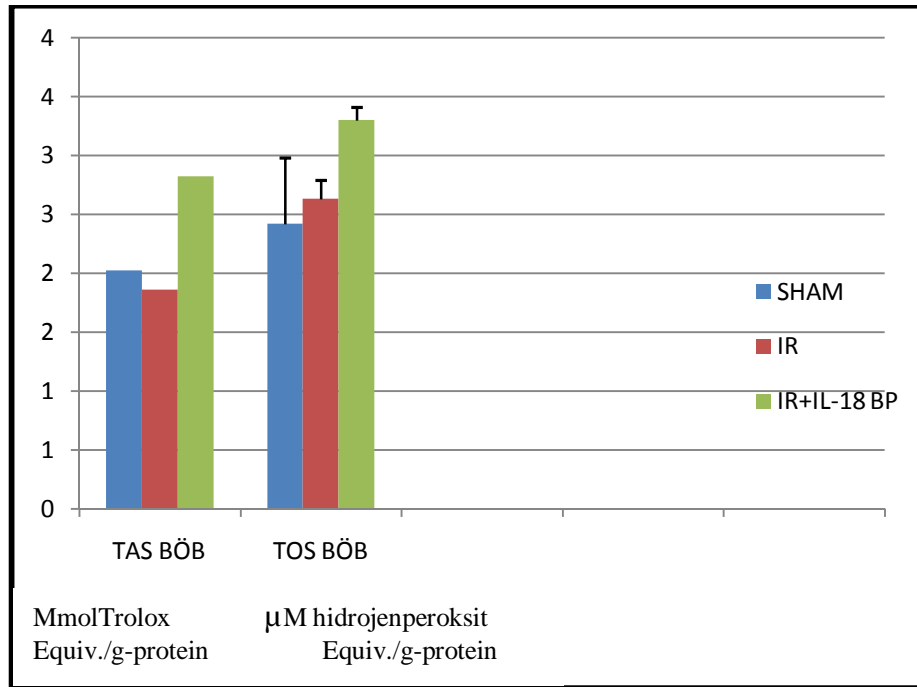
Doku NO seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiksels olarak anlaml, bir fark vard, ($p= 0,011$). NO düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i ($p<0,05$), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre azald, , ancak istatiksels olarak anlaml, bir fark olmad, , ($p>0,05$), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna anlaml, olarak arttı, , bulundu ($p<0,05$). (Grafik 3.3)



Grafik 3.3. Deney gruplar,na göre böbrek dusundaki NO düzeyleri

Doku TOS seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiksels olarak anlaml, bir fark vard, (p= 0,023). TOS düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre yükseldi i, ancak istatiksels olarak anlaml, fark olmad, , (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre yükseldi i ancak anlaml, bir fark olmad, , (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre TOS düzeyleri anlaml, olarak yükseldi i bulundu (p<0,05). (Grafik 3. 4)

Doku TAS seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiksels olarak anlaml, bir fark vard, (p< 0,001). TAS düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre azald, , ancak anlaml, bir fark olmad, , (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre anlaml, olarak arttı, , (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i bulundu (p<0,05) (Grafik 3. 4).



Grafik 3. 4. Deney gruplar,na göre TAS ve TOS düzeyleri

Doku GSH ve **OSI** seviyelerine bakt, ,m,zda ise gruplar aras,nda istatiksels olarak anlaml, bir fark bulunamam, t,r (P> 0,05).

Tablo 3. 4. Serumdaki oksidatif stres düzeylerine ait sonuçlar

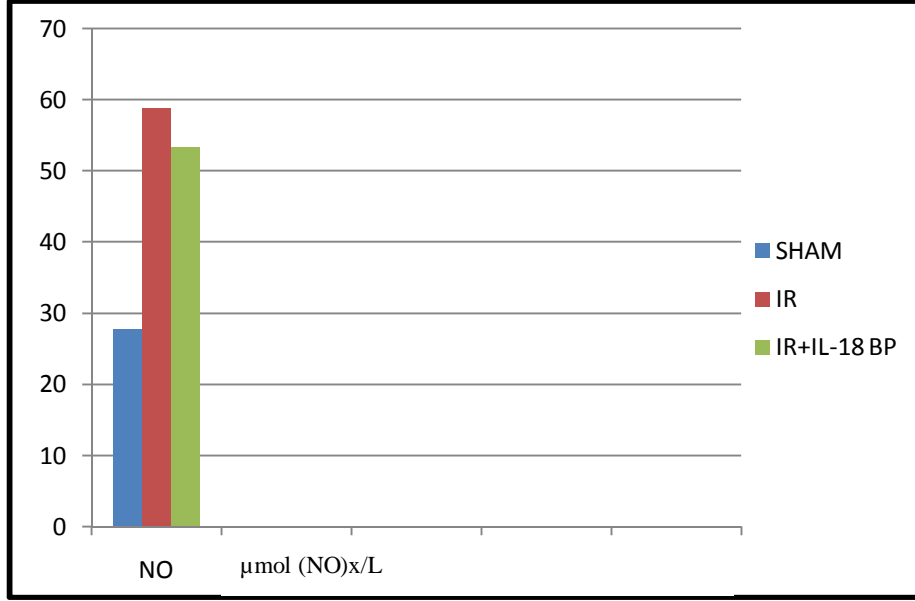
Gruplar	Sham	IR	IR+IL-18BP	P
MDA (nmol/L)	9,92±1,17	11,44±1,30	10,49±0,80	0,089 ^A
GSH (µmol/L)	99.08±14.90	90.30±4.57	92.14±6.72	0.292 ^A
NO (µmol (NO)x/L)	27,81±11,64 ^{a,b}	58,71±22,38 ^a	53,22±14,72 ^b	0,014^A
TOS- Median (min.-max.) (microM hidrojen- peroksitEquiv./L)	4.59±(3.77-5.45)	8.16±(4.01-11.86)	6.37±(5.27-7.01)	0.062 ^{EB}
TAS (mmolTrolox Equiv./L)	1,64±0,44 ^{a,b}	4,32±1,40 ^{a,c}	8,00±1,61 ^{b,c}	<0,001^A
OSI,Median (min.-max.) (mmolTrolox Equiv/L)	320.86± (180.4-422.3) ^a	185.66± (69.45-384.96) ^b	82.14± (63.72-96.15) ^{a,b}	0.005^{EB}

^AANOVA testi ve Tukeys post testi, (Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi.)

^{EB}Kruskal-Wallis testi ve MannóWhitney U-testi, (Veriler ortanca - min,max)

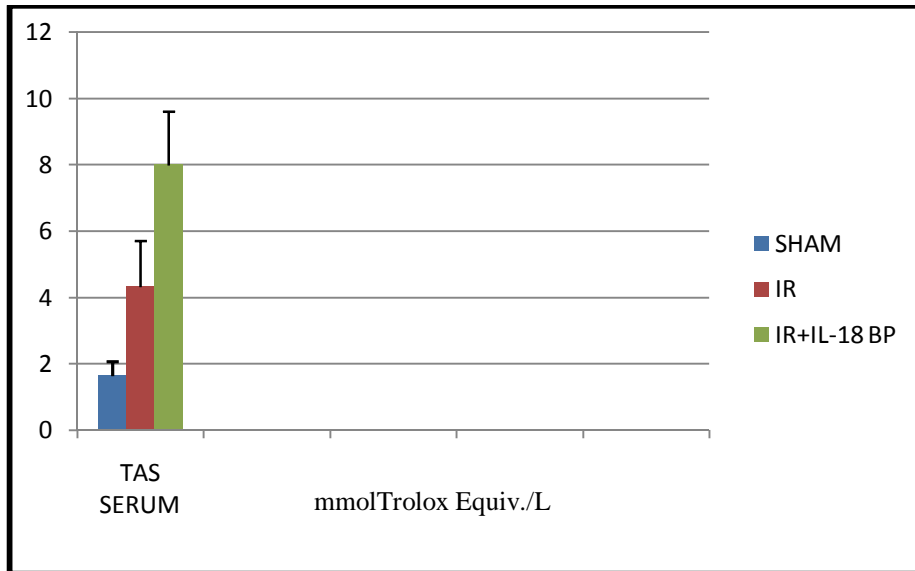
Istatiksel olarak anlamlı, veriler(P < 0.05) koyu punto ile verilmiştir.

Serum NO seviyesi gruplar arasında, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı, (p= 0,014). NO düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak arttı, (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre anlamlı olarak azaldı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı, (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak arttı, bulundu (p<0,05). (Grafik 3. 5)



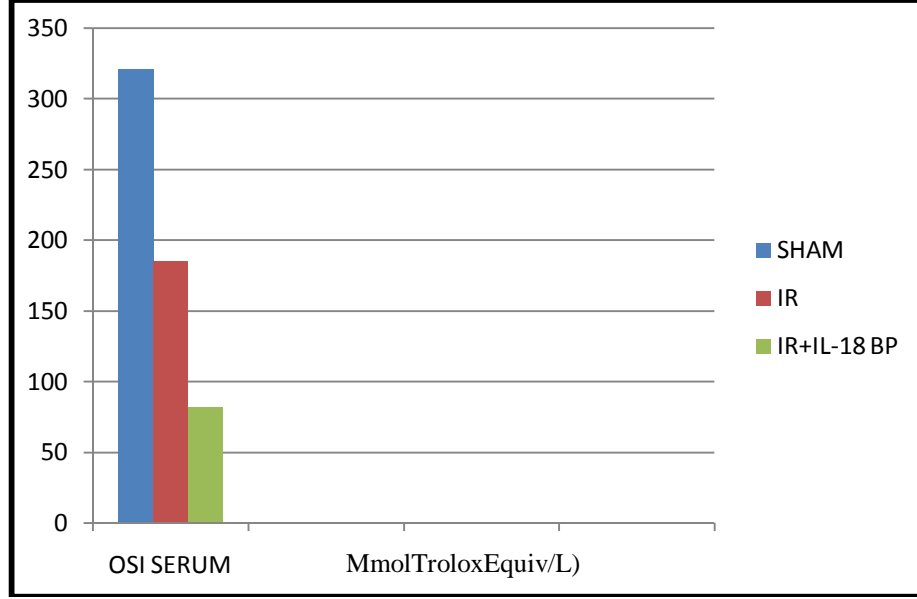
Grafik 3. 5. Deney gruplar,na göre serumdaki NO düzeyleri

Serum TAS seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiks el olarak anlaml, bir fark vard, ($p < 0,001$). TAS düzeyinin; IR grubundasham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i ($p < 0,05$), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre anlaml, olarak artt, , ($p < 0,05$),IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak artt, , bulundu ($p < 0,05$) (Grafik 3. 6).



Grafik 3. 6. Deney gruplar,na göre serumdaki TAS düzeyleri

Serum OSI seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda; istatiks el olarak anlaml, bir fark vard, ($p= 0,05$). OSI düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre azald, , ancak istatiks el olarak anlaml, olmad, , ($p>0,05$), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre anlaml, olarak azald, , ($p<0,05$), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak azald, , bulundu ($p<0,05$). (Grafik 3.7)



Grafik 3.7. Deney gruplar,na göre serumdaki OSI düzeyleri

SerumMDA, GSH ve TOS seviyelerinde istatiks el olarak anlaml, fark bulunamam, t,r ($P> 0,05$).

Tablo 3.5. Serumda AST, ALT, LDH, Üre, Cr, Düzeyleri

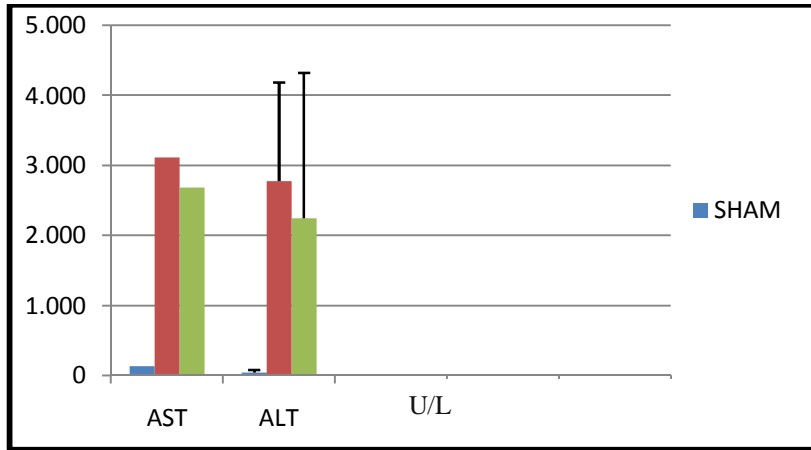
Gruplar	Sham	IR	IR+IL-18BP	P
AST Median (min.-max.) (U/L)	138.70± (116.8-189.4) ^{a,b}	3115.1± (1799-3422) ^a	2684.95±(2521-3476) ^b	0.003^{GE}
ALT Median (min.-max.) (U/L)	46.75± (40.60-68.50) ^{a,b}	2783±(1408-3161.8) ^a	2249.50±(2077.4-2860.8) ^b	0.002^{GE}
LDH (U/L)	1437,66±438,93 ^{a,b}	13959,33±5685,93 ^a	10192,66±5291,26 ^b	0,001^Ä
Urea (mg/L)	33.01±1,66 ^{a,b}	61.61±15,59 ^a	54.85±8,40 ^b	0,001^A
Creatinine (Median (min.-max.) (mg/L)	0.2800±(0.25-0.32) ^{a,b}	0.98± (0.25-0.32) ^{a,c}	0.59± (0.41-0.96) ^{b,c}	0.001^{GE}

^ÄANOVA testi ve Tukeys post testi, (Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi.)

^{GE}Kruskal-Wallis testi ve MannóWhitney U-testi, (Veriler ortanca - min,max)

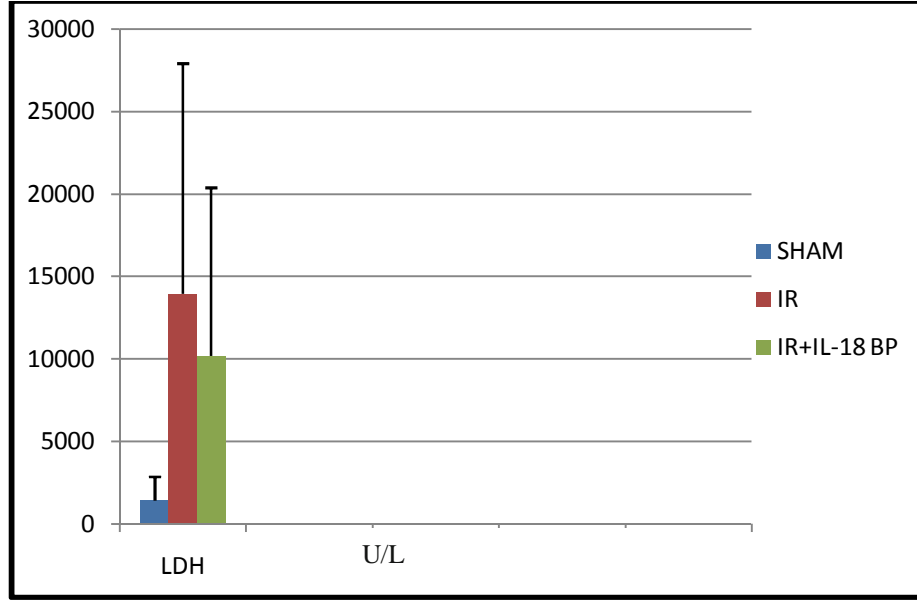
Istatiksel olarak anlamlı, veriler(P < 0.05) koyu punto ile verilmiştir.

AST ve ALT seviyesi gruplar arasında, karışık, t, r, ld, , nda istatistiksel olarak anlamlı, bir fark vardı, (p =0,003). AST ve ALT düzeylerinin; IR grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak arttı, , IR+IL-18BP grubunda IR grubuna göre azaldı, „ancak istatistiksel olarak anlamlı, olmadı, , (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak yükseldi i bulundu (p<0,05) (Grafik 3.8).



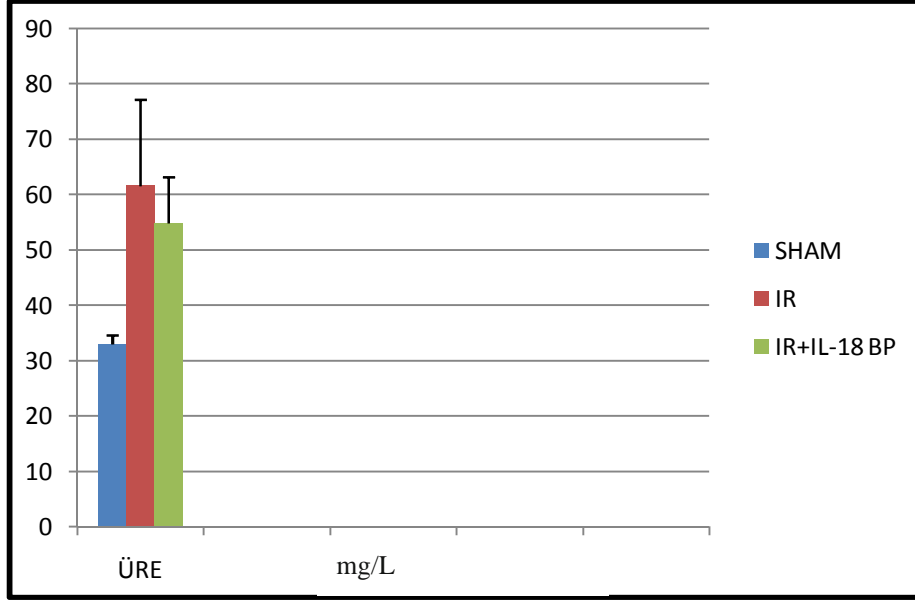
Grafik 3.8. Deney gruplarına göre AST ve ALT düzeyleri

LDH seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiksels olarak anlaml, bir fark vard, (p= 0,001). LDH düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda azald, , ancak istatiksels olarak anlaml, olmad, , (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i bulundu (p<0,05). (Grafik 3. 9)



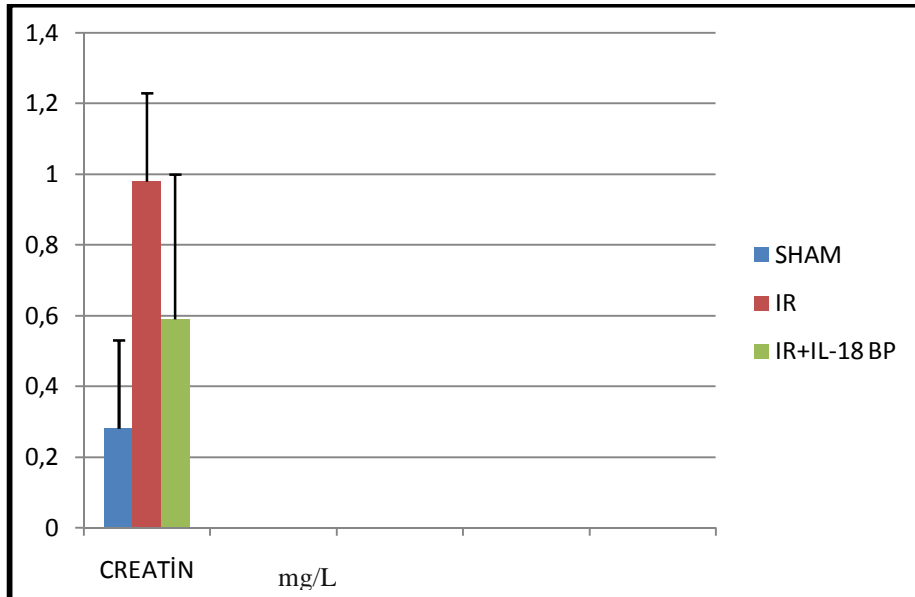
Grafik 3. 9. Deney gruplar,na göre LDH düzeyleri

Üre gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiksels olarak anlaml, bir fark vard, (p=0,001).Üre düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i (p<0,05), IR+IL-18BP grubunda IR grubunda azald, ,, ancak istatiksels olarak anlaml, bir fark olmad, , (p>0,05), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak arttı, , bulundu (p<0,05) (Grafik 3.10).



Grafik 3.10. Deney gruplar,na göre ÜRE düzeyleri

Creatine seviyesi gruplar aras, kar ,la t,r,ld, ,nda istatiksels olarak anlaml, bir fark vard, ($p=0,001$). Creatine düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak yükseldi i ($p<0,05$), IR+IL-18BP grubunda IR grubuna anlaml, olarak azald, , ($p<0,05$), IR+IL-18BP grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak arttı, , tespit edildi ($p<0,05$). (Grafik 3.11)



Grafik 3.11. Deney gruplar,na göre Creatin Düzeyleri

4.TARTI MA VE SONUÇ

IR hasar, dokunun geçici olarak kan ak,m,ndan yoksun b,rak,lmas, ve takiben kan ak,m,n,n geri dönmesi sonucu ciddi bir inflamatuvar cevab,n ba lamas, ile karakterizedir. Karaci erde iskemiye neden olan olaylar,n ba ,nda; karaci er rezeksiyonu, travmaya ba l, karaci er hasar,, hemorajik ok gelmektedir. (Yavuzer, 2008).

Karaci er IR hasar,nda temel olay enerji yetersizli idir. Oksidatif stres, Karaci er IR hasar,n,n hem erken hem de geç faz,nda ortaya ç,kan patolojik mekanizmalardan sorumludur. Hipoksi ve daha sonras,nda geli en reperfüzyon döneminde ortaya ç,kan enerji azl, ,n,n do al bir sonucu olarak, Kupffer hücrelerinde ve renal tübüler endotel hücrelerinde ksantin oksidaz aktive olmakta ve bu da di er SOR düzeylerini ve lipid peroksidasyonunu art,rılmaktad,r (Teoh, 2003). Lipid peroksidasyonu, hücre membran bütünlü ünün bozulmas,na neden olmaktadır. Artan oksidatif strese ba l, olarak Kupffer hücreleri inflamatuvar hücreleri tetikleyerek SOR ve lipid peroksidasyon (LPO) ürünlerinin artmas,na neden olmaktadır. Süreç sonunda lokal ve sistemik organ hasar, ortaya ç,kmaktad,r (Arii ve ark., 2005; Kimura ve ark., 2004).

Doku hasar,, hem iskemi hem de reperfüzyon hasar, sonras, geli mektedir. IR sonucu olu an hasar, ayn, sürede maruz kald, , yaln,z iskemi nedeni ile olu an hasardan daha fazlad,r. skemi sonucu ortaya ç,kan enerji yetmezli i ile birlikte oksidatif stres artmakta, ATPaz aktivitesi azalmakta SOR ve lipid peroksidasyonunda art, görülmektedir. Reperfüzyonun erken döneminde endotel hücre i mesi, vazokonstrüksiyon, sinüzoidler içinde trombosit agregasyonu geli mekte, hepatik mikrosirkülasyon bozulmaktadır. Karaci er IR ve endotoksemide ortaya ç,kan oksidatif stres, oksidanlar,n artmas, ya da antioksidanlar,n azalmas,yla ortaya ç,kan oksidan-antioksidan dengesinin bozulmas, sonucu geli mektedir (Ma ve ark., 2006; Shirane ve ark.,2006).

Ortaya ç,kan toksinler ve SOR; karaci erin yan,nda akci er, böbrek ve kalp gibi uzak organ ve dokular, da etkiler (Parkve ark., 2010). Karaci er IRønin; kalp (Nielsen ve ark., 1997) ve akci er (Peralta ve ark., 2002) gibi uzak organlar,n

hasar,na neden oldu u gösterilmi tir. Akut karaci er hasar,n,nda sonucunda olu an böbrek hasar, bugüne kadar yeterince ele al,nmam, t,r (Behrends ve ark., 2008). Bugüne kadar karaci er IR hasar, modeli ile yap,lan çok say,daki deneysel ara t,rmalarda, primer olarak etkilenen karaci er dokusu üzerinde durulmu tur. Ancak bu modelin uzak organlar ve böbrek üzerine etkisini ele alan az say,da çal, maya rastlanm, t,r. Karaci er skemi-reperfüzyon sonras, geli en SIRS nedeniyle karaci erin d, nda akci er kalp ve böbrek gibi organlarda doku hasar, olu maktad,r. Özellikle, AKI veya hepatorenal sendrom akut karaci er yetmezli i olan hastalarda (%40- 85 oran,nda) s,kl,kl,la görülür. Karaci er hasar, sonras, AKI geli en hastalarda karaci eride içeren ekstrarenal organ hasar,n, kuvvetlendirerek perioperatif dönemde büyük ölçüde mortalite ve morbiditeyi artt,r,r. Bu nedenle, organlardan birinin hasar, (karaci er veya böbrek), kar ,l,kl, olarak iki organ,n da hasar,n,da etkili hale getirir. (Park ve ark., 2010).

IL-18 proinflamatuvar bir sitokindir ve makroskobik aktivitenin modülasyonu gibi inflamatuvar reaksiyona katkı sa lar (Boraschi ve Diarello, 2006). IL-18, IL-1 ailesinin bir üyesi olup yardımcı T hücre fonksiyonlar,n düzenler. Bakterinin hücre içi öldürülmesi ve bakteri yap,lar,na karşı antikor olu umundan sorumludur. Serumda IL-18 ba layan protein bulunmaktad,r ve IL-18 kanda bu proteine ba l, ekilde ta ,n,r. Bu proteinin, böbrek yetersizli inde at,l,m, azald, , için, serum IL-18 ba layan protein seviyesi artmakta, IL-18 seviyesi dü mektedir.

IL-18BP, IL-18 için do al bir inhibitörü olup, IL-18 için IL-18 hücre yüzey reseptöründen daha yüksek affinitesi vard,r (Novick ve ark., 1999). IL-18 ve IL-18BP aras,ndaki denge baz, önemli inflamatuvar hastalıklarda çok önemlidir. Ayr,ca IL-18BP anti inflamatuvar tedavi olarak Romatoid Artrit tedavisinde kullan,lmaktad,r (Dinarello, 2004). Ayr,ca farklı deneysel modellerde de IL-18 BP için koruyucu etkisini inceleyen çal, malar bulunmaktad,r. He ve ark (2008) Geneti i de i tirilmi farelerde böbrek IR modelinde, IL-18BP için yüksek ekspresyonunun akut iskemik böbrek hasar,na karşı inflamasyonu engelleyerek koruyabildi ini bulmu lard,r. Karavelio lu ve ark (2014), deneysel olarak ratlarda yapt,klar, medulla spinalis IR hasar,na karşı IL-18BP, hem antiinflamatuvar ve hem de antiapoptotik koruyucu etki gösterdi ini bulmu lard,r. L ve ark. (2008) IL-18 BP için eksojen olarak verildi i çal, mada aterosklerotik tav an modelinde makrofajlar,n infiltrasyonunu inhibe

etti ini göstermi ler. Wu ve ark. (2008) renal IR fare modelinde eksojen olarak verilen IL-18 BPØnin enflamatuar sitokinleri azaltt, ,n, kan,tlam, t,r. Çal, mam,zda IL-18BPØnin, rat karaci er IR modelinde uzak organ böbrek üzerinde geli en hasara kar , olu an inflamatuar reaksiyonlar, inhibe etti i ve olu an oksidatif stresi antioksidan etki göstererek azaltt, , görülmü tür. IL-18BP, bu etkileri sayesinde böbrek dokusunda hasara ba l, geli en histopatolojik de i iklikler azalm, ve koruyucu etki göstermi tir.

Oksidatif stres, reperfüzyonun 1. ve 4. saati aras,ndaki doku hasar,n,n önemli bir mediatörüdür. Aktive edilmi polimorfonüklearnötrofillerinin (PMNs) sitotoksik ajanlar ve reaktif oksijen türlerinin sal,n,m, ve üretimi vas,tasyla doku hasar,na neden olduklar, bilinmektedir. IR hasar, faz,; esas olarak PMNs vas,tas,yla 6 ve 24 saat aras,nda meydana gelir.

Karaci er IR hasar,nda olu an hücrel toksitenin oksidatif stres ile ili kili oldu u bilinmektedir. NO; karaci er IR de önemli medyatörlerdendir ve erken faz IR de sitotoksik etki yaparken, geç faz IR de NOØnun endojen olarak üretimi nedeniyle sitoprotektif (koruyucu) bir role sahip oldu u bulunmu tur (Miranda ve ark., 2010). Miranda ve ark (2010) karaci er IR modelinde; NO seviyelerini, 3 grup aras,nda kar ,la t,r,lm, t,r. Kontrol grubu ile 1 saat iskemi, 2 saat reperfüzyon yap,lan IR grubu ile kar ,la t,r,ld, ,nda; IR grubunda NO seviyesi artt, ,; 1 sa iskemi, 6 sa reperfüzyon yap,lan IR grubunda ise NO seviyesinin azald, , bulunmu tur. Katsumi ve ark. (2008) karaci er IR modelinde tedavi grubunda eksojen olarak NO vermi lerdir. Bu çal, mada kontrol ve IR grubu kar ,la t,r,ld, ,nda; IR grubunda NOØnun artt, , ancak tedavi grubunda ise azald, , bulunmu tur. Bizim çal, mam,zda 1saat iskemi 4 saat reperfüzyon uygulamam,za ra men benzer ekilde sham grubunda NO düzeyinin artt, , IR+IL-18BP grubunda azald, ,n, bulduk, 18 BPØnin koruyucu bir etkisi oldu u görülmektedir.

skemik hasar,n dokudaki önemli belirteçlerinden biri olan MDAØd,r. Karaci er IR hasar,n,n en önemli zarar verici etkisi LPOØdur ve hücre membran,ndaki ya asitleri ile fosfolipidler üzerinde olu maktad,r. SOR fonksiyonel ve yap,sal hücre de i ikliklerine neden olan LPO yoluyla hücrel hasar olu turmaktad,rlar (Kellog, 1975) Bir ara ürün olan MDA, poliunsatüre ya

asitlerinin çift ba lar, üzerine etki göstermektedir ve lipid peroksidasyonunun göstergesidir (Slater, 1984). O uz ve ark (2013), rat karaci er IR modeli (30 dk iskemi, 30 dk reperfüzyon) ile yapt,klar, çal, mada Serumda MDA düzeyinin, sham ile IR grubu kar ,la t,r,ld, ,nda IR grubunda istatistiksel olarak anlaml, ekilde artt, ,n,, curcimin + IR uygulanan grupta ise IR grubuna göre azald, , saptanm, t,r. Kapan ve ark (2012), karaci er IR modelinde (30 dk iskemi, 30 dk reperfüzyon); Ellagic asitın etkinli i ara t,r,d,klar, çal, malar,nda; IR grubundaki serum MDA düzeyinin, sham grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, ekilde artt, ,n,, ellegic asit+IR uygulanan grupta ise IR grubuna göre azald, ,n, göstermi lerdir. Bizim çal, mam,zda ise Serum MDA düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre yükseldi i ve IR+18 BP grubununda ise IR grubuna göre azald, , bulunmu tur. Bu sonuçlar di er çal, malara benzesede istatistiksel olarak anlaml, olmad, , için (p=0,089) literatürle k,smen uyumludur. Bu farklı, ,n yukar,daki deneylerde daha az IR sürelerinin olmas,na ve reperfüzyonun geç evresinde oksitadif strese kar , kompensasyon geli mesine ba l, olabilece ini dü ünmekteyiz.

Kadkhodae ve ark. (2012), ratlarda karaci er IR sonrası, böbrek fonksiyonlar,nda, oksidatif strete ve enflamatuar endekslerde bozulmay, ara t,r,d,klar, çal, malar,nda 90dk iskemiye takiben 4 sa ve 24 sa reperfüzyon yapm, lar, böylece farklı sürelerde IRde görülen de i iklikleri kar ,la t,r,m, lard,r. Bu çal, mada böbrek dokusu MDA seviyelerinin, 4 sa reperfüzyon yap,lan IR grubunda, 4 saatlik sham grubuna göre anlaml, olarak artt, ,, 24 sa reperfüzyon yap,lan IR grubunda, 4 sa reperfüzyon yap,lan IR grubuna göre anlaml, olarak azald, , görülmü tür. Bizim çal, mam,zda Böbrek MDA düzeyinde; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, bir artma, IR+IL-18BP grubunda ise IR grubuna göre anlaml, bir azalma tespit edilmi tir. Bu sonuçlar Kadkhodae ve ark. (2012)ın çal, malar,yla uyumludur.

Glutathion iskemi ve reperfüzyon hasar, s,ras,nda konjugasyona u rayarak tüketilmesi, hücre içi GSH düzeyinin dü mesi nedenleri aras,nda yer almaktad,r. Glutathion miktar,ndaki azalma, hepatositlerdeki biyosentez veya ekzojen GSH al,m, ile kar ,lan,r. Hücre içi GSHın, dü mesi erken dönemde hücrede adaptif yan,t olu turarak GSH biyosentezini artt,r,maktad,r (Jaeschke, 2003; Patel and Gores, 1995). Yüksek GSH deri imi hücre fonksiyon ve canl,l, ,n,n bir göstergesi olarak

kabul edilir (Ronen ve Esther, 2002). Bunun aksine GSH deri iminin dü mesi hücre içi savunma sisteminin zayıflaması ve mitokondrial hasarın belirteçlerinden olarak kabul edilir (Foschi, 1993). Karaciğer dokusunda GSH ölçümlerinin IR grubunda düşük bulunması, iskemi reperfüzyonun geç döneminde hücre içi reaktif oksijen metabolitlerinin artmasıyla birlikte, mitokondrial hasarın belirteci olarak düşünülebilir. Seifi ve ark (2012) yaptıkları bir çalışmada karaciğer IR modelinde 90 dk iskemi, 4 sa reperfüzyon uygulamalarında Pentoxifylline ve N-Acetylcysteine'in böbrek hasarına karşı koruyucu etkisinin araştırıldı. Bu çalışmada antioksidan olan GSH düzeylerine bakıldığında; sham ile IR grubu karşılaştırıldığında; IR grubunda GSH düzeyinde azalma, IR ve tedavi grupları karşılaştırıldığında ise tedavi gruplarında GSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaların benzer sonuçları elde edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda ratlarda oluşturulan karaciğer IR modelinde, IR hasarına bağlı gelişen inflamatuvar reaksiyonlar ve IL-18BP'nin etkisini göstermek için oksidatif stres parametrelerinden ayrıca TAS, TOS, OSI seviyelerini de inceledik.

Tüfek ve ark. (2013) 30 dk iskemi 30 dk reperfüzyon uygulayarak gerçekleştirdikleri rat karaciğer IR modelinde; dexmedetomidine maddesinin uzak organlarda oluşan hasar üzerine koruyucu etkisini araştırmışlardır. Hem dokuda hem de serumda TAS, TOS ve OSI düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada serum TAS düzeyinin Sham grubu ile karşılaştırıldığında; IR grubunda anlamlı olarak azaldığını ve IR grubu ile karşılaştırıldığında ise; IR+dexmedetomidine grubunda anlamlı olarak arttığını tespit edilmiştir. Serum TOS düzeyinin ise Sham ile IR grubu karşılaştırıldığında, IR grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını ve IR+dexmedetomidine grubunda ise IR grubuna göre anlamlı olarak azaldığını tespit edilmiştir. Bu çalışmada böbrek dokusu TAS düzeyinin; Sham ile IR grubu karşılaştırıldığında, IR sonrasında anlamlı olarak azaldığını, IR+dexmedetomidine grubunda ise IR grubuna göre anlamlı olarak arttığını tespit edilmiştir. Böbrek dokusunda TOS düzeyinin ise Sham ile IR grubu karşılaştırıldığında, IR grubunda anlamlı olarak arttığını, IR+dexmedetomidine grubunda ise IR grubuna göre anlamlı olarak azaldığını tespit edilmiştir. Tüfek ve ark. (2013) bu çalışmada serum ve dokudaki OSI düzeyleri ise Sham ile IR grubu karşılaştırıldığında, IR grubunda anlamlı olarak arttığını,

IR+dexmedetomidine grubunda ise IR grubuna göre anlamlı olarak azaldı, tespit edilmiştir.

Kapan ve ark. (2012) çalışmaları, malarında ratlarda 30 dk karaciğer iskemisi, 30 dk reperfüzyon uygulanmıştır. Bu çalışmalar, mada böbrek dokusunda TAS düzeyinin; IR grubunda Sham grubuna göre anlamlı olarak arttı, IR+ellagic asit grubunda ise IR grubuna göre de anlamlı bir fark olmadı, Böbrek dokusundaki TOS ve OSI düzeyinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadı, gösterilmiştir. Bu çalışmalar, mada serum TAS düzeyinin ise IR grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak arttı, ve IR grubuna göre IR+dexmedetomidine grubunda arttı, ancak anlamlı bir fark olmadı, gösterilmiştir.

Bizim çalışmalarımızda ise serumda TAS düzeyinin, IR grubunda sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı, IR+IL-18BP grubunda ise IR grubuna göre anlamlı şekilde arttı, tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Tüfek ve ark. (2013) sonuçlarıyla uyumlu, Kapan ve ark. (2012) sonuçlarıyla sham- IR grupları karşılaştırılmasında uyumlu, IR- koruyucu madde grupları karşılaştırılmasında kısmen uyumludur.

Bizim çalışmalarımızda Serumda TOS düzeyinde; IR grubunda sham grubuna göre artma, IR+IL-18BP grubunda ise IR grubuna göre azalma tespit edilmiştir ancak istatistiksel olarak çok az bir farkla anlamlı değildir (P=0.062). Bu sonuçlar, Tüfek ve ark. (2013) sonucuna yaklaştı, için ile kısmen uyumludur. Kapan ve ark. (2012), serum TOS düzeyine bakılmamıştır.

Bizim çalışmalarımızda Serum OSI düzeyinin; IR grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak azaldı, IL-18BP grubunda ise IR grubuna göre daha da azaldı, tespit edilmiştir. Bu sonuçlar tüm gruplarda Tüfek ve ark. (2013) sonuçlarıyla farklıdır. Bu farklılık bizim deneyimizden daha kısa süreli IR uygulamasından ve farklı koruyucu madde kullanılmamasından kaynaklanabilir.

Bizim çalışmalarımızda Böbrek dokusunda TAS düzeyinde; IR grubunda sham grubuna göre anlamlı azalma, IL18BP grubunda ise IR grubuna göre anlamlı artma görülmüştür. Bu sonuçlar Tüfek ve ark. (2013) sonuçlarıyla uyumlu, Kapan ve ark.(2012) sonuçlarıyla sham-IR karşılaştırılmasında uyumlu, IR-koruyucu madde

gruplar, n, n kar, la t, r, lmas, nda ise uyumlu de ildir. Bu fark de i ik koruyucu madde kullan, lmas, ndan kaynaklanabilir.

Bizim al, mam, zda Böbrek dokusunda TOS düzeyi; IR grubunda Sham grubuna göre artt, ,, IL18BP grubunda ise IR grubuna göre daha da artt, , ancak aralar, nda anlaml, olarak fark olmad, , tespit edilmi tir. Bu sonuçlar, Kapan ve ark. (2012) ile uyumlu, Tüfek ve ark. (2013) ile uyumlu de ildir.

Bizim al, mam, zda Böbrek dokusunda OSI düzeyi; IR grubunda sham grubuna göre anlaml, olarak artt, ,, IL-18BP grubunda IR grubuna göre anlaml, olarak azald, , rapor edilmi tir. Bu sonuçlar Kapan ve ark. (2012) ile uyumlu de il, Tüfek ve ark. (2013) ile uyumludur.

Oksidatif stres parametrelerindeki literatürdeki ve al, mam, zdaki baz, farklı, l, klar, n, deneylerdeki de i ik IR süreleri olmas, ve farklı, koruyucu madde kullan, lmas, ndan kaynakland, , n, d nmekteyiz.

al, mam, zda yapt, , m, z Karaci er IR deneyininin ba ar, göstergesi olarak biyokimyasal olarak AST, ALT, LDH seviyelerine bak, ld,. Ayr, ca al, mam, zda as, l amaç olan Karaci er IR'nin uzak organ böbrek üzerindeki etkisini göstermek için böbrek fonksiyonlar, na (Creatin, re) bak, ld,.

Behrends ve ark. (2008), hepatik IR'den (75 dk iskemi 24 saat reperfyon) sonra geli en uzak organ böbrek hasar, nda, IR grubunun, sham grubuna göre AST ve ALT seviyeleri istatikselsel olarak anlaml, derecede azald, ,, n,, Creatin ve BUN seviyelerinin ise anlaml, olarak artt, ,, n, göstermi lerdir.

Kadkhodae ve ark. (2012), ratlarda karaci er IR sonras, böbrek fonksiyonlar, nda, oksidatif strete ve enflamatuar endekslerde bozulmay, ara t, rd, klar, al, malar, nda 90dk iskemiye takiben 4 sa ve 24 sa reperfüzyon yapm, lar, böylece farklı, sürelerde IR'de görülen de i iklikleri kar, la t, r, m, lard, r. Bu al, mada AST, ALT, ve LDH seviyelerinin, 4 sa reperfüzyon yap, lan IR grubunda, 4 sa'dik sham grubuna göre anlaml, olarak artt, ,, 24 sa reperfüzyon yap, lan IR grubunda, 4 sa reperfüzyon yap, lan IR grubuna göre AST, ALT, LDH VE BUN de erlerinin anlaml, olarak azald, , görülmü tür. Ancak creatinin de erinde gruplar aras, nda herhangi bir farklı, l, k yoktu. Ayr, ca bu al, mada 24 saatlik

reperfüzyon yapılan IR grubunda; 4 saatlik reperfüzyon yapılan gruba göre oksidatif ve inflamatuvar de i ikliklerde de azalma oldu u görülmü tür.

Zhou ve ark (2010) Dexamethasone'ın 30 dk karaci er iskemi ve 24h reperfüzyon hasar, üzerine etkisini ara t,rd,klar, çal, malar,nda; IR grubunda AST, ALT, BUN ve Kreatin düzeyinin sham grubuna göre anlaml, olarak arttı, n,, tedavi grubunda ise AST, ALT, BUN ve Kreatin düzeyinde anlaml, olarak azald, n, göstermi lerdir. Bizim çal, mam,zda 1sa karaci er iskemi ve 4sa reperfüzyon uygulandı. IR grubunda AST, ALT, LDH, BUN, Creatin düzeylerinin sham grubuna göre anlaml, olarak arttı, n, IR+IL-18BP grubunda ise IR grubuna göre anlaml, olarak azald, n, görülmü tür. Bizim sonuçlar,m,z ceratinin ve üre seviyelerinde, Behrends ve ark.(2008), Kadkhodae ve ark. (2012), Zhou ve ark (2010) ile uyumludur. AST, ALT, LDH düzeyinde ise Kadkhodae ve ark. (2012), Zhou ve ark (2010) ile uyumludur. Bizim çal, mam,z Sadece Behrends ve ark. (2008)'ın yapt, çal, madan AST, ALT, düzeyi farklıdır.

Kadkhodae ve ark. (2012), 90 dk karaci er iskemiye takiben 24 saat boyunca reperfüzyon sağlanan grupta 4sa reperfüzyon uygulanan gruba göre böbrek ve karaci er fonksiyonlar,nda iyileşmenin yanı sıra, oksidatif hasarlanmanın histolojik açıdan da azalmaya başlad, n, ve bu etkinin, organlara giden kanlanma oranları,nda daha uzun süreli tutulması,na bağlı olarak rapor etmi lerdir.

Tüfek ve ark. (2013), yapmış oldukları bir çal, mada 30 dakikalık iskemi ve 30 dakika reperfüzyon sonrasında böbrek dokusunda az miktarda hasarlanma olduğunu ifade etmi lerdir. Yine, Zhou ve ark. (2010) yapmış oldukları bir di er çal, mada, iskemi-reperfüzyon i leminin özellikle kolestatik karaci er dokusunda yaygın nekrotik de i ikliklere yol açtı, n, ifade etmi lerdir. Bizim çal, mam,zda, karaci er iskemi süresinin 1 saat ve reperfüzyon süresinin de 4 saat ekinde uyguladık. Bu süreçte IR grubunda, karaci er dokusunda hasarlanmay, arttırd, n, gözlemledik. Wang ve ark. (2012) deneysel renal IR modeli çal, mas,nda, hayvanlara eksojen olarak verilen IL-18BP'nin böbrek dokusunda yangısal tepkimeyi engelleyerek ve tübül epitelinde nekrotik de i ikliklerin önüne geçerek böbrek hasarlanmasını karşı koruyucu etki gösterdiğini rapor etmi tir. Lee ve ark (2009) karaci er IR den sonra hızlı ve yeniden üretilebilecek şekilde, renal tübül nekroz, inflamatuvar de i iklikler

ve dokular aras, k,lcal endotel apoptosisi ile karakterize AKI geli ti ini göstermi tir. Wu ve ark. (2008), ba ka bir çal, mada, IL-18 yönüyle öknock-outö (-/-) olan farelerin böbrek dokular,n,n, normal tip deney farelerine nisbetle iskemi ve reperfüzyon hasarlanmas,na kar , daha fazla korundu u ve daha dayan,kl, oldu u bildirilmi tir. Yine, bu bulguyu destekleyecek ekilde Takeuchi ve ark. (2010), IL-18 yönüyle (-/-) olan farelere uygulanan karaci er IRønin akci er dokusunda yol açm, oldu u ödem ve nötrofil birikimi gibi baz, histopatolojik de i ikliklerin kayda de er ekilde azald, , rapor edilmi tir Di er yandan, Park ve ark. (2010), deneysel karaci er iskemi ve reperfüzyonu çal, mas,nda, karaci er iskemisine ba l, olarak geli en akut böbrek hasar,n,n, erken dönemde böbrek endotel hücre apoptozisi, sitokin ve nötrofil yay,l,m, nedeniyle geli en proksimal tübül enflamasyonu ve nekrozu özelliklerini ta ,d, ,n, göstermi lerdir

Mevcut çal, mam,zda, , ,k mikroskopu alt,nda yap,lan histopatolojik incelemede, IR grubuna ait böbrek ve karaci er dokular,nda akut iskemik nekroza ait patolojik de i iklikler (hepatositlerde, glomerüler yumakta ve tübül epitelinde nekrotik de i iklikler) ve tek çekirdekli hücre geçi leri oldu u gözlenmi tir. Ayr,ca, IR+IL-18BP uygulanan grupta ise, böbrek ve karaci er dokular,ndaki görünümün sham grubundakilere ait doku görünümüne yak,n olduklar, gözlenmi tir.

TNF- , IL-1 ve IL-6 IR arac,l, inflamatuvar süreçlerde anahtar rol oynayan pro-inflamatuar sitokinlerdir. TNF- ve IL-1 'n,n inflamasyonun erken döneminde ortaya ç,kt, , benzer ortak sinyal molekülleri üzerinden etki gösterdi i bilinmektedir. TNF- nötrofil aktivasyonuna ve endotelial lökosit adhezyon moleküllerinin sal,nmas,na neden olarak nötrofil arac,l, endotel hasar,na katk,da bulunmaktad,r. Aktive olan olan nötrofillerden sal,nan elastaz ve SOR yoluyla endotel hasar, olu maktad,r. Dahas, TNF- ve IL-1 apoptozu tetiklemekte ve fagositler, T hücreleri ve endotel hücreleri taraf,ndan salg,lanan IL-6 üretimini kontrol etmektedirler. IL-6 ise B hücrelerinin matürasyonunu sa lanmas,ndan ve nötrofillerin oksidatif patlamas, ve serbest radikallerin sal,nmas,ndan sorumludur (Hasturk A, 2009).

Zhou ve ark (2010) 30 dk karaci er iskemi, 24 sa reperfüzyon uygulad,klar, Karaci er IR çal, malar,nda; böbrek ve akci erde Dexamethasoneø nin koruyucu

etkilerini ara t,rm, lard,r. Sonuç olarak; TNF- ve IL-1 düzeylerinde Sham grubuna göre IR grubunda artma, IR+ Dexamethasone grubunda ise IR grubuna göre azalma oldu u görülmü tür.

Wang ve ark (2012), böbrek IR modelinde 45 dk iskemi 6, 24, 72 saat iskemi uygulayarak geli tirdikleri akut böbrek hasar,nda IL-18BPØnin koruyucu etkisini ara t,rm, lard,r. Bu çal, mada; IR grubunda böbrek dokusundaki TNF- , IL6 ve IL-1 düzeylerinde istatikselsel olarak anlaml, artma, IR+IL-18BP grubunda ise IR grubuna göre anlaml, bir azalma gözlenmi tir. Bizim çal, mam,zda karaci er IR (60 dakika iskemi ve 4 sa reperfüzyon) uygulanm, t,r ve IR grubunda sham grubuna göre böbrek dokusu TNF- ve IL-1 düzeyinde artma, IR + IL-18BP uygulanan grupta, IR grubuna göre istatikselsel olarak anlaml, derecede azald, , tespit edilmi tir. Bu sonuçlar literatürle uyumludur ve IL-18BP antienflamatuar bir etki göstermi tir.

Bizim çal, mam,zda IL6 düzeyinin, IR grubunda sham grubuna göre istatikselsel olarak anlaml, olarak artt, ,, IR + IL-18BP grubunda IR grubuna göre istatikselsel olarak anlaml, olmasada azald, , bulundu. Her ne kadar Wang ve ark. (2012) çal, mas,nda direkt böbrek IR modeli uygulanm, olsada bizim çal, mam,z bu çal, mayla Sham-IR grubu kar,la t,rm,mas,nda desteklemektedir. IR ve koruyucu madde grubunda k,smen desteklemektedir.

IL-18BPØn proinflamatuar sitokinleri bask,layarak hasar olu umunu engellemede etkili oldu u dü ünülmü tür ve antienflamatuar etki göstermi tir. Bu sonuçlar göz önüne al,narak IL-18BPØn IR ile ili kili inflammatuar hasar, azaltabilece ini göstermektedir.

Çal, mam,z,n ana k,s,tl,l, ,; insan ve kemirgen IL-18BP izoformlar, türler aras,nda aktif olmas,na ra men, rekombine edilmi insan IL-18BPØsi, fare IL-18BPØsi ile s,n,rl, homolojiye sahiptir. Bu nedenle, ratlardaki karaci er IRØnin indükledi i uzak organ böbrekte geli en akut hasar modelinde; IL-BPØnin koruyucu etkisini göstermek için rat IL-18BPØsi kullanmak daha kesin sonuçlar verebilir.

Sonuç olarak, karaci er iskemi ve reperfüzyon sonrası,nda IL-18'in arac,l,k etti i mekanizmalar sonucu ortaya ç,kan birincil ve ikincil biyokimyasal ve histopatolojik de i ikliklerin ve hasarlanma durumunun, IL-18 BP'nin uygulanmas, yoluyla önemli ölçüde önüne geçilebilece i ve bu ba lamda, mevcut deneysel

çal, mam,z,n, karaci er IRø sine ba l, geli ebilecek uzak organ hasar,na kar , ve ileride yap,lmas, planlanan daha kapsaml, çal, malara , ,k tutabilece i dü üncesine ula t,k.

Çal, mam,zda IL-18BPø n, karaci er IRø nin indükledi i akut böbrek hasar,nda biyokimyasal olarak karaci er ve böbrek fonksiyonlar,n düzeltti i, histopatolojik olarak hasar, azaltt, ,, proenflamatuar sitokinleri azaltarak antienflamatuar, oksidatif stres indeksini azaltarak antioksidan etki gösterdi i bulundu. Sonuç olarak, IL-18BP ile ilk kez yap,lan bu modelin de i ik IR sürelerinde ileri ara t,rmalarla desteklenmesi durumunda karaci er IRø de klinikte meydana gelebilecek komplikasyonlar, hastalar,n post-operatif hastanede kalma süresi, tedavi maliyeti ve iyile me süresi azalt,labilecektir.

ÖZET

Karaci er iskemi-Reperfüzyonun Neden Oldu u Akut Böbrek Hasar,na Kar , IL-18BP(Interleukin-18 Binding Protein)ın Koruyucu Etkisi

Karaci er iskemi/reperfüzyon (IR) hasar,; özellikle major karaci er rezeksiyonunda, cerrahisinde ve karaci er transplantasyonlar,nda, uzun süren portal ven oklüzyonlar,nda ortaya ç,kmaktadır. Karaci er IR hasar,nda sadece karaci er de il kalp, akci er ve böbrek gibi uzak organlar da hasar görür. Deneysel modellerde karaci er IR hasar,na ba l, böbrek hasar,n, önleyen çe itli ajanlar bildirilmi olmas,na kar ,n, interleukin-18 binding protein (IL-18 BP)ın koruyucu etkisi ara t,r,lmam, t,r.

Çal, mam,zda 3 grup (n=8)tan olu an 24 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullan,ld,. Gruplar; **1) Sham 2) IR**(1 saat iskemi, 4 saat reperfüzyon) **3) IR + IL-18BP** (50 µg/kg) olarak olu turuldu. IL-18BP intraperitoneal olarak cerrahi i lemden 30 dk önce uyguland,. Histopatolojik olarak Karaci er ve böbrek dokular, H&E ile boyand,. Biyokimyasal olarak serumda AST, ALT, LDH, creatin ve üre de erleri ölçüldü. Oksidatif stres parametreleri olarak serum ve böbrek dokusunda GSH, MDA, NO, TAS, TOS, OSI düzeyleri ölçüldü. Böbrek dokusunda proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 , IL-6, TNF- düzeyleri incelendi.

Çal, mam,zda IL-18BPın, karaci er IRın indükledi i akut böbrek hasar,nda biyokimyasal olarak karaci er ve böbrek fonksiyonlar,n, düzeltti i, histopatolojik olarak hasar, azaltt, ,, proenflamatuvar sitokinleri azaltarak antiinflamatuvar, oksidatif stres indeksini azaltarak antioksidan etki gösterdi i bulundu. Sonuç olarak, IL-18BPile ilk kez yap,lan bu modelinde i ik IR sürelerinde ileri ara t,r,malarla desteklenmesi durumunda karaci er IRde klinikte meydana gelebilecek komplikasyonlar, hastalar,n post-operatif hastanede kalma süresi, tedavi maliyeti ve iyile me süresi azalt,labilecektir.

Anahtar kelimeler: Karaci er iskemi reperfüzyon, IL-18BP,Akut böbrek hasar,

SUMMARY

Protective Effect of IL-18 BP (interleukin-18 binding protein) Against Acute Kidney Injury Induced Hepatic Ischemia-reperfusion

Hepatic ischemia / reperfusion (IR) injury; especially in major liver resection surgery and liver transplantation, occur in a long time occlusion of the portal vein . Liver IR injury not only liver damage also occurs in distant organs such as heart, lung and kidneys. Although experimental models to date depending on a variety of agents have been reported which inhibit the renal damage induced liver IR injury, the protective effect of IL-18 BP was not investigated.

In our study, three groups (n = 8) that comprise 24 male Wistar albino rats were used . Groups were created as a group, 1) Sham group 2) IR (ischemia for 1 hr, 4 hr reperfusion) 3) IR+ IL-18BP (50 mcg/kg), respectively. IL-18BP was administered intraperitoneally 30 min before surgical procedures. Histopathological liver and kidney tissues were stained with H & E. Biochemical serum AST, ALT, LDH, creatine and urea were measured. Oxidative stress parameters in serum and renal tissue GSH, MDA, NO, TAS, TOS, OSI levels were measured. Proinflammatory cytokines IL-1 , IL-6, TNF- levels were examined in the kidney.

In our study it was found that, IL-18 BP; corrected liver and kidney function biochemically in acute kidney damage induced liver IR, reduced damage as pathohistological, showed anti-inflammatory effect by decreasing proinflammatory cytokines and antioxidant effect by reducing the oxidative stress index. Consequently, if the first time this model with IL-18BP supported advanced research in IR with time it will be able to reduce complications that may occur in clinical, the post-operative hospital stay of patients, the cost of treatment and recovery time in liver IR.

Key words: liver ischemia reperfusion, IL-18BP, acute kidney injury

KAYNAKLAR

- AK RA S., TAGA, K SHMONOT OT. (1993). IL-6 biology and medicine. *Ady Immunol* 54:1-78
- AKHORFY KM., KELLUM JA., MATZKE GR. (2000). Unintended immunomodulation. Part II.Effects of pharmacological agents an cytokine activity. *Shock*;13: 346-60
- AKYOL Y. (2007). Canl,dan karaci er nakli yap,lacak hastalar,n vericilerinde multislice bilgisayarl, tomografi (MSBT) ile tak,lacak olan karaci erin parankimal, vasküler (hepatik arter, portal ven, hepatik ven) ve volümetrik analiz sonuçlar,n,n ameliyat bulgular, ile kar ,la t,r,lmas,, Uzmanl,k Tezi, stanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Bilim Dal,.
- ANDREAS E., BHANUS NHA G., HARTMANN AA., (1997). Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine. *Review immunology today*, october, Vol. 18, No: 10, 487-492.
- ARINCI K, ELHAN A. (2001).Anatomi, 3.Bask, 2. Cilt Güne Kitapevi, Ankara.
- AR S, TERAMOTO K, KAWAMURA T. (2003). Current progress in the understanding ofand therapeutic strategies for ischemia and reperfusion injury of the liver. *J Hepatobit, Pancreat Surg.*; 10: 1896194.
- AREND W.P. PALMER G. GABAY C. (2008). *IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines*. *Immunol Rev* ;223:20638.
- ALTAS S., GÜRSU M.F., BULMUS G.F., (2011). Adipoz Dokudan Sal,nan Yeni Adipokinler F,rat Sagl,k Hizmetleri Dergisi, Cilt:6, Say,:17
- BAKER SJ, REDDYEP. (1998). Modulation of life and death by the tumor necrosis reseptor superfamily. *Oncogene*;17:326163270.
- BEHRENDIS M, H ROSE R, PARK YH, TAN V, DANG K, XU F, PARK SH, N EMANN CU. (2008). Remote renal injury following partial hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Gastrointest Surg.*;12(3):490-5.
- BETROS AN AP, AGARWAL B, DOUZ NAS EE.,(2007). Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol*;13:555265559.
- BEUTLER B, CARON A, CACHACT N: More than a tumor necrosis factor. *N. Engl. J. Med.* 1987;316:379-85
- BORASCH D., D NARELLO CA. (2006). IL18 in autoimmunity: review. *Eur Cytokine Netw* 17: 2246252.
- BOZKURT S (2009). Hepatik skemi-Reperfüzyon Modelinde AdrenomedullinVe Adrenomedullin Ba lay,c, Proteinó1 KombinasyonununAkut Akci er Ve Karaci er Hasar, Üzerine EtkilerininAra t,r,lmas,,Süleyman Demirel Üniversitesi T,p Fakültesi,Genel Cerrahi Anabilim Dal,
- BRADFORD MM., (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilising the principle of protein-dye binding *Analytical Biochemistry*, 72 (pp. 2486254).
- BUETLER E., DUBON, O., AND KELLY, B .M., (1963). Improved Metod for the Determination of Blood Glutatnion;J., *Lab Clin med.* 61:882-888

- CERUTT P.(1994) Oxy - radicals and cancer. The Lancet; 344 Sep. 24: 862-863.
- CURR N RT, GORES GJ, THURMAN RG (1991). Protection by acidotic pH against anoxic cell killing in perfused rat liver: evidence for a pH paradox. FASEB Journal; 5:2076-210.
- ÇA LIKÜLEKÇ M.,B LG N Ö., CANBAZ H., D RL K M., BA DATO LU Ö., ÜSTÜNŞOY B., KARABACAK T.,AYDIN S.,(2006).Deneysel hepatik iskemi reperfüzyon modelinde melatonin uygulaması, kan ve karaciğer doku lipid peroksidasyonuna etkisi Cilt 22 SAYI 3; 1300-0705 s. 93-98
- ÇELİK VE ERDOĞAN, (2008). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects brain against oxidative stress and inflammation induced by diabetes in rats.
- ÇÖMEZ YUSUF (2005) , Prostat Adeno Kanserli Hastalarda Tümör Ve Nekrozis Faktör Alfa C-4 Dolmorfizmi Sıklığı, İstanbul Üroloji Anabilim Dalı, .
- DAV S CL, GONWA TA, W LK NSON AH. (2002). Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation. Part I. Liver Transplantation ;8:916109.
- D NARELLO, CA. (1998). Interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. Int. Rev. Immunol. 16, 457-499.
- D NARELLO, CA. (1999). *Interleukin-18*. Methods 19(1):121632
- D NARELLO, CA. (2000). Targeting interleukin 18 with interleukin 18 binding protein. Ann Rheum Dis;59:i17620.
- D NARELLO CA. (2004). Interleukin-18 and the treatment of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 30:417Y434.
- D NARELLO, CA. (2007). Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. Semin Nephrol ;27 (1):986114.
- DRAKE RL., VOGL W., M TCHELL AWM. (2011). Çeviri Ed.Yıldırım M. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Gray'ın Anatomy. Güneş Tıp Kitabevi Ankara.
- ERDOĞAN G. (2007) Böbrek ve mesane kitlelerinin malign-benign ayrılmasını tanımlayan ve tanımlayan difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi Radyoloji Anabilim Dalı, .
- EREL Ö., (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, Clin Biochem, 37(2), 112-119.
- EREL Ö.,(2005) A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status
- ESEN C, ALKAN BA, KIRNAP M, AKGÜL O, İKOĞLU S, EREL O., (2012). The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index. J Periodontol;83:7736779.
- FAGGON R, CATTLEY RC, GUO J, FLORES S, BROWN H, QUINN M, YUN S, HILL D, SCULLY S, CHEN C, BRANKOW D, LEWIS J, BAKALOV C, YAMANE H, MENG T, MARTIN F, HUS, BOONE T, SENALD G (2001) . IL-18-binding protein protects against lipopolysaccharide-induced lethality and prevents the development of Fas/Fas ligand-mediated models of liver disease in mice. J. Immunol 167: 591365920, 2001.
- FERD NAND SI, HABIB N, MATHUR R., (2001). Hepatic ischemia-reperfusion injury. AmJof Surg; 181:1606166.

- GÖKMEN G.F. (2003). Sistematik Anatomi, zmir Güven Kitabevi, zmir
- GRACE PA. (1994). Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*;81(5):637e47.
- GREENBERG ER., BARON J, TOSTESON T et al. (1994). A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* ; 331: 141-147.
- GR SHAM M. (1994).Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *The Lancet*; 344 Sep 24: 859-861.
- HALL WELL B. (1989).Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. *Acta Neurol Scand*; 126:23-33.
- HASTURK A, ATALAY B, CALISANELLER T, OZDEM R O, ORUCKAPTAN H, ALTINORS N. (2009). Analysis of serum pro-inflammatory cytokine levels after rat spinal corischemia-reperfusion injury and correlation with tissue damage. *Turkish Neurosurgery*;19:353-359.
- HE Z, LU L, ALTMANN C, HOKE TS, LJUBANOV C D, JAN A, D NARELLO CA, FAUBEL S, EDELSTE N CL. (2008). Interleukin-18 binding protein transgenic mice are protected against ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F1414YF1421.
- H ERHOLZER C, KALFF JC, AUDOLFSSON G, B LL AR TR, TWEARDY DJ, BAUER AJ. (1999). MOLECULAR andfunctional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation.*;15;68:1244-54.
- HOLM N S, MATH ESEN T, (2000). ntracerebral administration of interleukin-1 beta and induction of inflammation, apoptosis and vasogenic edema. *J. Neurosurg.*92, 108-120.
- HOR E Y, WOLF R, RUSSELL J, SHANLEY TP, GRANGER DN. (199). Role of Kupffer cells in gutischemia/reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction in mice. *Hepatology.* 1997Dec;26:1499-505.
- LEKEL H, LEKEL S, GÜNER G. (2000). Biochemical Mechanism and Tissue Injury of Cerebral Ischemia and Reperfusion Part II: Tissue Injury. *Journal of Neurological Sciences (Turkish).* *Norol Bil D*;17: 2.
- FOSCH D., CASTOLD L., LESMA A., MUSAZZ M., 1993. Effects of Ischemia and Reperfusion on Liver Regeneration in Rats. *Eur I Surg*: 159:393-398JAESCHKE H. (2000).Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 15:718-724.
- JAESCHKE H., (2003). Moleculer mechanisms of hepatic ischemia reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 125: 917-36.
- JUNQUE RA LC., CARNE RO J: KELLEY R.(1993). *Temel Histoloji, Bar, kitapevi/ Appleton&Lange.*
- KADKHODAE M.,M KAE L S., ZAHMATKESH M., GOLAB F., SE F B., ARAB HA.,SHAMS S. AND MAHDAV -MAZDEH M. (2012).Alteration of renal functional, oxidative stress and inflammatoryindices following hepatic ischemia-reperfusion.
- KAL A N, BROWN NJ, WOOD RF, HOPK NSON K, FA RBURN B, POCKLEY AG. (2003).Effects of intestinal ischemia-reperfusion injury on rat peripheral blood neutrophil activation.*Dig Dis Sci.* Sep;48:1677-84.

- KAPAN M, GUMUS M, ONDER A, F RAT U, BASARAL MK, BOYUK A, et al. (2012). The effects of ellagic acid on the liver and remote organs oxidative stress and structure after hepatic ischemia reperfusion injury caused by pringle maneuver in rats. *Bratisl Lek Listy*;113(5):274e81
- KAPLOW TZ, N. (2000). Mechanisms of liver cell injury. *J. Hepatol.* 32, 39647
- KARAVEL O LU E., GÖNÜL Y., KOKULU S., HAZMAN Ö, BOZKURT F., KOÇAK A, ESER O. (2014). Anti-inflamatuar ve antiapoptik effect of IL-18 BP on the Spinal Cord Ischemia-reperfusion injury.
- KATSUM H., N SH KAWA M., YAMASH TA F., AND HASH DA M. (2008). Prevention of Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury by Prolonged Delivery of Nitric Oxide to the Circulating Blood in Mice.
- KELLOG EW. (1975). Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine system. *J Biol Chem*; 250:8812.
- K MURA K, NAKAK M, TAKA S. et al. (2004). Pivotal role of NF-kappa B signaling in antiCD40 induced liver injury. *Hepatology*;40: 118061189.
- KUDO Y, EGASH RA T, TAKAYAMA F, et al. (1993). Investigation of the renal injury caused by liver ischemia-reperfusion in rats. *Arch Toxicol* ;67:5026509.
- KÖKSOY C, KUZU MA, KUZU I, ERGÜN H, GÜRHAN I. Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. *Br J Surg.* 2001;88:464-8.
- LANGDALE LA, KAJ KAWA O, FREVERT C. et al. (2003). Sustained tolerance to lipopolysaccharide after liver ischemia-reperfusion injury. *Shock*; 19: 5536558
- LEE HT, PARK SW, K M M, D'AGAT VD., (2009). Acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion injury in mice. *Lab Invest.* 89(2):196-208. Epub 2008 Dec 15.
- LENTSCH AB, ATSUSH K, YOSH DOME H et al. (2000) Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*;32:1696173.
- L JM, ESLAM MH, ROHRER MJ, DARGON P, JOR S I, HENDR CKS G, BAKER S, CUTLER BS. (2008). Interleukin 18 binding protein (IL18-BP) inhibits neointimal hyperplasia after balloon injury in an atherosclerotic rabbit model. *J Vasc Surg* 47: 1048Y1057.
- MA W, WANG ZR, SH L. et al. (2006). Expression of macrophage inflammatory protein-1alpha in Kupffer cells following liver ischemia or reperfusion injury in rats. *World J Gastroenterol*;12:385463858.
- M RANDA, KM, ESPEY, MG, W NK, DA (2001). A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide-Biol Ch* 5(1):62-71.
- MOORE KL, DALLEY II AF, (2007). Çeviri Ed: ahino lu K., *Klini e Yönelik Anatomi*, 4.bask., Nobel T,p Kitabevleri, stanbul.
- NAD G NS, PER YASAMY B, SHAF ZADEH SF et al. (2004) Hepatocellular ultrastructure after ischemia/ reperfusion injury in human orthotopic liver transplantation. *Journal of Gastrointestinal Surgery*;8: 6956700.
- NETTER FH, (2010). Çeviri Ed: Cumhur M., *nsan Anatomisi Atlas*., 5. bask., Nobel T,p Kitabevleri, stanbul .

- N ELSENG., TAN S., BARDNS., SAMUELSON PN., MCCAMMON AT. AND PARKS DA. (1997). Xanthine oxidase mediates myocardial injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion, *Critical Care Medicine*, vol. 25, no. 6, pp. 1044-1050, 1997.
- NOVCK D, KMSH, FANTUZZ G, REZNIKOV LL, D NARELLO CA, RUBINSTEIN M. (1999). Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the TH1 cytokine response. *Immunity* 10:127-136.
- OBERHALZER A., OBERHALZER C., MOLDOWER LL. (2000). Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med.*;28:3-12
- OGUZ A., KAPAN M., ONDER A., KILICE, GUMUS M., BASARALI MK., FIRAT U., BOYUK A., BUYUKBAS S. (2013). The effects of curcumin on the liver and remote organs after hepatic ischemia reperfusion injury formed with Pringle manoeuvre in rats.
- OKAMURA H, TSUTSU H, KASHIWAMURA S, YOSHIMOTO T, NAKANISHI K. (1998) Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol*; 70:281-312.
- ÖZEL Y. (2006) . Ratlarda Karaciğer iskemisi/Reperfüzyon Hasarında Grape Seed Proanthocyanidin'in Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi Haydarpaşa Numune Eritim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Uzmanlık Tezi.
- PARK SW, CHEN SW, KIM M, AGATE VVD, LEE HT. (2010). Selective intrarenal human A1 adenosine receptor overexpression reduces acute liver and kidney injury after hepatic ischemia reperfusion in mice. *Lab Invest.*;90(3):476-95. Epub Jan 11.
- PATEL T, GORES GJ., (1995). Apoptosis and hepatobiliary disease. *Hepatology*. 21: 1725-1741.
- PERALTA C., PERALES JC., BARTRONS R. ET AL. (2002). The combination of ischemic preconditioning and liver Bcl-2 overexpression is a suitable strategy to prevent liver and lung damage after hepatic ischemia-reperfusion, *American Journal of Pathology*, vol. 160, no. 6, pp. 2111-2122.
- PETORAK . (1986). *Medikal Embriyoloji* Beta Yayınları, Ankara.
- POLAT C, TOKYOL C, KAHRAMAN A, SABUNCUOĞLU B, YILMAZ S., 2006, The effects of desferrioxamine and quercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*; 74: 379-383.
- PUREN AJ, FANTUZZ G, GU Y, SU MS, D NARELLO CA. (1998) Interleukin-18 induces IL-8 and IL-1 beta via TNF alpha production from non CD14+ human blood mononuclear cells. *J Clin Invest*; 101:711-21.
- RONEN RL, ESTHER S., (2002). Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms. *Neuroprotective opportunities*. 39: 55-73.
- ROTHWELL N., (2003) . *Brain, Behavior, and Immunity* 17 152-157.
- SADLER, T.W. (1996). *Langman'ın Medikal Embriyoloji*. 7. Baskı, (Çev. Ed. Baklar A.C.) Palme Yayıncılık, Ankara
- SANCAK B., CUMHUR M. (2010). *Fonksiyonel Anatomi (Baş, Boyun ve Göğüs Organları)* 5. Baskı, Odtü Yayıncılık, Ankara.
- SCHWARZ MJ, REDELM, ACKENHELM, MÜLLER N., (2000). Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*.

- SE F B., KADKHODAEI M., DELAVAR F., M KAE L S., SHAMS S. AND OSTAD SN. (2012). Pretreatment with Pentoxifylline and N-Acetylcysteine in Liver Ischemia Reperfusion-Induced Renal Injury.
- SH BUYA H, OHKOHCH N, TSUKAMOTO S et al. (1997). Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemia/reperfusion in rat liver. *Hepatology* ;26:1136-120.
- S EM ONOW M, ARSLAN E (2004). Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*;24: 468-475.
- SH RANE K, YAMAGUCHI K, KOGA K et al. (2006) . Hepatic ischemia/reperfusion injury is prevented by a novel matrix metalloproteinase inhibitor, ONO64817. *Surgery*; 139:653-664.
- SH RASUG N, WAKABAYASHI G, SH MAZU M. (1997). Up-regulation of oxygen-Derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Transplantation*.;64:1398-1403.
- SLATER TF. (1984). Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J*; 222: 1.
- SORKNE P, SZOLD O, HALPERN P, GUTMAN M, GREEMLAND M, RUDICK V, GOLDMAN G., (1997). Gut decontamination reduces bowel ischemia-induced lung injury in rats. *Chest*.;112:491-5.
- AH N B. (2007). Erken Omurilik Hasar, Sonras, Progesteronun inflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkisi. *Uzmanlık tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı.*
- AH N E. (2007). Karaciğerin Reperfüzyon Hasarında Uzak kemik Önküllama Ve Direkt kemik Önküllama Etkinliği, *Uzmanlık tezi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı.*
- ENER G., TOSUN O., EHRLO., et al. (2003). Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sciences*; 72: 2707-2718.
- TAKEDA K, TSUTSUMI H, YOSHIMOTO T, ADACHI O, YOSHIDA N, KISHIMOTO T, OKAMURA H, NAKANISHI K, Akira S. (1998) Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18 deficient mice. *Immunity*; 8:383-90.
- TAKEUCHI D., YOSHIDOME H., KUROSAWA H., KIMURA F, SHIMIZU H., OHTSUKA M., KATO A., YOSHITOMI H., FURUKAWA K., MIZUYAZAKI M., (2010) Interleukin-18 Exacerbates Pulmonary Injury after Hepatic Ischemia/Reperfusion in Mice. *J. Surg Res*158:1, 87-93.
- TEOH NC, FARRELL GC. (2003). Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 18:891-902.
- TOPALOĞLU S, ABBASOĞLU O, AYHAN A, SOKMENSUER C, KILINC K. (2003) Antiapoptotic and protective effects of roscovitine on ischemia-reperfusion injury of the rat liver. *Liver International*; 23:300-307.
- TURNAGE RH., GUCEK S., OLDHAM KT., (1994); The effects of hypovolemia on multiple organ injury following intestinal reperfusion. *Shock*. 1:408-12.

- TÜFEK A., TOKGÖZ O., AL OSMANOĞLU ., ALABAL K U., EVL YAĞLU O., Ç FTÇ T., GÜZEL A., YILDIRIM Z. (2013). The protective effects of dexmedetomidine on the liver and remote organs against hepatic ischemia reperfusion injury in rats
- USH O S, NAMBA M, OKURA T, HATTOR K, NUKADA Y, AK TA K, TANABE F, KON SH K, M CALLEF M, FUJ M, TOR GOE K, TAN MOTO T, FUKUDA S, IKEDA M, OKAMURA H, KUR MOTO M., (1996). Cloning of the cDNA for human interferon gamma inducing factor, expression in Escherichia coli, and studies on the biologic activities of the protein. *J Immunol*; 156:4274-9.
- ÜNAL E. (2008). Serum ve periton sıvısındaki sitokin seviyelerinin endometriozis tanısını belirler. *Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı,*
- WU H, CRAFT ML, WANG P, WYBURN KR, CHEN G, MA J, HAMBLY B, CHADBAN SJ., (2008). IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 19:2331Y2341.
- WANG J., LONG Q., ZHANG W., AND CHEN N. (2012). Protective effects of exogenous interleukin-18 on acute renal ischemia-reperfusion injury in a rat model.
- WANNER GA, ERTEL W, MULLER P. Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation. *Shock*. 1996;5: 34640
- YAMASAKI Y, MATSUURA N, SHOZUHARA H, 1995. Interleukin-1 as a pathogenic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke* 26, 676-681.
- YAVUZER N. (2008). Karaciğerde iskemi reperfüzyon ile indüklenen rejenerasyon modelinde kompleman inhibitörünün rolü. *Uzmanlık tezi, Bakırköy Üniversitesi, Cerrahi Anabilim dalı,*
- YOSHIOKA T., KAWADA K., SHIMADA T., MORIMOTO M., (1979). Lipid Peroxidation in Maternal and Cord Blood and Protective Mechanisms Against Activated Oxygen Toxicity in the Blood *Am. J. Obstet Gynecol*;135:372-5.
- ZIMMERMAN BJ, GRANGER DN. (1992). Reperfusion injury *Surg Clin North Am* ; 72(1):65e83.
- ZHOU L., YAO X., AND CHEN Y. (2010). Dexamethasone Pretreatment Attenuates Lung and Kidney Injury in Cholestatic Rats Induced by Hepatic Ischemia/ Reperfusion

ÖZGEÇM

Ad, Soyad,: Senem Kazand,

Do um Yeri ve Tarihi: 02.06.1986

Ö renim Durumu:

1992-1999 Eski ehir (lkö retim)

1999-2002 Eski ehir Gazi Lisesi

2004-2008 Uluda Üniversitesi Sa lık Yüksekokulu, Hem ireslik Bölümü

2011-2014 Afyonkocatepe ÜniversitesiSa lık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilimdal,

Di er (Konferans, Kongre, Workshop, Sempozyum)

Tranfüzyon Güvenli i E itim Sertifikas, 10-11 May,s 2010

Diyabet ve Hem ires Uygulamalar, Sempozyumu 02 Haziran 2012

Görev : Afyon Kocatepe Üniversitesi Ara tırma ve Uygulama HastanesiBeyin Cerrahi Yo un Bak,m Hem iresi (2009-halen devam)

E-mail: senemk_86@hotmail.com