



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**N-ASETİL SİSTEİNİN KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE KARŞI
KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇİLEM ERCAN

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fahri Akbaş

İSTANBUL-2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

N-ASETİL SİSTEİNİN KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE KARŞI

KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇİLEM ERCAN

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fahri Akbaş

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından
“6.2013/25” proje numarası ile desteklenmiştir.

İstanbul, Mayıs 2015

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans (*) Doktora ()
Anabilim Dalı : Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı
Tez Sahibi : Çilem ERCAN
Tez Başlığı : N- asetil Sisteinin Kolistin Nefrotoksitesine Karşı Koruyucu
Etkilerinin Araştırılması

İmzalar

Jüri Bşk. (Danışman)	Doç Dr. Fahri Akbaş Bezmialem Vakıf Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr Mukaddes Eşrefoğlu Bezmialem Vakıf Üniversitesi	
Üye	Doç Dr. Ahmet Özaydın İstanbul Üniversitesi	

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç Dr. Mustafa Taşdemir

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Çilem ERCAN

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlama ve yazma sürecinde bilgi ve desteğini esirgemeyen, göstermiş olduğu katkı ve hoşgörölü yaklaşımından dolayı tez danışmanım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Doç Dr. Fahri Akbaş'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca yanında çalışmaktan onur duyduğum, değerli hocam Doç. Dr.Ülkan KILIÇ'a,

Tez konumun seçilmesi ve çalışmalarımın yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Bahadır CEYLAN'a,

Tez çalışmam ve yazma süreci boyunca desteğini ve ihtiyaç duyduğum anlarda yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimini benimle her zaman büyük bir içtenlikle paylaşan Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Birsen ELİBOL'a,

Öğrenim hayatım süresi boyunca maddi ve manevi tüm imkânlarını sunmaktan çekinmemiş, varlıklarını her daim hissettirmiş aileme teşekkür ederim.

TÜRKÇE ÖZET

N-ASETİL SİSTEİNİN KOLİSTİN NEFROTOKSİSİTESİNE KARŞI KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada kolistin nefrotoksitesi oluşturulmuş sıçanlarda N-asetilsistein profilaksi ve tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerine olan koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Erişkin Wistar erkek sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Nefrotoksiste grubuna 300000 IU/kg/gün toplam doz olacak şekilde 8 saat arayla iki doza bölünerek intraperitoneal (i.p.) yolla kolistin verildi. Tedavi grubuna 300000 IU/kg/gün toplam doz olacak şekilde 8 saat arayla iki doza bölünerek i.p. yolla N-asetilsistein (NAS) verildi. Yine bu gruba her bir NAS enjeksiyonundan 2 saat sonra 300000 IU/kg/gün toplam doz olacak şekilde kolistin uygulandı. Diğer bir gruba ise 300000 IU/kg/gün toplam doz olacak şekilde 8 saat arayla iki doza bölünerek i.p. yolla NAS verildi. Kontrol grubuna aynı yolla 2 ml (mililitre)/kg (kilogram) serum fizyolojik uygulandı. Tüm gruplara enjeksiyonlar 10 gün boyunca uygulandı. Son doz verildikten 24 saat sonra, biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için tüm hayvanların anestezisi altında intrakardiyak kan örnekleri alınıp böbrek dokuları çıkartıldı.

Bulgular: Kolistine bağlı nefrotoksiste oluşturulan grupta toplam histolojik aktivite skoru diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.0001$). Diğer taraftan kolistin grubunda görülen histopatolojik belirtiler, NAS tedavisi uygulanan NAS+Kolistin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı. Buna göre, kreatinin düzeyleri kolistin grubunda artarken NAS+Kolistin grubunda kolistin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($p<0.01$). Kolistin grubunda artan apoptotik hücre sayısı NAS tedavisi uygulanan NAS+Kolistin grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0.0001$). Histopatolojik incelemelerde tübüler nekrozun NAS+Kolistin grubunda kolistin grubuna oranla daha az olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda, kolistin böbrekte işlevsel ve yapısal hasarlara sebep olduğu, NAS tedavisinin ise bu hasarlara karşı iyileşme gösterdiği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, kolistin, kreatin, N-asetilsistein, nefrotoksiste.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

THE PROTECTIVE EFFECTS OF N-ACETYLCYSTEINE AGAINST TO COLISTIN-INDUCED NEPHROTOXICITY

Aim: The aim of the present study was to investigate the protective effects of N-acetylcysteine (NAC) prophylaxis and the treatment on kidney functions in the colistin-induced nephrotoxicity in rats.

Methods: Adult Wistar rats were divided into four groups (n = 7). Nephrotoxicity group was exposed to colistin by i.p. in a daily total dose at 300000 IU/kg body weight. NAC was administered to the treatment group by i.p. in a daily total dose at 300000 IU/kg body weight two hours before the colistin injection. The other group received only NAC by i.p. in a daily total dose at 300000 IU/kg body weight. The control group received 2 ml/kg body weight saline solution via the same route. The total daily doses of all injections were divided into 2 equal portions administered 8 hours apart, for 10 days. 24 hours after last injections, animals were sacrificed under anesthesia for biochemical and histopathological examinations, their intracardiac blood samples were collected and kidney tissues were removed.

Results: Total histological activity score was significantly higher in colistin-induced nephrotoxicity group compared with other groups ($p < 0,0001$). Besides, the histopathological damage observed in the colistin group were significantly decreased in the NAC + colistin group treated with NAC. Accordingly, creatinine level which was very high in colistin group was significantly decreased in the NAC + colistin group when compared with colistin group ($p < 0,01$). The apoptotic cell numbers in NAC + colistin group were also significantly lower than those of colistin group ($p < 0,0001$). Finally, by histopathological examination, a significant decrease in tubular necrosis by NAC treatment was observed as compared with colistin group.

Conclusion: Our results suggest that NAC treatment may ameliorate the effects of colistin-induced functional and structural damage in kidney.

Keywords: Apoptosis, colistin, creatinine, nephrotoxicity, N-acetylcysteine.

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	i
İÇ KAPAK	ii
TEZ ONAY FORMU	iii
BEYAN FORMU	iv
TEŞEKKÜR	v
TÜRKÇE ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
RESİM DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Anatomisi.....	3
2.1.1. Böbreklerin Genel Yapısı.....	4
2.1.2. Böbreğin Damarları.....	6
2.2. Böbrek Histolojisi.....	7
2.2.1. Nefronlar.....	7
2.2.2. Nefron Yapısında Bölgesel Farklılıklar: Kortikal ve Jukstamedüller Nefronlar.....	8
2.3. Böbrek Fizyolojisi.....	10
2.3.1. Glomerüler Filtrasyon, Tübüler Geri Emilim ve Sekresyon Sonucu İdrar Oluşumu.....	10
2.3.2. Nefronun Değişik Kısımları Boyunca Geri Emilim ve Sekresyon.....	11
2.3.3. Böbreğin Kanlanması.....	12
2.4. Kolistin.....	12
2.4.1. Kolistinin Etki Mekanizması.....	13
2.4.2. Kolistinin Farmakokinetiği.....	13
2.4.3. Kolistinin Farmakodinamiği.....	14
2.4.4. Kolistinin Klinik Kullanımı.....	14
2.4.5. Kolistinin Yan Etkileri.....	15
2.5. N-Asetilsistein (NAS).....	15

2.5.1. N-asetilsisteinin Farmakolojik Özellikleri.....	16
2.5.2. N-asetilsisteinin Farmakokinetik Özellikleri.....	16
2.5.3. N-asetilsisteinin Böbrekler Üzerindeki Etkisi	17
2.5.4. N-asetilsisteinin Etki Mekanizması	19
2.5.5. N-asetilsisteinin Tedavide Kullanımları.....	20
2.5.6. N-asetilsisteinin İlaç Etkileşmeleri.....	22
2.5.7. N-asetilsisteinin Yan Etkileri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Deney Hayvanları.....	23
3.2. Deney Grupları ve İlaç Uygulaması	23
3.3. Örneklerin Hazırlanması	24
3.4. Patolojik İnceleme	24
3.5. Hücre Apoptozunun Belirlenmesi	25
3.6. Kreatin Seviyesi Ölçümü.....	25
3.7. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Serum Kreatinin Seviyesi.....	27
4.2. Histopatolojik Bulgular	27
4.3. Apoptotik Bulgular.....	34
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR.....	41
8. ÖZGEÇMİŞ	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BUN	: Kan Üre Azotu
DHA	: Dehidroaskorbik Asit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ER	: Endoplazmik Retikulum
ERK	: Ekstraselüler Regüle Kinaz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
H&E	: Hemotoksilen Eozin
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HIF	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör
IM	: İnamusküler
IL-1 β	: İnterlökin 1-Beta
IP	: İnteraperitoneal
IV	: İntravenöz
IU	: Uluslararası Ünite
JNK/ SAPK	: Jun N-Terminal Kinaz/ Stres Aktive Protein Kinaz
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
MDA	: Malondialdehid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NMDA	: N-Metil D-Aspartik Asit
nm	: Nanomol
NAS	: N-Asetilsistein
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kapa B
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NSSA	: Non-Enzimatik Süperoksit Süpürücü Aktivite
PBS	: Phosphate-Buffered Saline
ROI	: Böbrek İlgili Alanı
TUNEL	: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Dntp Nick End Labeling

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Böbreğin anatomik yapısı	3
Şekil 2: İnsan böbreği kesiti	4
Şekil 3: Böbrek korteks ve medullasındaki ana yapılar, kortikal ve jukstaglomerüler nefronların pozisyonu (ortada) ve ana kan damarları (sağda)	5
Şekil 4: Böbreğin damarları	6
Şekil 5: Böbrek cismciği	7
Şekil 6: Nefronun temel bölümleri	8
Şekil 7: Kortikal ve jukstamedüller nefronlar arasındaki farklılıklar	9
Şekil 8: Apoptotik hücre indeksi.	35



RESİM DİZİNİ

Resim 1: Kontrol grubu deney hayvanına ait normal böbrek yapısı ışık mikroskopik görüntüsü HE; X40.....	29
Resim 2: Kontrol grubu deney hayvanına ait normal cortex ve normal medulla sınırlarına sahip böbrek yapısı ışık mikroskopik görüntüsü. HE; X20 (C: cortex M: medulla).	30
Resim 3: Kolistin grubu grade 1 ve grade 2 seviyesinde tübül epitelinin ileri derecede dejeneratif değişiklikler gösteren böbrek dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. HE; X10. 31	
Resim 4 : Kolistin + NAS grubu ratların böbrek doku kesitlerinin değerlendirilmesinde ise hafif hasar ve tubüler dilatasyon görülen böbrek dokusu mikroskopik görüntüsü. HE; X10.. 32	
Resim 5: NAS grubu deney hayvanına ait normal böbrek yapısı ışık mikroskopik görüntüsü HE; X100.....	33
Resim 6: Böbrek dokusundan TUNEL boyama yöntemi ile elde edilen temsili apoptotik hücre görüntüsü A: Kontrol grubu, B: NAS grubu, C: Kolistin grubu, D: NAS + Kolistin tedavi grubu, 40X. Yeşil: TUNEL pozitif hücreler, Mavi: çekirdek boyası (DAPI).....	36

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Çalışmada kullanılan her bir grup için tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.	27
Tablo 2 : Deney gruplarında renal histolojik değişiklikler.	28
Tablo 3: Çalışmadaki gruplarda renal histolojik değişikliklerin ve serum kreatinin düzeyindeki değişikliklerin karşılaştırılması.....	35



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolistin çoklu antibiyotik direncine sahip *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi gram negatif bakterilere karşı aktivite gösteren en önemli antibiyotiklerden biridir [1, 2], Polimiksinler 1947 yılında keşfedilmiş, 1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmıştır. Ancak 1980'li yıllarda ciddi nefrotoksisiteleri nedeniyle parenteral kullanımları terk edilerek, daha az toksik etkileri olan yeni grup antibiyotiklere yerini bırakmıştır. Son yıllarda görülen çoklu ilaç direnci bulunan gram-negatif bakteriler ile oluşan infeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir.[3-6]

Kolistinin dirençli infeksiyonlarda kullanılan formları ve dozları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir [7, 8]. Bu farklılıkların esas nedenini piyasada kolistimetat sodyum veya baz kolistin içeren farklı formülasyonların varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazılarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanmaktadır [9-12]. Her ne kadar nozokomiyal infeksiyonlarda başarıyla kullanılsa da yan etkileri ve direnç gelişme riski her zaman göz önünde tutulmalıdır [13, 14]. Kolistin kullanımı konusunda görülebilecek en önemli yan etkiler nefrotoksisite ve nörotoksisitedir . Nefrotoksisiteden, kolistinin böbrek atılımı sırasında tübüler reabsorpsiyona uğrayarak konsantrasyonunun artışı sorumlu tutulmaktadır [15]. Kolistin kullanımına bağlı renal proksimal tübül hasarı görülmektedir [5]. Nefrotoksik etkiler, bazı olgular için % 6-14 arasında, bazıları içinse % 32-55 arasında değişen oranlarda saptanmıştır [7, 16, 17]. Yapılan deneysel bir çalışmada oksidatif stresin farelerde kolistine bağlı nefrotoksisiteyi artırdığı, bir antioksidan olan askorbik asitin kolistine bağlı nefrotoksisiteyi önlediği gösterilmiştir [2]. Diğer bir çalışmada ise kolistinle beraber N-asetilsistein (NAS) verilen farelerde süperoksit dismutaz ve renal indüklenbilir nitrik oksit sentaz ve nörotrofin-3 düzeylerinin sadece kolistin verilenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [5]. N-asetilsistein, sistein prekürsoru olması ve antioksidan özelliği sayesinde tedavi edicidir. Böylece yapılan deneysel çalışmalarda kolistin tarafından indüklenen oksidatif stresin NAS ile önlenilebileceği gösterilmiştir. Fakat kolistine bağlı kreatinin artışının NAS ile engellenemediği bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda kontrast madde nefropatisini engellemek

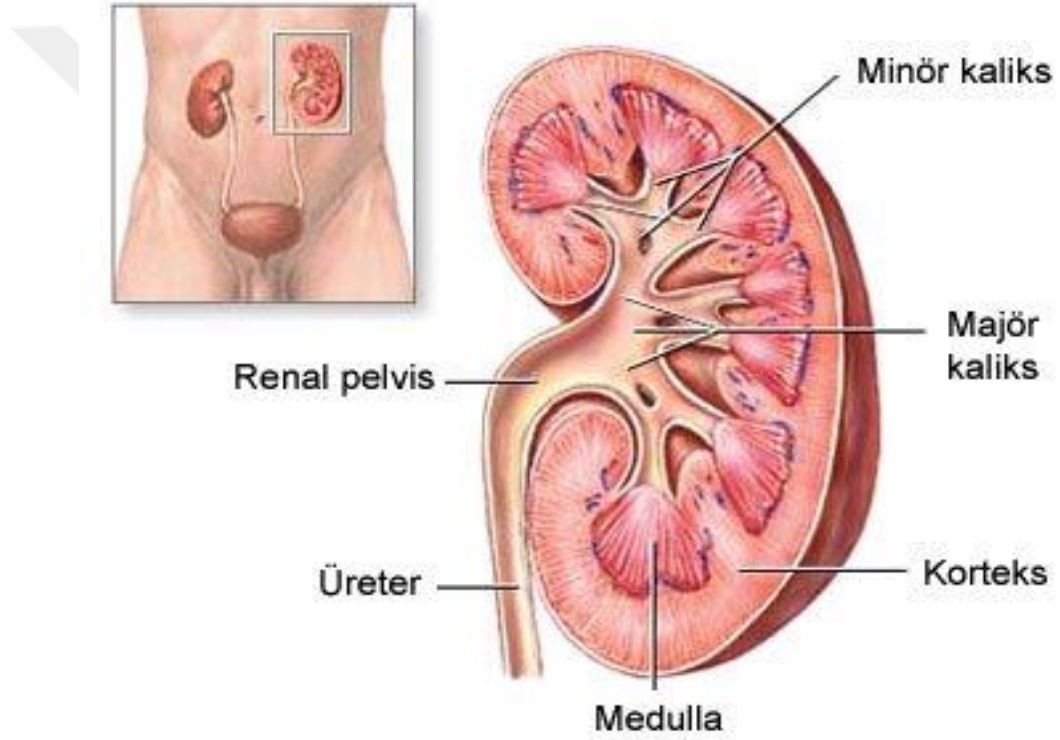
amacıyla kullanılan NAS, kolistin ile aynı anda verilmiş ve koruyucu bir etki görülmemiştir. Bu nedenle bu projenin amacı kolistine bağı nefrotoksisite tedavisi için gerekli koruyucu NAS dozunu ve kullanım zamanını belirlemek ve NAS tedavisinin kolistine bağı nefrotoksisite gelişimi üzerindeki etkilerini kapsamlı olarak incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Anatomisi

Retroperitoneal bölgede, 12. Torakal ile 3. lomber vertebralar arasında yer alırlar [18]. Üst uçları 12. torakal vertebra üst seviyesine, alt uçları 2. lomber vertebra alt seviyesine kadar uzanır. Karaciğer nedeni ile sağ böbrek sol böbreğe göre daha aşağıdadır [19] (şekil 1). Her bir böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır . Böbreklerin ağırlığı erkeklerde yaklaşık 150 gram, kadınlarda ise 135 gramdır [12].



Şekil 1: Böbreğin Anatomik Yapısı [19].

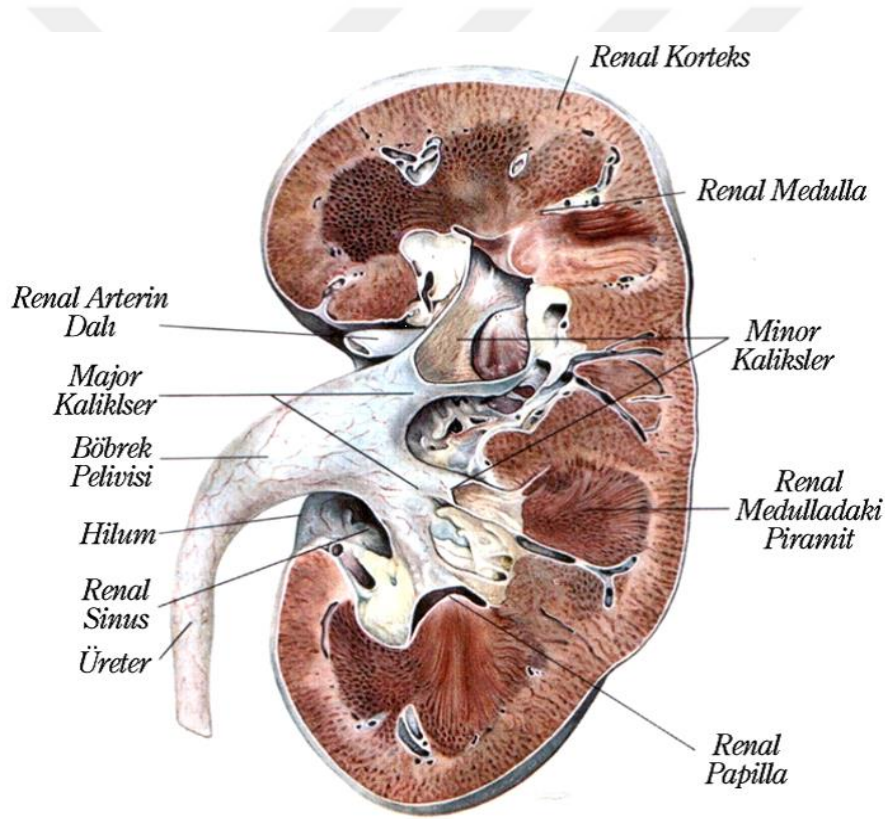
Böbreğin içten dışa doğru kapsula fibrosa, kapsula adiposa ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarar [20]. Kapsülün dış bölümü fibroblast ve kollejen liflerden, iç bölümü ise myofibroblastlardan zengindir. Bu hücrelerin kasılması basınç ve hacim değişikliklerine karşı önemlidir [18].

Böbrekler karın arka duvarında korpus pararenalis adı verilen yağ dokusu içinde oturmuşlardır. Ayrıca böbrekleri her yönden perinefrik yağ dokusu sarar. Böbrek kısmen renal

fasiya tarafından yerinde tutulur. Fakat böbreği asıl yerinde tutan etken komşu visseranın apozisyon durumunun baskısıdır [21].

2.1.1. Böbreklerin Genel Yapısı

Böbreğin koronal kesitine bakıldığında iki kısım gözlenmektedir. Böbrek parankimasının kapsüle yakın dış bölümü korteks, iç bölümü ise medulla olarak bilinir. Korteks, renal korpüskülleri, kıvrımlı ve düz tübüleri, toplama tübüllerini ve kanallarını içerir. Medulla renal korpüskül içermez. Düz tübüleri ve toplama kanallarını bulundurmaz. Böbreğin mediyal kenarı hilum adı verilen, vertikal bir çukur içerir. Kan damarları sinirler ve üreterler bu bölgeden organa girer ve organı terk eder [18].

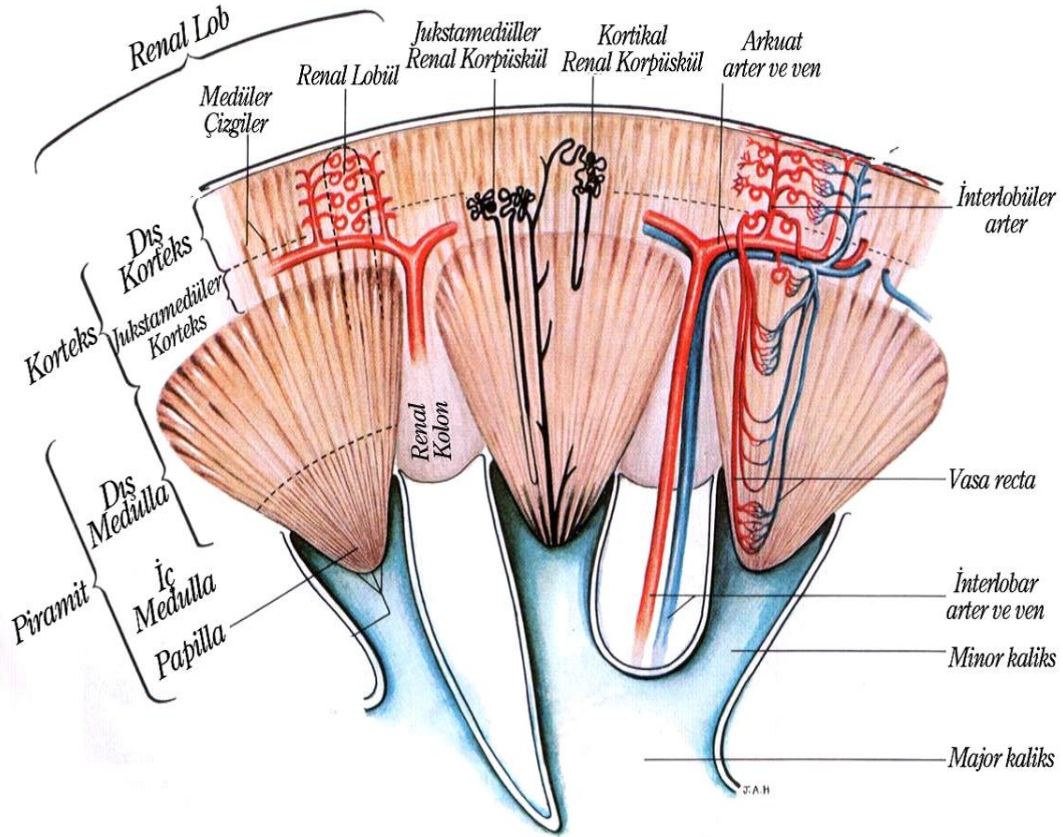


Şekil 2: İnsan böbreği kesiti [22].

2.1.1.1. Korteks Renalis

Böbrek piramitlerini (pyramis renalis) çepeçevre saran böbrek dokusudur ve iki kısımdan oluşur. Birinci kısım böbrek piramitlerinin taban dış kısmında yerleşiktir. İkinci kısım ise böbrek piramitleri arasında bulunur. İkinci bölüm, sinus renalise kadar uzanır ve bu kesitlerde böbrek piramitleri arasında bir sütun şeklinde görülürler. Bu nedenle bunlara

columna renalis (Bertin sütunları) denilir [18, 23]. Korteks histolojik olarak iç ve dış korteks olmak üzere ikiye ayrılır. İç korteksi medulladan ayıran arkuat arter ve venler piramitlerin tabanına yakın bir ark oluşturur. Arkuat arter ve venleri de içeren medullaya yakın olan bu korteks bazen jukstamedüller korteks olarak adlandırılır [22] (Şekil 2).



Şekil 3: Böbrek korteks ve medullasındaki ana yapılar, kortikal ve jukstaglomerüler nefronların pozisyonu (ortada) ve ana kan damarları (sağda) [22].

Korteks renaliste malpighi cisimcikleri ve idrar kanalcıklarının bir kısmı yer alır. Malpighi cisimcikleri küçük kırmızı nokta şeklinde yapılardır, kandan idrarı süzen damar yatağını (glomerulus) içerirler [23].

2.1.1.2. Medulla renalis

Medulla renalis pyramides renales (malpighi veya böbrek piramitleri) denilen 8-10 adet (bazen 18-20) koni şeklinde yapılar oluşturur. Bu piramitlerin '*basis pyramidis*' denilen taban kısımları böbreğin dış yüzüne, papilla renalis denilen tepe kısımları ise sinüs renalise

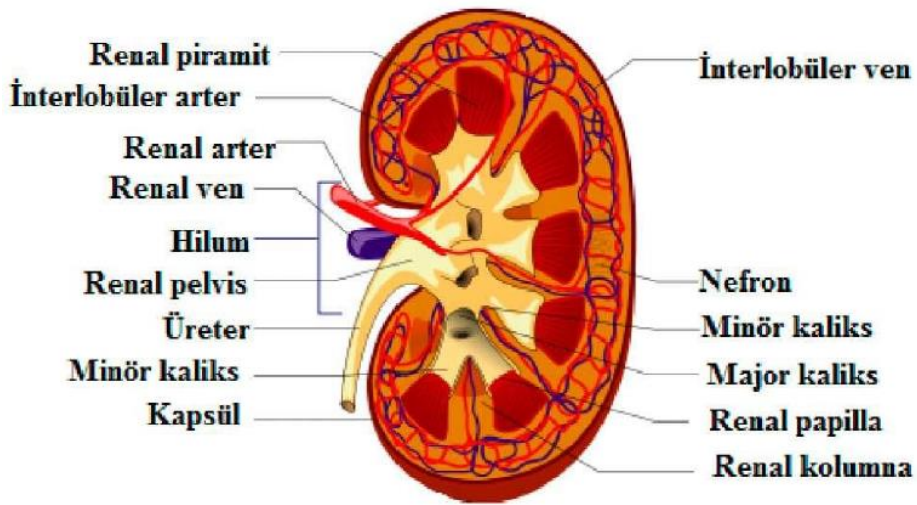
bakar. Pyramis renalisler birbirine değmeyecek şekilde sinus renalis etrafında dizilmişlerdir, etrafında columna renalis denilen kortikal uzantılar bulunur. Bir pyramis renalis ve onun etrafını saran korteks parçasına bir böbrek lobu (lobus renalis) denir. Buna göre bir böbrekte piramit sayısı kadar böbrek lobu bulunur [23, 24].

2.1.1.3. Sinus Renalis

Böbreğin içinde yer alan, böbreğin şekline uyan bir boşluktur. Bu boşluğun içinde 2-3 minör kaliks birleşerek major kaliksleri, bunlar da birleşip renal pelvisi oluşturur. Renal pelvis ise üreterle birleşir. Bu yapıların arasında kalan boşlukları yağ dokusu doldurur [24].

2.1.2. Böbreğin Damarları

Böbreği besleyen renal arter abdominal aortanın dallarından biridir. Renal sinüslerde dallanan renal arter, interlobar dallar verir. İnterlobar arterler renal piramidler arsında ilerler, korteks-medulla bileşkesinde piramidlerin tabanında kıvrılarak arkuat arterleri oluşturur. Bu damarlardan dallanan interloblar arterler daha sonra kortekste yukarı doğru ilerlerler. Bu yolculukları sırasında dallanarak afferent arteriyolleri oluştururlar. Her bir glomerül bir adet afferent arteriyolle beslenir. Bu arteriyol glomerül kapillerlerini oluşturur. Glomerül kapillerleri, efferent arteriyolu oluşturmak üzere birleşir. Efferent arteriyolden ikinci bir kapiller ağ olan periglomerüler kapiller ayrılır. Bu damarlar interlobuler, arkuat ve interlobar venlere drene olur. Venöz dönüş renal venedir [18].



Şekil 4: Böbreğin Damarları [25].

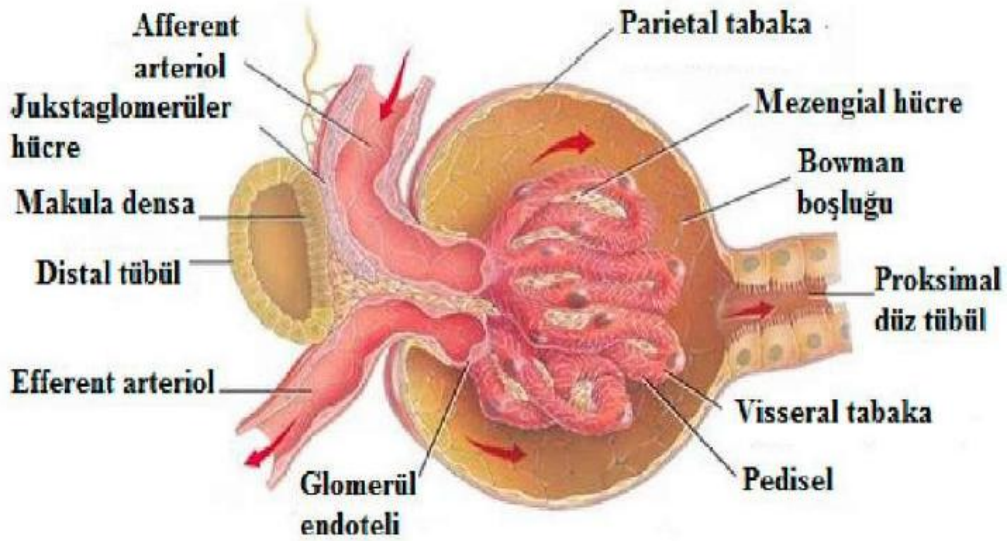
2.2. Böbrek Histolojisi

Histolojik olarak böbrek; nefronlar, toplayıcı kanallar ve pelvis renalisten oluşur [26].

2.2.1. Nefronlar

Böbreğin yapısal ve fonksiyonel birimi olan nefron, korteks veya medullaya yerleşmiş, farklı yapı veya fonksiyona sahip, birbiri ile bağlantılı bölümlerden oluşur. Her böbrekte yaklaşık 2 milyon nefron bulunur. İdrar oluşumundan sorumlu birimler nefronlardır. Nefronun ilk parçası olan Malpighi'nin renal korpüsküleri (renal cisimcik) korteks dokusu içinde yer alır [18].

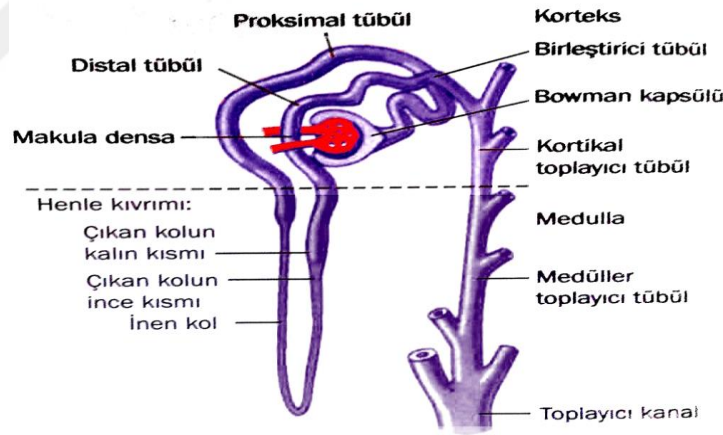
Her nefron bir böbrek cisimciği (renal cisimcik), proksimal tübül, henle kıvrımının ince-kalın uzantıları, distal tübül, toplayıcı tübül ve kanallardan oluşmaktadır [27]. Renal korpüsküller, kapiller damarların kıvrılıp bükülerek oluşturduğu yumak şeklindeki yapı olan glomerül ve glomerülü saran çift tabakalı bir membran olan Bowman kapsülünden oluşur [18]. Glomerüller iki tabakalı epitelyal bir kapsül olan bowman kapsülü ile sarılıdır. Bowman kapsülünün dış tabakası tek katlı yassı epitelden oluşur. İç tabakası ayaklı hücrelere sahiptir ve bunlara podosit denilir. Herbir podosit, ayakçık (pedisel) denilen glomerülün kapillerini saran çok sayıda ikincil uzantı oluşturur. Bu ikincil uzantılar birleşerek filtrasyon yarıklarını oluştururlar. Kapillere tutunan podositler dışında mezengiyal hücreler de vardır. Bu hücreler kasılıp gevşeyerek, glomerül akımını azaltıp arttırabilirler [18, 26, 27].



Şekil 5: Böbrek cismciği [28].

Her nefron kandan büyük miktarlarda sıvının filtre olduğu glomerül olarak isimlendirilen bir glomerül kapillerler yumağı ve süzülen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübül içerir. Böbrekler nefronlarını yenileyemezler. Bu nedenle hastalıklarda, böbrek hasarında veya normal yaşlanma sürecinde böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Glomerül, diğer kapiller ağlardan daha yüksek hidrostatik basınca sahip kapiller bir ağdan oluşmuştur. Tüm glomerül bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerül kapillerlerinden filtre olan sıvı bowman kapsülüne, sonra da proksimal tübül içine akar [26, 27].

Bowman kapsülünün dış tabakasındaki yassı epitel, proksimal tübülün kübik epiteli ile devam eder. Proksimal tübüllerin hücreleri çok sayıda mitokondri içerdiklerinden dolayı sitoplazmaları asidofilik görünür. Hücrelerin apikalinde fırçamsı kenarı oluşturan mikrovilluslar bulunur. Mikrovillusların tabanlarında kanalcıklar ve veziküller bulunur. Bu kanalcıklar proksimal tübülün büyük molekülleri emmelerinde rol oynarlar. Sodyum iyonlarının aktif olarak hücre dışına atılmasını sağlayan Na^+/K^+ ATPaz pompası da bulunur. Proksimal tübül henle kıvrımı ile devam eder. Henlenin kalın-ince, inen ve çıkan kolu vardır. Henle kıvrımı su tutulumunda önemlidir ve yassı epitel hücrelerinden oluşur [27].



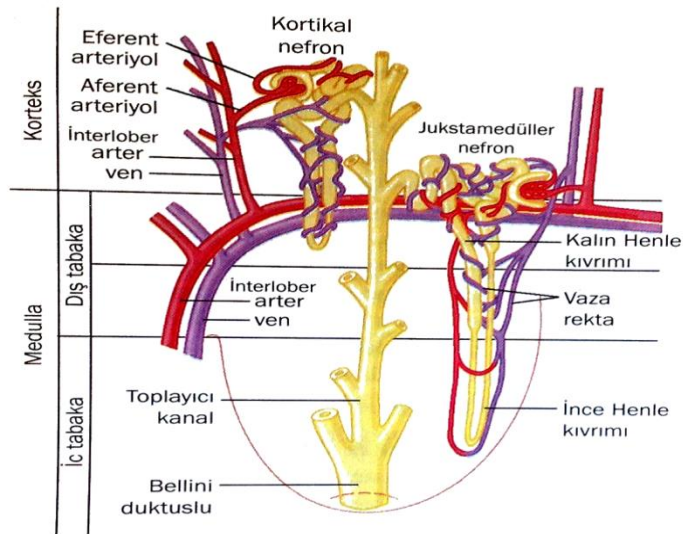
Şekil 6: Nefronun temel bölümleri [27].

2.2.2. Nefron Yapısında Bölgesel Farklılıklar: Kortikal ve Jukstamedüller Nefronlar

Nefronun böbrek içinde bulunduğu derinliğe bağlı olarak bazı farklılıkları vardır. Glomerülleri korteksin dış bölümünde yerleşen nefronlar kortikal nefronlar olarak adlandırılır. Kortikal nefronların kısa henle kıvrımları vardır, bütün tübüler sistemi yoğun bir peritübüler kapiller ağ ile çevrelenmiştir [27, 28] (Şekil 7).

Jukstamedüller nefronlardaki henle kıvrımının ince inen kolları çok uzundur. Medullaya kadar uzanırken, kortikal nefronlarda olmayan çıkan ince kol içerirler, medulla interstisyumunda hipertonic ortam sağlarlar. Bu nedenle böbreklerde hipertonic idrar üretilmesinde jukstamedüller nefronların özel bir önemi vardır. Çıkan kalın kol suya geçirgen değildir. Sodyum klorür aktif olarak tübülden dışarı atılır, hipertonic ortamın oluşmasına imkân tanır [27].

Henle kıvrımının çıkan kalın kolu distal tübüleri oluşturur. Bu tübül tek katlı kübik epitelle örtülüdür. Distal tübüller proksimal tübüllerden fırçamsı kenarlarının ve apikal kanallarının olmaması ve hücrelerinin küçük olması ile ayrılır. Distal tübül hücreleri daha düz ve daha küçük olduğu için distal tübülde proksimal tübülden daha çok çekirdekçik görülür. Distal tübüldeki hücreler daha incelikli bazal membran iç kıvrımlarına ve çevresinde mitokondrilere sahiptir. Aldosteron varlığında sodyum emilimi ve potasyum atılımını gerçekleştirir. Distal tübüllerden geçen idrar toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar piramidin ucuna yaklaştıkça genişler. Büyük tübüller prizmatik hücrelerle döşeli ve sitoplazmaları az sayıda organel içerir. Toplayıcı kanalların epiteli, antidiüretik hormonun salınımıyla su emilimi için kanallar oluşturarak, zardaki tanecikleri bir araya toplar [29].



Şekil 7: Kortikal ve jukstamedüller nefronlar arasındaki farklılıklar [27].

Nefronların % 20-30 kadarının glomerülleri korteksin medullaya yakın bölgesinde yerleşmiştir ve jukstamedüller nefronlar olarak adlandırılır. Bu nefronların uzun henle kıvrımları vardır ve bazıları böbrek papillasının tepesine kadar uzanır. Jukstamedüller nefronların vasküler damarları kortikal nefronlarınkinden farklı yapıdadır. Jukstamedüller nefronların dış medullaya kadar uzanan, uzun efferent arteriyolleri vardır. Medullanın

derinliklerine doğru henle kıvrımı ile yan yana seyreden vaza rekta denilen özel bir peritübüler kapiller ağa sahiptir ve vaza rekta kortikal venlere dökülür. Medulladaki bu özelleşmiş kapiller ağ idrarın yoğunlaştırılmasında önemli bir rol üstlenir [26-29].

2.3. Böbrek Fizyolojisi

Böbrekler filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini kapsayan karmaşık bir dizi işlem aracılığı ile iç ortamın kimyasal bileşimini düzenler. Filtrasyon glomerülde gerçekleşir. Afferent arteriolden gelen kan glomerül kapillerından geçerken süzülür ve artık maddeler idrara verilir. Vücut için gerekli birçok madde proksimal tübülden geri emilir. Tübüller aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri, kandan tübül lümenine aktarır [30].

2.3.1. Glomerüler Filtrasyon, Tübüler Geri Emilim ve Sekresyon Sonucu İdrar Oluşumu

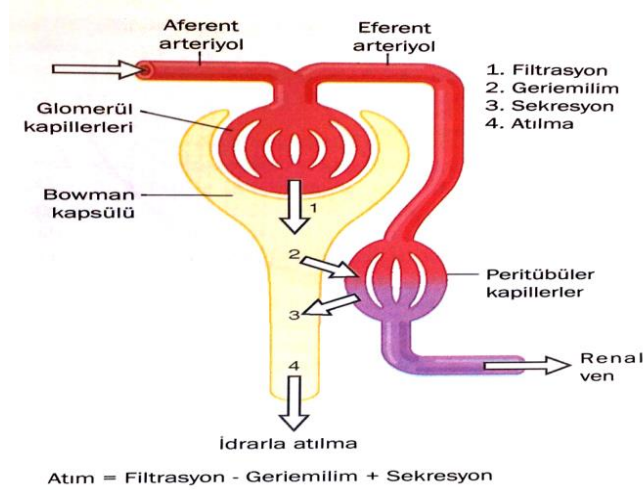
Plazmadaki maddelerin idrarla atılma hızları; glomerüler filtrasyon, maddelerin böbrek tübüllerinden kana geri emilimi, kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu işlemlerinin özel bir karışımıdır (Şekil 8).

Şu şekilde izah edilir:

$$\text{İdrarla atılma hızı} = \text{Filtrasyon hızı} - \text{Geri emilim hızı} + \text{Sekresyon hızı}.$$

Bir maddenin idrarla atılma hızı bu üç temel böbrek fonksiyonun hızlarına bağlıdır. İdrar oluşumu, proteinsiz fazla miktarda sıvının glomerüler kapillerden bowman kapsülü içine süzülmesi ile başlar. Proteinler hariç plazmadaki çoğu madde serbestçe bowman kapsülü içine filtre olduğu için, glomerüler filtrattaki maddelerin konsantrasyonları plazmanınki ile aynıdır. Filtre olan sıvı bowman kapsülünden çıkıp, tübüller boyunca ilerlerken içindeki gerekli çözülmüş maddelerin ve suyun emilerek kana geri geçmesi veya atık maddelerin peritübüler kapillerden tübül içine sekresyonu nedeni ile değişikliğe uğrar.

Tübüler geri emilim ise çok seçicidir. Glikoz ve aminoasitler gibi bazı maddelerin tamamına yakını tübüllerden geri emildiğinden dolayı idrarla atılma hızları sıfırdır. Tübüler geri emilimde pasif ve aktif mekanizmalar yer alır. Plazmadaki sodyum, klorür ve bikarbonat gibi birçok iyon da, oldukça yüksek geri emilime uğrasa da geri emilim ve idrarla atılma hızları vücudun ihtiyacına göre değişir. Buna karşılık üre ve kreatinin gibi yıkım ürünleri tübüllerden çok az emilir ve fazla oranda atılırlar [27-30].



Şekil 8: Bir maddenin idrarla atılma hızını belirleyen faktörler [27]

2.3.2. Nefronun Değişik Kısımları Boyunca Geri Emilim ve Sekresyon

2.3.2.1. Proksimal Tübülde Geri Emilim ve Sekresyon

Filtre olan su ve sodyumun yaklaşık % 65'i ve filtre olan klorür, bikarbonat ve potasyumun daha az bir kısmı, glikoz ve amino asitlerin tamamı proksimal tübülden geri emilir. Safra tuzları, okzalit, ürat gibi organik asitler, bazlar ve hidrojen iyonları proksimal tübülden lümenine salgılanır. Tübüler sistemin hiçbir yerinden geri emilmeyişleri ve lümenine salgılanmaları idrarla çabuk atılmalarını sağlar.

2.3.2.2. Henle Kıvrımından Geri Emilim ve Sekresyon

İnce henlenin inen kısmı suya çok fazla, üre ve sodyum dahil maddelerin çoğuna orta derecede geçirgendir. Filtre olan suyun % 20'si henle kıvrımından geri emilir. Çıkan ince ve kalın henle kollarının idrarın yoğunlaştırılmasında önem taşıyan özellikleri, suya hiç geçirgen olmayışlarıdır. Henlenin çıkan kalın kolunda sodyum, klorür ve potasyumun % 25'i aktif olarak geri emilir. Diğer iyonların önemli bir miktarıda çıkan kalın henle kolundan emilir.

2.3.2.3. Distal Tübülde Geri Emilim ve Sekresyon

Geri emilim özellikleri yönünden henle kıvrımının çıkan kalın kısmı ile distal tübül arasında geri emilim özellikleri yönünden oldukça fazla benzerlikler vardır. Sodyum, potasyum ve klorür gibi iyonları geri emerken su ve üreye karşı hiç geçirgen değildir. Tübüler sıvı burada seyreltiği için seyreltici bölge adını alır [27].

2.3.3. Böbreğin Kanlanması

Ortalama 70 kg'lık bir insanda iki böbreğin toplam ağırlığının, vücut ağırlığının sadece % 0.4' ünü oluşturduğu dikkate alınırsa diğer organlara göre böbreklerin oldukça fazla kan aldıkları kolaylıkla farkedilebilir. Böbreğin kan akımı kalp debisinin % 22'si kadardır ve yaklaşık dakikada 1200 ml'dir. Kan akımının bu kadar fazla olmasının sebebi, vücut sıvı hacimlerini ve madde yoğunluklarını tam olarak ayarlama gereken yüksek glomerüler filtrasyon hızı için gerekli plazmayı sağlamaktır.

Böbrek kan dolaşımı, glomerül kapillerleri ve tübüler kapillerler denilen iki farklı kapiller yatağı olan özel bir dolaşımdır. Birbirlerinden her iki kapiller yatakta da hidrostatik basıncın ayarlanmasında etkisi olan efferent arteriyol ile ayrılırlar. Glomerül kapillerindeki yüksek hidrostatik basınç sıvının çabuk filtrasyonuna neden olur. Peritübüler kapillerde çok daha düşük olan hidrostatik basınç sıvının hızlı geri emilimini gerçekleştirir. Böbrekler afferent ve efferent arteriyollerin direncini düzenleyerek, hem glomerüler kapillerlerde hem peritübüler kapillerde hidrostatik basıncı ayarlar. Bunun sonucunda vücudun ihtiyacına göre glomerüler filtrasyon hızını ve/veya tübüler geri emilimi değiştirirler [27].

2.4. Kolistin

Kolistin, siklik yapıya katyonik polipeptid antibiyotikler olan polimiksinlerin bir üyesidir. Polimiksinler 1947 yılında keşfedilmiş, 1962 yılından itibaren gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllarda ciddi nefrotoksiteleri nedeniyle parenteral kullanımı terk edilen polimiksinler, sadece topikal ve oral yoldan kullanımda kalmıştır. Bu dönemlerde keşfedilen, daha az toksik etkileri olan yeni grup antibiyotikler polimiksinlerin yerini almıştır [14, 31-35]

Polimiksinlerin kullanım alanı, uzun bir süre sadece kistik fibrozisli hastalarda görülen, çoklu ilaç direnci bulunan *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşan akciğer infeksiyonuyla sınırlandırılmıştır [1, 14]. Son yıllarda izlenen çoklu ilaç direnci bulunan gram-negatif bakteriler (özellikle *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.*) ile oluşan infeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir [31-35].

Polimiksinler, Bacillus, Polymyxa, Subspecies, Colistin tarafından ribozom dışı sentez edilen ürünlerdir. Kimyasal olarak beş farklı bileşikten (polimiksin A-E) oluşur. Klinikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır [14]. Kolistinin iki

farklı ticari formu mevcut olup, bunlar kolistimetat sodyum (kolistin metan sülfat, pentasodyum kolistimetansülfat, kolistin sülfonil metat) ve kolistin sülfat olarak adlandırılır. Kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum, yapılarındaki yağ asitlerine göre farklı özellikler taşır. Kolistimetat sodyum, kolistin sülfata göre hem etkinliği hem de toksisitesi daha az olan bir moleküldür. Kolistin sülfatın oral, topikal ve inhaler formları bulunmakla birlikte, oral emilimi olmadığı için daha çok bağırsak dekontaminasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Kolistimetat sodyumun ise intravenöz (i.v.), intramusküler (i.m.) ve inhaler formları mevcut olup, intratekal ve intraventriküler olarak da dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarında kullanılabilir. Kolistin sülfat katyonik ve stabil bir molekül olmasına rağmen, kolistimetat sodyum kolistinin inaktif formu olduğu için anyonik ve stabil olmayan bir moleküldür [31, 36]. Bir ön ilaç olan kolistimetat sodyum, vücuda girdikten sonra hidrolize uğrayarak aktif form olan kolistine dönüşür. Hidroliz işlemi vücut ısısında veya in vitro olarak test sistemlerinde gerçekleştirilebilir. Hidroliz antibakteriyel aktivite açısından önemli bir işlemdir [13, 34-36].

2.4.1. Kolistinin Etki Mekanizması

Kolistinin hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik bir peptid olan kolistin, gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan ve anyonik yapıda olan lipopolisakkaridlere bağlanır. Lipopolisakkarid moleküllerini bir arada stabil halde tutan divalanan katyonların (Ca^{+2} , Mg^{+2}) yerini değiştirerek, dış membranda bozulma ve permeabilite artışı sonucu bakterinin ölümüne neden olur [3, 14, 37]. Antibakteriyel etkisine ek olarak kolistin, lipopolisakkaridin lipid A kısmına bağlanarak endotoksinin etkisini bloke eder. Bakterilerin kolistine duyarlılığı, hücre membranının içerdiği fosfolipid miktarı ve ortamda bulunan divalanan katyonların düzeyi ile ilişkilidir [1, 14].

2.4.2. Kolistinin Farmakokinetiği

Farmakokinetik olarak kolistinin serum doruk konsantrasyonu i.v. kullanımında, i.m. kullanıma göre daha yüksektir. Fakat serum düzeyi i.v. kullanımda hızlı düşüş göstermektedir. Kolistimetat sodyumun aktif formu olan kolistin, plazma proteinlerine % 50 oranında bağlanır. Kolistinin dokulara dağılımı konusunda sınırlı bilgi vardır. Biliyer sistem, akciğer, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı (BOS), kemik ve eklem sıvılarına sınırlı düzeyde geçer. Yapılan in vitro çalışmalarda inflamasyon varlığında BOS'a serum düzeyinin % 25'inin geçtiği gösterilmiştir. İnflamasyonun olmadığı durumlarda BOS'a

geçiş oranı % 5'tir. Kolistinin moleküler ağırlığının yüksek ve polaritesinin fazla olması nedeniyle doku dağılımının iyi olmadığı düşünülmektedir [38, 39]. Kolistimetat sodyumun % 60'ı glomerüler filtrasyon yoluyla böbreklerden atılırken, diğer kısmı aktif form olan kolistine hidrolize olur. Kolistin renal tübüler reabsorpsiyona uğrar ve esas olarak böbrek dışı yollarla temizlenir. Böbrek dışı yollarla kolistinin klerensinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır [13, 37].

2.4.3. Kolistinin Farmakodinamiği

Kolistin, konsantrasyona bağlı hızlı bakterisidal aktivite gösteren bir antibiyotiktir [14, 36]. Yapılan çalışmalarda yüksek konsantrasyonda kullanıldığında *P. aeruginosa*'ya karşı postantibiyotik etkisi gösterilmiştir [3, 14, 37].

2.4.4. Kolistinin Klinik Kullanımı

Klinikte, çoklu ilaç direnci bulunan mikroorganizmalar (*Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) ile oluşan infeksiyonlarda ve özellikle de kolistin dışındaki diğer antibiyotiklere direnç varlığında kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan özellikle hastane kökenli; pnömoni, bakteremi, cerrahi alan infeksiyonları, kateter infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonlarında, ayrıca kistik fibrozisli hastaların tedavisinde ve transplant hastalarındaki özellikle *P. aeruginosa* kolonizasyonlarının tedavisinde kullanılabilir [3, 37]

Kolistinin klinik kullanımı ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda kolistin ventilatörle ilişkili pnömonilerde, bakteremilerde, üriner sistem infeksiyonlarında, kateter infeksiyonlarında, menenjitlerde ve cerrahi alan infeksiyonlarında kullanılmıştır. Michalopoulos ve arkadaşları çeşitli yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören, çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* 'nin etken olduğu, pnömoni (% 72), bakteremi (% 33), üriner sistem infeksiyonu (% 5), kateter ilişkili infeksiyon (% 7), cerrahi alan infeksiyonu (% 5) ve sinüzit (% 2) tanısı alan hastaları değerlendirmiş [39]. Kolistin tedavisi verilen hastalarda klinik yanıt oranı % 69,8, klinik düzelme oranı % 4,7, tedaviye yanıtızlık oranı ise % 25,6 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde yapılan çalışmalar incelendiğinde klinik yanıt oranlarının ventilatörle ilişkili pnömonilerde % 25-70 arasında, bakteremilerde ise % 60-80 arasında değiştiği görülmektedir [16, 39-41]. Çalışmalarda ventilatörle ilişkili pnömonilerde

i.v. tedaviye inhaler formun eklenmesi, aynı şekilde menenjit tedavisinde ise i.v. tedaviye intratekal/intraventriküler tedavilerin eklenmesi önerilmektedir [42].

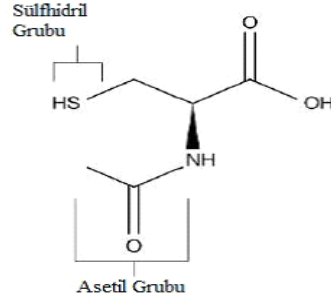
2.4.5. Kolistinin Yan Etkileri

Kolistin kullanımı sırasında görülebilen yan etkilerden en önemli olanları nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Yan etkilerinin her ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür [14, 31, 39, 43]. Nefrotoksisiteden kolistinin böbrek atılımı sırasında tübüler reabsorpsiyona uğrayarak konsantrasyonunun artışı sorumlu tutulmaktadır. Kolistin kullanımına bağlı renal proksimal tübül hasarı görülür. Nefrotoksisite tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar ciddi olabilir [14, 43]. Yapılan bir çalışmada, kolistin kullanımına bağlı nefrotoksisite gelişiminde risk faktörü olarak ileri yaşın, beraberinde nefrotoksik başka ilaç kullanımının, kolistin kullanım süresi ve dozunun etkili olduğu saptanmıştır [44]. Son çalışmalara göre kolistin kullanılan yoğun bakım hastalarında nefrotoksisite gelişme oranı % 0-36 olarak bildirilmiştir [31]. Nörotoksisiteye bağlı olarak parestezi, görsel değişiklikler, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromusküler blokaj gelişimi izlenebilir. Nöromusküler blokaj kas güçsüzlüğüne ve apneye neden olur. Apne gelişimi durumunda, i.v. Ca^{+2} kullanımı apnenin geri dönüşünü kolaylaştırır. Kolistin kullanımına bağlı nörotoksisite gelişme oranı ise %0-7 olarak rapor edilmiştir [14, 31, 39]. Bunların dışında nadir olarak cilt döküntüleri, kaşıntı, ilaç reaksiyonu ve gastrointestinal rahatsızlığa neden olabilir [14].

2.5. N-Asetilsistein (NAS)

NAS, sistein amino asidinin asetillenmiş türevidir. Kimyasal formülü $C_5H_9NO_3S$ 'tir ve moleküler ağırlığı 163,2 g/mol'dür (Şekil 9). Asetilsistein sekresyonların viskozitesini azaltan bir mukolitikdir. İlaç oral, intravenöz veya respiratuar yoldan uygulanabilir. İlacın oksidasyonu ile disülfid bağları şekillenmekte ve fazlaca reaktif sülfhidril grubu hızlıca doku ve plazma proteinleri ile reaksiyona girerek bağlanmaktadır. İlaç plazmada serbest dolaşabilir veya diğer proteinlere çeşitli formlarda bağlanabilir [45].

NAS, parasetamol (asetaminofen) zehirlenmesi tedavisinde intravenöz formunda; akrilonitril ve metakrilonitril zehirlenmelerinde ise ikinci tercih olarak kullanılmaktadır. Günümüzde birçok araştırmada antioksidan özelliğinin gösterilmesi sebebi ile bazı psikiyatrik ve fizyolojik hastalıklarda kullanılması başlanmıştır [46]. NAS doğal bir şekilde vücutta endojen olarak sentezlenir ve dolaşımında 23,3 – 137,7 nm düzeyinde olarak bulunmaktadır [47].



Şekil 9: N-asetil sisteinin kimyasal yapısı [45].

2.5.1. N-asetilsisteinin Farmakolojik Özellikleri

N-asetilsisteinin etki mekanizması ve uygulama dozu endikasyonuna göre farklı olabilir. Örneğin parasetamol zehirlenmesinde, NAS'nin parasetamol alımını takiben 10 saat içinde uygulanması gerekir [48]. Ama bronkopulmüner hastalıklarda mukolitik ajan olarak kullanıldığında salin solüsyonu veya nebulize olarak inhalasyon şeklinde veya oral yoldan kullanılır. Oral kullanımı için tablet veya kapsül şeklinde uygulanır [49].

2.5.2. N-asetilsisteinin Farmakokinetik Özellikleri

Oral yoldan verildiğinde, NAS moleküllerinin protein peptid zincirleriyle birleşmesi ve bunun sonucunda çeşitli NAS metabolitlerinin oluşması nedeniyle hızlı bir şekilde absorbe edilir. Fakat düşük oranda bağlanmamış NAS molekülleri plazmaya ve ardından dokulara ulaşır [49].

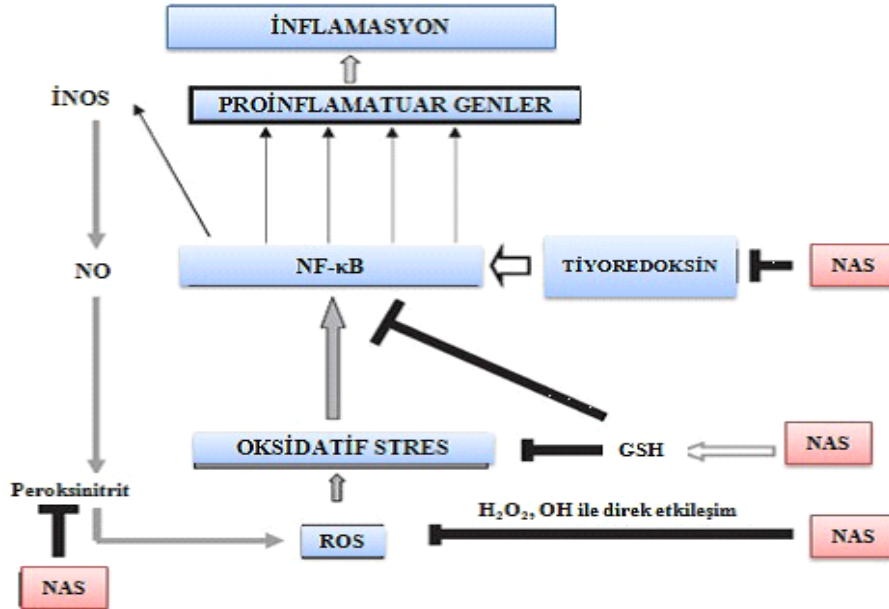
İlacın oral biyoyararlanımı geniş ölçüde ilk geçiş etkisi nedeniyle düşüktür ve % 6 ile % 10 arasında değişir. İlacın dağılımı sırasında % 83 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Ayrıca yarılanma ömrü kısadır (2.15 saat). NAS' in metabolizması karaciğerde yapılır ve atılımı böbreklerden ve daha az oranda idrar yoluyla gerçekleşir. Hamile kadınlarda kullanımı B kategoride yer almaktadır [50]. N-asetilsisteinin oral biyoyararlanımının düşük olması karaciğer ve barsak mukozasında deasetilasyona uğraması ve disülfid bağlarla proteinlere bağlanmasından kaynaklanmaktadır [51].

Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalara göre NAS'in barsak mukozasında hızlı deasetilasyonu sonucu oluşan ana metabolitler (sistein, sistin, inorganik sülfürler ve NAS'in homodisülfidleri gibi) sistemik dolaşıma girerler ve plazma veya doku proteinleriyle birlikte stabil olmayan disülfid kompleksleri oluştururlar. Oluşan sistein karaciğerde önemli bir endojen antioksidan olan glutatyon oluşumu için kullanılır. Karaciğerde oluşan bu glutatyon daha sonra sistemik dolaşıma girer [52-54].

Oral NAS'ın uygulandığından sonra serum glutasyon düzeyinin artışına ek olarak homosistein düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır [55-57]. Homosistein sülfür içeren başka bir aminoasittir ve melatonin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşur. Ancak hemen melatonin veya sisteine dönüşür ve bu dönüşme olayı gerçekleşmezse hücre içinde birikip daha sonra kana geçer. Karaciğer veya böbrek tarafından kandan temizlenir, ancak bazı karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarında homosistein düzeyi kanda artmaya başlar ve bu artış sonucu oksidatif hasarlar, kardiyovasküler hasarlar, diyabet, kanser gibi hastalıklara yol açar [57].

2.5.3. N-asetilsisteinin Böbrekler Üzerindeki Etkisi

- **Antioksidan etkisi:** NAS'ın antioksidan özellikleri yaygın bir şekilde çalışılmıştır [58]. NAS serbest radikalleri in vitro nötralize etmede çok etkindir. NAS hidroksil radikalleriyle reaksiyona girerek, hızlıca inaktive eder. Reaksiyonda; önce NAS tiyol radikal ara ürünleri oluşur, NAS disülfid oluşumu ile de reaksiyon sonlanır [59]. Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit gibi diğer reaktif oksijen türlerine karşı da etkilidir [60]. SOD aktivitesini arttırmakta, hidroksil radikallerini azaltmakta ve otokatalitik lipid peroksidasyonunu engellemektedir [61, 62].



Şekil 10: NAS'ın olası etki mekanizmaları [63].

NAS'ın takviyesinin vücudun ana antioksidanı olan glutatyon seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir [64]. Glutatyon bir dizi toksik maddeyi detoksifiye etmede kritik öneme sahiptir. Bunlar; ksenobiyotikler (biyolojik sisteme yabancı kimyasallar), peroksit bileşikleri ve diğer serbest radikal üreten moleküllerdir. Bu sırada hücreler üzerinde yoğun koruyucu bir etki sergiler [65]. Glutatyonun üç aminoasit (glutamat, glisin ve sistein) bileşeninden olan sistein hücre içinde en düşük konsantrasyona sahip olan amino asittir [65]. Çünkü glutatyonun yenilenmesindeki primer mekanizma de novo sentezidir ve sistein mevcudiyeti glutatyon sentez hızını oksidatif stres süresi boyunca sınırlar [64].

NAS barsaklarda ve karaciğerde deasetile olduğunda metabolitlerinden biri de sisteindir. Dolaşan sistein renal hücrelere de girer ve glutatyon üretiminde öncü molekül olarak görev alabilir. Birçok çalışma NAS'ın glutatyon tükenimini önlediğini göstermiştir [64, 65]. Böbrekle ilişkisi böbreğin iskemi-reperfüzyon hasarında glutatyon seviyelerinin azaldığının kanıtlanmasıyla kurulmuştur [66]. Ratlara NAS uygulanmasının böbrek glutatyon seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir [67]. NAS'ın kontrast madde nefropatisinin önlenmesinde etkili olduğu yapılan klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır [68-70]. Kontrast maddeye maruz kalan böbrekte oksidatif strese patlama meydana gelir ve doku hasarıyla sonuçlanır. NAS'ın kontrast madde nefropatisindeki koruyucu etki mekanizmalarından en çok kabul göreni vücudun antioksidan kapasitesine olan desteğidir [71].

- **Antiinflamatuvar Etkisi:** NAS hücrel redoks durumunu düzenlediğinden dolayı birçok yolu etkiler, NF-kB etkinliğinde azalmaya yol açar [72]. NAS tiyoredoksin ve glutaredoksin ekspresyonunu ve salınımını azaltarak, inflamatuvar cevapta artışa yol açan NFkB'nin DNA'ya bağlanmasını azaltır [73]. İndüklenebilir NOS, nitrik oksit sentezini sağlar. Nitrik oksit düşük dozlarda lökosit adezyonunu engelleyip, antiinflamatuvar etki gösterirken [74], yüksek dozlarda süperoksit anyonu ile reaksiyona girip peroksinitriti oluşturmakta oksidatif hasara sebep olmaktadır [75]. NAS doğrudan peroksinitriti indirgeyerek [76] veya indirgenmiş glutatyon/indirgenmemiş glutatyon dengesini değiştirip indüklenebilir NOS'u inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik sergiler [63, 77].

- **Renal Vazodilatasyon:** Safirstein ve arkadaşları tarafından ileri sürülen NAS'ın renal damarları genişletici etkisi [78], yapısal hasar olmadan güçlü renal vazokonstriksiyonla seyreden hepatorenal sendromlu hastalarda NAS'ın etkinliği hakkındaki makalede gösterilmiştir [79]. Bu etkinlik, inferior vena cava oklüzyonunu takiben bozulan renal mikro dolaşımın NAS tarafından düzeltildiğini gösteren diğer bir makale ile de desteklenmektedir

[80]. Başka bir makalede intavenöz NAS'ın (60 mg/kg); radyokontrast, Anjiotensin II, indometazin ve N(g)-nitro-L-arjinin metil ester ile indüklenen renal vazokonstriksiyonu azalttığı, önceden konstrikte edilmiş dokuda vazodilatatör etkilerine prostoglandinler ve nitrik oksitten başka mekanizmaların aracılık ettiği gösterilmiştir [81].

2.5.4. N-asetilsisteinin Etki Mekanizması

2.5.4.1. N-asetilsisteinin Antioksidan ve Glutasyon Prekürsoru Olarak Etki Mekanizması

NAS reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı skavenger rolü vardır, onları toplar ve etkisiz hale getirir. Ancak asıl terapötik özelliği onun sistein prekürsoru olmasından kaynaklanır. Sistein oluşumunun glutasyon oluşumunda hız-kısıtlayıcı rolü vardır. Oksidatif stres sırasında glutasyon tükenir ve boşalmaya doğru gider, bu durum NAS eklenmesiyle çevirilebilir. Oksidatif strese karşı hücreyel savunma glutasyon peroksidaz tarafından hidroperoksidin (HOO[•]) indirgenmesi veya glutasyon-S-transferaz tarafından yapılan konjugasyon reaksiyonları ile gerçekleşir. Bu nedenle glutasyon, antioksidan savunmasının temel bir yapısıdır [56, 82].

Glutasyonu yenileyerek NAS, parasetamol toksisitesini önleyebilir. Parasetamolün hepatotoksik metaboliti hızlı bir şekilde glutasyon tarafından sistein ve merkaptürik asit konjuganları oluşturarak temizlenir ve hücre ölümü önlenmiş olur [82].

2.5.4.2. N-asetilsisteinin Mukolitik Ajan Olarak Etki Mekanizması

NAS mukozada glikoproteinleri çapraz bağla bağlayan disülfid bağlarını parçalayarak mukolitik etkisini gösterir. Glikoprotein bağlarının parçalanması mukoza akışkanlığını artırarak viskozitesini azaltır ve bronşiyal yolun temizlenmesini kolaylaştırır [83].

2.5.4.3. N-asetilsisteinin Anti-İnflamatuvar Etki Mekanizması

Pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivatör proteinlerinin (AP-1 ve NF- κ B) indüklenmesini baskılayarak [84] ve inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6) oluşumunu azaltarak [85] anti-inflamatuvar etkisini gösterir. NAS'ın anti-inflamatuvar etkisi onun antioksidan özelliğinden kaynaklanır [84].

2.5.4.4. N-asetilsisteinin Antidot Ajan Olarak Etki Mekanizması

Besin ve çevre kirlenmesi sonucu oluşan metimerkürü ile (ağır metal) kompleks oluşturarak onun idrar yolu ile itrahını artırarak vücudu detoksifiye olmasını sağlar [86].

2.5.4.5. N-asetilsisteinin Glutamat Prekürsörü Olarak Etki Mekanizması

Glutamatın duygudurum nörobiyolojisi, psikoz [87] ve bağımlılıkta [88] önemli rolü olduğu bilinmektedir. Nükleus akübens'te hücre dışı glutamatın bazal düzeyi, başlıca hücre dışı sisteinin hücre içi glutamat ile değiş-tokuş sistemiyle korunur. NAS sisteinin hücre içine girmesini sağlayarak, glutamatın hücre dışı düzeyini artırır ve glutamat II metabotropik reseptörleri uyarır. Bunun sonucu, N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin aktivitesini azaltarak veziküllerden dopamin ve glutamatın salınımını kontrol eder [89].

2.5.5. N-asetilsisteinin Tedavide Kullanımları

2.5.5.1. Parasetamol (Asetaminofen) Zehirlenmesi Tedavisinde:

Parasetamolun toksik metaboliti olan N-asetil-p-benzokinoneimin hücre enzimleri üzerinde hasar oluşturarak hücrelerin ölümüne sebep olabilir. Yüksek doz parasetamol alındığında glutasyon bu zararlı metabolitin etkisini ortadan kaldırır, ancak hücrelerde glutasyon depoları boşalır. Böyle durumlarda intravenöz NAS (glutasyon prekürsörü olarak) uygulandığı zaman karaciğer hasarı önlenmiş olur. Ancak bu uygulanma madde alımını takiben 10 saat içinde yapılmalıdır, zira NAS'in efikasitesi parasetamol alındıktan 8-15 saat sonra ortadan kalkar ve etkisiz hale gelir. İntravenöz NAS uygulanmasından sonra 72 saate kadar oral NAS tedavisi sürdürülmelidir [45, 90, 91]. Şiddetli karaciğer hasarı olduğunda bile NAS uygulanması, hayatta kalma oranını artırır [92].

2.5.5.2. Pulmoner Hastalıkların Tedavisinde

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi bazı pulmoner hastalıkların sigaraya bağlı patojenezine bakıldığında oksidatif stresin ayak izlerine rastlamak mümkündür. Burada hem solunan sigara dumanındaki reaktif oksijen türleri ve hem inflamatuvar hücrelerde oluşan endojen reaktif oksijen türleri intrapulmoner oksidatif strese yol açar. İn vivo ve in vitro yapılan araştırmalardan elde edilen bilgilere göre oksidatif stress iki şekilde KOAH oluşumuna sebep olur; bunlardan birisi oksidatif stresden kaynaklanan, akciğer temel bileşenlerinde oluşan yapısal değişimlerdir ve bu değişimler hava yolun paranzimi ve

duvarında dönüşümsüz hasarlara sebep olur, diğeri ise oksidatif strese bağılı lokal immün reaksiyonlardır [61].

Ayrıca bronşlardan akciğere geçen sigara dumanı total pulmoner glutatyon düzeyinde doza bağımlı olarak azalmaya sebep olur. Ancak sigara dumanıyla birlikte, NAS uygulanması pulmoner glutatyon azalmasını önler ve sigara dumanının glutatyon üzerindeki etkiyi kaldırır. *İn vitro* çalışmalarda NAS'nin hidrojen peroksitten (H₂O₂) kaynaklanan epitel hücrelerin hasarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca inflamatuvar mediyatörü olan nükleotid faktör kappa B'nin (NF-κB) aktivasyonunu baskılar ve böylece oksidatif stresten kaynaklanan etkileri önler. Buna ilave olarak NAS, mukolitik özelliğinden dolayı bronşiyel yolun temizlenmesini kolaylaştırır ve açık tutulmasını sağlar [45].

2.5.5.3. Bağımlılık Tedavisi

Bağımlılık fizyolojisinde önemli rolü olan glutamat ve dopaminin salınımını kontrol ederek bağımlılık tedavisinde kullanılır. NAS sistein-glutamat antiport sistemini etkileyerek glutamatın hücre dışına salınımını artırır ve bu salınan glutamat kendi inhibitor reseptörlerini uyararak sinaptik aralığa glutamat salınımı azaltır. Aynı şekilde dopaminin veziküllerden salınımını artırır. Bu nedenle marihuana, nikotin, kokain ve kumar bağımlılığı tedavisinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [85].

2.5.5.4. Psikiyatrik Hastalıkların Tedavisi

Bazı psikiyatrik hastalıkların patolojisinde oksidatif stresin önemli rolü vardır. Endojen antioksidan olan glutatyon düzeyinde azalma ve ona bağılı lipidperoksidasyonunda artışın; şizofreni, bipolar bozukluk ve major depressif bozukluğu gibi birçok psikiyatrik hastalığın patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir [93].

Ayrıca oksidatif stresin ile bu bozuklukların semptomların şiddeti arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda NAS glutatyon prekürsörü olarak bu hastalıkların oksidatif strese bağılı semptomlarını ortadan kaldırmada plasebo ilaca göre daha etkili olmuştur [85].

2.5.5.5. Antidot Ve Biyokoruma Amaçlı Olarak

Akut akrilonitril toksisitesinin tedavisinde kullanılabilir [94]. NAS'in biyoprotektif rolü glutatyon depleksiyonuna karşı karaciğer koruyucusu olarak kanıtlanmıştır. Ayrıca araştırmaların sonucuna göre civa, kadmiyum ve kurşun gibi çevre kirletici toksinlerin zararlı

etkilerine karşı koruyucu etkisi vardır. Aynı zamanda, birçok çalışmanın sonucu NAS'ın kontrast maddeye bağlı nefrotoksisiteye karşı koruyucu etkisini olduğunu göstermektedir [45].

2.5.5.6. Kardiyovasküler Hastalıklar

İskemi ve reperfüzyona bağlı hasarları önlemek için tedaviye ek olarak kullanılır. NAS, nitrogliserinin etkisini artırır. Ayrıca homosistein düzeyini düşürerek zararlı etkilerini önlemede yardımcıdır [95].

2.5.6. N-asetilsisteinin İlaç Etkileşmeleri

Vazodilatör etkisi nedeniyle nitrogliserin ve benzer gruptan olan ilaçların hipotensif etkisini artırır ve zehirlenmeye yol açabilir [96]. NAS, aktif kömürle kullanıldığı zaman absorpsiyonunun azalması nedeniyle etkisini yitirir [97].

2.5.7. N-asetilsisteinin Yan Etkileri

Oral uygulamada genelde iyi tolere edilir. En sık görünen yan etkiler bulantı, kusma ve karın ağrısıdır. Bulantı ve kusmanın nedenlerinden birisi ilacın bozulmuş yumurta kokusuna benzeyen kötü kokusudur. Böyle durumda anti-emetik ilaçların uygulanması bulantı ve kusmayı azaltır [98]. NAS kullanımında baş ağrısı ve diyare de sık görülebilir [99]. Ayrıca sadece bir vakada oral NAS uygulanmasından sonra anafilaktik reaksiyon görünmüştür [100]. Çok az sayıda bazı dermatolojik yan etkiler (kızarıklık, ürtiker ve kaşıntı gibi) görünmüştür [101].

İntravenöz NAS uygulanmasında daha fazla yan etkiler görülebilir. Oral uygulamada olduğu gibi i.v. uygulanma sırasında da bulantı ve kusma en sık görülen etkilerdir [102].

İntaravenöz NAS uygulamasının en ciddi yan etkisi anafikatik reaksiyondur. Bu reaksiyonlar kızarıklık, ürtiker ve kaşıntıyla birlikte oluşur. Ancak daha ciddi ve ölümcül reaksiyonlar bronkospazm ve hipotansiyon şeklinde görülebilir. Astım hastalarında anafilaktik reaksiyon ile karşılaşılma riski daha fazladır [103, 104] yaptıkları araştırmanın sonucuna göre NAS'in i.v. infüzyonunda hızlı enjeksiyonuna göre anafilaktik reaksiyon oluşum oranı daha düşüktür [104]. İntravenöz NAS uygulanmasında görülen diğer yan etkiler hipotansiyon ve taşikardidir [105].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden 30 adet 300 - 400 g arasında sağlıklı yetişkin erkek Wistar albino sıçan temin edildi (Çalışma sırasında kontrol grubundan 1 adet sıçan kaybı olmuştur.) Sıçanlar, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarındaki deney hayvanları odasında, standart laboratuvar koşullarında (12 saat ışık-12 saat karanlık, 23°C sıcaklık, % 75 ± 5 nem) barındırılarak, standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenildi. Kolistin ve N-asetilsistein dozları yapılan ön çalışma (2 adet sıçan) ve ilgili literatüre [2, 5] dayanarak belirlendi. Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulundan 14.02.2013 tarihinde 2013/22 sayılı onayı alınarak ve deney hayvanlarının bakım ve kullanımı ile ilgili rehber (NIH publication No. 85-23, revised 1996) takip edilerek yapıldı.

3.2. Deney Grupları ve İlaç Uygulaması

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edilen Wistar albino sağlıklı sıçanlar bir hafta alışma süresinin ardından, rastgele 4 gruba (n = 28) ayrıldı. Deney hayvanlarına uygulanacak ilaç dozları günlük tartım yapılarak belirlendi. Buna göre gruplar şu şekilde oluşturuldu;

- **Grup 1 (Kontrol) (n = 7):** Günde 2 doz şeklinde 2 ml/kg/gün steril apirojen serum fizyolojik enjeksiyonu i.p olarak 10 gün boyunca uygulandı.
- **Grup 2 (Kolistin) (n = 7):** Günde 2 doz şeklinde 300.000 IU/kg/gün kolistin (Colimycin, kolistimetat sodyum, 150 mg Koçak Farma) enjeksiyonu i.p. olarak 10 gün boyunca uygulandı.
- **Grup 3 (NAS+Kolistin) (n = 7):** Günde 2 doz şeklinde 300.000 IU/kg/gün NAS (Asist Plus, 600 mg, Bilim İlaç) ve bunun akabinde her enjeksiyondan 2 saat sonra 300.000 IU/kg/gün kolistin enjeksiyonu i.p. olarak 10 gün boyunca uygulandı.
- **Grup 4 (NAS) (n = 7):** Günde 2 doz şeklinde 300.000 IU/kg/gün NAS enjeksiyonu i.p. olarak 10 gün boyunca uygulandı.

3.3. Örneklerin Hazırlanması

Tüm gruplarda tedavi uygulamasına başlamadan ve kafeslere alınmadan 2 gün önce bazal serum kreatinini ölçmek amacıyla ketalar (35 mg/kg) ve rompun (5mg/kg) anestezi altında jugular venden 1 ml kan alındı. Alınan kan 2500 g'de 15 dk santrifüj edildi [106] ve serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar -80°C'de ölçümler yapıncaya kadar saklandı.

Sıçanlara 10 gün ilaç uygulamasından sonra, sakrifikasyon işlemi için ağır anestezi altında iken (35 mg/kg ketalar ve 5mg/kg rompun) kalplerinden 2 ml intrakardiyak kan örnekleri biyokimyasal tüplere alındı. Daha sonrasında sıçanlar dekapite edilerek böbrekleri alındı. Alınan böbrekler serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra sol böbrekler histopatolojik inceleme için % 10'luk formalin tampon çözeltisine konuldu. Sağ böbrekler ise apoptotik hücre değerlendirmeleri için -80°C'de saklandı.

3.4. Patolojik İnceleme

Işık mikroskopunda (Olympus BH-2, BHTU) değerlendirme için % 10'luk formal tampon çözeltisinde sabitlenen böbrek dokuları parafine gömüldü. Daha sonra 5 µm (mikrometre) inceliğinde doku kesitleri alınarak hematoksilin-eosin ile boyandı. Böbrekler her gruptan 5 kesit olacak şekilde, ratların hangi tedavi grubunda olduğunu bilmeyen bir patolog tarafından kör olarak değerlendirildi [2]. Dokular tübüler epitelyal değişiklikler, interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem ve glomerüler değişiklikler açısından değerlendirildi.

Patolojik olarak böbrekte oluşan lezyon 3 derecede değerlendirildi: Grade 1, tübüler dilatasyon, belirginleşmiş nükleuslar ve birkaç soluk tübüler kast'tan oluşan hafif tübüler hasar; grade 2, çok sayıda tübüler kast ve tübüler epitelin nekrozundan oluşan ciddi tübüler hasar; ve grade 3 papiller nekrozla birlikte veya papiller nekroz olmaksızın akut kortikal nekroz. Renal histolojik değişiklikler grade'e göre şu şekilde puanlandı: Grade 1 lezyon 1 puan; grade 2 lezyon 4 puan ve grade 3 lezyon 10 puan. Böbreğin etkilenen alanının yüzdesine göre ise şu puanlar verildi: <% 1 = 0 puan; % 1-4 = 1 puan; % 5-9 = 2 puan; % 10-19 = 3 puan; % 20-29 = 4 puan; % 30-39 = 5 puan; ≥% 40 = 6 puan. Toplam puan ise grade'e göre puan ve etkilenen alan yüzdesine göre puanın toplanmasıyla bulundu.

Renal histolojik değişiklikler için semikantitatif skor (SQS) şu şekilde hesaplandı:

- SQS + 1, hafif hasar (toplam puan 1 - 15)
- SQS + 2, hafif-orta hasar (toplam puan 15 - 30)

- SQS + 3, orta hasar (toplam puan 30 - 45);
- SQS + 4, orta-ciddi hasar (toplam puan 30 - 45)
- SQS + 5, ciddi hasar [107].

3.5. Hücre Apoptozunun Belirlenmesi

Dokudaki apoptotik hücreleri belirlemek amacıyla Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) boyaması kit yardımıyla (In Situ Cell Death Detection Kit, IF, ROCHE) yapıldı.

Her bir sağ böbrekten kryostat cihazında (Leica CM1950 Cryostat) 18 µm kalınlığında iki kesit alındı. Kesitler, 37°C inkübatörde 20 dk (dakika) kuruması ve lama yapışması için bekletildi. Daha sonra kesitler şale yataklarına alınıp % 4'lük paraformaldehit (0,1 M (molar)) içerisinde oda ısısında 10 dk ve bunun akabinde 4°C'de 10 dk fikse edildi. İnkübasyon sonrası kesitler yeni şaleye alınıp distile sudan geçirildikten sonra 0,1 M fosfat tampon çözeltisi ile 3 kere 1'er dk yıkandı. Kesitler sırasıyla permeabilizasyon solüsyonu ve sitrat solüsyonunda (Ph : 6,0) 1'er dk bekletildikten sonra 0,1 M fosfat tampon çözeltisi içerisine alındı.

Her örneğe, örneğin tüm alanını kaplayacak şekilde 30 µl (mikrolitre) bloklama solüsyonu % 2'lik Bovine Serum Albumin (BSA) (Santa Cruz), % 1'lik jelatin (Santa Cruz), % 10'luk Normal Goat Serum (NGS) ve % 0,3'lük Tween 20 (Chem Cruz) içeren 0,1 M fosfat tampon çözeltisi eklenip 30 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kesitler 0,1 M fosfat tampon çözeltisi ile 3 kere 1'er dk yıkandı. Bu aşamadan sonra her doku kesiti için kit içerisinde bulunan TdT tamponundan 57 µl ve TdT enziminden 3 µl karıştırıldı ve dokulara eklenerek 37°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 0,1 M fosfat tampon çözeltisi ile 3 kere 1'er dk yıkandı. Ardından çekirdekleri belirlemek amacıyla DAPI (Sigma Aldrich) boyaması yapıldı ve kesitler lamel ile kapatıldı. TUNEL-pozitif hücreler Nikon marka floresan mikroskopta değerlendirildi.

İncelenen her kesitin en az beş ayrı bölgesinde 40x büyütmeyle fotoğraflar çekildi. Fotoğraflar bir araştırmacı tarafından (kör olarak) TUNEL pozitif hücreler sayılarak ortalama apoptotik hücre yüzdesi hesaplandı.

3.6. Kreatin Seviyesi Ölçümü

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan serumlardan ELISA yöntemi ile kreatin seviyeleri ölçüldü (MyBioSource Comp. Rat ELISA kit). Ticari kit kullanılarak çalışılan

ELIZA testinde, maddeye spesifik antikor (capture antibody) ile kaplı plakaların üzerine 50 µl sıçanlardan elde edilen serum sırasıyla bu monoklonal sıçan kreatinin antikorları ile kaplı kuyucuklara konuldu ve inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonrasında yıkama solüsyonu ile yıkama işlemi yapıldı. Biotin-streptavidin bağlı enzim ile işaretlenmiş insan globülini antiserumu eklendi ve 30 dk inkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile tekrardan yıkama yapıldı. Enzime uygun bir kromojen substrat eklendi. Sisteme bağlanmış enzim bu substratı parçaladığında ortaya çıkan renk, yapılacak kolorimetrik yöntemle 450 nm'de ELIZA okuyucusunda (Chorom Manager) ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler standart paket programı (SPSS v.15) kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Biyokimyasal değişkenlerde gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için parametrik olmayan Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlatıcı istatistikler median (% 25 - % 75) persantil olarak gösterildi. Glomerüler hasar, tubuler hasar, tubulointersitisyel infiltratlar ve total nefrotoksisite skoru Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Serum Kreatinin Seviyesi

Tablo 1’de gösterildiği gibi deneye başlamadan önce ölçülen kreatinin değerlerinde gruplar arasında fark görülmedi. Kolistin uygulanan grupta kreatinin seviyesi deney öncesine oranla deney anlamlı olarak bir artış gözlemlendi ($p = 0.005$). NAS + kolistin grubunda ise deney sonrasında kreatinin seviyesinde anlamlı bir değişim gözlemlenmedi ($p = 0.271$). Diğer taraftan, sadece NAS uygulanan grupta deney sonrasında deney öncesine oranla kreatinin seviyesinde anlamlı bir artış kaydedildi ($p = 0.011$) (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmada kullanılan her bir grup için tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Kontrol grubu $n = 6$ diğer gruplar $n = 7$ ’dir. *: kontrol grubuna göre, göre anlamlı.

GRUPLAR	Deney öncesi kreatinin (mg/dl)	Deney sonrası kreatinin (mg/dl)	p
Kontrol	0.76 ± 0.22	1.04 ± 0.36	0.293
Kolistin	0.80 ± 0.10	1.35 ± 0.30	0.005*
NAS + Kolistin	0.74 ± 0.11	0.81 ± 0.14	0.271
NAS	0.60 ± 0.16	1.03 ± 0.18	0.011*

4.2. Histopatolojik Bulgular

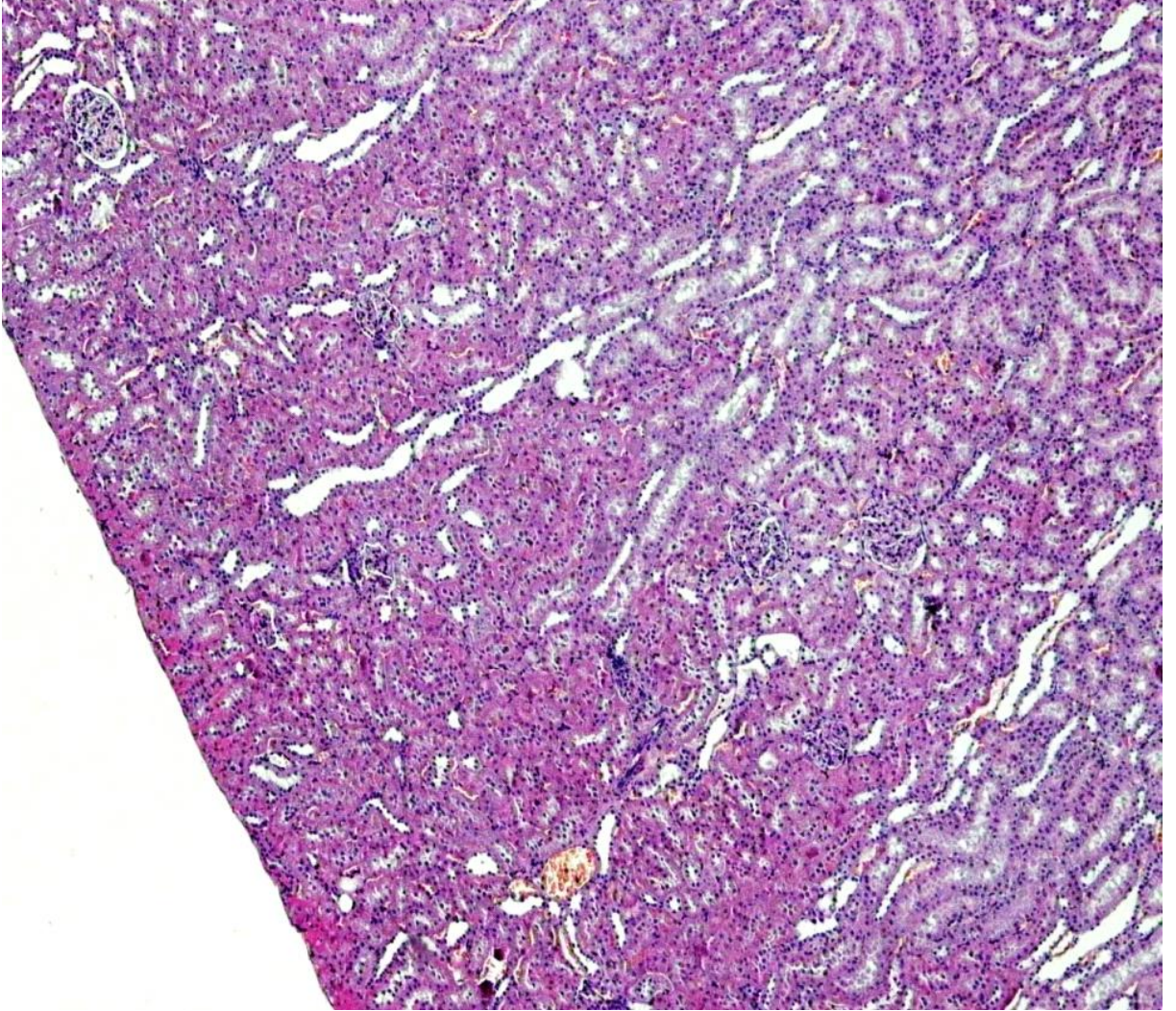
Tüm grupların böbrek histolojik hasar derecesi, böbrek alanının hacmi ve semikantitatif skorlamaya göre hasar derecesi belirlenip Tablo 2’de verildi. Gruplar karşılaştırıldığında; kolistin grubu böbrek dokusundaki hasar toplam histolojik aktivite skoru

açısından diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 2). Böbrek histolojik hasar derecesi kolistin grubu ($2,71 \pm 1,6$), kontrol ($0,17 \pm 0,4$) ve NAC ($1,29 \pm 1,2$) grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görüldü. Hasarlı böbrek alan hacmine göre değerlendirme yapıldığında kolistin grubu ($3,00 \pm 1,4$) diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark görüldü. Semikantitatif skorlamada kolistin grubu ($2,85 \pm 0,3$) istatistiksel olarak anlamlı ciddi hasar olduğu hesaplandı.

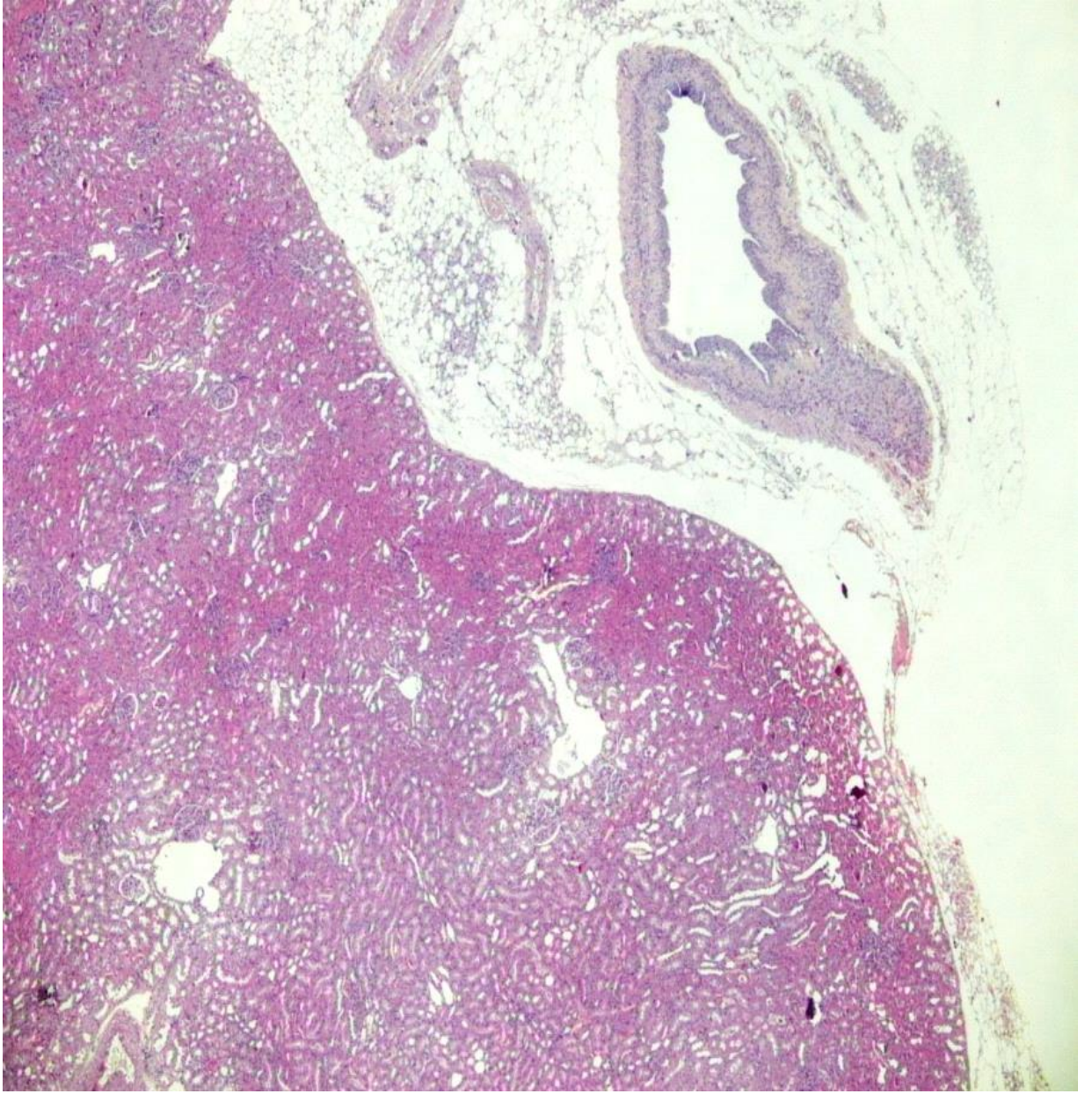
Tablo 2 : Deney gruplarında renal histolojik değişiklikler. Grup ortalamaları ve standart sapmalar Oneway ANOVA testi ile hesaplandı, $p \leq 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. a: $p < 0,05$; Kolistin grubu kontrol ve NAC grubu ile karşılaştırıldığında. b, c: $p < 0,05$; Kolistin grubu tüm gruplarla karşılaştırıldığında.

Gruplar	Böbrek Histolojisinin Hasar Derecesi \bar{X} , SD	Hasar Gören Böbrek Alanının Hacmi \bar{X} , SD	Histolojik Değişiklikler İçin Semikantitatif skor \bar{X} , SD
Kontrol	$0,17 \pm 0,4^a$	$0,00 \pm 0,0^b$	$0,00 \pm 0,0^c$
Kolistin	$2,71 \pm 1,6^a$	$3,00 \pm 1,4^b$	$2,85 \pm 0,3^c$
Kolistin + NAC	$1,43 \pm 1,1$	$1,28 \pm 0,7^b$	$1,35 \pm 0,9^c$
NAC	$1,29 \pm 1,2^a$	$1,00 \pm 0,5^b$	$1,14 \pm 0,9^c$

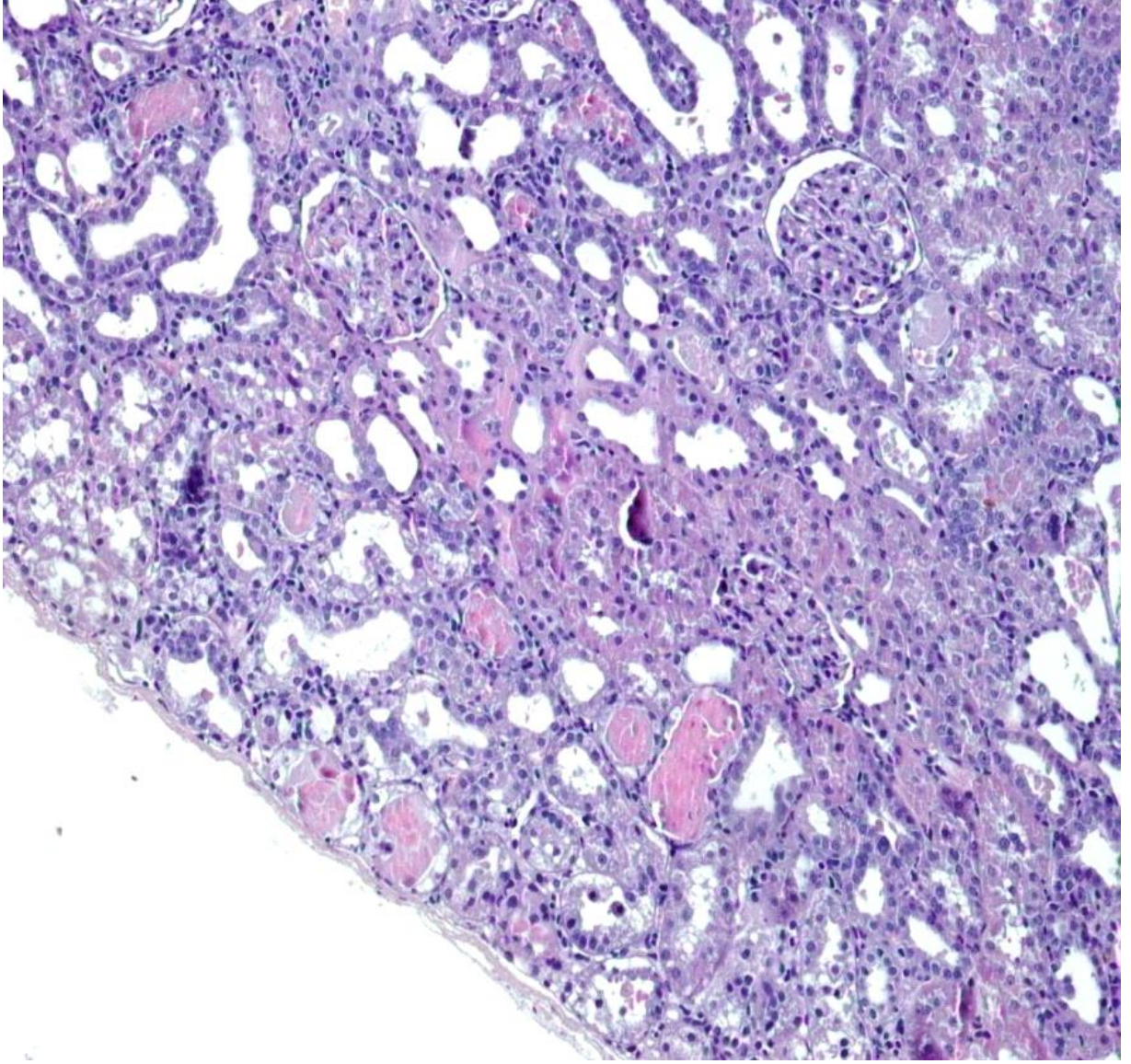
Kontrol grubu olarak alınan ve serum fizyolojik uygulanan ratlara ait böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesinde, renal cisimcikler ve böbrek tübüleri normal yapıda izlendi (Resim 1, 2). Kolistin grubuna ait dokularının histopatolojik değerlendirmesinde, grade 1 ve grade 2 seviyesinde tübül epitelinde ileri derecede dejeneratif değişiklikler gösterdiği görüldü. Tübülleri döşeyen epitel hücrelerinin sitoplazmasında akut tübüler hasar ve nekroz izlendi. Renal cisimciklerde Bowman boşluğunun düzensizleştiği, yer yer daraldığı görüldü (Resim 3). NAS + Kolistin grubunda sıçanaların böbrek kesitlerinin değerlendirilmesinde ise hafif hasar ve tübüler dilatasyon görüldü (Resim 4). NAS grubunun böbrek dokularının da herhangi bir hasar görülmedi (Resim 5).



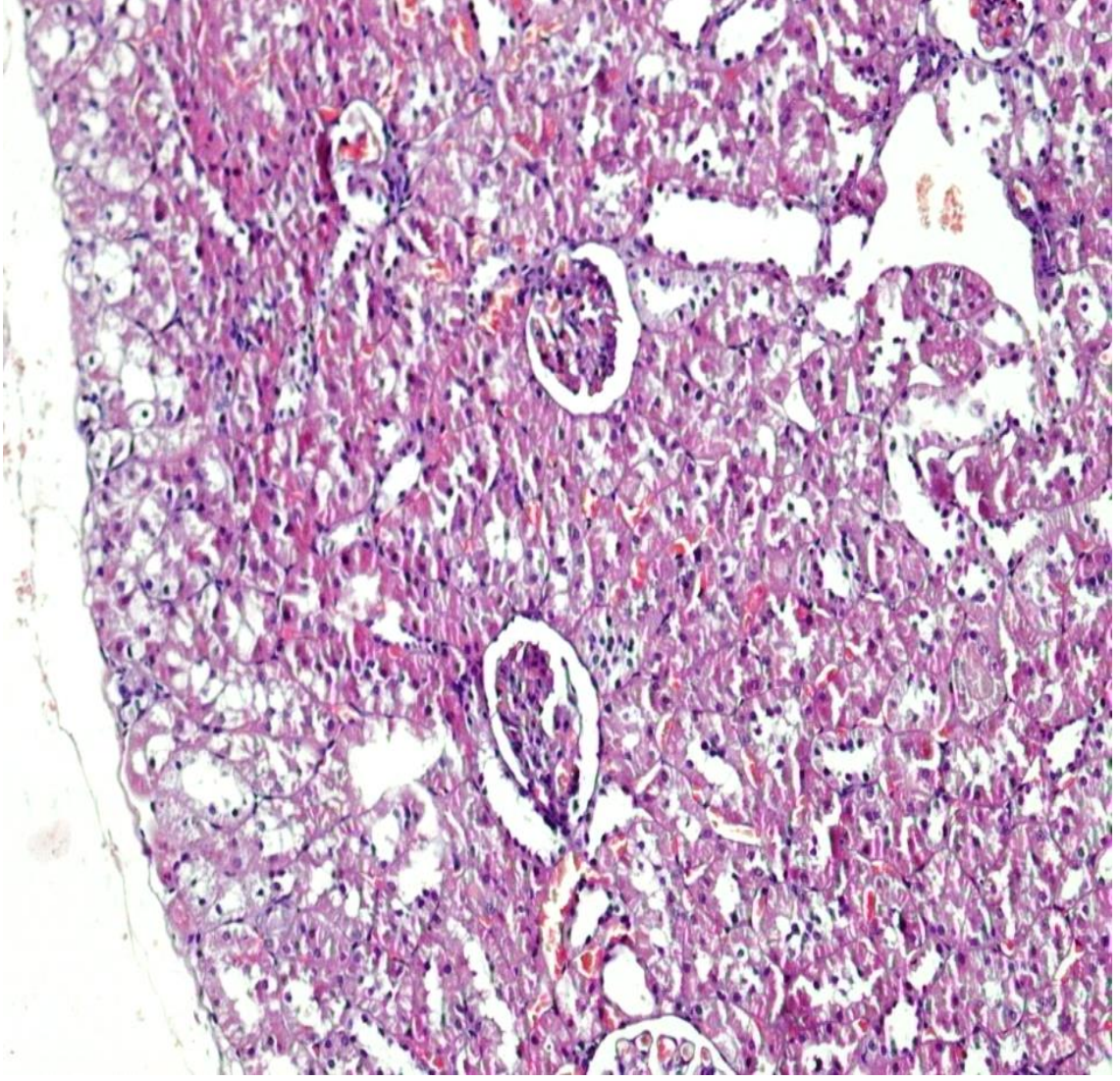
Resim 1: Kontrol grubu deney hayvanına ait normal böbrek yapısı ışık mikroskopik görüntüsü HE; X40.



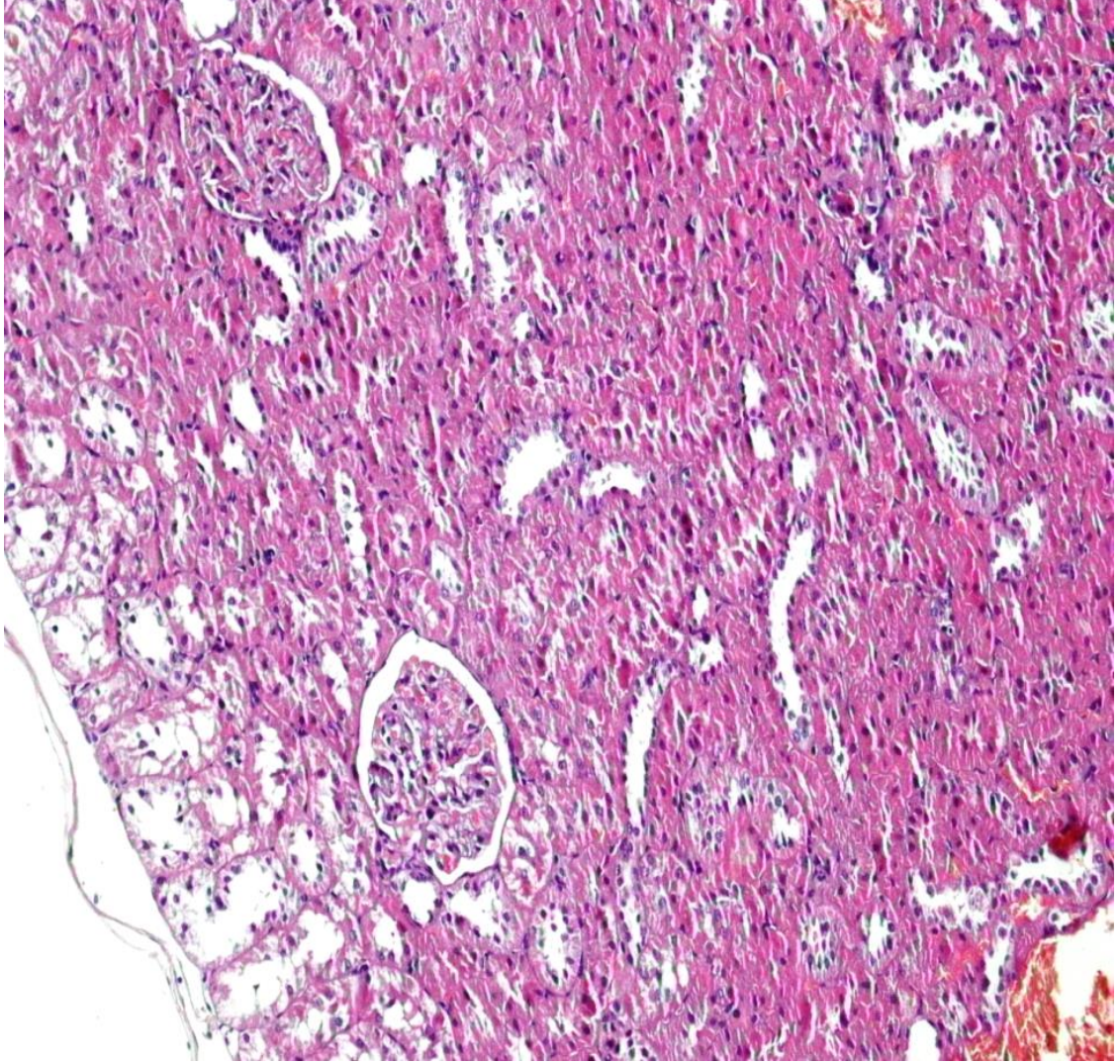
Resim 2: Kontrol grubu deney hayvanına ait normal cortex ve normal medulla sınırlarına sahip böbrek yapısı ışık mikroskopik görüntüsü. HE; X20 (C: cortex M: medulla).



Resim 3: Kolistin grubu grade 1 ve grade 2 seviyesinde tübül epitelinin ileri derecede dejeneratif değişikliklergösteren böbrek dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. HE; X10.



Resim 4 : Kolistin + NAS grubu ratların böbrek doku kesitlerinin değerlendirilmesinde ise hafif hasar ve tübüler dilatasyon görülen böbrek dokusu mikroskopik görüntüsü. HE; X10.

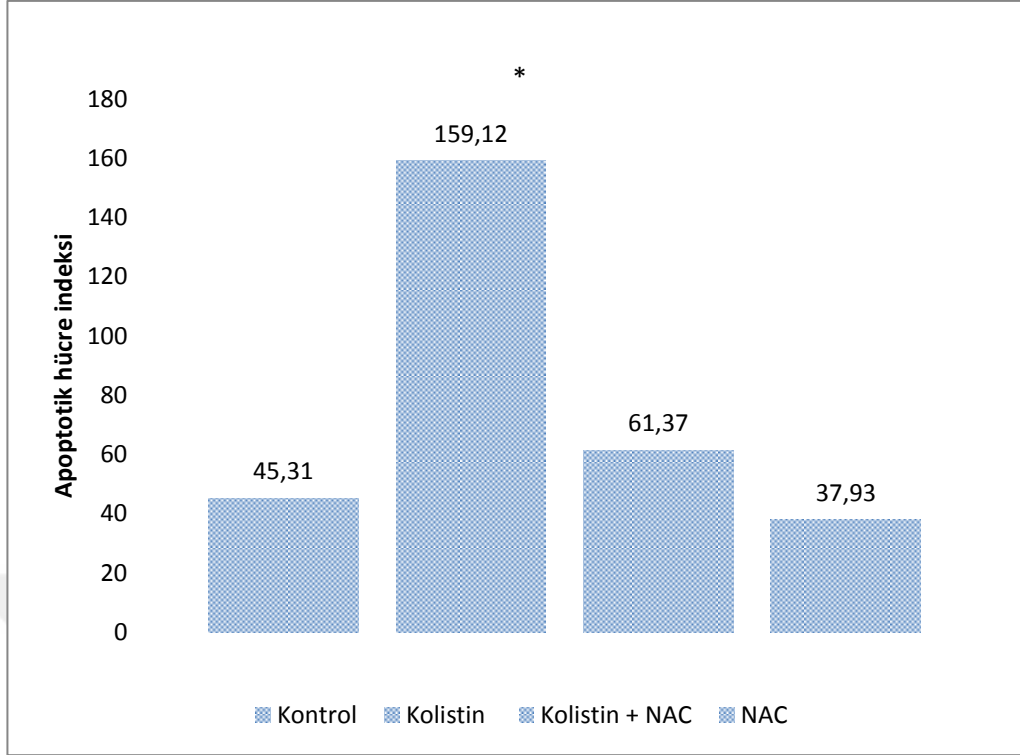


Resim 5: NAS grubu deney hayvanına ait normal böbrek yapısı ışık mikroskopik görüntüsü HE; X100.

4.3. Apoptotik Bulgular

DNA kırıkları bir hücrenin apoptoza gitmesinin en önemli biyokimyasal kanıtı olduğundan alınan doku kesitlerinde DNA kırıklarının varlığı TUNEL yöntemi ile değerlendirildi. TUNEL yöntemi, apoptotik hücreleri saptamaya yarayan, en duyarlı ve en hızlı metod olup, nükleer DNA fragmentasyonunu saptamaya dayanan biyokimyasal bir indikatördür. Bu yöntem temelinde apoptotik hücrelerdeki DNA sarmal kırıklarını serbest 3`-OH uçlarında enzimatik bir reaksiyon ile tespit etmeye dayanır, apoptoza giden hücrelerin görüntülenmesini sağlar [107].

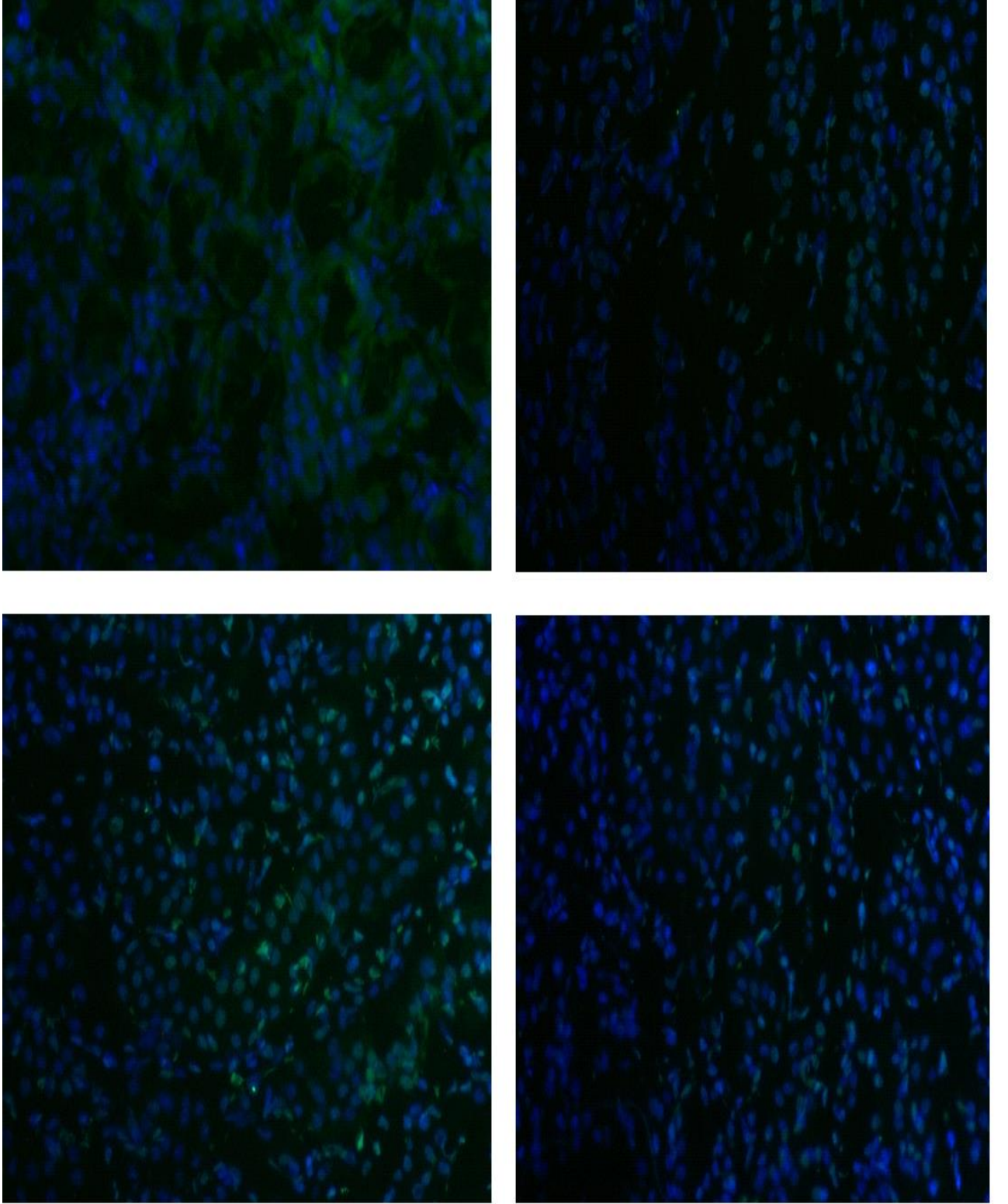
Kolistin grubu diğer bütün gruplardan daha fazla apoptotik hücreye sahipti (Şekil 10) ($p > 0,0001$). Resim 6A ve 6B’de görüldüğü üzere, kontrol ve NAS grubunda apoptotik hücre sayısı düşükken, Resim 6C’de kolistin grubunda apoptotik hücre sayısında anlamlı bir artış olduğu görülmektedir. Diğer taraftan Resim 6D’de NAS tedavisinin kolistine bağlı apoptotik hücre sayısını azalttığı gözlenmektedir. Kolistin + NAS grubunda (tedavi grubu) apoptotik hücre sayısı kolistin grubu apoptotik hücre sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Şekil 10).



Şekil 8: Apoptotik hücre indeksi. * kontrol grubuna göre anlamlı kabul edildi ($p > 0,0001$).

Tablo 3: Çalışmadaki gruplarda renal histolojik değişikliklerin ve serum kreatinin düzeyindeki değişikliklerin karşılaştırılması. *,# Kolistin grubu diğer gruplara göre anlamlılığı göstermekte (* $p < 0,05$, # $p > 0,05$).

	Kontrol grubu	NAS grubu	Kolistin + NAS grubu	Kolistin grubu	p
Apoptoz oranı	45.31 ± 30.49	37.93 ± 23.28	61.70 ± 35.94	159.12 ± 29.87	0.0001
Toplam histolojik hasar skoru^a	0 (0-0)	2 (2-2)	2 (2-7)	7 (2-9)	0.0001*
Bazale göre serum kreatinin düzeyinin değişim yüzdesi	0.17 ± 0.33	0.23 ± 0.10	0.04 ± 0.27	0.38 ± 0.11	0.097*



Resim 6: Böbrek dokusundan TUNEL boyama yöntemi ile elde edilen temsili apoptotik hücre görüntüsü A: Kontrol grubu, B: NAS grubu, C: Kolistin grubu, D: NAS + Kolistin tedavi grubu, 40X. Yeşil: TUNEL pozitif hücreler, Mavi: çekirdek boyası (DAPI).

5. TARTIŞMA

Günümüzde *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere hayatı tehdit eden birçok ilaca dirençli (MDR) bakterilerle oluşan hastane infeksiyonlarının tedavisi önemli sorun oluşturmaktadır [1, 2, 5, 9]. Bu infeksiyonların tedavisinde kullanılan en önemli antibiyotiklerden biriside kolistinidir. Kolistin nefrotoksik özelliklere sahip olması onun en önemli dezavantajlarından biridir [5]. Farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalar günümüzde kullanılan kolistin dozlarında kritik hastalarda ilaç etkinliğinin yeterli olmayabileceğini göstermiştir. Kolistin nefrotoksitesini belirleyen en önemli değişkenlerden birinin kolistin dozu olduğu bilinmektedir [2, 13, 108, 109]. NAS ile kolistin nefrotoksitesinin önlenmesi kritik hastalarda kolistin dozunun artırılmasını sağlayabileceğinden tedaviye çok önemli katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada sıçanlara 300000 IU/kg vücut ağırlığı oranında verilen kolistin nefrotoksitesite oluşturduğu bazal serum kreatinin seviyesine oranla deney sonrası kreatinin seviyesindeki, histopatolojik değerlendirmelerdeki toplam hasar skorundaki ve apoptotik hücre sayısındaki istatistiksel anlamlı artışlardan anlaşılmaktadır (Tablo 3). Bu dozda kolistin enjeksiyonun nefrotoksitesite oluşturduğuna dair literatürde de sonuçlar bulunmaktadır [5, 110].

Serum kreatinin düzeyinin belirlenmesi böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede sıklıkla kullanılan bir parametredir. Bizim çalışmamızda da kolistin grubunda kreatinin seviyesindeki anlamlı artış sıçanların böbrek fonksiyonlarında bir bozulma olduğunu ve nefrotoksitesite modelini geliştirdiğimizi desteklemektedir. NAS tedavisi uygulanıp kolistin verilen grupta ise kreatinin seviyesinde anlamlı artışın olmaması NAS'ın böbrek fonksiyonları üzerindeki koruyucu etkisini göstermektedir. Daha önce Özyılmaz ve arkadaşları [5] tarafından yapılan bir çalışmada NAS kolistin ile birlikte verilmiş ve kreatinin seviyesinde bir düzelme kaydedilmemiştir. Bunun da NAS'ın kas dokusunda metabolizma artışı üzerinden etki ederek kreatinin değerini düşürdüğü düşünülmektedir [9]. Bizim sonuçlarımız göstermektedir ki, kolistin böbrek fonksiyonlarındaki olumsuz etkilerinin giderilmesinde NAS tedavisinin verilme zamanı önem arz etmektedir. Bu da ilaç uygulamalarında ilaçların etki mekanizmalarının ve yarılanma ömürlerinin ince hesaplamalarla yapılması gerektiğini göstermektedir. Diğer taraftan bizim çalışmamızda sadece NAS uygulanan grupta da kreatinin seviyesinde anlamlı bir artış kaydedilmiştir. Kreatinin omurgalılarda doğal olarak oluşan ve kas hücrelerine yağları indirgeyerek enerji desteği sağlayan organik bir asittir [111]. NAS'ın

kas metabolizması üzerindeki etkileri de daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [112]. Bu nedenle NAS'ın tek başına kullanımının kas metabolizması üzerindeki etkilerinden dolayı kreatinin seviyesinde bir artışa sebep olduğu düşünülebilir. Ayrıca NAS'ın bu konsantrasyonda kullanımı hücre düzeyinde toksik etki oluşturma olasılığı da vardır. Bu nedenle gelecek çalışmalarda NAS'ın toksik etkisi de değerlendirilmelidir. Kreatinin seviyesindeki artış her zaman böbrek fonksiyonlarındaki bozuluktan da kaynaklanmamaktadır. Örneğin, ağır egzersiz ya da travma gibi durumlarda kaslardan kreatinin salınımında artış görülebilir [113, 114].

Histopatolojik hasar skorları değerlendirildiğinde de kolistin grubunda hasar skoru diğer gruplara oranla daha yüksekti ve bu hasar yine kolistin öncesinde NAS tedavisi uygulanan grupta anlamlı derecede azalmıştır. Bu da NAS'ın kontrast maddeye bağımlı oluşan nefrotoksisitede koruyucu etki gösterdiğine bir kanıttır. Yine hafifte olsa sadece NAS uygulanan grupta da böbrek hasarı kaydedilmiştir. Bu da yine NAS'ın bu dozda tek başına kullanımının toksik etki gösterebileceğine işaret etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. NAS'ın antioksidan özelliği sayesinde, diğer antioksidanlarda gösterildiği üzere [9], histopatolojik bulgularda iyileşme göstermiş olabileceği düşünülmektedir.

Apoptoz hücre ölümünü gösteren fizyolojik bir süreçtir. Patolojik durumlarda apoptozun istenmeyen bir şekilde artması veya azalması söz konusudur. Kolistine bağlı nefrotoksisite gelişiminde apoptozun rolü hakkında çok az çalışma bulunmaktadır [2, 111]. Kolistin grubunda TUNEL boyama ile elde edilen apoptotik indeksin kontrole oranla anlamlı derecede yüksek olması, kolistine bağımlı oluşan nefrotoksisitede apoptozun görevli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda kolistin öncesinde NAS koruyucu tedavisi uygulanması apoptotik hücre sayısında anlamlı bir azalmaya sebep olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda NAS'ın kolistine bağlı oluşan nefrotoksisitenin oluşumunda yer alan apoptoz mekanizması üstündeki etkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle bizim bu çalışmamız literatürde ilk defa kolistine bağlı nefrotoksisiteye karşı NAS'ın koruyucu etkisinin apoptotik hücre sayısını azaltması ile olduğunu göstermiştir.

Nefrotoksik etkili bazı ilaçların NAS ile birlikte kullanımının hayvan deneylerinde nefrotoksisiteyi önleyebileceği gösterilmiştir. Sadece bir çalışmada NAS kullanımının kolistine bağlı renal değişikliklere etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada ratlar serum fizyolojik, kolistin (300000 IU/kg/gün) ve kolistinle birlikte NAS (150 mg/kg/gün) verilen 3 gruba

ayrılmıştır. Kolistin verilen rat grubunda serum fizyolojik verilen kontrol grubuna göre renal tubuluslarda immunhistokimyasal boyama ile indüklenir nitrik oksit sentaz, endotelyal nitrik oksid sentaz ve nörotrofin-3 düzeylerinin arttığı ve NAS ile bu değişikliklerin düzeldiği görülmüştür. Işık mikroskopisinde her iki grup arasında fark bulunamamış, apoptoz incelemesi ise yapılmamıştır. NAS'ın kolistin etkisi ile oluşan kreatinin artışını ise düzeltmediği gösterilmiştir.



6. SONUÇ

N-asetilsisteinin böbrek dokusu üzerindeki koruyucu etkisini oksidatif strese bağı artan kreatinin seviyesini ve histopatolojik hasar skorunu düşürmesi ve apoptotik hücre sayısında azalmayı sağlaması ile gösterdiği bu çalışmanın sonuçlarındandır. Ayrıca bu çalışma NAS'ın kolistinden belirli bir süre önce (2 saat önce) verilmesinin koruyucu etkiyi arttırdığına dair de ilk olma özelliği göstermektedir.

Bu çalışma sonrasında NAS'ın kolistine bağı oluşan nefrotoksisiteye karşı dozu ve süresiyle ilişkili koruyucu etkinliği araştırılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Stein, A. and D. Raoult, *Colistin: an antimicrobial for the 21st century?* Clin Infect Dis, 2002. **35**(7): p. 901-2.
2. Yousef, J.M., et al., *Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics.* J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(2): p. 452-9.
3. Li, J., et al., *In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis.* Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(3): p. 781-5.
4. Owen, R.J., et al., *In vitro pharmacodynamics of colistin against Acinetobacter baumannii clinical isolates.* J Antimicrob Chemother, 2007. **59**(3): p. 473-7.
5. Ozyilmaz, E., et al., *Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine?* Intensive Care Med, 2011. **37**(1): p. 141-6.
6. Poudyal, A., et al., *In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae.* J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(6): p. 1311-8.
7. Falagas, M.E., et al., *Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin.* BMC Infect Dis, 2005. **5**: p. 1.
8. Li, J., R.L. Nation, and J.D. Turnidge, *Defining the dosage units for colistin methanesulfonate: urgent need for international harmonization.* Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(12): p. 4231; author reply 4231-2.
9. Antoniadou, A., et al., *Colistin-resistant isolates of Klebsiella pneumoniae emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster.* J Antimicrob Chemother, 2007. **59**(4): p. 786-90.
10. Beno, P., V. Krcmery, and A. Demitrovicova, *Bacteraemia in cancer patients caused by colistin-resistant Gram-negative bacilli after previous exposure to ciprofloxacin and/or colistin.* Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(5): p. 497-8.
11. Johansen, H.K., et al., *Spread of colistin resistant non-mucoid Pseudomonas aeruginosa among chronically infected Danish cystic fibrosis patients.* J Cyst Fibros, 2008. **7**(5): p. 391-7.
12. Ko, K.S., et al., *High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of Acinetobacter baumannii isolates from Korea.* J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(5): p. 1163-7.

13. Li, J., et al., *Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(9): p. 589-601.
14. Falagas, M.E. and S.K. Kasiakou, *Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(9): p. 1333-41.
15. Gounden, R., et al., *Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant Acinetobacter baumannii infections*. BMC Infect Dis, 2009. **9**: p. 26.
16. Garnacho-Montero, J., et al., *Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(9): p. 1111-8.
17. Bassetti, M., et al., *Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections*. J Antimicrob Chemother, 2008. **61**(2): p. 417-20.
18. M., E., *Ozel Histoloji Medipres Matbacılık Yayıncılık Ltd. Sti.* 2009.
19. <http://www.webhatti.com/forum/konu/bobrek-sekli-semasi-resimi-resmi-yapisi-bobrek-modeli.796019>.
20. F., D., *Anatomi Ders kitabı*. Vol. 1. baskı. 1989, Adana Okullar Pazar Kitabevi.
21. IV., O., *Anatomi Ders Kitabı*. Vol. 7. Baskı. 1986, Ankara: Haccettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti.
22. M, D. and B.L. Williams PL, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ, *Gray's anatomy*. Urinary system, ed. D. M. 1995, New York: Churchill Livingstone.
23. B Sancak and M.C. D Akşit, S İlgi, E Kural, D Taner, *Fonksiyonel Anatomi*. 2. baskı ed, ed. M.C. B Sancak. 2002, Ankara: ODTÜ yayıncılık.
24. K. Arıncı and A. Elhan, *Anatomi*. 1997, İstanbul: Güneş Kitabevi Ltd.Şti.
25. [wikipedia.org/wiki/Kidney](http://en.wikipedia.org/wiki/Kidney). Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Kidney>.
26. H., K., *Özel Histoloji*. 1.Baskı ed. 1984, İSTANBUL: İ.Ü. Cerrapaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
27. Hall, G., *Tıbbi Fizyoloji*. 11 ed. 2007, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
28. Leeson TS, L.C., Paparo AA *Text / Atlas of Histology* 2ed. 1988, Philadelphia U.S.A.: W.B.Saunders Company.
29. Aytekin Y. , S.S., *Temel Histoloji*. . 2006, İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevi. 387-403.

30. Jungueria LC, C.J., *Basic Histology*. 10 ed. 2003, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi.
31. Giamarellou, H., *Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long*. Int J Antimicrob Agents, 2010. **36 Suppl 2**: p. S50-4.
32. Holmes, K.K., *Toxicity of Colistin and Polymyxin B*. N Engl J Med, 1964. **271**: p. 633-4.
33. Horton, J. and G.A. Pankey, *Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate*. Med Clin North Am, 1982. **66**(1): p. 135-42.
34. Koch-Weser, J., et al., *Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy*. Ann Intern Med, 1970. **72**(6): p. 857-68.
35. Nord, N.M. and P.D. Hoeprich, *Polymyxin B and Colistin. A Critical Comparison*. N Engl J Med, 1964. **270**: p. 1030-5.
36. Falagas, M.E. and P. Kopterides, *Old antibiotics for infections in critically ill patients*. Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(5): p. 592-7.
37. Lim, L.M., et al., *Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing*. Pharmacotherapy, 2010. **30**(12): p. 1279-91.
38. Markantonis, S.L., et al., *Penetration of colistin into cerebrospinal fluid*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(11): p. 4907-10.
39. Michalopoulos, A.S., et al., *Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic*. Clin Microbiol Infect, 2005. **11**(2): p. 115-21.
40. Rattanaumpawan, P., et al., *Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(12): p. 2645-9.
41. Levin, A.S., et al., *Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(5): p. 1008-11.
42. Cascio, A., et al., *Post-neurosurgical multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(7): p. e572-9.
43. Vaara, M., *Polymyxins and their novel derivatives*. Curr Opin Microbiol, 2010. **13**(5): p. 574-81.

44. Rattanaumpawan, P., P. Ungprasert, and V. Thamlikitkul, *Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity*. J Infect, 2011. **62**(2): p. 187-90.
45. Fishbane, S., *N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(1): p. 281-7.
46. Dodd, S., et al., *N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility*. Expert Opin Biol Ther, 2008. **8**(12): p. 1955-62.
47. Gabard, B. and H. Mascher, *Endogenous plasma N-acetylcysteine and single dose oral bioavailability from two different formulations as determined by a new analytical method*. Biopharm Drug Dispos, 1991. **12**(5): p. 343-53.
48. Dossing, M. and J. Sonne, *Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance*. Drug Saf, 1993. **9**(6): p. 441-9.
49. Tirouvanziam, R., et al., *High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(12): p. 4628-33.
50. De Caro, L., et al., *Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers*. Arzneimittelforschung, 1989. **39**(3): p. 382-6.
51. Holdiness, M.R., *Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine*. Clin Pharmacokinet, 1991. **20**(2): p. 123-34.
52. Sener, G., et al., *Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion*. Life Sci, 2003. **72**(24): p. 2707-18.
53. Burgunder, J.M., *Prenatal ontogeny of growth hormone releasing hormone expression in rat hypothalamus*. Dev Neurosci, 1991. **13**(6): p. 397-402.
54. Bridgeman, M.M., et al., *Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-acetylcysteine*. Thorax, 1991. **46**(1): p. 39-42.
55. TG., G., *Homocysteine—a risk factor for vascular diseases: guidelines for the clinical practice*. . The Journal of the American Nutraceutical Association., 2004.
56. Fishbane, S., et al., *N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(2): p. 251-60.
57. Dickinson, D.A. and H.J. Forman, *Glutathione in defense and signaling: lessons from a small thiol*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **973**: p. 488-504.

58. Cooke, M.S., et al., *Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease*. FASEB J, 2003. **17**(10): p. 1195-214.
59. Aruoma, O.I., et al., *The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid*. Free Radic Biol Med, 1989. **6**(6): p. 593-7.
60. Harrison, P.M., et al., *Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine*. Lancet, 1990. **335**(8705): p. 1572-3.
61. Dekhuijzen, P.N., *Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 2004. **23**(4): p. 629-36.
62. Dickinson, D.A., et al., *Cytoprotection against oxidative stress and the regulation of glutathione synthesis*. Biol Chem, 2003. **384**(4): p. 527-37.
63. Sadowska, A.M., Y.K.B. Manuel, and W.A. De Backer, *Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review*. Pulm Pharmacol Ther, 2007. **20**(1): p. 9-22.
64. Skrzydlewska, E. and R. Farbiszewski, *Protective effect of N-acetylcysteine on reduced glutathione, reduced glutathione-related enzymes and lipid peroxidation in methanol intoxication*. Drug Alcohol Depend, 1999. **57**(1): p. 61-7.
65. Nakano, H., et al., *Protective effects of N-acetylcysteine on hypothermic ischemia-reperfusion injury of rat liver*. Hepatology, 1995. **22**(2): p. 539-45.
66. Paller, M.S., *Renal work, glutathione and susceptibility to free radical-mediated postischemic injury*. Kidney Int, 1988. **33**(4): p. 843-9.
67. Scaduto, R.C., Jr., et al., *Elevation of renal glutathione enhances ischemic injury*. Ren Physiol Biochem, 1991. **14**(6): p. 259-70.
68. Shyu, K.G., J.J. Cheng, and P. Kuan, *Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(8): p. 1383-8.
69. Diaz-Sandoval, L.J., B.D. Kosowsky, and D.W. Losordo, *Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial)*. Am J Cardiol, 2002. **89**(3): p. 356-8.
70. Tepel, M., et al., *Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine*. N Engl J Med, 2000. **343**(3): p. 180-4.

71. Bakris, G.L., et al., *Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals*. Am J Physiol, 1990. **258**(1 Pt 2): p. F115-20.
72. Hutter, D. and J.J. Greene, *Influence of the cellular redox state on NF-kappaB-regulated gene expression*. J Cell Physiol, 2000. **183**(1): p. 45-52.
73. Peltoniemi, M., et al., *Expression of glutaredoxin is highly cell specific in human lung and is decreased by transforming growth factor-beta in vitro and in interstitial lung diseases in vivo*. Hum Pathol, 2004. **35**(8): p. 1000-7.
74. Wong, D., et al., *Nitric oxide regulates interactions of PMN with human brain microvessel endothelial cells*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **323**(1): p. 142-8.
75. Vos, T.A., et al., *Expression of inducible nitric oxide synthase in endotoxemic rat hepatocytes is dependent on the cellular glutathione status*. Hepatology, 1999. **29**(2): p. 421-6.
76. Kondo, H., M. Takahashi, and E. Niki, *Peroxynitrite-induced hemolysis of human erythrocytes and its inhibition by antioxidants*. FEBS Lett, 1997. **413**(2): p. 236-8.
77. Chen, G., S.H. Wang, and T.D. Warner, *Regulation of iNOS mRNA levels in endothelial cells by glutathione, a double-edged sword*. Free Radic Res, 2000. **32**(3): p. 223-34.
78. Safirstein, R., L. Andrade, and J.M. Vieira, *Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug*. N Engl J Med, 2000. **343**(3): p. 210-2.
79. Holt, S., et al., *Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine*. Lancet, 1999. **353**(9149): p. 294-5.
80. Conesa, E.L., et al., *N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001. **281**(3): p. R730-7.
81. Heyman, S.N., et al., *N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats*. Kidney Int, 2003. **63**(2): p. 634-41.
82. Heard, K.J., *Acetylcysteine for acetaminophen poisoning*. N Engl J Med, 2008. **359**(3): p. 285-92.
83. Grandjean, E.M., et al., *Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials*. Clin Ther, 2000. **22**(2): p. 209-21.

84. Pinkus, R., L.M. Weiner, and V. Daniel, *Role of oxidants and antioxidants in the induction of AP-1, NF-kappaB, and glutathione S-transferase gene expression*. J Biol Chem, 1996. **271**(23): p. 13422-9.
85. Dean, O., F. Giorlando, and M. Berk, *N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action*. J Psychiatry Neurosci, 2011. **36**(2): p. 78-86.
86. Aremu, D.A., M.S. Madejczyk, and N. Ballatori, *N-acetylcysteine as a potential antidote and biomonitoring agent of methylmercury exposure*. Environ Health Perspect, 2008. **116**(1): p. 26-31.
87. Eva M Tsapakis, M.J.T., *Advances in Psychiatric Treatmen*. Vol. 8. 2002/5/1.
88. Kalivas, P.W., *The glutamate homeostasis hypothesis of addiction*. Nat Rev Neurosci, 2009. **10**(8): p. 561-72.
89. Kalivas, P.W. and N.D. Volkow, *The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(8): p. 1403-13.
90. Prescott, L., *Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning?* Ann Emerg Med, 2005. **45**(4): p. 409-13.
91. Rumack, B.H., et al., *Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment*. Arch Intern Med, 1981. **141**(3 Spec No): p. 380-5.
92. Keays, R., et al., *Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial*. BMJ, 1991. **303**(6809): p. 1026-9.
93. Ng, F., et al., *Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications*. Int J Neuropsychopharmacol, 2008. **11**(6): p. 851-76.
94. Buchter, A., H. Peter, and H.M. Bolt, *[N-Acetylcysteine as an antidote in accidental acrylonitrile poisoning]*. Int Arch Occup Environ Health, 1984. **53**(4): p. 311-9.
95. Spies, C., et al., *[The effect of prophylactically administered n-acetylcysteine on clinical indicators for tissue oxygenation during hyperoxic ventilation in cardiac risk patients]*. Anaesthetist, 1996. **45**(4): p. 343-50.
96. Millea, P.J., *N-acetylcysteine: multiple clinical applications*. Am Fam Physician, 2009. **80**(3): p. 265-9.
97. Ekins, B.R., et al., *The effect of activated charcoal on N-acetylcysteine absorption in normal subjects*. Am J Emerg Med, 1987. **5**(6): p. 483-7.

98. Mullins, M.E., R.U. Schmidt, Jr., and T.B. Jang, *What is the rate of adverse events with intravenous versus oral N-acetylcysteine in pediatric patients?* Ann Emerg Med, 2004. **44**(5): p. 547-8; author reply 548-9.
99. Stavem, K., *[Anaphylactic reaction to N-acetylcysteine after poisoning with paracetamol]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 1997. **117**(14): p. 2038-9.
100. Rosencrance, J.G. and E.J. Scharman, *Esophagogastroduodenoscopy for suspected gastrointestinal deposits*. Arch Intern Med, 1993. **153**(7): p. 896.
101. Schmidt, L.E. and K.P. Dalhoff, *[Side-effects of N-acetylcysteine treatment in patients with paracetamol poisoning]*. Ugeskr Laeger, 1999. **161**(18): p. 2669-72.
102. Whyte, I.M., B. Francis, and A.H. Dawson, *Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(10): p. 2359-68.
103. Appelboam, A.V., P.I. Dargan, and J. Knighton, *Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma*. Emerg Med J, 2002. **19**(6): p. 594-5.
104. Kerr, F., et al., *The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine*. Ann Emerg Med, 2005. **45**(4): p. 402-8.
105. Sung, L., J.A. Simons, and N.L. Dayneka, *Dilution of intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia*. Pediatrics, 1997. **100**(3 Pt 1): p. 389-91.
106. Ghilissi, Z., et al., *Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model*. Environ Toxicol Pharmacol, 2014. **37**(3): p. 960-6.
107. Savranlar, Y., *Sispilatin İle Oluşturulan Nefrotoksisite Üzerine Amifostinin Etkisinin Histokimyasal Olarak Değerlendirilmesi*, in *Tıp Fakültesi*. 2011, Erciyes Üniversitesi.
108. Wallace, S.J., et al., *Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2008. **52**(9): p. 3047-51.
109. Falagas, M.E. and S.K. Kasiakou, *Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(6): p. 2274-5.

110. O, Ü., *İnternal Torasik Arter Üzerine Topikal Uygulanan Papaverin, Diltiazem ve Nitroprussid'in Apoptotik Etkilerinin Karşılaştırılması*, in *Tıp Fakültesi*. 2006, Orhangazi Üniversitesi Eskişehir, .
111. Hoffmann, U., et al., *The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(2): p. 407-10.
112. Harris, R.C., K. Soderlund, and E. Hultman, *Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation*. Clin Sci (Lond), 1992. **83**(3): p. 367-74.
113. Katz, A., et al., *Effects of N-acetylcysteine on isolated mouse skeletal muscle: contractile properties, temperature dependence, and metabolism*. Pflugers Arch, 2014. **466**(3): p. 577-85.
114. Gürdal, S.Ö., *Travmatik Böbrek Yaralanmalarında, Sağ Nefrektomi ve Sol Böbrek Veninin Değişik Kollaterallerinin Ligasyonunun Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi*, in *Genel Cerrahi Kliniği*. 2005, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi: İstanbul.

EK1



8. ÖZGEÇMİŞ

Biyolog			
1. Adı Soyadı	: ÇİLEM ERCAN		
<u>İletişim Bilgileri</u>			
Adres	: Fatih mah. 267 sk. Esenler/İstanbul		
Telefon	: 0541 601 3765		
Mail	: cercan@bezmialem.edu.tr		
2. Doğum Tarihi	: 04.04.1988		
3. Ünvanı	: Biyolog		
4. Öğrenim Durumu	:		
Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	2006-2010
Yüksek Lisans	Biyoteknoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2013-
Doktora			
5. Akademik Ünvanlar			
Yardımcı Doçentlik Tarihi :			
Doçentlik Tarihi			
Görev Ünvanı	Görev Yeri	Görev Yılı	
Teknisyen	Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi.	Haziran 2012- Nisan 2013	
Biyolog	Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.	Nisan 2013- Temmuz 2015	
Araştırma Görevlisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.	Temmuz 2015-	
6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri			
6.1. Yüksek Lisans Tezleri			
6.2. Doktora Tezleri			

7. Yayınlar

7.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Aysan E, Kilic U, Gok O, Altug B, **Ercan C**, Kesgin Toka C, Idiz UO, Muslumanoglu. M. Exp Clin Transplant. 2014 Dec 3. doi: 10. 6002/ect.2014. 0110
Pediatr Transplant. 2014 Dec 13. doi: 10. 1111/petr.12410.
2. Aysan E, Kilic U, Gok O, Altug B, **Ercan C**, Idiz UO, Kesgin C, Muslumanoglu M. A novel non-surgical, minimally invasive technique for parathyroid autotransplantation: A case report. 2014 Dec 13. doi: 10. 1111/petr.1241

7.2. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler.

1. Sevgili E, Bacaksız A, İsmailoğlu Z, Gök Ö, **Ercan C**, Kucukbuzcu S, Yamac HA Y, Kilic U, Goktekın O. Association between serum intermedin levels and echocardiographical measures in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention- a six month follow up study. Kıbrıs, 2014

7.3. Yazılan Uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler.

7.4. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Ayşan E., Kılıç Ü., Gök Ö., Altuğ B., Kesgin Toka C., **Ercan Ç.**, Taşan E., İlhan M., Kazancıoğlu R., Arıcı S., Müslümanoğlu M. Paratiroid Doku Transplantasyonu, Türkiye’de Bir İlk. Hayata Bağış Dergisi, 2014; 3: 13-15.
2. Aysan E, Kilic U, Gok O, Altug B, **Ercan C**, Idiz UO, Kesgin C, Muslumanoglu M., A novel non-surgical, minimally invasive technique for parathyroid autotransplantation: A case report. 2014 Dec 13. doi: 10. 1111/petr.1241
3. Aysan E, Altug B, **Ercan C**, Kesgin Toka C, Idiz UO, Muslumanoglu M., Parathyroid Allotransplant With a New Technique: A Prospective Clinical Trial.,Exp Clin Transplant. 2014 Sep 16. doi: 10.6002/ect.2014.0294.
4. Yamac AH, Sevgili E, Kucukbuzcu S, Nasifov M, Ismailoglu Z, Kilic E, **Ercan C**, Jafarov P, Uyarel H, Bacaksiz A., Role of cathepsin D activation in major

adverse cardiovascular events and new-onset heart failure after STEMI. Herz. 2015 Sep;40(6):912-920. Epub 2015 Apr 25.

7.5. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Ayşan E, Kılıç Ü, Gök Ö, Altuğ B, Kesgin Toka C, **Ercan Ç**, Taşan E, İlhan M, İdiz UO, Müslümanoğlu M. İmmüsupresyon uygulanmadan, hücre süspanasyonu olarak paratiroit allotransplantasyonu. Türkiye'deki ilk 10 olguluk deneyim. 19. Ulusal Cerrahi Kongresi, 16-20 Nisan 2014, Antalya/Türkiye.
2. Gök Ö, Karakaş M, **Ercan Ç**, Uysal Ö, Kılıç Ü. Melatonin'in phenytoin sodium'un oluşturduğu DNA hasarı üzerine etkisi. XIII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 27-30 Ekim 2013, p:229, Aydın/Türkiye.
3. Kılıç Ü, Gök Ö, Elibol-Can B, **Ercan Ç**, Uysal Ö, Bacaksız A. Statin Kullanımının Koroner Ateroskleroz Hastalarında SIRT1 ve eNOS Ekspresyonları Üzerindeki Etkisi, 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi, P049, sayfa 89, Kayseri, Eylül 2014.
4. Sevgili E, Bacaksız A, Gök Ö, **Ercan Ç**, İsmailoğlu Z, Küçükbuucu S, Yamaç HA, Kılıç Ü, Uyarel H, Göktekin Ö. Primer Perkütan Koroner Girişim Yapılan Hastalarda Serum İntermedin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

7.6 Diğer Yayınlar

8. Projeler

1. Akut st elevasyonlu miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda plazma intermedin düzeyinin değerlendirilmesi. Yardımcı araştırmacı Bap No: 12.2013/24 (Tamamlandı).
2. Kolistine Bağlı Nefrotoksisite N-asetil Sistein Kullanımı İle Azaltılabilir mi: Bir Deneysel Çalışma. Yardımcı araştırmacı Bap no: 6.2013/25 (Tamamlandı).
3. Kolistin Tedavisinde Oluşan Nefrotoksisitenin Artan Dozlar Kullanarak Giderilmesi. Proje yürütücüsü Bap no: 9.2014/15 (Devam Ediyor).
4. CYP19A (AROMATAZ) Gen Polimorfizminin Prostat Kanseri ile ilişkisi, Yardımcı araştırmacı.
5. Trombositten zengin plazma (PRP) emdirilmiş vikril sutürlerin ve

<p>Trombositten fakir plazma (PPP) emdirilmiş vikril sutürlerin barsak anastamozu iyileşmesine etkisinin araştırılması, Yardımcı araştırmacı.</p> <p>6. Psöriatik artrit hastalarında miRNA araştırılması miRNA 21'in ve IL-17A'nın apoptozla ilişkisinin incelenmesi, Yardımcı araştırmacı.</p> <p>7. Mikroenkapsülasyon Tekniği ile Pratiroid transplantasyonunun invitro çalışması, Proje yürütücüsü. Bap no: 3.2015 (Devam Ediyor).</p>					
9.İdari Görevler					
10.Bilimsel Kuruluşlara Üyelikleri					
11.Ödüller					
<p>2013 Şubat: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Biyoteknoloji Yüksek Lisans Programı, Nanoteknoloji en iyi poster ödülü</p>					
12.Son iki yılda verdiği lisans ve lisansüstü düzeyindeki dersler					
Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	