

18086

T. C.

Istanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Morfoloji Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Şükriye ZALOĞLU

PROSTAGLANDİN E₂ VE DİMETİL SULFOKSİD'İN
SIÇAN KARACİĞER HÜCRELERİNİ KARBON TETRAKLORÜR'ÜN
TOKSİK ETKİSİNDEN KORUMALARININ IŞIK VE
ELEKTRON MİKROSKOPU DÜZEYİNDE İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

T. C.

Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Serap (Şahinler) ARBAK

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin seçimi ve çalışmalarım sırasında yakın ilgisini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Şükriye ZALOĞLU'na, çalışmalarım sırasında Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalının imkanlarını kullanmamı sağlayarak bana destek veren Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Türkan ERBENGİ'ye ve değişik süreçlerde yardımlarını gördüğüm Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalının diğer öğretim üyeleri ile tüm görevli arkadaşlarıma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı ve İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi görevlilerine en içten teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
KARBON TETRAKLORÜR	2
PROSTAGLANDİNLER	5
DİMETİL SULFOKSİD	6
GEREK VE YÖNTEM	7
BULGULAR	9
TARTIŞMA VE SONUÇ	13
ÖZET	18
SUMMARY	19
KAYNAKLAR	20
RESİMLER VE AÇIKLAMALARI	26-37
ÖZGEÇMİŞ	38

G İ R İ Ő

Bazı endüstriyel ve kimyasal maddelerin karaciğer harabiyetine neden olduğu ve bu maddelerin akut ya da kronik etkiler şeklinde olduğu, insanlardan alınan biopsi materyallerinin ışık ve elektronmikroskopik incelemeleri sonucu belirlenmiştir (29).

İlaçların ve kimyasal maddelerin biyolojik transformasyonunun karaciğerde gerçekleştiği bilinen bir gerçektir. Bu artan fonksiyon ve adaptasyon, karaciğer hücrelerinin bir çok organelinde çeşitli yapısal değişikliklere neden olmaktadır (29).

Literatürde, karbon tetraklorürün (CCl_4) etkin bir hepatotoksik madde olduğu ve karaciğer parenkim hücrelerinde ileri derecede yağlanmaya (yağlı dejenerasyon), glikojen içeriğinde azalmaya ve lobulus merkezinde nekroza neden olduğu bildirilmektedir (2,5,6,7,20,22,36,38,39,42,43,50,53).

Buna karşın, prostaglandinlerin (PG) hücre koruyucu bir etkiye sahip oldukları ve değişik tipte prostaglandinlerin (PGE,PGA,PGF gibi) çeşitli dokularda bu etkiyi gösterdikleri bir çok çalışmada (1,11,17,23,24,25,26,30,33,34,41,44,46,47,48,50,51) belirtilirken, prostaglandinlerin karaciğer hücrelerini de hepatotoksik maddelerin etkisinden koruyabildikleri benzer çalışmalarda (1,11,48,50) bildirilmektedir.

Bunun yanısıra, dimetil sulfoksidin de (DMSO), değişik hücrelerde hücre koruyucu bir etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (4,10,12,18,37,40,49,52,54).

Bu bilgiler ışığında karaciğerde deneysel harabiyet oluşturmak üzere karbon tetraklorürü seçtik ve prostaglandin E_2 ve dimetil sulfoksidin, ön uygulama ile karaciğerde bu maddeye (CCl_4) karşı ayrı ayrı oluşturabilecekleri hücre koruyucu etkilerinin boyutlarını ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde karşılaştırmalı olarak incelemek amacı ile bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

KARBON TETRAKLORÜR :

Karbon tetraklorür , uzun bir süre tıp alanında kullanılmış, ayrıca halı temizleyicisi ve leke çıkarıcı olarak da geniş bir kullanım alanı olmuştur. Ancak toksik bir madde olduğundan dolayı, daha güvenilir maddelere yerini bırakarak, bu alanlarda kullanımdan vazgeçilmiştir (21).

Karbon tetraklorür buharına uzun süreli maruz kalındığı hallerde ve maddenin çok miktarda, ağız yolu ile alınması durumunda karaciğerde ve böbrekte harabiyet meydana gelmektedir. Madde ile temastan 2 ya da 3 gün sonra biyokimyasal olarak karaciğerdeki etkisi, transaminaz ve diğer enzimlerin plazmadaki değerlerinin yükselmesi ile ortaya çıkmaktadır. Histolojik olarak en önemli hepatotoksik belirti, hepatik santrilobüler nekroz ve hepatik steatosis olarak belirlenmiştir (21).

Karbon tetraklorür ile oluşturulan karaciğer harabiyeti, bir çok araştırmacı tarafından incelenmiş ve bu madde hepatoksik maddeler açısından referans madde olarak kabul edilmiştir (2,5,6,9,14,20,22,31,36).

DDT ve fenobarbital gibi ilaç metabolizmasını stimüle eden maddeler, karbon tetra klorürün hepatotoksik etkisini önemli derecede arttırırken, ilaç metabolizmasını inhibe eden maddeler, tersine, karbon tetraklorürün etkisini azaltmaktadırlar (21).

Karbon tetraklorür ile oluşan toksisitenin serbest radikallerin protein ve lipidler ile reaksiyona girmesi yolu ile oluştuğu düşünülmektedir (42,43,45).

Karbon tetra klorür etkimesinde, ilk aşama karbon-halojen bağı yıklılmasıdır. Bu aşamada karbon tetraklorürde , P-450 yolu ile, bir elektronluk bir indirgeme meydana gelmektedir. Bu reaksiyonun sonucunda Cl^-

ve CCl_3 (triklorometil serbest radikali) oluşmaktadır (21,42,43).

İlk aşamada oluşan bu ürünler, lipid ve proteinlere kovalan bağlarla bağlanırlar ve lipid peroksidasyonu gerçekleşir (42,43). Bu reaksiyon, düzgün yüzeyli endoplazmik retikulumda, P-450 enzim sistemi ile oluşur. Bu enzim sisteminin inhibe edildiği durumlarda, karbon tetraklorür harabiyeti azalmaktadır. P-450 enzim sisteminin gelişmediği yavru sıçanlar, karbon tetra klorüre karşı dirençlidirler. Sistemin aktivitesi arttıkça, sıçanlarda karbon tetraklorüre karşı duyarlılık artış göstermektedir (21).

Oluşan serbest radikaller, membran fosfolipidlerinde bulunan polienoik yağ asitlerinin otoksidasyonuna neden olmaktadır. Membranda lipidlerin oksidatif dekompozisyonu başlar ve O_2 ile reaksiyon sonucu, organik peroksitler oluşur (lipid peroksidasyonu) (42,43,45).

Bu reaksiyon, otokatalitik bir reaksiyon olup, reaksiyon sonucu peroksid radikallerinden yeni radikaller oluşur. Böylece lipidlerin yıkımına bağlı olarak, endoplazmik retikulumda yapı ve fonksiyon bozulması oluşur (2,42,43,45).

İlk 30 dakikada, hepatik protein sentezi ve plazma protein ve endojen protein enzimleri düşüş gösterir. Endoplazmik retikulum sisternaları şişer ve ribozomlar endoplazmik retikulum membranlarından ayrılırlar. Bunu, serbest polizomların ayrılması takip eder (42,45).

Bir sonraki oluşum, sitoplazmada lipid birikimidir. Lipid birikimi, hücrelerin trigliseridlerden lipoprotein sentez edememelerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, lipid acceptor protein sentezindeki azalma ile, intrasellüler trigliseridler artar. Sonuçta, yağlı karaciğer adı verilen sendrom oluşur (13,29).

Mitokondrionlarda ise, plazma membranının artan permeabilitesi sonucu, aşırı bir şişme oluşur. Plazma membran harabiyetinin düzgün yüzeyli endoplazmik retikulumlarda lipid peroksidasyonu sonucu oluşan stabil yağ aldehidlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (45).

Karbon tetra klorür tarafından oluşan akut karaciğer ve böbrek yetmezliğinin tedavisi oldukęa güçtür. Her ne kadar karbon tetraklorür zehirlenmelerinde en belirgin semptom karaciğer yetmezliği ise de, böbrek yetmezliği en sık rastlanan ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (21).

PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinler (PG), 20 karbonlu, oksijenli yağ asitleridir. Bir çok memeli dokusunda bulunan prostaglandinlerden yaklaşık 20 tanesi doku ve vücut sıvılarında belirlenmiştir (46).

Prostaglandinler, en yüksek konsantrasyonda seminal sıvıda bulunmaktadır. Ancak, gastrik mukozada da önemli miktarda rastlanılmıştır (46).

Prostaglandinler, hemen hemen tüm biyolojik sistemleri etkilemektedirler. Ancak bu etkileri değişik yönlerde olmakta, örneğin prostaglandin E_2 ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ düz kas kasılmasını stimüle ederken, PGA, PGE_2 , PGI vazodilatör, $PGF_{2\alpha}$ ise vazokonstriktör maddeler olarak belirlenmiştir. PGE , genelde bronkodilatör bir yapıya sahipken, PGB ve PGF bronkokonstriktör tiptedirler (3,23,46),

Prostaglandinlerin, aynı zamanda gastrointestinal fonksiyonları da etkilemekte olduğu bilinirken, PGE_1 , PGE_2 ve PGA_1 'nin hayvanlarda gastrik salgıyı inhibe ettikleri ve ülser oluşumunu engelledikleri bildirilmektedir (44,46,47,50).

Son yıllarda, prostaglandinlerin hücre koruyucu etkileri üzerinde de durulmaktadır. Gastrointestinal mukozada bu maddelerin, hassasiyet verici maddelere karşı koruyucu bir etki oluşturdukları bir çok çalışmada bildirilirken (18,25,26,27,30,34,44,46,47) 1980'li yıllardan itibaren, bu koruyucu mekanizmanın karaciğer hücreleri için de geçerli olduğunu kanıtlayan bir çok çalışma yapılmıştır (1,11,50). Ayrıca aynı etki, pankreasta da gözlenmiştir (24,33,41,51).

Bu çalışmalarda PGE_2 ve $PGF_{2\beta}$ 'nin karaciğerde hücre koruyucu özellikleri belirtilirken, diğer tip prostaglandinlerde bu özelliğin gözlenmediği belirtilmektedir (1,11,50).

DİMETİL SULFOKSİD

Dimetil sulfoksid (DMSO), klinik çalışmalarda 1960 yılından beri kullanılan ve kullanım alanı çeşitli çelişkilere yolaçmış bir madde olarak bilinmektedir (40).

Dimetil sulfoksid, bir çok özelliğe sahip bir maddedir. Bunlar arasında deriye çok çabuk nüfuz edişi, artrit ve spor yaralanmalarında ağrı dindirici ve şişmeyi önleyici özelliği ve radyoprotektif ve sitoprotektif (hücre koruyucu) bir madde oluşu belirtilmektedir (10,12,17,28,32,37,40,52,54).

Klinik deneyler sonucunda, DMSO'in belirli bir doz aralığında toksik etki göstermediği, ancak yan etkilerinin, daha yüksek dozlarda (başdönmesi, uyuklama ve teratojenik etkiler şeklinde) oluşabileceği bildirilmektedir (11).

DMSO'in son yıllarda bildirilen en önemli özelliklerinden hücre koruyucu etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, maddenin bu etkisini, toksik metabolitlerin bağlanma hızını azaltma yolu ile veya toksik maddeden açığa çıkan serbest radikallerin toksisitesini azaltarak gösterdiği bildirilmektedir (17,37,49,52).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 20 adet, ortalama ağırlıkları 170 gr. olan Wistar albino dişi sıçanlar kullanıldı. Deneysel hayvanları Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarından ve İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi'nden (DETAM) sağlandı.

Çalışmada 5 grup oluşturuldu. Her grup 4 hayvandan oluşmakta idi.

I. GRUP - KONTROL GRUBU : İntraperitoneal serum fizyolojik (6mg/kg) enjeksiyonunu takiben 24 saat sonra bu hayvanlar öldürüldüler.

II. GRUP : İntraperitoneal karbon tetraklorür (6mg/kg) enjeksiyonu uygulanan sıçanlar, enjeksiyonu takiben 24 saat sonra öldürüldüler (Karbon tetra klorür, Merck firmasından, 2.5 litrelik şişelerde (1lt. = 1.56 kg) sağlandı).

III. GRUP : Karbon tetraklorür (6mg/kg) enjeksiyonundan 1 saat önce intraperitoneal prostaglandin E₂ (20 µg/kg) enjeksiyonu uygulanan bu gruba oluşturan sıçanlar, karbon tetraklorür enjeksiyonunu takiben 24 saat sonra öldürüldüler (Prostaglandin E₂, Sigma firmasından 1 mg'lik liyofilize madde halinde sağlandı).

IV. GRUP : Sadece intraperitoneal dimetil sulfoksit (4 ml/kg) enjeksiyonu uygulanan bu sıçanlar, enjeksiyondan 24 saat sonra öldürüldüler.

V. GRUP : Karbon tetraklorür (6 mg/kg) enjeksiyonundan 1 saat önce intraperitoneal dimetil sulfoksit (4 ml/kg) enjeksiyonu uygulanan bu sıçanlar, karbon tetraklorür enjeksiyonundan 24 saat sonra öldürüldüler (Dimetil sulfoksit, Merck firmasından 1 litrelik solüsyon şeklinde sağlandı).

Her bir deney grubunu oluşturan sıçanlar, enjeksiyon sürelerinin bitiminden sonra, eter anestezisi altında sakrifiye edilerek, ışık ve elektron mikroskobu incelemeleri için karaciğer parçaları alındı.

Işık mikroskobu incelemeleri için karaciğerden alınan doku örnekleri Bouin ve %10'luk Formol fiksatörlerine konuldu. Bunu takiben, parçalara rutin parafin inklüzyonu yapılarak elde edilen yaklaşık 4-5 μ kalınlığındaki kesitlere Haematoxylin - Eosin (H.E.) ve Periyodik asit - Schiff (PAS) boya ları uygulandı.

Bu yöntemlerle hazırlanan preparatlar, Olympus BH - 12 ışık mikroskobunda incelenip, renkli olarak çekilen mikrofotograflar değerlendirildi.

Elektron mikroskobu çalışmaları için alınan doku örnekleri hemen %2,5 fosfat tamponlu glutaraldehid içinde +4 °C'de buzdolabında 2 saat bekletildi. Postfiksasyon için %1 OsO₄ solüsyonunda 1 saat tutulan parçalar, aynı tampon solüsyonları ile hazırlanmış aseton serilerinden geçirilerek suları giderildi ve Vestopal W blokaması yapıldı.

Vestopal bloklarından cam bıçaklar ile LKB ultratom III ve Reichert UM3 ultramikrotomlarında ışık mikroskopik incelemeler için 1 μ kalınlığında kesitler alınıp, gerekli bölgeler arandı. Bundan sonra da 400 - 600 A⁰ lük ince kesitler alındı.

Kalın kesitler (1 μ), %1'lik Toluidin mavisi ile boyandı. İnce kesitler (400 - 600 A⁰) ise Uranil asetat ve Reynold's tekniği ile kontrast boyamalarına tabii tutuldu. İnce kesitler JEOL 100 C elektron mikroskopunda incelendi ve elektronmikrografları çekilip değerlendirildi.

BULGULAR

A. IŞIK MİKROSKOPU BULGULARI

I. GRUP - KONTROL GRUBU :

Işık mikroskopik incelemeler için kontrol grubu sıçanlarından hazırlanan karaciğer preparatlarından Haematoxylin - Eosin boyası ile boyanan kesitlerde, karaciğer parenkim hücreleri plaklar halinde izlendi. Hepatosit nukleusları ise geniş, yuvarlak ve düzgün yüzeyli idi. Nukleus sayısı genelde bir ila iki arasında değişirken, nukleoluslar, bir veya daha fazla olarak gözlemlendi (Resim 1).

Karaciğer hücre plakları arasında yer alan sinuzoidler ve sinuzoid duvarını döşeyen Kupffer hücreleri normal yapılarında idi. Periportal alanda ise, Vena interlobulares, Arteria interlobulares ve Ductuli biliferi yapıları belirgindi (Resim 1).

Periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ile boyanan kontrol grubu karaciğer kesitlerinde ise, karaciğer hücre sitoplazmasında glikojen granülleri izlendi (Resim 6).

II. GRUP - Sadece Karbon Tetraklorür Uygulanan Grup :

Bu grubu oluşturan sıçanlardan alınan karaciğer materyalinin Haematoxylin - Eosin boyası ile boyanan kesitlerinde ilk göze çarpan değişiklik, lobulus merkezi çevresinde izlenen çok sayıda hepatositte yoğun yağlanma (yağlı dejenerasyon) ve parenkimde hücre infiltrasyonu idi. Ayrıca karaciğer hücreleri arasında belirgin bir büyüklük farkı oluştu dikkati çekiyordu (Resim 2).

Periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ile boyanan kesitlerde, hücrelerdeki yoğun harabiyete paralel olarak, glikojen içeriğindeki azalma belirgindi (Resim 7).

III. GRUP - Karbon Tetraklorür'den Bir Saat Önce Prostaglandin E₂ Ön Uygulaması Yapılan Grup :

Bu grubu oluşturan sıçanlardan alınan karaciğer materyalinin Haematoxylin - Eosin ile boyanan kesitlerinde, karaciğer parenkim hücrelerinde yağlanmanın çok azaldığı ve parenkimde hücre infiltrasyonunun hemen hemen hiç kalmadığı görüldü (Resim 3).

PAS boyası ile boyanan aynı gruba ait kesitler ise, karaciğer hücrelerinde diffuz glikojen varlığını belirgin olarak gösteriyordu (Resim 8).

IV. GRUP - Sadece Dimetil Sulfoksit Uygulanan Grup :

Bu grubun Haematoxylin - Eosin ile boyanan kesitlerinde karaciğer parenkim hücre nükleusları geniş, yuvarlak ve düzgün yüzeyli, bir ya da daha fazla nükleoluslu idi (Resim 4). Sinuzoid ve sinuzoid duvarını döşeyen Kupffer hücreleri normal yapılarında idi. Periportal alanda ise Vena interlobulares, Arteria interlobulares ve Ductuli biliferi yapıları belirgindi (Resim 4).

Bu grubun PAS ile boyanan kesitlerinde, karaciğer hücre sitoplazmasında glikojen granülleri belirgindi (Resim 9).

V. GRUP - Karbon Tetraklorürden Bir Saat Önce Dimetil Sulfoksit Ön Uygulaması Yapılan Grup :

Bu grubun Haematoxylin - Eosin ile boyanan kesitlerinde, lobulus merkezi çevresinde bazı karaciğer hücrelerinde yağlanma belirgindi. Parenkimde ise hücre infiltrasyonu hemen hemen hiç yoktu (Resim 5).

PAS ile boyanan bu gruba ait kesitlerde, glikojen varlığı ancak bazı hücrelerde görüldü (Resim 10).

B. ELEKTRON MİKROSKOPU BULGULARI

I. GRUP - KONTROL GRUBU :

Bu grup karaciğer elektronmikrograflarında, hücre nukleusu düz yüzeyli ve az sayıda kromatin kümeli idi. Sitoplazmada, lameller tarzda kristal mitokondrionlar, lameller halinde granüler endoplazmik retikulum, vezikül yapılı agranüler endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi normal karaciğer yapısını yansıtmakta idi (Resim 11). Aynı zamanda, rozet şeklinde glikojen kümeleri ve çok az sayıda lipid damlacıkları sitoplazmada belirgin yapıları (Resim 12). Safra kanalikülü ve sinuzoid, hepatositler arasında belirgin yerlerinde izlendi (Resim 11).

II. GRUP - Sadece Karbon Tetraklorür Uygulanan Grup :

Bu grubun elektronmikrograflarında, karaciğer hücre nukleusu düz yüzeyli, toz şeklinde kromatinli, belirgin nukleoluslu idi ve perinükleer sahada bir genişleme mevcuttu (Resim 13). Sitoplazmik organellerden endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi membranlarında aşırı genişleme mevcuttu. Özellikle genişlemiş endoplazmik retikulum membranlarındaki ribozom kaybı, iki tip endoplazmik retikulum membranını ayırtetmede güçlük yaratıyordu (Resim 13,14,16). Hafifçe genişlemiş mitokondrionlarda yer yer krista ve matriks kaybı belirgindi (Resim 13,16). Sitoplazmik inklüzyonlardan glikojendeki azalmaya karşın, aşırı lipid birikimi dikkat çekici idi (Resim 15). Parenkimde safra kanalikülü ve sinuzoidler, normal yapılarında idi (Resim 13,16).

III. GRUP - Karbon Tetraklorür'den Bir Saat Önce Prostaglandin E₂ Ön Uygulaması Yapılan Grup :

Bu grupta, hepatosit nukleusu girintili, çevre kromatinli ve belirgin nukleoluslu idi (Resim 17,18).

Karaciğer hücre sitoplazmasında lameller şeklinde iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulum, membranlarında yer yer hafif genişlemeler gösteren veziküler yapıda agranüler endoplazmik retikulum, orta derecede gelişmiş Golgi kompleksi ve yoğun matriksli normale benzer krista yapılı

mitokondrionlar yer almakta idi. inklüzyonlar bakımından ise, rozet şeklinde glikojenin iyice belirgin olmasına rağmen, lipid damlacıklarına daha az sayıda rastlandı (Resim 17,18). Parenkimde safra kanalikülü ve sinuzoid, normal yapıyı yansıtıyorlardı (Resim 17).

IV. GRUP - Sadece Dimetil Sulfoksit Verilen Grup :

Bu grup karaciğer elektronmikrograflarında hücre nükleusu düz yüzeyli, çevre kromatinli ve belirgin nükleoluslu idi. Sitoplazmada lameller tarzda kristal, açık renk matriksli mitokondrionlar, yaygın ve orta derecede gelişmiş lameller tarzında granüler endoplazmik retikulum, az gelişmiş, veziküler yapıli agranüler endoplazmik retikulum ve nükleusa yakın konumda Golgi kompleksi izlendi. Bazı hücrelerde daha belirgin olan lipid damlacıkları ve nadir olarak, myelin figür şeklinde membran yapıları içeren otofagozom tipinde lizozomlar mevcuttu (Resim 19).

V. GRUP - Karbon Tetraklorür'den Bir Saat Önce Dimetil Sulfoksit Ön Uygulaması Yapılan Grup :

Bu gruba ait elektronmikrograflarda karaciğer hücre nükleusu düz yüzeyli, koyu çevre kromatinli ve belirgin bir ya da iki nükleoluslu idi (Resim 20,21). Perinükleer saha ise bazı hepatositlerde genişlemişti (Resim 20). Hücre sitoplazmasında, genişleme gösteren endoplazmik retikulum membranlarında ribozom kaybı devam ederken (Resim 20), bazı hücrelerde kısmen lameller tarzında düzenlenmiş granüler endoplazmik retikulum mevcuttu (Resim 21). Koyu matriksli mitokondrionlarda ise yer yer krista kaybı belirgindi. Granüler endoplazmik retikulum membranları kısmen belirgin olan hücrelerde glikojen ve lipid damlacıkları gözlenirken (Resim 21), endoplazmik retikulum membranları genişlemiş hücrelerde glikojen yoktu, ancak lipid damlacıkları mevcuttu, Golgi kompleksi ise geniş sisternalı olarak gözlendi (Resim 20). Safra kanalikülü ve sinuzoid yapıları ise normal yapılarında idi (Resim 20,21).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın kontrol grubunu oluşturan deney hayvanlarına ait karaciğer hücreleri, ışık ve elektronmikroskopu düzeyinde, normal karaciğer histolojisini gösteriyordu. Gözlemlerimiz, literatürde bildirilenlerle (8,15,16,19,35) paralellik göstermekte idi.

Çalışmamızın amacı, karaciğerde karbon tetraklorür ile deneysel harabiyet oluşturmak ve hücre koruyucu etkileri bilinen maddelerle (prostaglandin E_2 ve dimetil sulfoksit), bu harabiyetin ne ölçüde önlenebileceğini kontrol bulgularımız ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

Bir çok maddenin karaciğerde oluşturduğu hücre koruyucu etkilerinin incelenmesinde karaciğerde harabiyet oluşturma aşamasında karbon tetraklorürün etkisinin doza bağlı olarak arttığı bilinmektedir (20,39). Biz de, deneysel harabiyete karşı koruyucu madde ile sağlanan iyileşmenin ne denli etkili olabileceğini anlayabilmek için ileri derecede harabiyet oluşturabilmek amacı ile yüksek doz karbon tetraklorür kullanmayı uygun bulduk.

Hücre koruyucu etkileri bilinen prostaglandin E_2 ve dimetil sulfoksitin doz uygulamasını ise, daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan ve hücre koruyucu etki sağladığı bildirilen (11,18,23,24,28,30,49,50,54) doz aralığında yaptık.

Karbon tetraklorür ile oluşturulan karaciğer harabiyetini önlemede öncü prostaglandin E_2 uygulaması yapılan çalışma bulunmasına karşın (50), dimetil sulfoksitin bu amaçla kullanıldığına değinen çalışmalara rastlamadık. Bu nedenle, önce karbon tetraklorürün karaciğerde oluşturduğu harabiyeti ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde inceledik. Daha sonra, öncü madde olarak prostaglandin E_2 ve dimetil sulfoksit uygulamasını takiben, karaciğer dokusunda beklenen koruma düzeylerini karşılaştırmalı olarak ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde inceledik. Dış kaynaklı olan dimetil sulfoksitin bazı çalışmalarda (10,40) yan etkilerinin söz konusu

olması nedeni ile, ayrı bir grup olarak, sadece dimetil sulfoksit uygulaması yaptık. Prostaglandin E₂'nin, yüksek dozlarda dahi toksik etki göstermediğini bir çok çalışmada (33,44,47,50) izlediğimizden dolayı, benzeri bir uygulamaya gerek olmadığını düşündük.

Sadece karbon tetraklorür uygulamasını takiben, ışık mikroskopu düzeyinde, karaciğer lobulus merkezi çevresindeki hepatositlerde büyüklük farkı, sitoplazmada yoğun yağlanma ve glikojen içeriğinde azalma belirgindi. Parenkimde ise hücre infiltrasyonu göze çarpıyordu. Bu bulgularımız diğer araştırmacıların (2,5,7,20,31,36,50) benzer çalışmalarındaki ışık mikroskopu bulguları ile paralellik göstermekte idi.

Ultrastrüktürel düzeyde, bu grupta, hepatositlerde endoplazmik retikulum membranlarında aşırı genişleme ve ribozom kaybı, şişmiş ve yer yer krista ve matriks kaybına uğramış mitokondrionlar, sitoplazmada yoğun lipid damlalarındaki artış, buna karşın glikojen içeriğinde azalma, diğer çalışmalardaki (45,50) benzer düzeydeki bulgulara paralellik gösteriyordu. Buna karşın, sitoplazmada genişlemiş Golgi kompleksi gözlemimiz, Tyson ve ark. (53) çalışması ile paralellik gösterirken, Reynolds ve ark. (45)'nin benzer çalışmasında, Golgi kompleksi izlenmemesini, uygun kesitlerin kullanılmadığı şeklinde yorumlamaktayız. Ayrıca Golgi kompleksi ile lipid damlalarının sıkı ilişkisini ilgi çekici bulduk.

Bu gruba ait bulgularımıza biyokimyasal açıdan açıklık getiren çalışmalarda, karbon tetraklorürün, karaciğer hücresinde membran bozulmasına yol açtığı (22,42,43,45) ve özellikle endoplazmik retikulum membranında, fosfolipid tabakasının yağ asitlerinde bir seri değişikliğe neden olduğu (45) bildirilirken, bu toksik etkinin, karbon tetraklorürün yıkımı sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin, endoplazmik retikulum membranlarında lipidlerin doymamış yağ asitleri zincirini yıkmaya yolu ile (lipid peroksidasyonu) gerçekleştiğini (22,43,45) öne sürmektedirler. Benzer düzeyde diğer bir çalışmada (9) ise, karbon tetraklorür etkisi ile, sıçan karaciğer hücre membranlarındaki toplam fosfolipidlerde %60 oranında bir azalma olduğuna değinilmektedir. Benzer diğer bir çalışmada (45), karbon tetraklorür etkisi ile karaciğer hücre sitoplazmasında, granüler endoplazmik retikulum membranların-

da harabiyete bağlı olarak gerekleŒen yzzey gerilimindeki artıŒın, membranlarda ribozom kaybına neden olduğuna değinilmektedir. Ayrıca, karbon tetraklorürün proteinelere bağlanması sonucu, protein yapısında deėiŒikliklere neden olarak, protein sentezinde azalmaya yolaçtığı bildirilmektedir (38,42,43, 45),

Bu grupta, bulgularımızda izlediğimiz lipid artıŒı, mitokondri harabiyetine bağlı olarak yağ asitlerinin oksidlenememesine; trigliseridlerin sentez yeteneğinin artmasına ve kana verilememeleri nedeni ile hücre içinde birikmelerine bağlanırken (13), morfolojik olarak ribozom kaybı Œeklinde gözlediğimiz bulgularla açıklanabilecek olan protein sentezindeki azalmaya paralel olarak, lipid acceptor proteininin sentezlenememesi, sitoplazmadaki lipid birikiminin sebebi olabileceği Œeklinde bildirilmektedir (29).

Karbon tetraklorür uygulamasından bir saat önce prostaglandin E₂ nc uygulaması yaptığımız deney grubu karaciğer bulgularımız hem ıŒık, hem de elektronmikroskopu düzeyinde karbon tetraklorür ile oluŒturulacak harabiyete engel olunduğunu iŒaretleyecek düzeyde idi. Örneğin, hücre infiltrasyonunun azalması, hepatosit sitoplazmasındaki organellerin normal yapılarında olması ve lipid içeriğindeki azalmaya karŒın, glikojen kapsamındaki artıŒ, en göze çarpan bulgular idi. Bizim karbon tetraklorür uygulamasından bir saat önce uyguladığımız prostaglandin E₂ ile oluŒan koruma, Stachura ve ark. (50)'nın, karbon tetraklorürden yarım saat önce prostaglandin E₂ nc uygulaması ile ve Dixit ve ark. (11) 'nın galaktozamine karŒı nc prostaglandin E₂ uygulaması ile elde ettikleri morfolojik bulgular ile paralellik göstermektedir.

Literatürde, prostaglandinlerin hücre koruyucu etkilerinin karaciğer dıŒındaki diğer dokularda da araŒtırıldıėını görmekteyiz (11,18,23,24,25, 26,27,30,34,41,44,46,47,51). Prostaglandinlerin bu hücre koruyucu özelliklerinin mekanizması da bir çok araŒtırıcının ilgisini ekmiŒ ve araŒtırma konusu olmuŒtur (1,46). AraŒtırmacılar bu konuda, progtaslandinlerin koruyucu etkilerini lizozom ve plazma membranlarını stabilize etme yolu ile gerekleŒtirdiėini ne srmekteler, ayrıca bu maddenin hücreyi kuvvetli kıldığı ve nekrotik maddelerden uzak tuttuğu grŒünü bildirmektedirler. Ancak, bu mekanizmaya tam bir açıklık getirilemediği grŒ de yaygın bir kanıdır (1,11,46,50).

Sadece dimetil sulfoksid uyguladığımız kontrol grubu karaciğer yapısı, ışık mikroskopu düzeyinde normal kontrol grubu ile farklılık göstermiyordu. Aynı şekilde, elektronmikroskopu düzeyindeki bulgularımız da, normal kontrol grubu ile paralel düzeyde idi. Bu bulgularımızın, benzer çalışmalarda (4,11,17), bildirilen dimetil sulfoksid kontrol grubu bulguları ile benzerlik göstermesi, bu maddenin karaciğerde, uyguladığımız dozda herhangi bir etki oluşturmadığı kanısını uyandırdı.

Dimetil sulfoksidin karaciğer hücrelerini, karbon tetraklorürün etkisinden koruyucu özelliğini incelemek amacı ile oluşturduğumuz deney grubu sıçan karaciğerlerinin ışık mikroskopik incelemelerinde, lobulus çevresinde az sayıda iri hepatosit ve bu hücrelerde belirgin yağlanma izlendi. Diğer hepatositler ise normal morfolojilerinde idi. Parenkimde hücre infiltrasyonu belirgin değildi. Karaciğer hücreleri, bu yapıları ile, dimetil sulfoksid etkisinin belirgin bir koruma düzeyine ulaştığı kanısını uyandırdı. Ancak elektronmikroskopik gözlemlerimiz, bu korumanın oldukça düşük düzeyde olduğunu işaretler şeklinde, bazı hücrelerde kısmen lameller tarzında düzenlenmiş granüler endoplazmik retikulum bulunuşu ve bu hücrelerde glikojenin varlığı şeklinde iken, genişlemiş endoplazmik retikulum izlenen diğer hücrelerde glikojenin görülmeşi, ancak lipid damlacıklarının varlığı ve mitokondrionlarda krista kaybı oluşu, korumanın tüm hücrelerde aynı düzeyde olmadığını gösteriyordu.

Literatürde, bazı çalışmalarda (44,49,52) dimetil sulfoksidin serum enzim aktivitelerini düşürdüğü ve toksik metabolitlerin bağlanmasını azaltarak, serbest radikallerin toksik etkisini azaltma yolu ile koruyucu etki oluşturduğu bildirilirken, diğer çalışmalarda (37), dimetil sulfoksidin hücre proteinlerine bağlanarak, onları yıkıma uğratan aktif maddeleri yoketme yolu ile de bu etkiyi gerçekleştirdiği görüşü belirtilmektedir. Dimetil sulfoksid bu etkisini, karaciğer dışındaki dokularda da göstermektedir (10,46). Bu çalışmalarda da, dimetil sulfoksidin belirgin hücre koruyucu etkisi vurgulanmıştır,

Dimetil sulfoksid ön uygulaması ile prostaglandin E_2 ön uygulaması yaptığımız gruplara ait bulguları karşılaştırdığımızda, prostaglandin E_2 'nin

bu konuda daha fazla etkili olduğunu öne sürebiliriz. Ancak dimetil sulfoksidin uygulanan dozunun da bu hususta etken olduğu kanısındayız. Her ne kadar , bu grupta kullandığımız doz (4 ml/kg) literatürde bir çok çalışmada (4,12,28) etkin doz aralığında ise de, bu dozun, yüksek dozdaki karbon tetraklorürü tam anlamı ile etkileyemediği görüşündeyiz. Bununla beraber, hücresel düzeyde, yine de, dimetil sulfoksidin, karbon tetraklorürün toksik etkisini kısmen azalttığını bulgularımıza dayanarak söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, bu çalışmada prostaglandin E₂'nin, dimetil sulfoksida kıyasla belirgin bir hücre koruyucu etkisi olduğu gözlemlendi. Ancak, ileride yapılacak çalışmalarda, değişik dozlarda, dimetil sulfoksidin farklı bir etki gösterip gösteremeyeceği, dolayısı ile dimetil sulfoksidin doza bağlı hücre koruyucu etkisi araştırma alanımız içerisinde olacaktır.

Ö Z E T

Hücre koruyucu etkileri bilinen prostaglandin E_2 ve dimetil sulfoksidin karaciğerde, karbon tetraklorüre bağlı olarak oluşturduğumuz deneysel harabiyeti önlemedeki etkilerini, ışık ve elektronmikroskopu düzeyinde karşılaştırmalı olarak incelemek amacı ile bu çalışma planlandı.

Sadece karbon tetraklorür uyguladığımız deney grubu karaciğer hücrelerinde, ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde, gerek hücre organellerinin yapısal değişikliği, gerekse lipid birikimi ve glikojen kaybı şeklindeki bulgularımız, hücrelerde belirgin harabiyeti gösterir nitelikte idi.

Öncü prostaglandin E_2 uygulaması yaptığımız deney grubu karaciğer hücrelerinin yapısı kontrol grubu bulgularımıza oldukça benzerdi. Bu da bize, prostaglandin E_2 'nin, karbon tetraklorür etkisi ile oluşmasını beklediğimiz harabiyete engel olduğu izlenimini verdi.

Kontrol dimetil sulfoksid uygulamasının, karaciğer hücrelerinde yapısal bir değişikliğe neden olmadığını gözledik.

Öncü dimetil sulfoksid uyguladığımız grupta ise, bazı karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulum membranlarının genişlemeleri, diğerlerinde ise lipid damlacıklarının bulunuşu, buna karşın az miktarda da olsa granüller endoplazmik retikulum ve glikojen partiküllerini gözlememiz, bize karbon tetraklorür etkisi ile oluşacak harabiyetin kısmen engellediğini kanısını vermiştir.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada, prostaglandin E_2 'nin, dimetil sulfoksida kıyasla, daha etkin hücre koruyucu bir madde olduğu kanısına varılmıştır. Ancak, yine de, dimetil sulfoksid ile daha değişik dozlarda yapılacak çalışmaların daha farklı koruyucu bir etki oluşturabileceği düşünülmektedir.

SUMMARY

This study had been planned to investigate the comparative cytoprotective effects of prostaglandin E₂ and dimethyl sulfoxide in carbon tetrachloride-induced liver injury, at the level of light and electronmicroscope.

In experimental group treated with carbon tetrachloride, at the level of light and electronmicroscope, our findings as the sutructural changes in liver cell organelles, lipid accumulation and glycogen deprivation implied a prominent cellular damage.

Liver cell structure in experimental group pretreated with prostaglandin E₂ was almost similar to that of control group. That meant that prostaglandin E₂ had prevented the injury expected to be occured through the effect of carbon tetrachloride.

We observed that control dimethyl sulfoxide treatment did not cause any structural change in liver cells.

In group pretreated with dimethyl sulfoxide, as we observed findings such as proliferations of endoplasmic reticulum in some liver cells, presence of lipid droplets in others and, in spite of that, few amounts of granular endoplasmic reticulum and glycogen particles, it was concluded that carbon tetrachloride injury was partly prevented.

As a result, in this study, we concluded that prostaglandin E₂ was more effective cytoprotective agent than dimethyl sulfoxide. But, it was thought that dimethyl sulfoxide might cause rather different cytoprotective effects at various doses.

KAYNAKLAR

- 1) ABECASIS, M., et al. : Hepatic cytoprotection by prostaglandins: Theories unlimited. *Hepatology*, Vol: 8, No: 4, S: 969-978, 1988.
- 2) AKAHORİ A., et al. : Time course of biochemical and histological alterations following a single feeding of carbon tetrachloride to mice. *Japan J. Exp. Med.*, Vol: 53, No: 4, s: 199-209, 1983.
- 3) ARAKİ, H., and LEFER, A.M. : Cytoprotective actions of prostacyclin during hypoxia in the isolated perfused cat liver. *Am. J. Physiol.*, Vol: 238, s: 176-181, 1980.
- 4) ASLAM, H.S. : The effect of dimethyl sulfoxide on cholesterol and bile acid metabolism in rats. *Pro. Soc. Exp. Bio. and Med.*, Vol: 186, s: 205-210, 1987.
- 5) BERNACCHI, A.S., et al. : Further studies on the late preventive effects of the anticalmodulin trifluoperazine on carbon tetrachloride-induced liver necrosis. *Exp. and Molec. Pathol.*, Vol: 48, s: 286-300, 1988.
- 6) BHAGWAT, A.G., et al. : Ultrastructure of normal human liver. *Arch. Pathol.*, Vol: 93, s: 227, 1972.
- 7) BHATHAL, P.S., et al. : Strain differences in mice in Carbon Tetra Chloride-induced liver injury. *British Journal Exp. Pathol*, Vol: 64, s: 524-533, 1983.
- 8) BLOOM, W. and FAWCETT, D.A. : A textbook of histology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1975.
- 9) CAMACHO, J. and RUBALCAVA, B. : Lipid composition of liver plasma membranes from rats intoxicated with carbon tetrachloride. *Biochimica. Biophysica Acta*, Vol: 776, s: 97-104, 1984.

- 10) DEBONS, A.F. et al. : Inhibition of cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits by dimethyl sulfoxide. Journal of pharmacology and experimental therapeutics. Vol: 243, No: 2, s: 745-757, 1987.
- 11) DIXIT, V. et al. : Effects of prostaglandin E₂ on brain edema and liver histopathology in galactosamine-induced fulminant hepatic failure rat model. Biomat., Art. Cells, Art. Org., Vol: 15, No: 3, s: 559-573, 1987.
- 12) ELDEIB, Mm., REDDY, C.S. : Mechanism of dimethyl sulfoxide protection against the teratogenicity of secalonic acid D in mice. Teratology, Vol : 38, No0 5, s: 419-425, 1988.
- 13) ELFONT, E.A. et al. : Ultrastructural and biochemical alterations of livers from rats treated with 5,5 Diphenyl-2-thiohydantoin (DPTH) and thyroxine. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., Vol: 141, No: 1, s: 184, 1972.
- 14) EL MOFTY, S. et al. : Early, reversible plasma membrane injury in galactosamine-induced liver cell death. Amer. Jour. of pathol., Vol: 79, No: 3, s: 579-593, 1975.
- 15) ERBENGİ, T. (1984) : Histoloji II, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., İstanbul.
- 16) ERBENGİ, T. ve CLARA, M. (1979) : Histoloji Atlası, "Sitoloji, Histoloji, Elektron mikroskopi" (Türkçe ve İngilizce). Çeliker Matbaacılık, İstanbul.
- 17) FERGUSON, W. et al. : Protective effect of prostaglandin E₁ (PGE₁) on lysosomal enzyme release in serotonin-induced gastric ulceration. Ann. Surg., s: 648-654, June, 1973.
- 18) FRANCAVILLA, A. et al. : A dog model for acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. Gastroenterol., Vol: 96, s: 470-478, 1989.

- 19) FLAKS, B. : Observations on the fine structure of the normal porcine liver. *J. Anat.*, Vol: 108, No:3, s: 563-577, 1971.
- 20) GORLA, N. et al. : Studies on the mechanism of carbon tetrachloride induced liver injury. *Br. J. Exp. Path.*; Vol: 64, No: 388, s: 387-395, 1983.
- 21) GOTH, A. : Medical pharmacology, 7th edition, C.V. Mosby Company, St. Louis, Missouri, s: 1645-1646, 1981.
- 22) HERNANDEZ, R.M. et al. Effects of adenosine on liver cell damage induced by carbon tetrachloride. *Biochem. Pharmacol.*, Vol: 33, No: 16, s: 2599-2604, 1984.
- 23) HOUVENAGHEL, A and WECHSUNG, E. : Influence of prostaglandins on blood flow through the superior mesenteric artery in the pig. *Arch. Int. Pharmacodyn.* Vol: 30, s: 332-334, 1977.
- 24) IGNARRO, L.J. et al. : Effects of prostaglandins on release of enzymes from lysosomes of pancreas, spleen and kidney cortex. *Life Sci.* Vol: 12, Part : 1, s: 193-201, 1973.
- 25) INATOMI, N and MAKI, Y. : Effect of prostaglandins on mucosal blood flow and aspirin-induced damage in the canine stomach. *Japan J. Pharmacol.*, Vol: 33, s: 1263-1270, 1983.
- 26) JASZEWSKI, R. and CRANE, S.A. : The effect of 15(R)-15-Methyl Prostaglandin E₂ (Arbacet) on the healing of aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric mucosal lesions. *Am. J. Gastroenterol.* Vol: 82, No: 12, 1987.
- 27) JASZEWSKI, R. and CRANE, S. : Failure of a cytoprotective dose of arbacet to heal acute gastric ulcers. *Amer. Jour. of Gastroenterol.*, Vol: 83, No: 7, s: 734-737, 1988.

- 28) JEFFERY, E.H. and HASCHEK, W.M. : Protection by dimethyl sulfoxide against acetaminophen-induced hepatic, but not respiratory toxicity in mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Vol: 93, No: 3, s: 452-461, 1988.
- 29) JOHANNESSEN, J.V. : Electron microscopy in human medicine. Vol: 8, :The liver. Mc Graw-Hill International Book Company, New York, 3, 1979.
- 30) LANCASTER, C. and ROBERT, A. : Intestinal lesions produced by prednisolone : prevention (cytoprotection) by 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂. *Am. J. Physiol*, Vol: 235, No: 6, s: 703-708, 1978.
- 31) LARSON, R. and PLAA, G. : A correlation of the effects of cervical cordotomy, hypothermia, and catecholamines on carbon tetrachloride-induced hepatic necrosis. *Am. J. Pathol.*, Vol: 147, s: 103-111, 1965.
- 32) LORETZ, L.J. et al. : Optimization of cryopreservation procedures for rat and human hepatocytes. *Xenobiotica*, Vol: 19, No: 5, s: 489-498, 1989.
- 33) MANABE, T. and STEER, M.L. : Protective effects of PGE₂ on diet-induced acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, Vol: 78, s: 777-781, 1980.
- 34) MILLER, A.T. et al. : Prevention of the inhibitory effects of aspirin on sodium transport in canine gastric mucosa by prostaglandin. *Journal of Surgical Research*, Vol: 36, s: 315-326, 1984.
- 35) MOTTA, P.M. : The three dimensional microanatomy of the liver. *Arch. Hist. Jap.*, Vol: 47, No:1, s:1-30, 1984.
- 36) ORREGO, H. et al. : Protection by propylthiouracil against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Gastroenterol.*, Vol: 71, No:5, s : 821-826, 1976.
- 37) PARK, Y. et al. : Prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by dimethyl sulfoxide. *Toxicol*, Vol: 52, No:1-2, s: 165-175, 1988.

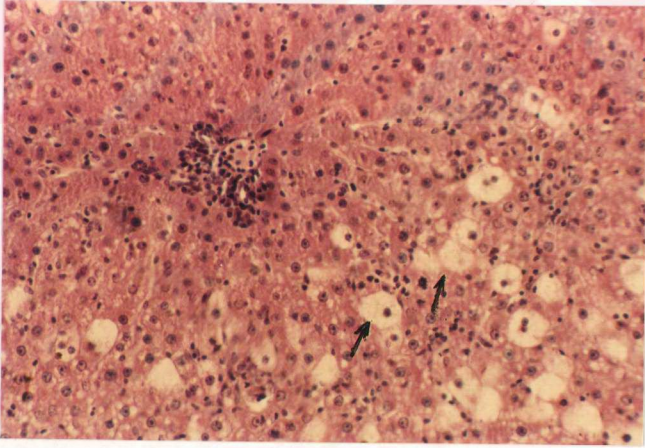
- 38) PAUL, B. and RUBINSTEIN, D. : Metabolism of carbon tetrachloride and chloroform by the rat. *Lab Invest*, Vol: 141, s: 141-148, 1963.
- 39) PILON, D. ; BRODEUR, J. ; PLAA, G.L. : Potentiation of CCl₄-induced liver injury by ketonic and ketogenic compounds: Role of CCl₄ dose. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, Vol.94, s:183-190, 1988.
- 40) PLUMMER, J.M. et al. : Competitive inhibition by dimethyl sulfoxide of moluscan and vertebrate acetylcholin esterase. *Biochem. Pharmacol.*, Vol: 32, No:1, s: 151-158, 1983.
- 41) REBER, H.A. et al. : Cytoprotective effect of 16, 16-Dimethyl prostaglandin E₂ (PG) on bile salt induced damage to the pancreas. *Gastroenterology*, Vol: 75, s: 1241, 1980.
- 42) RECKNAGEL, R.O. : A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Life. Sci.*, Vol: 33, s: 401-408, 1983.
- 43) RECKNAGEL, R.O. et al. : Lipoperoxidation as a vector in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Lab. Investigation*, Vol: 15, No:1, s : 132-148, 1966.
- 44) REINHART, W.H. et al. : Influence of long-term 16, 16-Dimethyl Prostaglandin E₂ treatment on the rat gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology*, Vol: 85, s: 1003-10, 1983.
- 45) REYNOLDS, E. et al. : Liver parenchymal cell injury. *Lab Investigation*, Vol: 25, No:3, s: 269-277, 1971.
- 46) ROBERT, A. : Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*, Vol: 77, s: 761-767, 1979.
- 47) ROBERT, A. et al. : Cytoprotection by Prostaglandins in rats. *Gastroenterology*, Vol: 77, s: 433-443, 1979.

- 48) RUWART, M.J. et al. : 16, 16-Dimethyl PGE₂ prevents necrosis due to aflotoxin in rats (abstract). Gastroenterology, Vol: 82, s: 1167, 1982.
- 49) SALIM, A.S. : Role of oxygen-derived free radicals in the mechanism of chronic gastric ulceration in the rat: implications for cytoprotection. Digestion, Vol: 43, No:1-2, s: 113-119, 1989.
- 50) STACHURA, J. et al. : Prostaglandin protection of Carbon Tetrachloride-induced liver cell necrosis in the rat. Gastroenterology, Vol: 81, s: 211-217, 1981.
- 51) STANFIELD, N.J., KAKKAR, V.V.: Prostaglandins and acute pancreatitis-experimental and clinical studies. Br. J. Surg. Vol: 70, s:573-576, 1983.
- 52) TERANO, A. et al. : Role of superoxide and hydroxyl radicals in rat gastric mucosal injury induced by ethanol. Gastroenterol. Jpn. Vol: 24, No: 5, s: 488-493, 1989.
- 53) TYSON, C.A. ; STORY, D.L. ; STEPHNES, R.J. : Ultrastructural changes in isolated rat hepatocytes exposed to different CCl₄ concentrations. Biochem. and Biophysical. Research Commun., Vol: 114, No: 2, s: 511-517, 1983.
- 54) YAMAMOTO, N. : Effect of dimethyl sulfoxide on cytosolic ionized calcium concentration and cytoskeletal organization of hepatocytes in a primary culture. Cell Str. Funct., Vol:14, No: 1, s: 75-85, 1989.

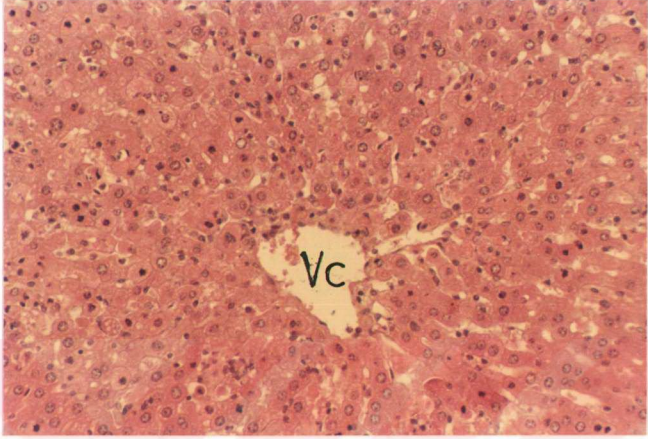
RESİMLER VE AÇIKLAMALARI



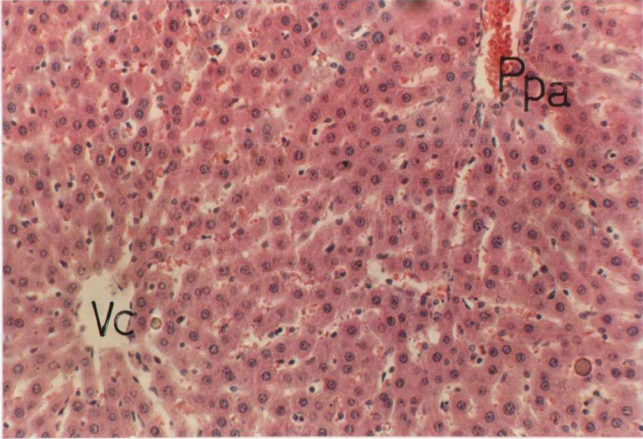
RESİM 1 : Kontrol grubu karaciğer preparatında, periportal alan (PPa) ve parenkimde karaciğer hücreleri, sinuzoid ve Kupffer hücreleri (ok) izlenmekte. H.E.x 200.



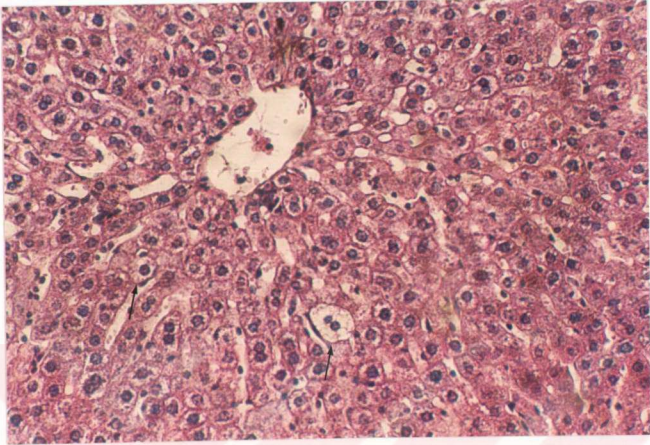
RESİM 2 : Sadece karbon tetraklorür uygulanan gruba ait ışık mikrogramında, lobulus merkezi etrafındaki karaciğer hücrelerinde yağlı dejenerasyon (ok), hücreler arasında büyüklük farkı ve parenkimde hücre infiltrasyonu görülmekte. H.E.x 200.



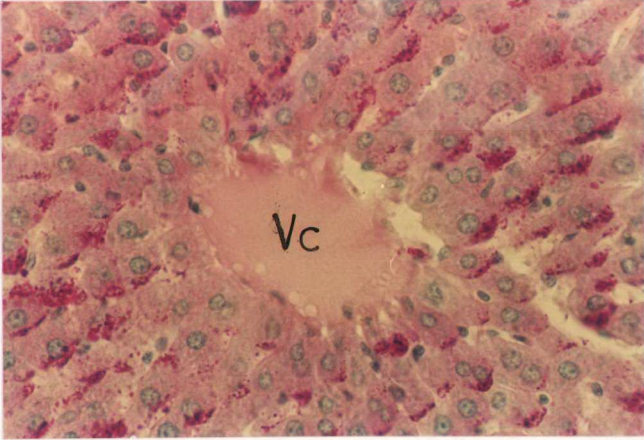
RESİM 3 : Karbon tetraklorür uygulamasından önce prostaglandin E₂ ön uygulaması yapılan gruba ait sıçan karaciğeri normale yakın morfolojiyi yansıtmakta. Vc: Vena centralis. H.E.x 200.



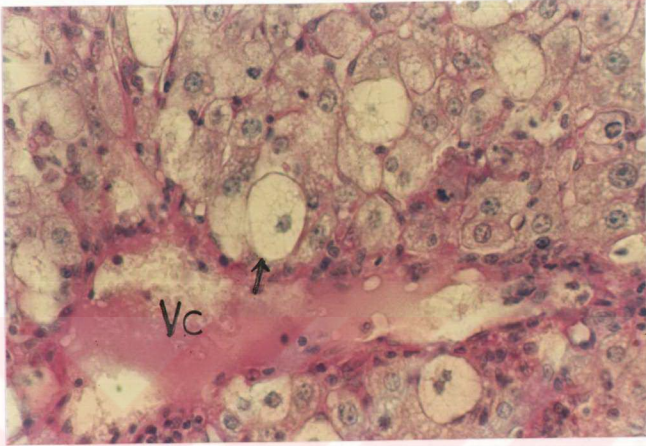
RESİM 4 : Sadece dimetil sulfoksit uygulanan sıçan karaciğer preparatında, normal yapıya benzer bir yapı izlenmekte. Vc: Vena centralis; Ppa : Periportal alan. H.E.x 200.



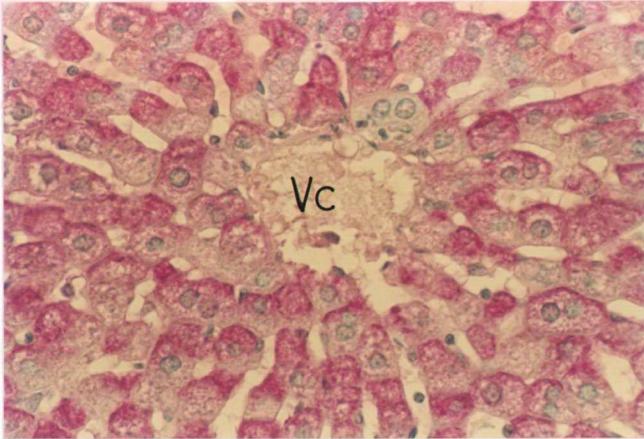
RESİM 5 : Karbon tetraklorür uygulamasından önce dimetil sulfoksit uygulaması yapılan sıçan karaciğerinde, lobulus merkezi etrafında bazı karaciğer hücrelerinde yağlanma (ok) görülüyor. H.E.x 200.



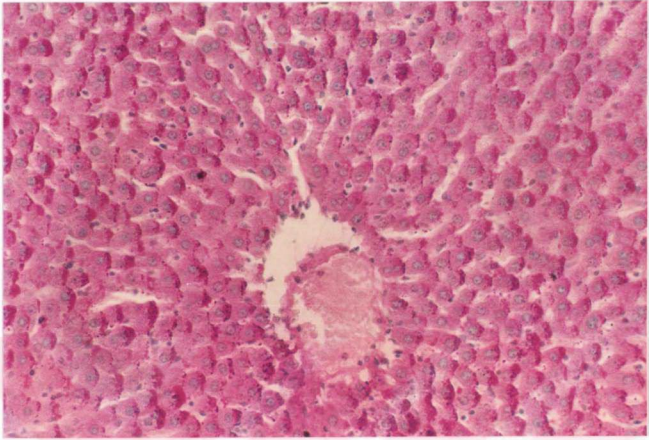
RESİM 6 : Kontrol grubu sıçan karaciğeri preparatında, Vena centralis (Vc) etrafındaki parenkim hücrelerinde glikojen granülleri izlenmekte. PAS. x 400.



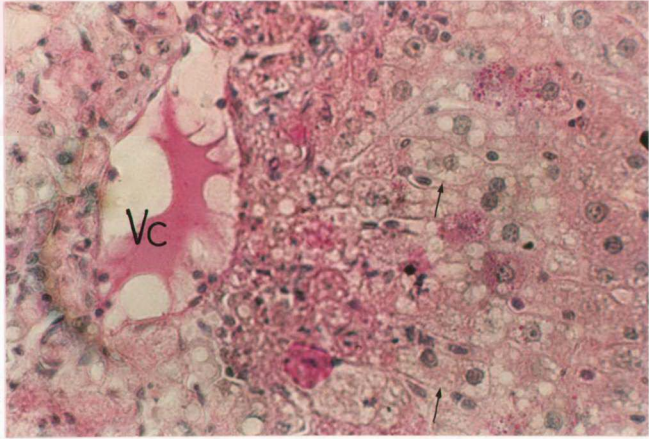
RESİM 7 : Sadece karbon tetraklorür uygulanan gruba ait sıçan karaciğerinde, lobulus merkezi etrafındaki hücrelerde yoğun yağlanma (ok) ve bu hücrelerin glikojen kaybı belirgin olarak izlenmekte. Vc: Vena centralis. PAS. x 400.



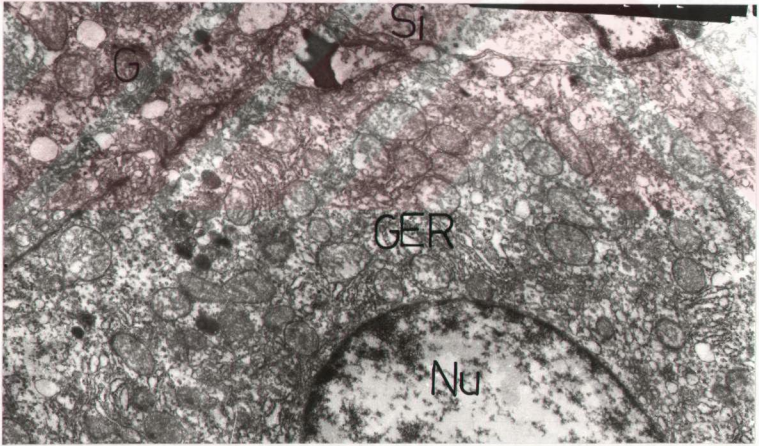
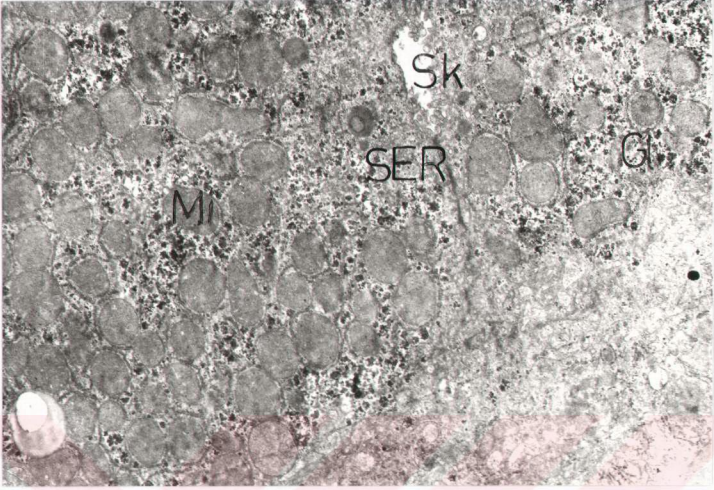
RESİM 8 : Prostaglandin E₂ ön uygulaması yapılan grupta, lobulus merkezi etrafındaki hepatositlerde yaygın glikojen granülleri izlenmektedir. Vc: Vena centralis. PAS. x 400.



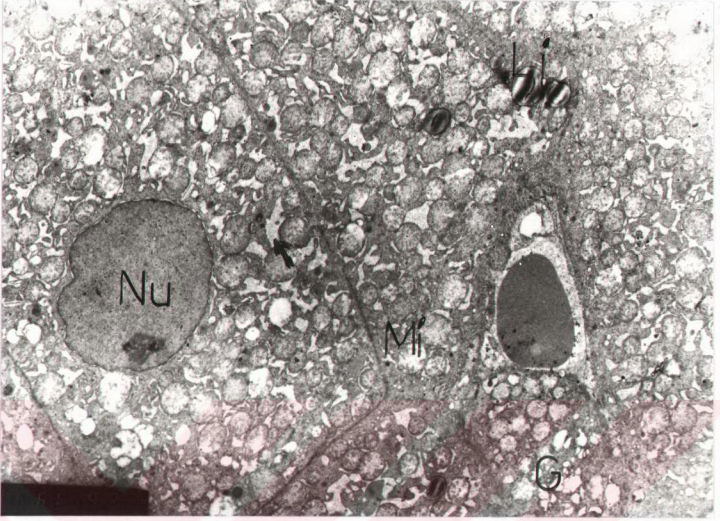
RESİM 9 : Sadece dimetil sulfoksid uygulanan karaciğer hücresinin sitoplazma glikojen içeriği kontrol grubu ile benzer görünümde, PAS.x 400.



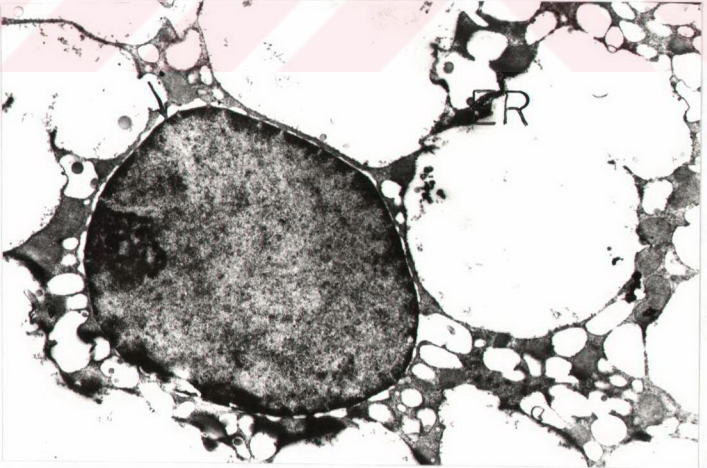
RESİM 10 : Dimetil sulfoksid ön uygulaması yapılan sıçan grubuna ait kesitte, Vena centralis (Vc) etrafında, yağlanma oluşan hücrelerde (ok) glikojen kaybı izlenirken, bazı hücrelerde glikojen granülleri görülmekte. PAS.x 400.



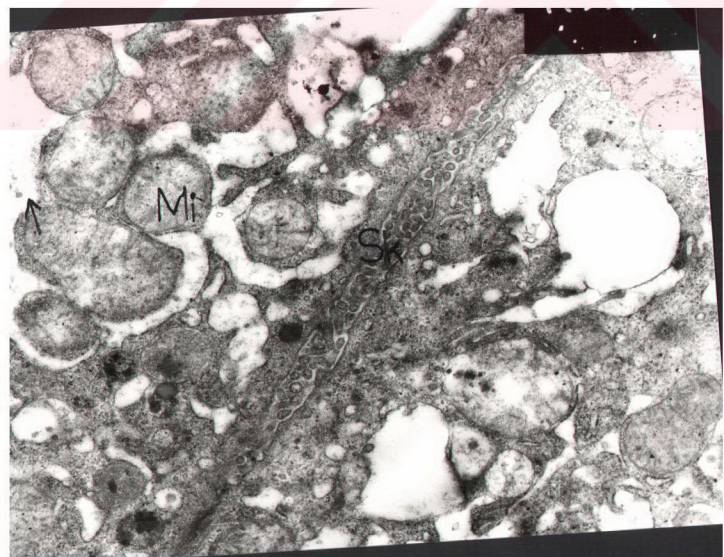
RESİM 11 ve 12 : Kontrol grubu elektron mikrograflarında, karaciğer hücreleri, safra kanallikülü (Sk), sinuzoid (Si) normal yapılarında izlenmekte. Nu: nukleus; Mi: mitokondrion, GER: granüler endoplazmik retikulum; SER: agranüler endoplazmik retikulum; G: Golgi kompleksi; Gl: glikojen. Elektronmikrograf : X 10.000.

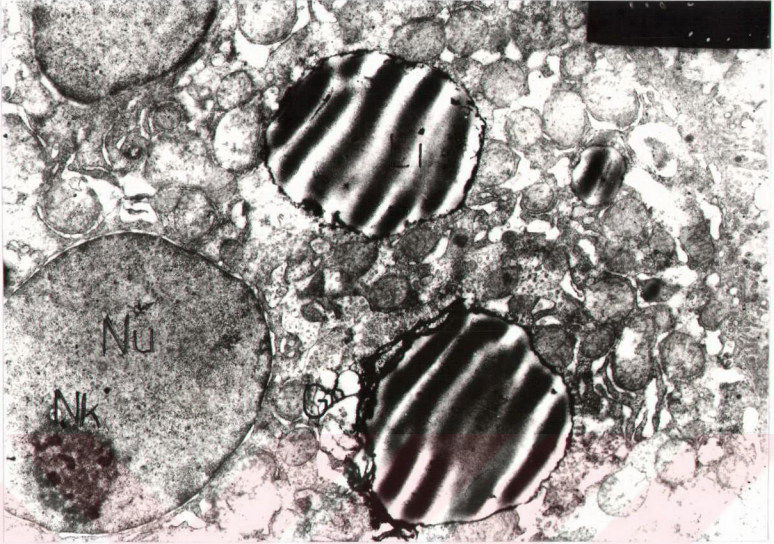


RESİM 13 : Sadece karbon tetraklorür uygulanan karaciğer hücrelerinde toz şeklinde kromatinli nükleus (Nu), genişlemiş endoplazmik retikulum membranları (ok), mitokondrionlarda (Mi) yer yer krista ve matriks kaybı, genişlemiş Golgi kompleksi (G) ve lipid damlacıkları (Li) izlenmekte. Elektronmikrograf: X 5.200.



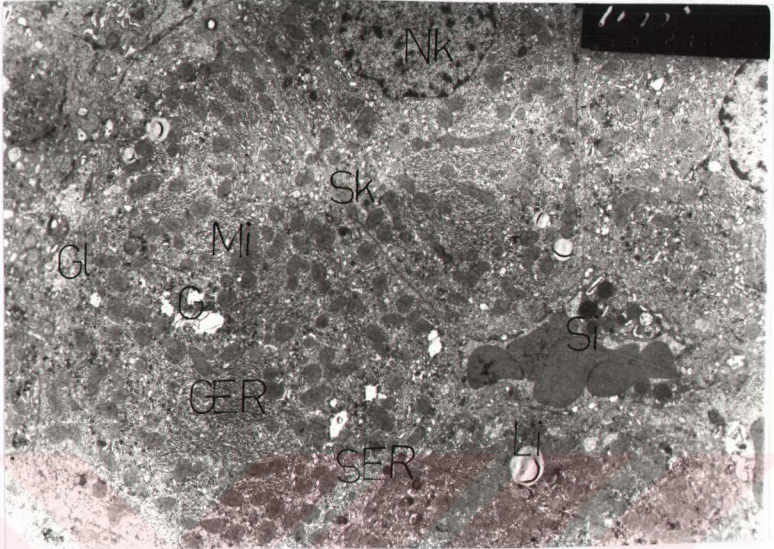
RESİM 14 : Sadece karbon tetraklorür uygulanan sıçan karaciğerinde, aşırı genişlemiş endoplazmik retikulum membranları (ER) ve perinükleer saha genişlemesi (ok) görülüyor. Elektronmikrograf: X 10.000.



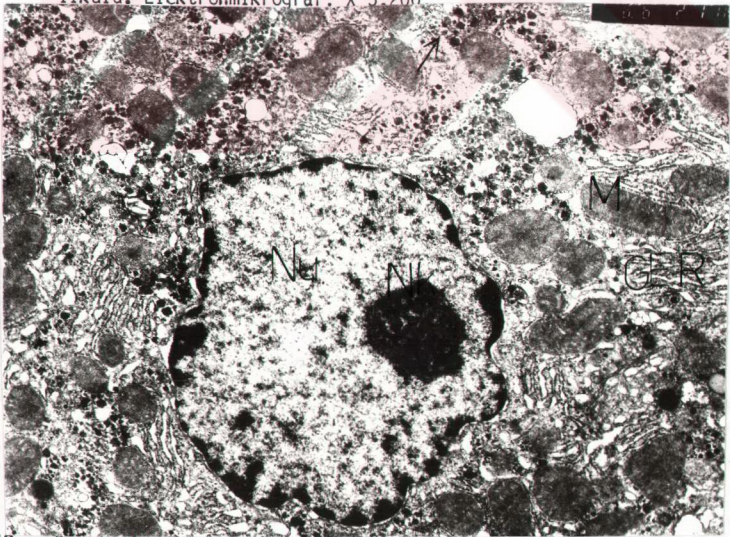


RESİM 15 : Sadece karbon tetraklorür uygulanan sıçan grubu karaciğer elektronmikrografında, toz şeklinde kromatinli nukleus (Nu), iyi gelişmiş nukleolus (Nk), sitoplazmada büyük lipid damlaları (Li) birikimi ve bunların genişlemiş Golgi kompleksi (G) ile yakın ilişkisi izlenmekte. Elektronmikrograf; X 10.000

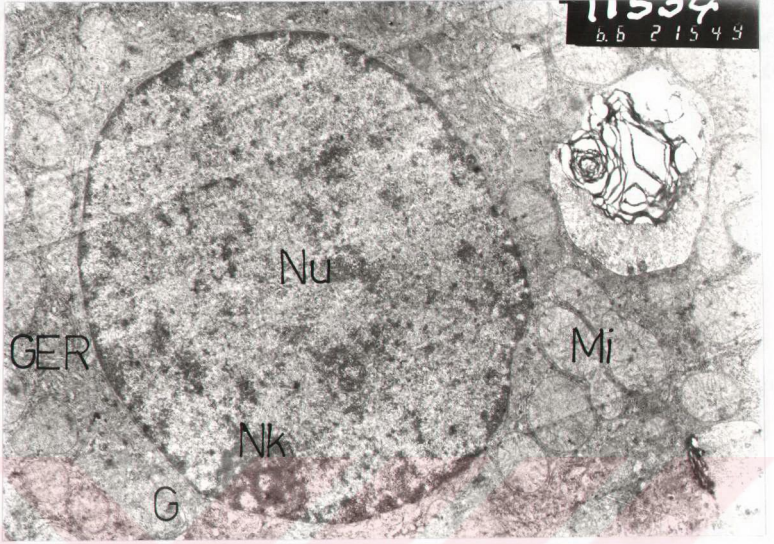
RESİM 16 : Sadece karbon tetraklorür uygulanan grupta, iki karaciğer hücresi arasında safra kanalikülü (Sk) izlenirken, hepatositlerde endoplazmik retikulum membranlarında (ok) aşırı genişleme ve iri mitokondrionlarda (Mi) yer yer matriks ve krista kaybı dik-kati çekmekte. Elektronmikrograf: X 16.600.



RESİM 17 : Prostaglandin ön uygulaması yapılan sıçan karaciğeri izlenmekte
 Nu: nukleus; Mi: mitokondrion; GER: grânüler endoplazmik retikulum; SER: agranüler endoplazmik retikulum; Gl: glikojen; G: Golgi kompleksi; Li: Lipid; Si: Sinuzoid. Sk: safra kanallikülü. Elektronmikrograf: X 5.200



RESİM 18 : Prostaglandin ön uygulaması yapılan sıçan karaciğerinde çevre kromatinli nukleus (Nu), iyi gelişmiş nukleolus (Nk), yoğun matrisli mitokondrionlar (Mi), gelişmiş grânüler endoplazmik retikulum (GER), rozet şeklinde glikojen partikülleri (ok) görülmekte. Elektronmikrograf: X 13.200.

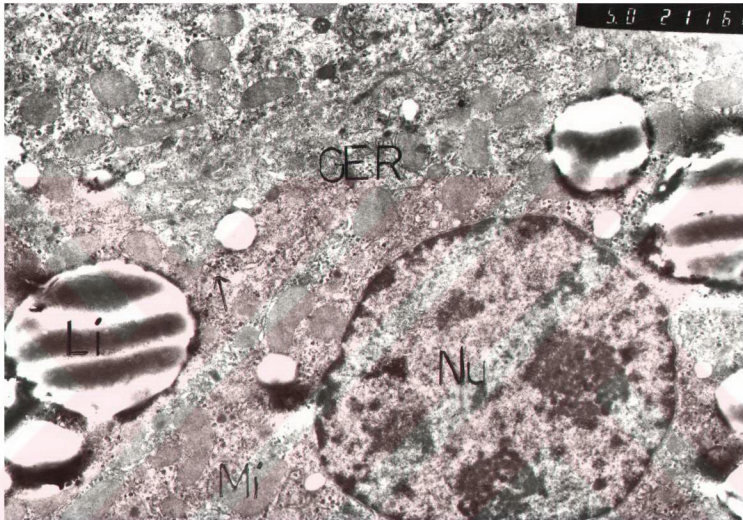


RESİM 19 : Sadece dimetil sulfoksit uygulanan karaciğer hücresi kısmı kontrol grubu ile benzer yapıda. Nu: Nükleus; Nk: nükleolus; Mi: mitokondrion; G: Golgi kompleksi; GER: granüler endoplazmik retikulum, Elektronmikrograf: X 13.200.



RESİM 20 : Dimetil sulfoksit ön uygulaması yapılan karaciğer hücresi elektronmikrografında, çift nükleuslu bir hepatositte genişlemiş perinükleer saha (ok) ve genişlemiş endoplazmik retikulum membranlarındaki (çift ok) ribozom kaybı izlenmekte. G: Golgi kompleksi; Sk: safra kanalikülü. Elektronmikrograf: X 10.000.

5.0 2118




GER

Li

Nu

Mi



RESİM 21 : Dimetil sulfoksid ön uygulaması yapılan grupta, karaciğer hücre nükleusu (Nu) çevre kromatinli ve belirgin iki nükleolu olarak izlenirken, sitoplazmada yoğun matrisli mitokondrionlar (Mi), az gelişmiş granüler endoplazmik retikulum (GER), lipid damlacıkları (Li), glikojen partikülleri (ok) görülüyor. Elektronmikrograf: X 10.000.