

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

SİÇAN BÖBREĞİNDE İSKEMİ/REPERFÜZYON İŞLEMİNE
KARŞI SELENYUM'UN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PINAR ÇAĞIMNI

DANIŐMAN: PROF. DR. FERRUH YÜCEL

ARALIK - 2013

KABUL VE ONAY SAYFASI

Pınar ÇAĞIMNI'nın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Sıçan Böbreğinde İskemi Reperfüzyon İşlemine Karşı Selenyum'un Etkisinin Araştırılması" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

Tarih

27.12.2013

Üye : Prof. Dr. Ferruh YÜCEL

Üye : Prof. Dr. Nedim ÜNAL

Üye : Prof. Dr. Hilmi ÖZDEN

Üye : Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Üye : Doç. Dr. Şahin KABAY

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27.12/2013 tarih ve ...983../4560 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kazım ÖZDAMAR

Enstitü Müdürü

ÖZET

Sıçan Böbreğinde İskemi Reperfüzyon İşlemine Karşı Selenyum'un Etkisinin Araştırılması

İskemi/Reperfüzyon (I/R), serbest oksijen radikallerini arttırarak oksidatif strese ve doku hasarına neden olur. Böbrek dokusundaki I/R; şok, sepsis, aort anevrizması, böbrek nakli ve diğer cerrahi girişimler esnasında sık görülen bir durumdur. Bu durum, sonuçta böbrek fonksiyon bozukluklarına yol açarak yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olmasından dolayı klinik açıdan önemlidir. Yapılan çalışmalar, antioksidan maddelerin dokudaki oksidatif hasarı azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada, sıçanlarda böbrek I/R işlemine karşı antioksidan özelliği kanıtlanmış bir madde olan selenyum'un etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada 21 adet erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, rastgele olarak, her birinde 7 sıçan içeren 3 gruba ayrıldı. 1. Grup: Kontrol, 2. Grup: SF (Serum fizyolojik; 1ml/kg/gün)+ I/R, 3.Grup: Se (Sodyum Selenite; 0.5 mg/kg/gün) + I/R. Enjeksiyonlar I/R öncesi, 7 gün süreyle, intraperitoneal olarak günde tek doz olarak uygulandı. Takiben, kontrol grubu hariç tüm gruplara 45 dakikalık iskemi, 24 saat reperfüzyon işlemi uygulandı. Böbrek dokuları Hematoksilen-Eozin yöntemiyle boyanarak, ışık mikroskobunda incelendi. Morfometrik yöntemler kullanılarak, birim alana düşen glomerül sayıları ve bazı histolojik yapıların hacimsel oranları hesaplandı. Elde edilen verilerin istatistiksel karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi ve Holm Sidak testleri kullanıldı. Histolojik ve morfometrik incelemelerde, selenyum uygulamasının böbrekteki dejeneratif değişiklikleri azalttığı gözlemlendi. Selenyum uygulanan I/R grubunda, inflamatuvar parametrelerde, glomerüler büzülmede ve tübüler dilatasyonda anlamlı düzeyde azalma olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, selenyum'un böbrekte I/R sonucunda meydana gelen hasara karşı koruyucu etkilere sahip olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: İskemi/Reperfüzyon, Sıçan, Böbrek, Selenyum

SUMMARY

Investigation of the effects of selenium against ischemia reperfusion process in rat kidney

Ischemia-reperfusion (I/R) causes oxidative stress and tissue damage by increasing free radicals. I/R of kidney tissue is a common condition seen during shock, sepsis, aortic aneurysm, kidney transplantation and other surgical procedures. Since this condition ultimately leads to renal dysfunction; it has clinical importance with high mortality and morbidity rates. Previous studies showed that antioxidant substances decrease oxidative damages in tissues. In this study, it was aimed to evaluate the effect of selenium which has a well-established antioxidant effect against renal I/R in rats. Twenty one male Wistar rats were used in the study. Rats were grouped randomly into 3 groups containing 7 rats in each group. Group 1: Control; Group 2: SF (saline solution 1ml/kg/day) + I/R; Group 3: Se + I/R; (sodium selenite 0.5 mg/kg/day). Injections were administered intraperitoneally for 7 days as a single daily dose before I/R. Subsequently, 45 minutes of ischemia and 24 hours reperfusion were performed in all groups except controls. Kidney tissues were stained with hematoxylin-eosin method and examined under the light microscope. Using morphometric methods, the number of glomeruli per unit area and volumetric ratio of some histological structures were calculated. One-way analysis of variance and Holm Sidak tests were used for statistical comparison of the obtained data. Histological and morphometric examination showed that selenium application reduced the degenerative changes in the kidney. In the selenium administered I/R group, inflammatory parameters, glomerular shrinkage and tubular dilation showed a significant decrease. These results have shown that selenium may have protective effects against renal damage caused by I/R.

Keywords: Ischemia-reperfusion, rat, kidney, selenium

İÇİNDEKİLER	Sayfa
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Embriyolojisi	3
2.2. Böbrek Anatomisi	6
2.2.1. Böbreğin yapısı	7
2.2.2. Böbreği saran kılıflar	9
2.2.3. Böbreklerin genel yapısı	10
2.2.3.1. Medulla renalis	11
2.2.3.2. Cortex renalis	11
2.2.3.3. Sinus renalis	12
2.2.3.4. Böbreğin kanal sistemi (tubulus renalis)	13
2.2.3.5. Böbreğin segmentleri	14
2.2.4. Böbreğin damarları, lenf drenajı ve innervasyonu	14
2.2.4.1. Böbreğin damarları	14
2.2.4.2. Lenf drenajı	16
2.2.4.3. İnnervasyonu	17
2.2.5. Varyasyonları	17

2.3. Böbrek Histolojisi	18
2.3.1. Böbreğin Nefron'ları	18
2.3.2. Böbrek Cisimcikleri (corpusculum renale)	18
2.3.3. Podositler	20
2.3.4. Mesangium	21
2.3.5. Böbrek Tübül'lerinin Histolojik Yapısı	22
2.3.6. Juxtaglomerular Apparatus	24
2.4. İskemi/Reperfüzyon	25
2.4.1. Böbrek iskemi reperfüzyon modelleri	27
2.4.2. Serbest oksijen radikalleri	27
2.4.3. Antioksidan mekanizma	29
2.4.4. Selenyum'un genel özellikleri	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları	32
3.2. Deney Grupları	32
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltilerin Hazırlanması	33
3.3.1. Selenyum	33
3.3.2. Serum fizyolojik	34
3.3.3. Anestezikler	34
3.4. Cerrahi İşlemler	34
3.5. Doku Alımı ve Histolojik İnceleme	36
3.5.1. Böbrek için histolojik doku takibi	37
3.6. Morfometrik İnceleme	38
3.6.1. Vücut ağırlıklarının hesaplanması	38
3.6.2. Böbrek ağırlıklarının hesaplanması	38

3.6.3. Böbrek hacimlerinin hesaplanması	38
3.6.4. Birim alana düşen glomerül sayısının hesaplanması (N_a)	38
3.6.5. Bowman aralığının glomerü'e olan oranının bulunması	40
3.6.6. Proksimal ve distal tübül'lerde lümen/tübül oranının bulunması	41
3.6.7. Ortalama glomerül çaplarının hesaplanması	42
3.7. İstatistiksel Analiz	45
4.BULGULAR	46
4.1. Kantitatif Bulgular	46
4.1.1. Vücut ağırlıkları analizi	46
4.1.2. Böbrek ağırlıkları	47
4.1.3. Böbrek hacimleri	48
4.2.Histolojik Bulgular	50
4.3. Morfometrik Bulgular	55
4.3.1. Birim alana düşen glomerül sayısı (N_a)	55
4.3.2. Ortalama glomerül çapı	56
4.3.3. Bowman aralığı / glomerül oranı (V_v)	57
4.3.4. Proksimal tübül lümeni / proksimal tübül oranı (V_v)	59
4.3.5. Distal tübül lümeni / distal tübül oranı (V_v)	60
5.TARTIŞMA	63
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR DİZİNİ	70
ÖZGEÇMİŞ	77

TABLolar DİZİNİ

Tablo.1: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait vücut ağırlıkları ve grup ortalamaları

Tablo.2: Ortalama vücut ağırlıkları ve istatistiksel analizi

Tablo.3: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait böbrek ağırlıkları ve grup ortalamaları

Tablo.4: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek ağırlıkları ve istatistiksel analizi

Tablo.5: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait böbrek hacimleri ve grup ortalamaları

Tablo.6: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek hacimleri ve istatistiksel analizi

Tablo.7: Sıçan böbreklerinde histopatolojik değişiklikler

Tablo.8: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait birim alana düşen glomerül sayısı ve grup ortalamaları

Tablo.9: Birim alana düşen glomerül sayısının istatistiksel analizi

Tablo.10: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama glomerül çapları ve grup ortalamaları

Tablo.11: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama glomerül çaplarının istatistiksel analizi

Tablo.12: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait Bowman aralığı / glomerül oranı ve grup ortalamaları

Tablo.13: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama Bowman aralığı / glomerül oranı ve istatistiksel analizi

Tablo.14: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait proksimal tübül lümeni / proksimal tübül oranı ve grup ortalamaları

Tablo.15: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait proksimal tübül lümeni / proksimal tübül oranı ve istatistiksel analizi

Tablo.16: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait distal tübül lümeni / distal tübül oranı ve grup ortalamaları

Tablo.17: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait distal tübül lümeni / distal tübül oranı ve istatistiksel analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Böbreğin embriyolojik gelişimi

Şekil.2: Metanefrik boşaltım biriminin gelişimi

Şekil 3: Böbreğin anatomik yapısı

Şekil 4: Böbreğin damarlanması

Şekil 5: Corpusculum renale'nin histolojik yapısı

Şekil 6: Nefronun fonksiyonel ve histolojik yapısı

Şekil 7: Corpusculum renale ve jukstaglomerüler apparatus'un histolojik yapısı

Şekil 8: Anestezi altında median insizyon ile abdominal kaviteye girilip böbrek bulunduktan sonra 45 dk. iskemi yapılması

Şekil 9: Anestezi 45 dk. iskeminin ardından klemp'in alınması ve 24 saatlik reperfüzyonun başlaması. Cilt altı ve cildin kapatılması.

Şekil 10: Birim alana düşen glomerül sayısının hesaplanması

Şekil 11: Bowman aralığının glomerül'e olan oranının bulunması

Şekil 12: Proksimal ve distal tübüllerde lümen/tübül oranının bulunması

Şekil 13: Osiris programında glomerül çaplarının belirlenmesi

Şekil 14: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek ağırlıkları ve istatistiksel analizi

Şekil 15: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek hacimleri ve istatistiksel analizi

Şekil 16: Kontrol grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsü. (HE).

Şekil 17: Kontrol grubuna ait sıçan böbreklerinin farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. (HE).

Şekil 18: İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsü. (HE).

Şekil 19: İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. (HE).

Şekil 20: Se+İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsü. (HE).

Şekil 21: Se+İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. (HE).

Şekil 22: Birim alana düşen glomerül sayısının istatistiksel karşılaştırması

Şekil 23: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama Bowman aralığı / glomerül oranı ve istatistiksel karşılaştırması

Şekil 24: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait proksimal tübül lümeni / proksimal tübül oranı ve istatistiksel analizi

Şekil 25: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait distal tübül lümeni / distal tübül oranı ve istatistiksel analizi

SİMGELER VE KISALTMALAR

a.	Arteria
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ggl.	Ganglion
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
H&E	Hematoksilen-Eozin Yöntemi
IL-1	İnterlökin-1
I/R	İskemi/Reperfüzyon
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
i.p	İntraperitoneal
KAT	Katalaz
Kg	Kilogram
L	Litre
MDA	Malondialdehit
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre

n	Denek sayısı
NAC	N-asetilsistein
NADPH	Nikotinamid adenin di nükleotid fosfat
NF-k β	Nükleer faktör kappa B
NO	Nitrik Oksit
ROS	Reaktif oksijen türleri
Se	Selenyum
SF	Serum fizyolojik
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
v.	Vena
μm	mikrometre= mikron= 10-6 metre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği (ABY); renal vazokonstrüksiyon, yaygın tübüler hasar, tübüler hücre nekrozu, glomerüler filtrasyon yetmezliği ve glomerüler yaralanmayı içeren kompleks bir sendromdur (37). Akut böbrek yetmezliğinin başlıca nedenleri arasında en sık şok ve cerrahi ile ilişkili iskemi-reperfüzyon hasarı bulunmaktadır (51). ABY ölüme ya da tedavi edilemeyecek kadar ciddi komplikasyonlara yol açabilir (47). Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen (% 1-25) yüksek mortalite (%28-90) ve morbidite nedeni olan ABY medikal teknolojideki gelişmelere rağmen halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (13). ABY; diyalizin tek etkili tedavi olduğu, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Fakat böbrek yetmezliğinde uzun süreli devam edilen diyaliz de renal hasarın nedeni olabilir. Bu yüzden, akut böbrek yetmezliği için yeni tedavi yöntemleri hâlen yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (42).

Sepsis, şok, hidronefroz, açık böbrek ameliyatları, parsiyel nefrektomi, renal transplantasyon gibi bir çok durum böbreklerde iskemik hasara sebep olabilir. İskemi periyodu; dokuya yetersiz oksijen ve besin maddesi geçişine yol açan, doku hasarıyla sonuçlanan kan akımının azalması ile ilişkilidir. Reperfüzyon olarak adlandırılan kan akımının tekrar sağlanması periyodu ise; böbrek dokusunu nekrozdan korumanın tek yolu olmasına rağmen, sıklıkla inflamatuvar hücre infiltrasyonu, serbest oksijen radikalleri üretimi ve mikrovasküler hasar gibi ilave renal bozukluklara yol açabilir. İskemik dokunun reperfüzyonu dokuda iskeminin kendisinden daha ciddi hasarlarla sonuçlanabilir (3, 5).

Reaktif oksijen türleri normal hücre metabolizması sürecinde üretilir. Serbest radikaller hücre yaşamını; hücrenin gelişmesi, çoğalması, yenilenmesi, doku onarımı, inflamatuvar yanıt ve immün süreçlere müdahale gibi değişik mekanizmalarla etkileyebilir. En önemli serbest oksijen bileşenleri, süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen

peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikalleridir (OH). Aynı zamanda nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit de oksidatif hasara katkıda bulunabilir (23).

Artan çalışmalar, zararlı radikallerin ateroskleroz, inflamasyon ve kanser gibi değişik kronik hastalıkların oluşumuna neden olabildiğini göstermiştir. Bunun tersine antioksidanların ise dokuları serbest oksijen radikali aracılı oksidatif stresten koruduğu bilinmektedir (22).

Risk altındaki hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişimini önlemek için atriyal natri üretik peptid (ANP), kalsiyum kanal blokerleri, dopamin, kıvrım diüretikleri, mannitol ve diğer başka moleküller kullanılmış ancak başarısız olunmuştur. Bu nedenle çalışmalar daha ciddi durumlarda yararlı ajanlar bulmak için devam edecektir (23).

Klinikte sıkça karşılaşılan dolaşım şoku, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) veya organ cerrahileri sırasında oluşabilen iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarını önlemek için bağırsak, böbrek, beyin, ekstremiteler ve karaciğerde yapılan İ/R modelleri kullanılmaktadır. Bu İ/R modellerinde test edilen ve geliştirilen antioksidan ajanların klinikte uygulanması uzun süreçlere dayansa da, çeşitli patolojik durumlarda ya da cerrahi işlemlerde organ koruyucu olarak tedavi protokollerinde yer verilen pek çok antioksidan bulunmaktadır (44).

Yapılan literatür incelemelerinde sıçanlarda, böbrek dokusunda iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan hasarı ve sonrasında verilen selenyumun koruyucu etkisini araştıran morfometrik bir çalışmaya rastlamadığımız için; bu çalışmada iskemi-reperfüzyonun böbrek dokusundaki etkilerinin ve selenyumun koruyucu etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

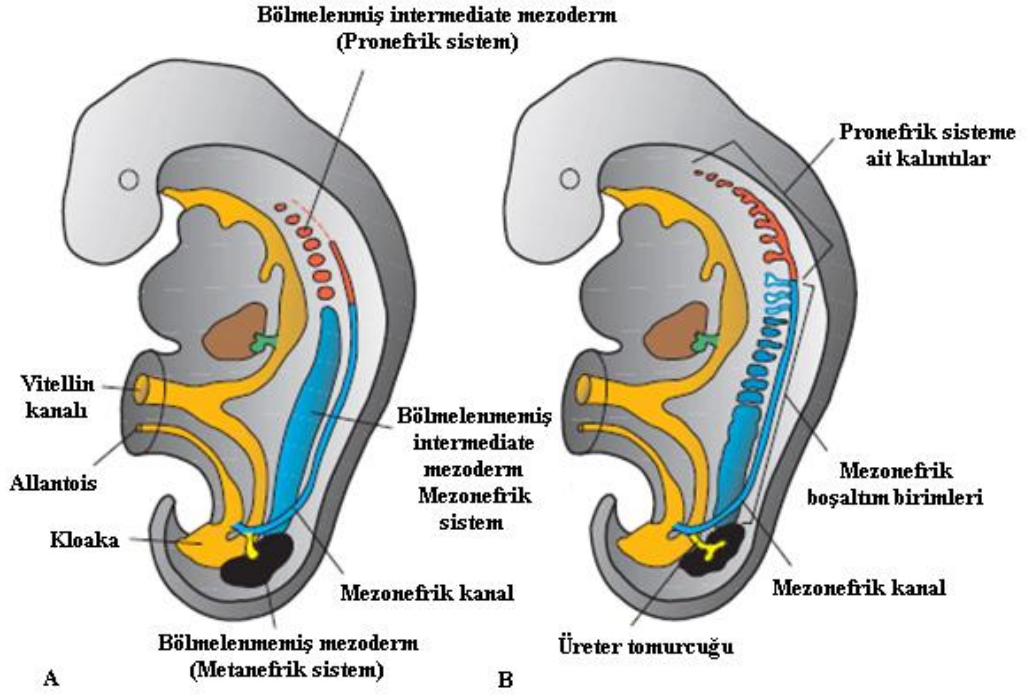
2.1. Böbrek Embriyolojisi

İnsanlarda intrauterin yaşam boyunca, cranialden caudale doğru birbirinden farklı üç böbrek sistemi peşpeşe ve kısmen de üst üste binecek şekilde oluşur. Bunlar sırasıyla; pronefroz, mezonefroz ve metanefroz aşamalarıdır.

Pronefroz: İnsan embriyosunda 4. haftanın başında servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından oluşturulur. Daha caudaldeki oluşmadan kendinden önceki nefrotomlar regrese olduğundan, 4. haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapıların izleri kaybolmuş olur.

Mezonefroz: Mezonefroz ve mezonefrik kanallar üst torakal ve üst lumbal (L3) segmentlerin ara mezoderminden gelişirler. Gelişimin 4. haftasının başlarında mezonefroza ait boşaltım tübüleri belirmeye başlar. Bu tübüller boyca hızla uzarlar, "S" şeklinde bir halka halini alırlar ve medial uzantılarının ucunda kapiller yumaktan oluşmuş bir glomerulus oluştururlar. Bu tübüller, glomerülün çevresinde Bowman kapsülünü oluştururlar. Kapsül ve glomerül birlikte corpusculum renale'yi meydana getirirler. Tübüller, lateralden mezonefrik veya Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girer. İkinci ayın ortasında, mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Caudaldeki tübüller farklanmaya devam ederken cranial tübüller ve glomerüllerin çoğunluğu dejenere olarak 2. ayın sonunda tümüyle yok olur.

Metanefroz: Metanefroz 5. haftada belirir. Mezonefrik sistemde olduğu gibi bu sistemin boşaltım birimi de metanefrik mezodermden gelişir (Şekil 1).



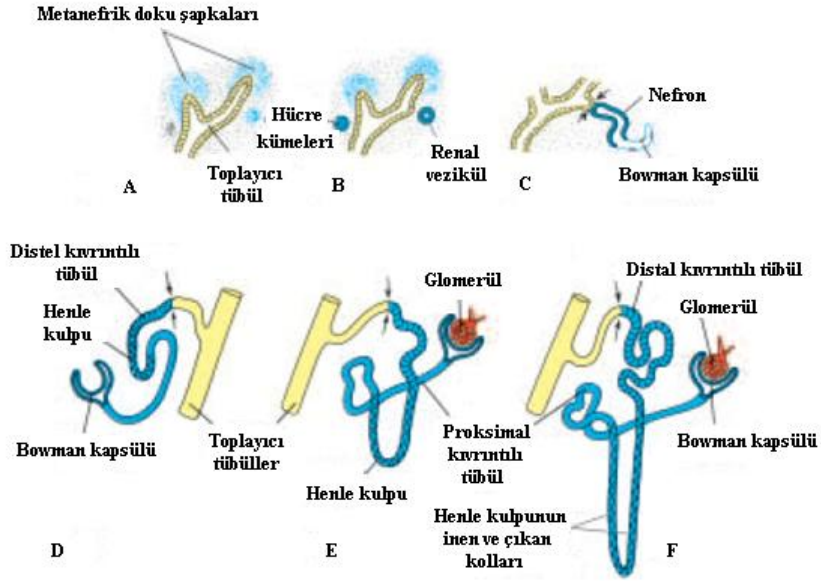
Şekil.1: Böbreğin embriyolojik gelişimi. **A.** Ara mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemler arasındaki ilişki. Ara mezoderm servikal ve torasik bölgelerde parçalı bir yapıdadır; alt torasik, lumbar ve sakral bölgelerde nefrojenik kordon adı verilen tek ve solid bir doku kütleli halindedir. **B.** 5 haftalık embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübüleri (27).

Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları üreter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyonun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif pelvis renalis oluşturur ve gelecekteki calix major'leri oluşturmak üzere cranial ve caudal parçalara ayrılır. Calix'lerin her biri metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşur. Bu tomurcuklar da 12 ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu sırada 5. ayın sonuna kadar periferde tübül oluşumu devam eder. İkinci jenerasyondaki tübüller genişler, üç ve dördüncü jenerasyona ait tübülleri absorbe ederek pelvis renalis'in calix minor'lerini oluşturur.

Gelişimin daha sonraki evrelerinde 5. ve takip eden jenerasyonun tübüleri uzarlar ve calix minor'lerin tepesinde birikerek pyramis renalis'leri oluştururlar.

Yeni oluşan her toplayıcı tübülün distal ucu metanefrik bir doku şapkası ile örtülür. Bu metanefrik doku şapkası içindeki hücreler tübüllerin indükleyici etkisiyle renal vezikül olarak bilinen küçük kesecikleri oluştururlar. Daha sonra bunlardan “S” şeklinde küçük tübüller oluşacaktır. “S”nin bir ucundaki cebin içine doğru büyüyen kapiller damarlar glomerül olarak farklanırlar. Bu tübüller, glomerüller ile birlikte nefronu oluştururlar. Her nefronun proksimal ucu, glomerül tarafından derin bir yay şeklindeki Bowman kapsülünü oluşturur. Tübülün distal ucu ise Bowman kapsülünden toplayıcı kanallara geçişi sağlayacak şekilde, toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurar. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesiyle proksimal kıvrımlı tübüller, Henle kulbu ve distal kıvrımlı tübüller meydana gelir.

Sonuç olarak böbrekler, tüm boşaltım birimlerinin olduğu metanefrik mezoderm ve toplayıcı sistemin kaynaklandığı üreter tomurcuğundan oluşmaktadır (Şekil 2) (27, 36).



Şekil.2: Metanefrik boşaltım biriminin gelişimi. Oklar (→) boşaltım biriminin (mavi) toplayıcı sistemle (sarı) ilişkiye girerek idrarın glomerüllerden toplayıcı kanallara akmasının sağlandığı noktayı göstermektedir (27).

2.2. Böbrek Anatomisi

2.2.1. Böbreğin yapısı

Böbrekler vücudun metabolik aktivitesi sonucu ortaya çıkan artık ürünler ile fazla suyun organizmadan dışarı atılmasında rol oynayan organlardır. Bu şekilde vücudun sıvı elektrolit dengesi sağlanır. Kan basıncı üzerine de dolaylı etkileri bulunmaktadır (45). Böbreklerin etrafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar. Ön yüzünü peritoneum örter (6). Böbrekler karın arka duvarında columna vertebralis'in iki yanında retroperitoneal olarak yerleşmiştir. 12. torakal vertebra ile 3. lumbal vertebra seviyeleri arasında bulunur (28). Alt uçları crista iliaca'dan 2.5 cm daha yukarıdadır (45, 53). Sağ böbrek karaciğer ile olan komşuluğu nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır

(6, 28, 45, 53). Böbreklerin uzun eksenini, omurgaya hemen hemen paraleldir. Fakat üst uçları birbirine daha yakındır (6). Her bir böbrek yaklaşık 11 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlığı erişkin erkeklerde 150 gr, kadınlarda ise 135 gr kadardır (53). İki böbreğin toplam ağırlığı vücut ağırlığının, yaklaşık 1/240'ı kadardır. Yeni doğan bebeklerde bu oran, üç kat daha büyüktür. Sol böbrek sağ böbreğe oranla biraz daha uzun ve dardır. Şekil bakımından fasulyeye benzer. Öne ve dışa bakan yüzüne facies anterior, arkaya ve içe bakan yüzüne facies posterior, iç kenarına margo medialis ve dış kenarına ise margo lateralis adı verilir. Böbreklerin üst ve alt uçlarına sırasıyla extremitas superior ve extremitas inferior adı verilir (6, 45, 53).

Facies anterior: Böbreklerin ön yüzleri konveks olup, öne ve biraz da dışa doğru bakar. Bu yüzün komşulukları sağ ve sol tarafta farklıdır. Sağ böbreğin ön yüzünün yukarıda kalan küçük bir sahası sağ böbreküstü bezi, bunun aşağısında kalan geniş saha karaciğerin sağ lobu, alt uçtaki küçük bir saha flexura coli dextra ve iç kenarına yakın şerit şeklindeki dar bir saha da duodenum'un ikinci bölümü ile komşuluk yapar. Genellikle alt ucun medial bölümü, ince bağırsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar. Sadece karaciğer ve ince bağırsaklar ile sağ böbrek arasında peritoneum bulunur. Diğer komşuları ile aralarında peritoneum bulunmaz. Dolayısıyla bunlar fascia renalis'e yapışık durumdadırlar. Sol böbreğin ön yüzünün medial kenara yakın olan bölümünün üst kısmı glandula suprarenalis sinistra'yla, dış kenara yakın geniş bir saha dalak'la, hilum renale'nin yukarısında ve bu iki saha arasında kalan bölüm mide'yle, hilum renale'ye komşu bölüm pankreas'la, alt ucun lateral yarısı flexura coli sinistra'yla, medial yarısı da jejunum kıvrımları ile komşuluk yapar. Bu komşularından sadece dalak ve jejunum periton aracılığı ile komşuluk yapar. Diğer komşuları ile aralarında peritoneum bulunmaz. Dolayısıyla bunlar fascia renalis'e yapışık durumdadırlar.

Facies posterior: Böbreklerin arka yüzleri peritonsuz olup, yağ dokusu içine gömülü vaziyettedir. Her iki böbreğin arka yüz komşulukları hemen hemen aynıdır. Arka yüzün

üst kısmı diaphragma, hilum renale boyunca m. psoas major, orta kısım m. quadratus lumborum, dış kısmı ise m. transversus abdominis'in aponörozu, a. v. n. subcostalis, n. iliohypogastricus ve n. ilioinguinalis ile komşudur. Ayrıca sağ böbrek sola nazaran biraz daha aşağıda olduğu için sağ böbreğin üst ucu 12. kosta ile, sol böbreğin üst ucu ise 11. ve 12. kostalar ile komşuluk yapar (45). Böbreklerle pleura boşluğunun en alt kısmı olan recessus costodiaphragmaticus arasında diaphragma bulunur. Böbrekle komşuluk yapan diafragmanın bir bölümünde kas lifi bulunmaz. Bu nedenle böbrek sadece pleura ile doğrudan komşuluk yapar (6, 53).

Margo medialis: Böbreğin bu kenarının orta kısmı konkav, her iki ucu ise konvektir. Orta kısımda vertikal olarak uzanan yarığa hilum renale denir. Buradan böbreğe giren ve çıkan oluşumlar geçer. Hilum renale'de bulunan oluşumlar önden arkaya doğru v. renalis, a. renalis'in birkaç dalı ve pelvis renalis'tir. Margo medialis, hilum renale'nin yukarısında gl. suprarenalis ile, aşağısında ise üreter ile komşuluk yapar (6, 45, 53).

Margo lateralis: Bu kenar konvektir. Karın duvarının arka dış kısmına yönelmiş olup dışa, biraz da arkaya ve yukarı bakar. Sol böbreğin dış kenarının üst kısmı dalak ile komşudur(6, 45).

Extremitas superior: Alt ucuna oranla daha kalın, daha küt ve birbirine daha yakındır. Glandula suprarenalis, üst uca ve biraz da ön yüze doğru oturur (6).

Extremitas inferior: Alt uçları üst uçlarına oranla daha küçük, daha ince ve birbirinden daha uzakta bulunur (6).

2.2.2. Böbreği saran kılıflar

Böbreği içten dışa doğru capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarar.

Capsula fibrosa: Böbreği dıştan saran, ince fakat sağlam bir fibröz kılıftır. Hilum renale'ye geldiğinde iki yaprağa ayrılır. Bu yapraklardan birisi, hilum renale'de bulunan yapıların üzerine geçerek, onların tunica adventitia'sı olarak devam eder. Diğer yaprak ise hilum renale'den içeri girer ve papillalar hariç olmak üzere, sinus renalis'in iç yüzünü döşer. Capsula fibrosa, sağlam kollajen liflerden yapılmıştır. Kollajen liflerin uzama kabiliyetinin çok sınırlı olması nedeniyle, böbreğin bazı hastalıklarında capsula fibrosa genişleyemez ve bu nedenle de çıkarılması gerekebilir. Capsula fibrosa ile böbrek dokusu arasında tunica subfibrosa denilen ince bir tabaka bulunur. Düz kas lifleri de içeren tunica subfibrosa, sinus renalis'in iç yüzünü de döşer. Sinus renalis'i döşeyen bu bölümde düz kas lifleri daha fazla bulunur ve özellikle papillalar etrafında yoğunlaşarak kas halkaları oluşturur. Tunica subfibrosa böbrek dokusuna sıkıca yapışmasına karşılık, capsula fibrosa'ya gevşek olarak tutunur. Bu nedenle capsula fibrosa, bir kesi yapılarak böbrekten kolayca uzaklaştırılabilir. Ancak, hilum renale'de bulunan yapılara yapışık olması nedeniyle, bu bölgede capsula fibrosa'yı kesmek gerekir. Tunica subfibrosa'daki düz kas lifleri, kontraksiyon yaptıklarında böbreği küçültecek kadar kuvvetli değildirler. Ancak herhangi bir nedenle böbrekte basıncın artması durumunda kasılarak, capsula fibrosa'nın gerilmesini bir dereceye kadar önleyebilirler (6).

Capsula adiposa (perirenal yağ tabakası): Böbrek ve capsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakasıdır. Ön yüzde daha az yağ dokusu bulunur. Yağ dokusu hilum renale'den geçerek sinus renalis'e girer ve burada bulunan oluşumların arasını doldurur (45).

Fascia renalis (Gerota fascia'sı): Karın duvarındaki fascia subserosa'nın, capsula adiposa'yı dıştan saran bölümüne fascia renalis denir. Peritoneum ile fascia endoabdominalis (Karın boşluğunu sınırlayan kasların iç yüzünü örten derin fascia'dır. Fascia transversalis, fascia endoabdominalis'in bir bölümüdür.) arasında bulunan fascia subserosa, böbreğin dış kenarı yakınında yoğunlaşır ve iki yaprağa ayrılır. Bu yaprakların birisi böbreğin ön, diğeri ise arka tarafından geçerek mediale doğru uzanır. Fascia prerenalis de denilen ön yaprak, medialde böbrek damarları, v. cava inferior ve aorta'nın önünden geçerek karşı tarafın aynı yaprağı ile birleşir. Fascia retrorenalis de denilen arka yaprak, ön yapraktan daha kalındır. Arka yaprak m. psoas major'un fascia'sı ve fascia prevertebralis ile kaynaşır. Fascia renalis'in iki yaprağı yukarıda kaynaşarak diaphragma'nın fascia'sına, lateralde fascia transversalis'e tutunur. Aşağıda, daha gevşek olarak kaynaşan bu yapraklar, fascia iliaca ile devam ederler. Fascia renalis'den çıkan bir kısım fibröz lifler, corpus adiposum'dan geçerek capsula fibrosa'ya tutunur. Böbreği pozisyonunda tutan en önemli oluşum fascia renalis'tir. Fascia renalis'in arkasında da bir miktar yağ tabakası bulunur. Buna da corpus adiposum pararenale denir (6). Fascia renalis ile birlikte böbrek damarları, capsula adiposa ve pararenal yağ tabakası böbrekleri yerinde tutan yapılardır (6, 28, 45, 53).

2.2.3. Böbreğin genel yapısı

Böbrek cortex renalis ve medulla renalis olmak üzere iki kısma ayrılır. Bu iki bölümün fonksiyonları birbirinden farklıdır. Cortex renalis, menşeyini nefrojen dokudan alır ve idrar süzen yapıları içerir. Medulla renalis ise menşeyini üreter tomurcuğundan alır ve toplayıcı kanallardan oluşur (6, 45, 53).

2.2.3.1. Medulla renalis

Medulla renalis sayıları 8-10 arasında değişen ve pyramis renalis (Malpighi piramitleri) denilen koyu kırmızı renkli koni şeklindeki yapılardan oluşur. Bu piramitlerin tabanı cortex renalis'e paralel olarak uzanır. Tepesi sinus renalis'e bakar. Tepesinde calices renales minores'in içine doğru uzanan papilla renales adı verilen kabarık kısımlar bulunur. Papillaların üzerinde çok sayıda delik vardır. Bu deliklere foramina papillaria adı verilir. Pyramis renalis'lerin aralarında cortex renalis'in uzantıları olan ve columna renalis denilen sütunlar bulunur. Bir pyramis renalis ve onun etrafını saran cortex parçasına bir böbrek lobu (lobus renalis) denir. Pyramis renalis'lerin tabanından kortekse doğru uzanan çizgilere pars radiata (stria medullari = Ferrein uzantıları) denir. Buna göre, pyramis renalis sayısı kadar böbrek lobu bulunur (Şekil 3) (6, 28, 45, 53).

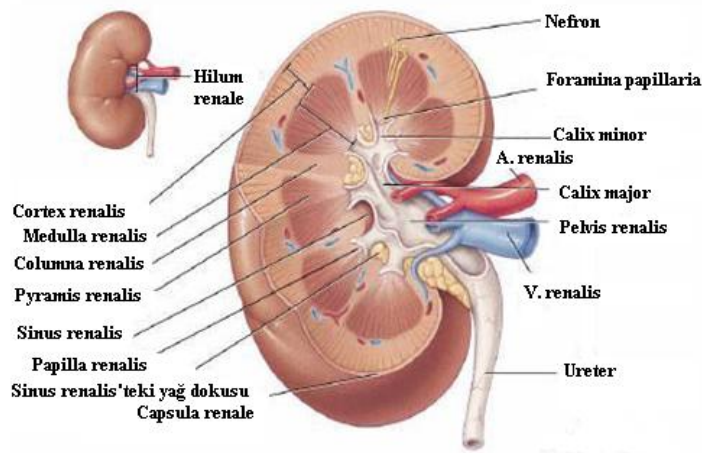
2.2.3.2. Cortex renalis

Papilla renalisler dışında pyramis renalis'leri çepeçevre saran böbrek dokusudur. İki kısımdan oluşur. Birinci kısım capsula fibrosa ile pyramis renalis'lerin tabanı arasında yer alır. Bu kısım büyüteç ile incelendiğinde medullar cevhere ait uzantılar (pars radiata) ile bunların etrafını saran açık renkli cortex renalis bölümüne pars convoluta denir. Pars radiata ile pars convoluta birlikte, bir böbrek lobçuğunu (lobuli corticalis) oluştururlar. Cortex renalis'te corpusculum renale'ler (Malpighi cisimcikleri) ve idrar kanalcıklarının bir kısmı yer alır. Malpighi cisimcikleri toplu iğne başı büyüklüğünde, kırmızı nokta şeklinde görülür.

İkinci kısım Malpighi cisimcikleri arasında yer alır. Sinus renalis'e kadar sütun şeklinde uzanır. Bu sütuna columna renalis adı verilir (Şekil 3) (6, 28, 45, 53).

2.2.3.3. Sinus renalis

Böbreğin içinde yer alan, böbreğin şekline uyan bir boşluktur. Capsula fibrosa, hilum renale'den içeri girerek sinus renalis'in iç yüzünü örter. Bu boşluğun içinde, calix renalis'ler, pelvis renalis, böbreğin damarları ve sinirleri bulunur. Ayrıca bu oluşumların arasında bulunan boşlukları da yağ dokusu doldurur. Sayıları 4 ila 14 adet olan calix renalis minor'un her biri, 1-3 papilla renalis'i içine alır. Calix renalis minor'ların 2-3 tanesi birleşerek calix renalis major'u, bunlar da kendi aralarında birleşerek pelvis renalis'i oluştururlar. Calix'lerin duvarında bulunan spiral şekilli kas liflerinin kontraksiyonu sonucunda idrar aşağı doğru iletilir. Pelvis renalis, böbrekten çıkarken daralarak üreter'i oluşturur (Şekil 3) (6, 45, 53).



Şekil 3: Böbreğin anatomik yapısı (53).

2.2.3.4. Böbreğin kanal sistemi (tubulus renalis)

Glomerulus'ta süzölen idrar, bir takım kanal sisteminden geçerek, sonunda papilla renalis'deki foramina papillare denilen deliklerden calix'lere dökölür. İşte süzölmenin başladığı yerden sonlanma yerine kadar olan kanal sistemine tubulus renalis denilir. Tubulus renalis hem menşe, hem de fonksiyon bakımından farklı iki bölümden oluşur.

Birinci bölüm (idrar kanalcıkları), idrarın kandan süzölerek hazırlanması ile ilgili olup, menşeyini nefrojen dokudan alır. Bu kanal sistemi capsula glomerularis (Bowman kapsülü) ile başlar. Bowman kapsülünün içinde glomerulus denilen damar yumağı bulunur. Glomerulus ve bunu saran Bowman kapsülüne birlikte corpusculum renale denilir. Her bir böbreğin kortikal cevherinin pars convoluta denilen bölümünde yaklaşık 1.250.000 adet corpusculum renale bulunur. Corpusculum renale'nin damarların girip çıktığı kutbuna polus vascularis, süzölen idrarın çıktığı kutbuna ise polus tubularis denilir. Her bir Bowman kapsülünden bir adet idrar kanalcığı başlar. Bu kanallar böbrek dokusunun muhtelif kısımlarında kıvrımlar yaparak uzanır ve sonunda toplayıcı kanallara açılırlar. Seyri esnasında bir takım genişleme ve daralmalar gösteren idrar kanalcıkları, birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Bu bölüme ait kanalcıklarda glomerulus'ta kandan süzölen idrarın suyu tekrar emilerek kan dolaşımına geçer. Her bir corpusculum renale ve buna ait idrar kanalcığı, kandan idrarı süzen bir birim oluşturur. Nefron denilen bu birimler, her bir böbrekte yaklaşık 1.250.000 adet bulunur.

İkinci bölüm (toplayıcı kanallar), menşeyini ureter tomurcuğundan alır. Bu kanallar sadece idrarın nakli ile ilgilidir ve idrar burada herhangi bir değişikliğe uğramaz. İdrar kanalcıkları toplayıcı kanallara açılırlar. Toplayıcı kanallar da birleşerek daha kalın toplayıcı kanalları oluşturur. Sonunda her bir papilla renalis'de bulunan ve sayıları 10 ila 25 arasında değişen (her böbrekte toplam 116 ila 776) deliklerle (for. papillare) calix

renalis minor'a açılırlar. Toplayıcı kanallar, böbreğin medullar cevherinde (pyramis renalis ve pars radiata) bulunur (6, 28).

2.2.3.5. Böbreğin segmentleri

Böbreklerin arteriyel dağılımı temel alınarak böbrek dokusu segmentlere ayrılabilir. Bu segmentlerin her biri bir a. segmentalis tarafından beslenir (45). Bunlardan birisi üst kutupta (segmentum superius), birisi alt kutupta (segmentum inferius), ikisi ön yüzün orta kısmında (segmentum anterius superius, segmentum anterius inferius), birisi de arka yüzün orta kısmında (segmentum posterius) bulunur (6).

2.2.4. Böbreğin damarları, lenf drenajı ve innervasyonu

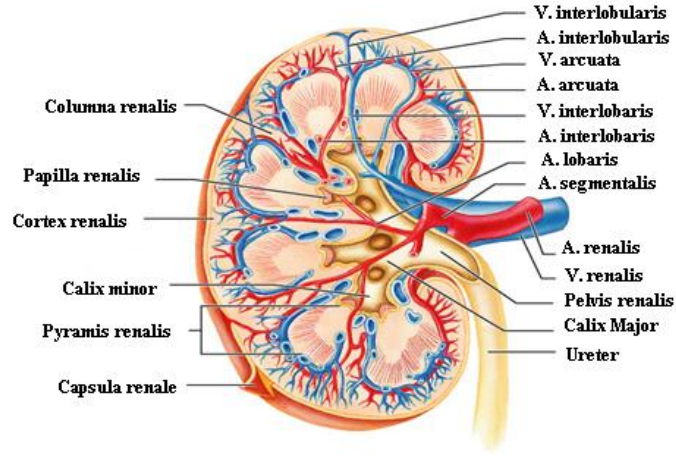
2.2.4.1. Böbreğin damarları

Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlardan biri olan a. renalis'ler 1. ve 2. lumbal vertebralar arasındaki discus intervertebralis seviyesinde, her iki tarafta aorta abdominalis'ten ayrılır. Sağ a. renalis soldakine göre daha uzun ve daha aşağıdadır. A. renalis'ler böbreğin hacmine göre daha kalın damarlar olup böbreklerden kısa zamanda fazla miktarda kanın geçmesini sağlar. A. renalis'ler hilum renale'ye gelince 5 dala ayrılır. Bu dallara a. segmentalis denir. (a. segmenti superioris, a. segmenti anterioris superioris, a. segmenti anterioris inferioris, a. segmenti inferioris ve a. segmenti posterioris). A. segmentalis'lerden bir veya iki tanesi pelvis renalis'in arka tarafından diğerleri ise ön tarafından geçer. A. segmentalis'ler a. lobaris dallarına ayrılır ve a. lobaris'ler genelde her pyramides renales'e bir tane gidecek şekildedir. Her bir a. lobaris

pyramides renales'e girmeden önce 2-3 a. interlobaris dallarına ayrılır. A. interlobarisler pyramitlerin kenarlarında kortekse doğru uzanır. Korteks ve medulla'nın birleşim yerinde a. interlobaris'ler a. arcuata adı verilen dallarını verir. A. arcuata'lar pyramitlerin taban kısımlarında bir ark oluşturur ve bu arterler birbirleri ile anastomoz yapmaz. A. arcuata'lardan çıkan ve cortex'te radial yönde seyreden ince dallara ise a. interlobularis adı verilir. Bu arterin uç dallarına rr. capsulares denir. A. interlobularisler'den yan taraflara uzanan ince dallara ise arteriola glomerularis afferens adı verilir. Arteriola glomerularis afferensler, capsula glomerularis'in (Bowman kapsülü) damar kutbundan girerek bir kılcal damar yumağı (rete capillare glomerulare) yapar. Daha sonra rete capillare glomerulare tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens oluşturur. Ayrıca arteriola glomerularis efferens ya da a. arcuata'lardan çıkan ve medullayı besleyen arteriola rectae (vasa recta) adı verilen dallarda bulunur. Arteriola glomerularis efferens ise arterin girmiş olduğu kutuptan çıkar ve vv. interlobulares'e açılır. Vv. interlobulares'ten sonra sırasıyla vv. arcuatae, vv. interlobares ve v. renalis'lere dökülür. V. renalis, a. renalis'in önünde hilum renale'den çıkar ve v. cava inferior'a açılır (Şekil 4) (6, 28, 45, 53).

Böbrekte arteriovenöz anastomozlar vardır. Bu tür anastomozlar calix renalis'ler civarında, a. ve v. interlobularis'ler arasında, kortikal cevherin ince damarları arasında tespit edilmiştir. Bu anastomozlar sayesinde, herhangi bir nedenle glomerulus'tan geçemeyen kanın bir kısmı veya tamamı, süzülmeksizin doğrudan venöz sisteme geçebilir.

Kalbin attığı kanın yaklaşık 1/4'ü böbrekten geçer, diğer bir deyişle her bir böbrekten dakikada 1.200 ml kan geçer. 24 saatte kandan 180 litre filtrat (yaklaşık vücut ağırlığının iki katından fazla) süzülür. Bunun %99'u geri emilir, geri kalanı da idrar olarak dışarı atılır (6).



Şekil 4: Böbreğin damarları (53).

2.2.4.2. Lenf drenajı

Böbreğin lenf damarları üç adet pleksus oluşturur. Bunların ilk ikisi böbreğin içinde olup biri tubulus renalis'in etrafında, diğeri ise capsula fibrosa'nın altında yer alır. Üçüncüsü ise capsula adiposa'da bulunur. Capsula fibrosa'nın altında ve capsula adiposa'da bulunan lenf pleksusları ile birbirleri ile bağlantı halindedir. Böbreğin içindeki pleksuslardan gelen lenf damarları v. renalis'i takip ederek 4 ve 5 trunkus oluşturur. Böbrekten çıkan lenf damarları v. renalis'i takip ederek aorta'nın yan tarafındaki nodi lymphatici lumbales (aortici laterales)'e açılır (6, 28, 45, 53).

2.2.4.3. İnnervasyonu

Böbreğin sinirleri plexus renalis aracılığıyla gelir. Plexus renalis'e gelen sempatik lifler ganglia coeliaca, plexus coeliacus, ganglia aorticorenalia, n. splanchnicus imus, n. splanchnicus lumbalis 1 ve plexus aorticus abdominalis'ten; parasempatik sinir lifleri n. vagus'tan gelir. Plexus renalis'e ait sinir lifleri a. renalis'in dalları çevresinde tubulus renalis'lere, özellikle glomerulus'lara ve damarlara ulaşır. Bu sinirler temelde vazomotor olup, sempatik sinir lifleri damarları daraltarak geçen kan miktarını azaltır. Böylece kanda süzülen idrar miktarı da azalmış olur. Böbreklerin ağrısı tüm bel bölgesinde duyulur. Kolik tarzda keskin ve batıcı bir ağrı şeklindedir (6, 45, 53).

2.2.5. Varyasyonları

Böbrek taslakları pelviste oluşur ve intrauterin dönemin 9. ayında normal yerine çıkar (6). Bu yükseliş sırasında a. umbilicalis'ler tarafından oluşturulan bir çatal içinden geçerler. Böbreklerden birisi bu çatal içinden geçmeyi başaramazsa pelvis içinde a. iliaca communis yakınında kalır ki buna ektopik pelvik böbrek adı verilir. Bazen de böbrekler arteriyel çataldan geçerken birbirlerine doğru öylesine itilirler ki alt kutupları birbirine yapışır. Böylece at nalı böbrek anomalisi oluşur. Böbreğin yükselişi sırasında oluşmuş ancak dejenere olmayarak kalan embriyonik damarları temsil eden aksesuar renal arterlere de sık rastlanır. Bu damarlar genellikle aorta abdominalis'ten ayrılırlar ve böbreğe üst ya da alt kutuplarından girerler. Renal displazi ve agenezi yaşamın birinci yılı içinde diyaliz ve ardından böbrek transplantasyonu yapılmasını gerektiren ciddi malformasyonlardır (36).

2.3. Böbrek Histolojisi

Böbrek dışta korteks içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. Böbrek medullası 8-10 adet konik ya da piramidal şekilli yapılar olan pyramides renales'ten oluşur. Her bir pyramides renalis'in tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri olan medüller ışınlar çıkar (21, 46).

2.3.1. Böbreğin nefronları

Her bir böbreğin fonksiyonel birimi, bir nefron ve nefrondan süzülen içeriğin boşaldığı bir toplayıcı kanaldan oluşan mikroskopik ünifer tübüldür. Her bir böbreğin korteksinde milyonlarca nefron bulunur. Nefron, bir böbrek cisimciği (corpusculum renale) ve böbrek tübülleri olmak üzere iki bileşene ayrılır.

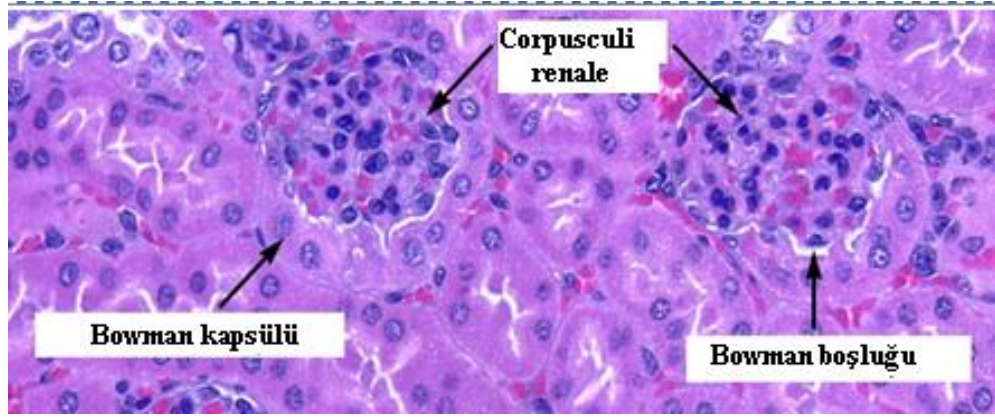
Böbrekte iki tip nefron vardır. Kortikal nefronlar böbreğin korteksine yerleşiktir. Juxtamedullar nefronlar böbreğin korteks-medulla sınırında yer alırlar. Tüm nefronlar idrar oluşum sürecine katılır, ancak konsantr (hipertonik) idrar üretimi için gerekli olan böbrek medullasındaki interstisyel dokunun hipertonicliğini juxtamedullar nefronlar üretir (15, 17, 21).

2.3.2. Böbrek cisimcikleri (corpusculum renale)

Böbrek cisimciği (corpusculum renale), glomerül adı verilen bir kapiller yumağından ve bunu kuşatan capsula glomerularis (Bowman) denen bir çift epitelyum

tabasından oluşur (Şekil 5). Bowman kapsülü iki tabakaya sahiptir: 1. Kapiller glomerüle tutunan visseral tabaka ve 2. Bağ dokusu stroma ile birlikte olan pariyetal tabaka (17).

Visseral tabaka, podositler olarak adlandırılan ve bir bazal lamina ile desteklenen epitel hücreleri ile döşelidir. Pariyetal tabaka basit yassı epiteli destekleyen bir bazal lamina ile kuşatılır ve proksimal tübülün basit kübik epiteli ile devam eder (15).



Şekil 5: Corpusculum renale'nin histolojik yapısı (17).

Corpusculum renale her nefron'un başlangıç bölümüdür. Kan corpusculum renale'de glomerül kapillerleri boyunca süzülür ve filtrat, capsula glomerularis'in visseral ve pariyetal hücre tabakaları arasında yer alan kapsül (idrar) boşluğu içine akar. Her corpusculum renale, glomerülü oluşturan arteriyel kan damarlarının girdiği ve çıktığı bir damar kutbuna sahiptir. Bunun karşıt ucu idrar kutbudur. Glomerül tarafından üretilen filtrat, idrar kutbunda böbrek cisimciğini terk eder ve kıvrımlı böbrek tübülüne girer. Corpusculum renale'de kanın süzülmesi glomerüler endotel tarafından kolaylaştırılmıştır. Glomerül kapillerlerindeki endotel deliklidir (pencerelidir). Kandaki birçok maddeye karşı oldukça geçirgendir; ancak kanın şekilli elemanlarına ve plazma

proteinlerine geçirgen değildir. Böylece, kapsül boşluğuna giren glomerüler filtrat idrar değildir. Proteinlerin yokluğu dışında, plazmaya benzeyen bir ultrafiltrattır.

Glomerül üç bileşenden oluşur.

1. Pencereleli endotel hücrelerle döşenen glomerüler kapillerler,
2. Mesangial matrikse gömülü mesanjiyal hücrelerce oluşturulan mesangium,
3. Bowman kapsülünün visseral tabakasını oluşturan podositler (17).

2.3.3. Podositler

Podositler, glomerüler kapiller yüzeyini tümüyle çevreleyen uzun ve dallanan hücre uzantılarına sahiptir. Podositler ve pencereleli endotel hücrelerin her ikisi ve bunların ilişkide olduğu bazal lamina glomerüler süzme bariyerini oluşturur.

Aynı podosit'ten veya komşu podosit'lerden hücre uzantılarının sonlanmaları olan pedisel'ler, bazal laminayı kaplamak için birbirlerinin içine geçerler ve süzme yarıkları olan boşluklar ile ayrılırlar. Süzme yarıkları, membranöz materyal olan filtrasyon yarığı diyaframı ile birbirlerine bağlanırlar. Pediseller, bazal laminaya integrin ile tutunurlar.

Süzme yarığı diyaframı, nefrin proteininden oluşur. Nefrin'in endotel pencerelerinden ve bazal laminadan moleküllerin geçişini geciktirdiği sanılmaktadır.

Glomerüler süzme bariyerinin bileşenlerine ek olarak, plazma ultrafiltratındaki moleküllerin geçişini kontrol eden diğer sınırlayıcı faktör ise ebat ve elektrik yüküdür.

3.5 nm'den daha küçük ve pozitif yüklü veya nötr moleküller daha kolay süzülürler. Albumin (3.6 nm ve anyonik) zor süzülür (15).

2.3.4. Mesangium

Mesangium, glomerüler kapillerler arasında bulunan mesangial hücreler ve mesangial matriks'ten oluşan glomerül içi (intraglomerüler) bir yapıdır (Şekil 7).

Mesangial hücreler, macula densa ile afferent ve efferent glomerüler arteriol'lerle sınırlandırılan bir boşlukta glomerül dışında da toplanırlar (ekstraglomerüler mesangial hücreler). İntraglomerüler mesangial hücreler, ekstraglomerüler mesangial hücrelerle devam edebilir. Mesangial hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajların özelliklerine sahip özelleşmiş perisitlerdir.

Mesangial hücreler; kasılabilen, fagositik, çoğalabilme yeteneği bulunan, matriks ve kollajen sentezleyen, biyolojik olarak aktif maddeleri (prostoglandinler ve endotelinler) salgılayan hücrelerdir. Endotelinler, afferent ve efferent glomerül arteriyol'lerinin kasılması ile uyarırlar.

Mesangial hücreler, glomerüler süzme sürecine aşağıdaki şekillerde katılır;

1. Glomerüler kapillerler için mekanik destek sağlayarak,
2. Fagositik aktiviteleri ile glomerüler bazal lamina materyallerinin dönüşümünü kontrol ederek,
3. Kasılabilme aktiviteleri ile kan akışını düzenleyerek,

4. Prostaglandinleri ve endotelinleri salgılayarak,

5. Anjiotensin II'ye yanıt vererek.

Glomerüler süzücüsü membran tamamen kapillerle çevrelenmez. Süzme bariyerini geçemeyen immunoglobulinler ve komplement moleküller, mesangial matrikse girebilirler. Matrikste immunoglobulin bileşenlerinin birikimi, sonuçta glomerulus'un tıkanmasına yol açan immun yanıtın tetikleyicisi olan sitokinlerin mesangial hücrelerce üretimini artırır (15, 46).

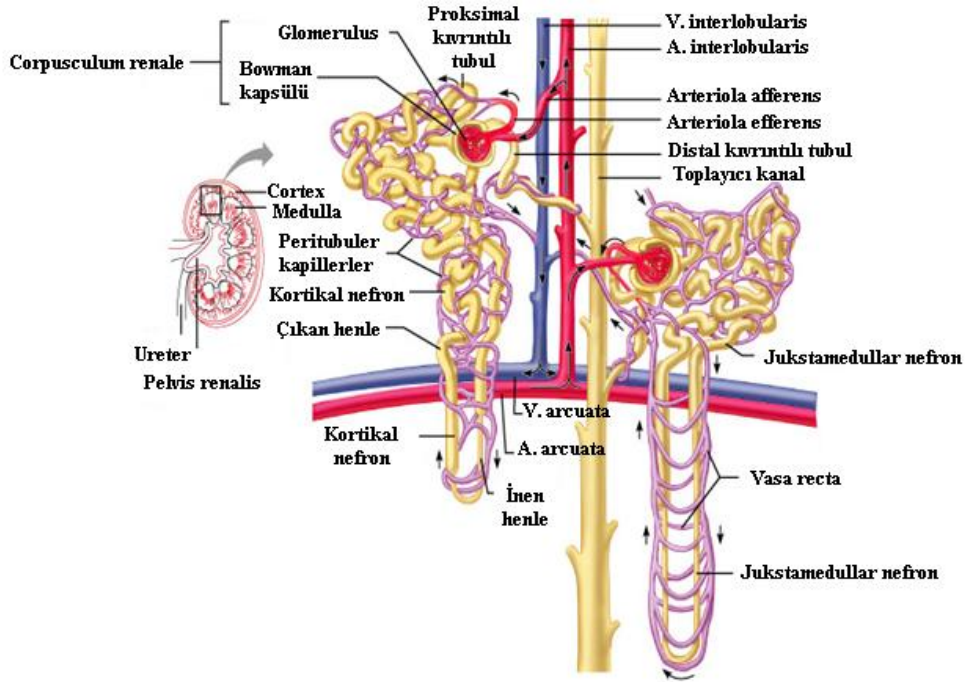
2.3.5. Böbrek tübül'lerinin histolojik yapısı

Polus tubularis'te corpusculum renale'yi terk eden glomerüler filtrat toplayıcı tübül olarak adlandırılan böbrek tübüllerine ulaşmadan önce nefron'un farklı bölümleri boyunca akar. Glomerüler filtrat, önce glomerüler kapsülden toplayıcı tübül'e uzanan böbrek tübül'üne girer. Bu böbrek tübülü histolojik ve fonksiyonel olarak farklı birkaç bölgeye sahiptir. Corpusculum renale'den başlayan böbrek tübülü ileri derecede bükümlüdür, bu yüzden proksimal kıvrımlı tübül olarak adlandırılır (17). Proksimal kıvrımlı tübüllerin hücreleri çok sayıdaki uzamış mitokondriyumları nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücrenin tepesinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1 mm uzunluğunda, çok sayıda mikrovillus bulunur. Bu tübüller kortekste yerleşiktir ve daha sonra medulla renalis'e inerek Henle kulbu ile devam eder (21).

Henle kulpu proksimal kıvrımlı tübül'ün kalın inen kısmını, ince bir inen ve ince bir çıkan parça ve distal kıvrımlı tübül'ün kalın çıkan kısmını içerir. Distal kıvrımlı tübül, proksimal kıvrımlı tübül'den daha kısa ve daha az kıvrımlıdır (17). Distal kıvrımlı tübüller korteks'te izledikleri yol boyunca kendi nefronlarına ait böbrek

cisimciğinin damar kutbu ile temas halindedirler. Bu yakın temas noktasında distal tübül affrent arteriyol gibi farklılaşır. Distal kıvrımlı tübül hücreleri bu juxtaglomerüler bölgede genellikle prizmatik hale dönüşür ve çekirdekleri bir araya toplanır. Mikroskopik örneklerde çekirdeklerin yakın yerleşimi yüzünden daha koyu renkli görünen bu distal tübül segmenti maküla densa olarak adlandırılır. Maküla densa hücreleri tübül içi sıvıdaki klorür iyon içeriğine ve su hacmine duyarlıdır. Dolaşıma renin salgısını başlatan moleküler sinyaller üretirler. Fırçamsı kenar ve asidofil hücreler proksimal kıvrımlı tübülü fırçamsı kenarı olmayan, daha az boyanan, daha küçük hücreleri olan distal kıvrımlı tübülden ayırır. Glomerüler filtrat distal kıvrımlı tübül'den toplayıcı tübül'e doğru akar (21).

Toplayıcı tübül nefronun bir parçası değildir. Toplayıcı tübül esas hücreler ve interkalat hücreler olmak üzere iki hücre tipinden oluşan kübik epitel ile döşelidir. Çok sayıda toplayıcı tübül birleşerek daha geniş, düz toplayıcı kanalları oluşturur. Bunlar da içeriklerini foramen papillare'ler aracılığıyla calix minor'lere boşaltır. Juxtamedullar nefron'larda Henle kulbu uzundur. Böbrek korteksinden medullanın derinlerine iner ve tekrar kıvrılarak korteks içine yükselir (Şekil 6) (15, 17, 53).

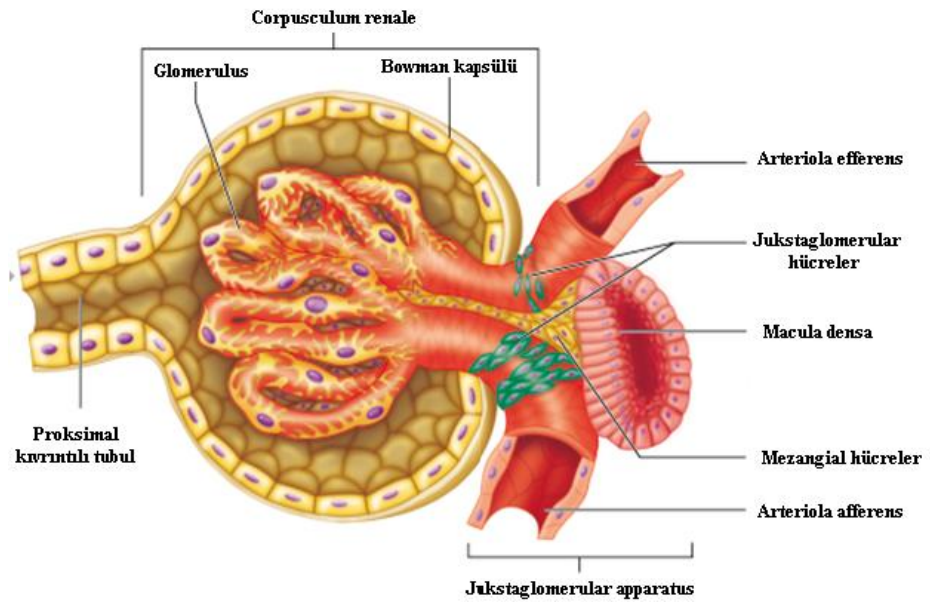


Şekil 6: Nefronun fonksiyonel ve histolojik yapısı (53).

2.3.6. Juxtaglomerular apparatus

Böbrek cisimciğinin hemen bitişiğinde arteriola glomerularis afferens'in orta tabakasında (tunica media) değişmiş düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelere juxtaglomerular hücreler adı verilir. Bunların sitoplazmaları salgı granülleri ile doludur. Juxtaglomerular hücrelerin salgısı kan basıncının korunmasında rol oynamaktadır. Distal kıvrımlı tübüllerde bulunan maküla densa, juxtaglomerular hücrelerin yer aldığı arteriola glomerularis afferens kısmına çok yakındır; arteriola glomerularis afferens'in bu kısmı ile maküla densa birlikte juxtaglomerular aygıtı oluşturur. Juxtaglomerular aygıtın bir bölümünü de işlevleri iyi anlaşılamamış, açık renk boyanan hücreler oluşturur. Bu hücrelere glomerül dışı mesangial hücreler veya lacis hücreleri adı verilir. Afferent arteriyolün iç elastik membranı juxtaglomerular hücrelerin bulunduğu bölgede kaybolur (Şekil 7) (21, 53).

Elektron mikroskopla incelendiğinde juxtaglomerular hücreleri, bol miktarda kaba endoplazmik retikulumu, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve çapları yaklaşık 10-40 nm olan salgı granülleri gibi protein salgılayan hücelere özgü özellikler sergilerler. Juxtaglomerular hücreler anjiotensinojen denem plazma proteinini anjiotensin I'e dönüştürecek olan renin hormonunu üretirler (21).



Şekil 7: Corpusculum renale ve juxtaglomerular apparatus'un histolojik yapısı (53).

2.4. İskemi/Reperfüzyon

İskemi; arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı olarak organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanır (44).

Reperfüzyon ise azalan ya da kesilen kanlanmanın tekrar sağlanmasıdır (2). IR hasarı böbrek hücrelerinin nihai ölümü ile sonuçlanan kompleks ve birbiriyle ilişkili olaylar dizisini başlatır. Böbrek, kan akımındaki azalma veya kesilme ve sonradan oluşan reperfüzyon ile birlikte çeşitli derecelerde doku hasarına uğramaktadır. Çeşitli çalışmalar akut böbrek yetmezliğinin ilerlemesinden sorumlu moleküler ve selüler mekanizmaları böbrek hastalığının tedavisi ve korunması için tanımlamıştır. Akut böbrek yetmezliği ile ilişkili hücre ölümünün en önemli şeklinin nekroz olduğu uzun süre önce tanımlanmıştır. Bununla birlikte akut böbrek yetmezliğinde apoptoz oluşumunu tanımlayan ilk çalışmadan beri IR hasarında apoptoz'un rolünü gösteren kanıtlar vardır. İskeminin geri dönüşsüz doku nekrozuna yol açtığı diğer organların aksine böbrekte akut renal hasardan sonra ölü tübüler hücreler proliferere olabilir ve farklılaşabilir. Böylece renal yapının ve fonksiyonunun düzeltilmesi yalnızca hücre ölümünü azaltmaz aynı zamanda ölümlü kaybedilen hücrenin değiştirilmesi ve yenilenmesini sağlar (37).

Böbrek iskemisi; böbrek transplantasyonu, parsiyel nefrektomi, kardiyopulmoner bypass, sepsis, renal arter anjioplastisi, aort anevrizması cerrahisi, çeşitli ürolojik girişimler ve hidronefrozis gibi çeşitli klinik durumlarda görülebilir (9). İskemiden sonra gelişen akut böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızında azalma, tübüler nekroz ve böbrek damarlarında direnç artışıyla karakterizedir. Çeşitli patofizyolojik faktörler renal IR sırasında vasküler veya mikrovasküler hasar, epitelyal disfonksiyon, hücre nekrozu dahil birtakım değişikliklerin meydana gelmesinden sorumlu tutulmuştur (37). İskemi ve reperfüzyon sırasında; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalması, hücre içi Ca^{+2} artışı ve hücre iskeleti ile membran fosfolipitlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu aşırı miktarda serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşarak, oksidatif strese neden olur (9).

2.4.1. Böbrek iskemi-reperfüzyon modelleri

En sık kullanılan model sıcak iskemi-reperfüzyondur. Bu modelde böbreğin vasküler pedikülü veya tek başına a. renalis değişen sürelerle klempenmekte ve kan akımı tam olarak kesilerek iskemi meydana getirilmektedir. Daha sonra klempin kaldırılması ile böbreğin yeniden perfüzyonu sağlanmaktadır. Esas patofizyolojik hasar doku hipoksisidir. Daha sonra dış meduller mikrodolaşım bozular, inflamasyon ve tübüler hasar meydana gelir. Ardından gelişen reperfüzyon ise reaktif oksijen radikallerinin oluşumundan sorumludur. Bu model sıçanlarda en sık kullanılan yöntemdir.

Soğuk iskemi-reperfüzyon modelinde böbrekler yerinden çıkarılır, basınçlı su ile yıkanır, transplantasyonda kullanılan soğuk korumasına yakın derecelerdeki düşük ısılarda tutulur. Değişik sürelerdeki soğuk korumadan sonra böbrekler tekrar yerine konur. Deneysel çalışmalarda nadiren kullanılan bir yöntemdir (13).

2.4.2. Serbest oksijen radikalleri

İskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarının fizyopatolojisinde, serbest oksijen radikallerinin (SOR) önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (9). Ayrıca reperfüzyonu takiben SOR'da hızla yükselme olduğu ve bunun sonucu olarak lipid peroksidasyon düzeyinde artış olduğu bildirilmektedir. Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır (26).

Oksijen radikalleri karaciğer, kalp, bağırsak, böbrek dahil çeşitli dokularda reperfüzyon hasarında, ateroskleroz, karsinogenezis gibi bazı hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. Oksijen radikalleri antioksidan enzimleri inaktive ederek, oksidan-antioksidan durumu arasındaki dengeyi değiştirerek etki ederler ve böylece hücre hasarına sebep olan membran lipiti peroksidasyonu gibi çeşitli patojenik süreçlere yol açar (52).

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle süperoksit grubuna indirgenir. Süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir (26).

Serbest radikaller nükleik asitler, serbest aminoasitler, proteinler, lipitler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısındaki hemen hemen tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerek bunlar üzerinde geriye dönüşlü veya dönüşsüz etkiler meydana getirebilmektedirler. İskemi sırasında küçük oranda serbest radikal oluşmaktaysa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikal oluşmakta ve bunlar da lipit peroksidasyonuna yol açarak hasarı artırmaktadırlar (9).

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA) dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Bu da tiyobarbütirik asit reaktif maddeler olarak ölçülmektedir. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar ancak spesifik değildir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz

bağlanmasına yol açar. İyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur.(14).

2.4.3. Antioksidan mekanizma

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denir. Normal sağlıklı kişilerde serbest radikaller/antioksidanlar denge halindedir. Doku hasarının tetiklenmesi ile gelişen biyokimyasal olaylarda antioksidan sistem yetersiz kalmaktadır (25).

İskemik dokuda oksidanlara bağlı olarak iskemi süresince glutatyon miktarının azaldığı ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin inaktivasyonunun hızlandığı ve buna bağlı olarak hücrelerin reperfüzyon sırasında hızla oluşan oksijen radikallerinin etkisine daha duyarlı hale geldiği rapor edilmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarının geriye dönebilmesi, böbrek tübüler hücrelerinin nefron boyunca hasarlı epitel hücrelerinin yerini alma ve yenilenme yeteneğine bağlıdır (37).

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler;

1. **Scavenging (temizleme) etkisi:** Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.
2. **Quencher (baskılama) etkisi:** Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.
3. **Onarma etkisi:** İskemi- reperfüzyonun yol açtığı hasarı onarma şeklindedir.

4. **Zincir koparma etkisi:** Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır.

2.4.4. Selenyum'un genel özellikleri

Selenyum periyodik tablonun 6A.grubunda yer alır ve eser elementler arasında en nadir olanlarındandır. Doğal olarak oluşmuş altı izotopu mevcuttur. Selenyum elementinin ana kaynağı dünya çekirdeğini örten ergimiş volkanik kayalık kütlelerdir (29). Selenyum toprak ve gıdalarda küçük miktarlarda bulunan ve bölgesel dağılımı ve biyoyararlanımı kayda değer değişkenlik gösteren bir iz elementtir. Başlıca işlevi glutasyon tarafından hidrojen peroksitin azaltılmasını katalizleyen glutasyon peroksidazın kofaktörü gibi davranmasıdır (1).

Selenyum antioksidan etkisinin yanı sıra bağışıklık sistemi düzenleyicisi olduğu bilinen bir elementtir. Selenyum glutasyon peroksidazın katalitik aktivitesi için esas olan aktif alanı sunar. Glutasyon peroksidazın esas komponenti olduğu için aerobik mikroorganizmaları hücre hasarı başlatan oksijen radikallerinden korumada gereklidir (32). Bir glutasyon peroksidaz gibi aktivite göstermesi sayesinde hidroperoksidaz ve lipoperoksidazı azaltır. Serbest radikal oluşumunu ve peroksit formasyonunu inhibe eder (31). Selenyum vücuttan serbest oksijen radikallerinin alınması ve oksidatif stresin önlenmesi için gereklidir. Selenyumun kalp, akciğer, bağırsak ve böbrek gibi değişik organlarda IR hasarını önlemede yararlı etkileri gösterilmiştir (1).

İnsan için en önemli selenyum kaynağı bitkisel ve hayvansal besinlerdir. Çayır bitkileri, turpgiller, fiberler, et, deniz ürünleri ve balık selenyum açısından zengin

meyve ve sebzeler, süt ve süt ürünleri, yağlar, içecekler ve pek çok bebek maması selenyum açısından fakir gıdalardır. Selenyum az miktarda içme suyunda da bulunur (29).

Selenyum, duodenum ve proksimal jejunumdan etkili olarak emilir. Karaciğer ve eritrositler tarafından hızla alındıktan sonra metabolize olarak plazmaya döner. Eritrositler tarafından indirgenerek plazma proteinlerine bağlanabilecek hale gelir. Alınan selenyumun % 55-60' ı idrarla atılır. Toksik seviyelerde ter ve solunumla atılımı önem kazanır (29).

Selenyum fazlalığında en belirgin bulgu sa ve tırnakların dökülmesidir. Deri ve sinir sistemi lezyonları, diş bozuklukları oluşur. Dşklere yol açabilir. Akut intoksikasyonunda ilk belirtiler; bulantı, kusma ve diyaredir. Geçici EKG değişiklikleri, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve sarımsak kokulu solunum da bildirilmiştir. Selenyum eksikliğinin de keshan hastalığı, duchenne tipi muskuler distrofi bir takım hastalıklara yol açtığı rapor edilmiştir (29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'nun 20.06.2013 tarih 343 Sayılı onayı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim dalı laboratuvarında hayvan deneyleri aşaması tamamlandıktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarında böbrek dokularının histolojik takipleri yapıldı. Anatomi Anabilim dalı Stereoloji laboratuvarında stereolojik sayımlar gerçekleştirildi.

3.1. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (TİCAM) temin edilen 250-300 gr. ağırlığında Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık döngü içerisinde, sıcaklığı sabit tutulan ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) hayvan saklama odasında, standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendi. 4-5 sıçan alabilen kafeslerde barındırıldı. Tüm sıçanlar ameliyattan sonra polikarbon şeffaf kafeslerde ayrı ayrı barındırıldı.

3.2. Deney Grupları

Sıçanlar her grupta $n=7$ olacak şekilde rasgele 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol): 7 gün süre ile bu gruptaki sıçanlar gruplararası stres faktörünü en aza indirmek için enjeksiyon yapılacakmış gibi tutuldu ve enjektör herhangi bir madde verilmeksizin intraperitoneal olarak batırılıp çıkarıldı. 7 günün sonunda ameliyat stresine tabi tutmak amacıyla iskemi-reperfüzyon yapılmış gibi protokol izlendi ancak yapılmadı. Anestezi altında böbrek dokuları alındı. Yüksek doz anestezi madde verilerek ötenazi uygulandı.

Grup 2 (İ/R): 7 gün süre ile tek doz intraperitoneal olarak serum fizyolojik (SF) solüsyonu verildi. 45 dk. iskemi yapıp, 24 saatlik reperfüzyon süresinin bitiminde, anestezi altında böbrek dokuları alındı. Yüksek doz anestezi madde verilerek ötenazi uygulandı.

Grup 3 (Se+İ/R): 7 gün süre ile günde tek doz intraperitoneal olarak sodyum selenite verildi. 45 dk. iskemi yapıp, 24 saatlik reperfüzyon süresinin bitiminde, anestezi altında böbrek dokuları alındı. Yüksek doz anestezi madde verilerek ötenazi uygulandı.

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltilerin Hazırlanması

3.3.1. Selenyum

Sigma-Aldrich firmasından toz Sodium Selenite (Sigma ALDRICH®) temin edildi. SF içerisinde çözülerek (10mg/ml) 0.5 mg/kg 7 gün/günde tek doz intraperitoneal enjeksiyon ile verildi.

3.3.2. Serum fizyolojik (SF)

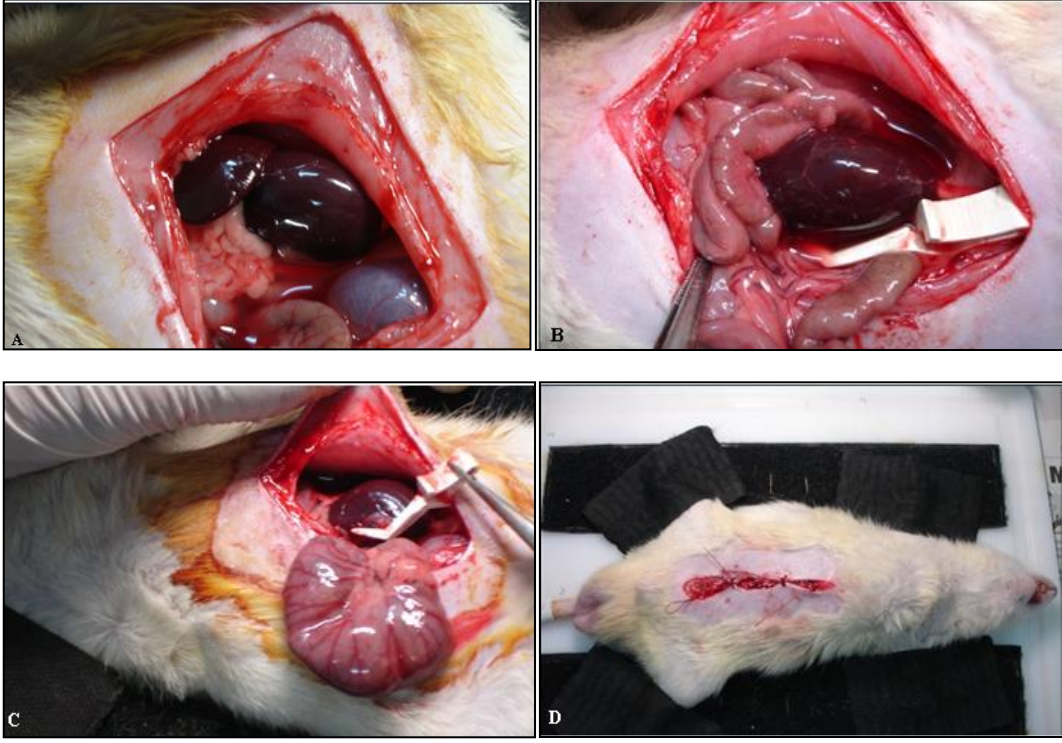
Çözeltinin hazırlamasında ve grup 2’de % 0.9 NaCl izotonik sodyum klorür (Eczacıbaşı-Baxter®) kullanıldı.

3.3.3. Anestezikler

Tüm cerrahi işlemler ve ötenazi anestezi altında gerçekleştirildi.50 mg/kg intraperitoneal Ketamin (Ketalar®) ve 10 mg/kg intraperitoneal Xylazine (Rhompun ®) anestezi için sıçanlara enjekte edildi.

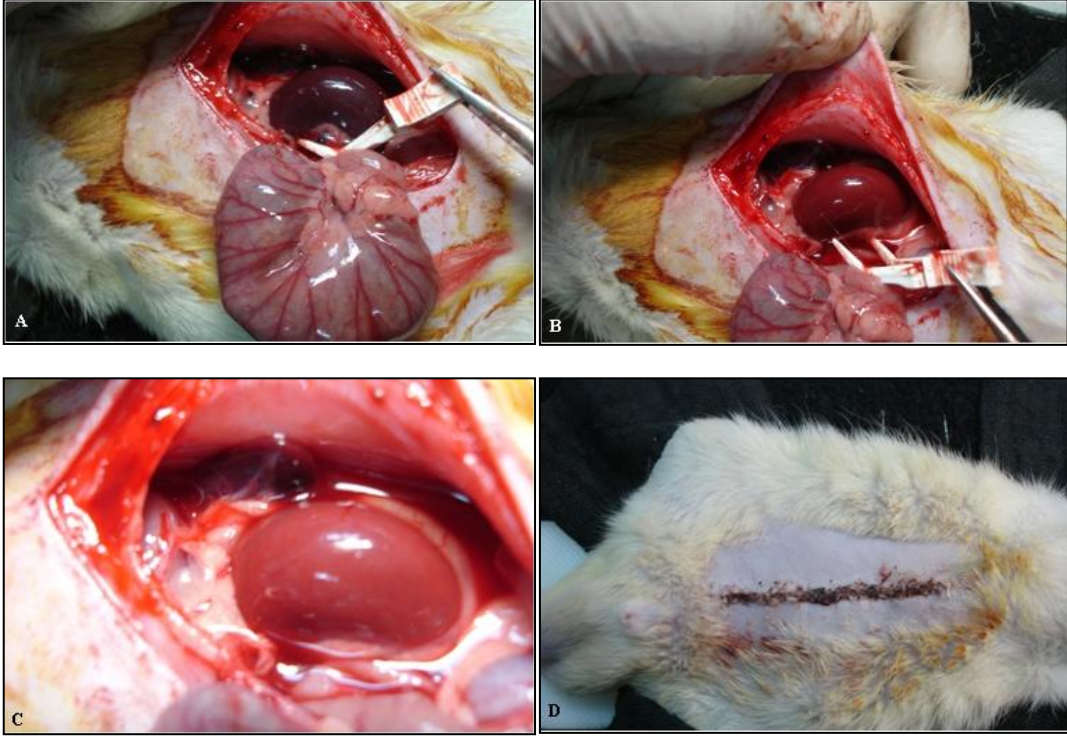
3.4. Cerrahi İşlemler

Batın bölgesi cilt temizliği yapıldıktan sonra cilt antiseptiği ile boyandı. Anestezi altında orta hat insizyonu ile katlar geçilerek abdominal kaviteye ulaşıldı. Abdominal bölge organları steril bir spanç’ın üzerine yatırıldı ve işlem boyunca nemli kalması sağlandı. İ/R oluşturmak üzere sol böbreğe ulaşıldı, sol arteria renalis ve sol vena renalis’in Bulldock klemp ile klempenmesi yoluyla 45 dakikalık iskemi gerçekleştirildi. (Şekil 8)



Şekil 8: Anestezi altında median insizyon ile abdominal kaviteye girilip böbrek bulunduktan sonra 45 dk. iskemi yapılması

Sürenin bitiminde klemp açıldı 24 saat reperfüzyon sağlandı. Cilt altı doku ve cilt kapatıldı (Şekil 9). Sıçanlar ayrı ayrı kafeslere tek olarak yan yatırıldı, başının altı ve sırt bölgesi talaş ile desteklenerek uyanması beklendi. 24 saat reperfüzyon süreci sonunda anestezi altında orta hat insizyonu ile abdominal kaviteye daha sonra diaphragma açılarak kalbe ulaşıldı. Kardiyak perfüzyon ile böbrek dokuları alındı.



Şekil 9: 45 dk.'lık iskeminin ardından klemp'in alınması ve 24 saatlik reperfüzyonun başlaması. Cilt altı ve cildin kapatılması.

3.5. Doku Alımı ve Histolojik İnceleme

Histolojik analiz için kardiyak perfüzyon ile alınan sol böbrekler serum fizyolojik bulunan kaplara alınarak yıkandı. Ağırlık ve hacim ölçümlerinin ardından koronal kesitlerle dörde ayrılan dokular histolojik inceleme yapılmak üzere %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonlu kaplara alındı ve ağzı sıkıca kapatıldı.

3.5.1. Böbrek için histolojik doku takibi

Sıçanların böbrek örnekleri, ışık mikroskopik düzeyde histolojik incelemelerinin yapılabilmesi için %10'luk formalin fiksatifine alınarak 48 saat süre ile fiksasyonları sağlandı. Fiksasyonları sağlanan örnekler fiksatifin çökmesini engellemek amacıyla 3-4 saat çeşme suyunda yıkandı. Çeşme suyuyla yıkanan doku parçalarının, daha sonra sırasıyla kademeli olarak %70'lik, %80'lik, %90'lık ve %96'lık alkol serilerinde 45'er dakika bekletilerek dehidratasyonları sağlandı. Dehidratasyonlarının ardından örnekler şeffaflandırılmak üzere 2 kez 20'er dakika ksilolde bekletildi. Böbrek örnekleri şeffaflanmalarının ardından etüv içinde 65°C'de eritilmiş parafine alınarak 60 dakika süreyle üç ayrı parafinde bekletildi. Parafinize edilen dokular ayrı ayrı parafin içeren kasetlere gömülerek bloklandı ve kesit alınmaya hazır duruma getirildi. Parafin bloklardan kesitlerin alınmasında kullanılan mikrotom bıçağı buzdolabında soğutulurken, mikrotom aracılığı ile her bir örnekten 5'er mikrometre kalınlığında doku kesitleri alındı. Kesitlerin 45°C'de su banyosunda açılmaları sağlanarak temiz lamalar üzerine alınmasından sonra etüv içinde 1 saat süre ile bekletilmeleri sağlandı. Preparatlar 1'er saat süre ile iki ayrı ksilolde tutulup deparafinizasyonları sağlandıktan sonra boyama aşamasına geçildi. Kesitlerin boyanmasında Hematoksilen-Eosin ikili boyası kullanıldı. Deparafinizasyonu yapılmış olan doku kesitleri 5'er dakika süreyle %96, %90, %80, %70'lik alkollerde ve distile suda bekletildi. Kesitler Hematoksilen ile 2 dakika ve Eosin ile 10 dakika boyandı. Çeşme suyu ile fazla boyası alınan kesitler hızla alkol serilerinden geçirilip dehidratasyonları sağlandı. Dokular iki ayrı ksilolde 30'er dakika tutularak şeffaflandırıldı. Şeffaflanan dokular daha sonra entellan ile kapatılarak ışık mikroskopik düzeyde Olympus BH-2 mikroskop ile değerlendirmeleri yapıldı. Böbrek örneklerini içeren tüm preparatların Olympus DP-70 digital kamera ile fotoğrafları çekildi.

3.6. Morfometrik İnceleme

3.6.1. Vücut ağırlıklarının hesaplanması

Sıçanlar deney süresince hergün tartılarak ağırlıkları kaydedildi.

3.6.2. Böbrek ağırlıklarının hesaplanması

Reperfüzyon süresi bitiminde kardiyak perfüzyonla alınan böbrek dokusu çevre dokulardan iyice temizlendikten sonra hassas terazide tartıldı. Böbrek ağırlıkları kaydedildi.

3.6.3. Böbrek hacimlerinin hesaplanması

Alınan böbrekler distile su ile 90 ml doldurulmuş 100 ml kapasiteli mezura atıldı. Yükselttiği sıvı miktarı kaydedilerek böbreklerin total hacimleri hesaplandı (11, 38).

3.6.4. Birim alana düşen glomerül sayısı (N_a)

Böbrek preparatları Nikon Eclipse E 400 mikroskopta x4'lük objektifte incelenerek rasgele çizilen korteks alanına düşen tüm glomerüller işaretlendi. x4'lük

objektifte özel bir grid kullanılarak aynı büyütmeye uzunluğu bilinen çizgi kağıda çizildi. Gerçek uzunluk /çizilen uzunluk ölçüsü formülüne göre elde edilen değer karesi alınarak nokta sayım gridindeki her bir noktanın çevrelediği alan hesaplandı. İlgilenilen korteks alanı içine düşen glomerüller sayıldı. Çizilen korteks alanı üzerine rasgele atılan 1 cm aralıklı point grid yardımıyla noktalar sayıldı. İlgilenilen korteks kısmının alanı aşağıdaki formüle göre hesaplandı (4).

$$A = \sum p \times a/p$$

A: Gerçek alan

$\sum p$: İlgili alan üzerine düşen toplam nokta sayısı

a/p: Her bir noktaya karşılık gelen birim alan

Alan hesabından sonra basit orantı ile birim alana düşen glomerül sayısı hesaplandı. (Şekil 10)

Örneğin Şekil 10'daki cortex alanı,

$$A = \sum p \times a/p = 12 \times (10/57)^2 = 0.36 \text{ mm}^2 \text{ olarak hesaplanmıştır.}$$

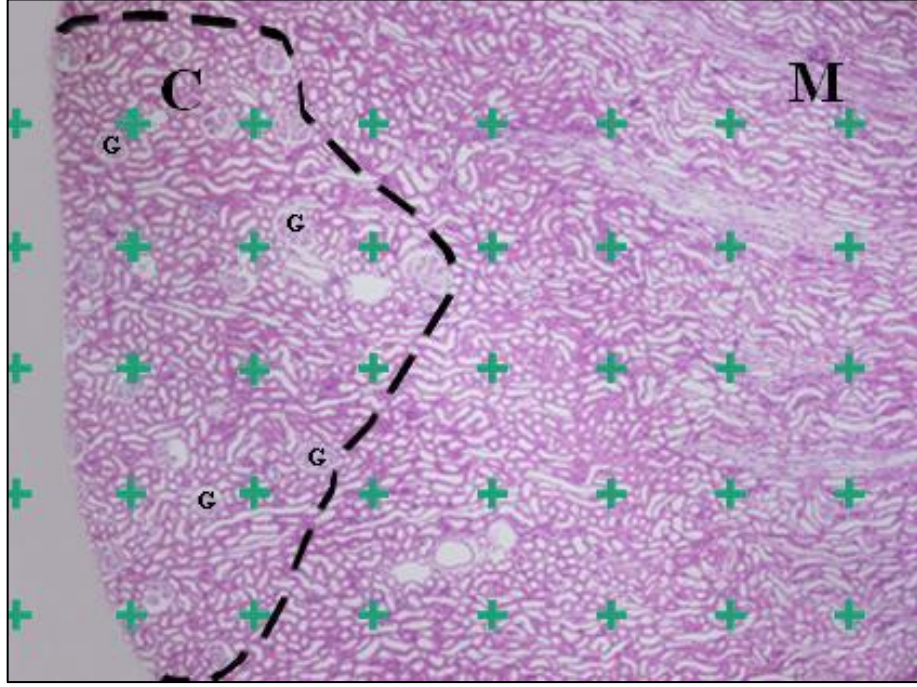
Şekil 10'da ilgilenilen cortex alanı içine düşen glomerül sayısı 19'dur.

Basit orantı ile

0.36 mm²'lik alanda 19 glomerül varsa

1 mm²'lik alanda x

$$X = 19/0.36 = 52.78 \text{ olarak hesaplanmıştır.}$$



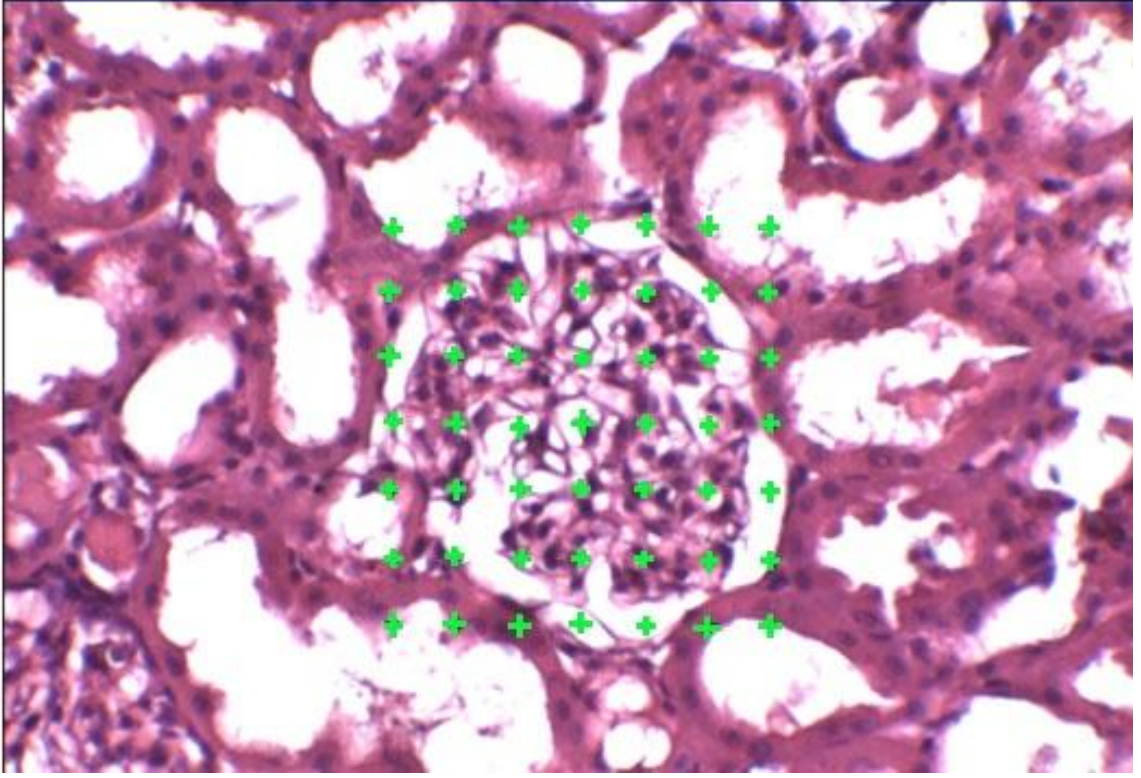
Şekil 10: Birim alana düşen glomerül sayısının hesaplanması (N_a) (C: cortex, M: medulla, G: glomerül)

3.6.5. Bowman aralığının glomerül'e olan oranı (V_v)

Böbrek preparatları Nikon Eclipse E 400 mikroskopta x20 lik objektifte incelendi. Sistematik rasgele örnekleme metoduna uygun olarak sayım çerçevesi (counting frame) yardımı ile seçilen glomerüllerde, Bowman aralığına düşen noktalar ve glomerülün tamamına düşen noktalar sayıldı. Bowman aralığına düşen nokta sayısı glomerül'ün tamamına düşen nokta sayısına bölünerek Bowman aralığı / glomerül oranı (V_v) (Volume Fraction) saptandı (10, 11, 24, 33).

Buna göre:

$V_v(\text{Bowman aralığı, Glomerül}) = 9/33 = 0.27 \times 100 = \%27$ olarak hesaplandı (Şekil 11).



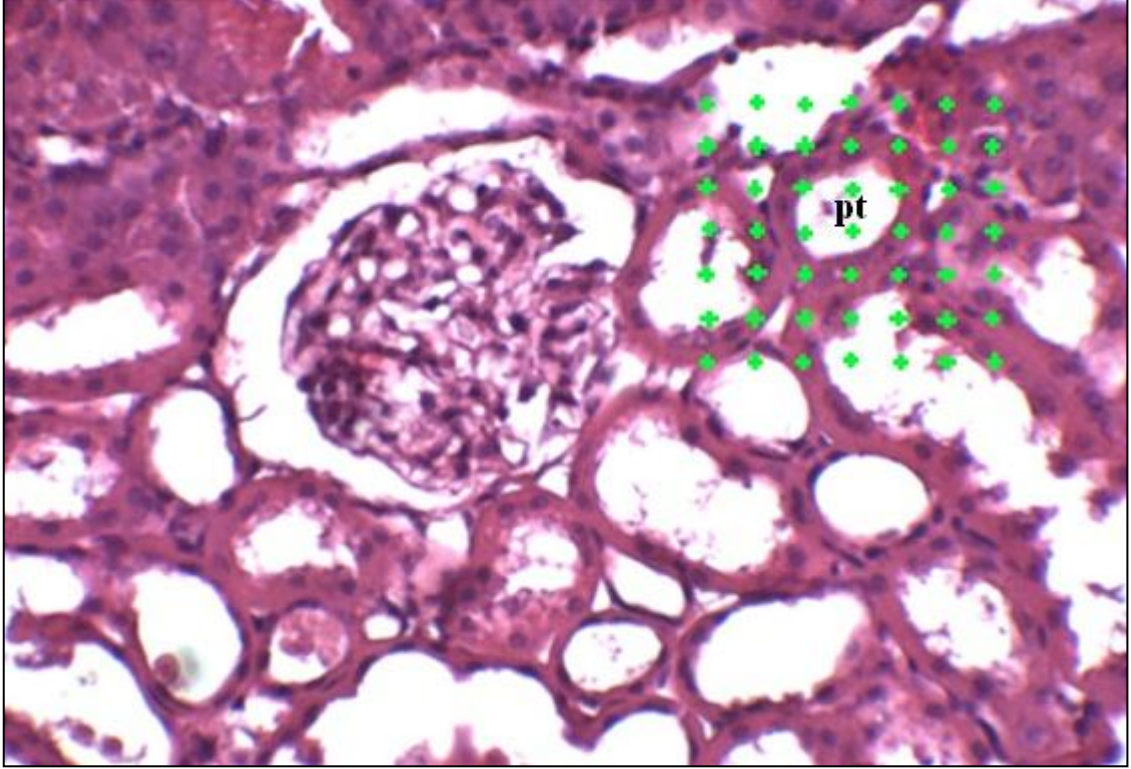
Şekil 11: Bowman aralığının glomerül'e olan oranının bulunması. Şekilde Bowman aralığına düşen nokta sayısı = 9, glomerülün tamamına düşen nokta sayısı = 33'tür. $V_v=9/33=0.27$ olarak hesaplanır.

3.6.6. Proksimal ve distal tübüllerde lümen/tübül oranı (V_v)

Böbrek preparatları Nikon Eclipse E 400 mikroskopta x40 lik objektifte incelendi. Sistemik rasgele örnekleme metoduna uygun olarak sayım çerçevesi (counting frame) yardımı ile seçilen proksimal ve distal tübüllerde, tübül lümeni ve tübül'ün tamamına düşen noktalar sayıldı. Tübül lümenine düşen nokta sayısı tübül'ün tamamına düşen nokta sayısına bölünerek Lümen / Tübül oranı (V_v) (Volume Fraction) saptandı (Şekil 12) (10, 11, 24, 33).

Buna göre:

$V_v(\text{Lümen, Tübül}) = 3/10 = 0.3 \times 100 = \%30$ olarak hesaplandı (Şekil 12).



Şekil 12: Proksimal ve distal tübüllerde lümen/tübül oranının bulunması (pt: proksimal tübül). Şekilde lümeneye düşen nokta sayısı = 3, tübülün tamamına düşen nokta sayısı = 10'dur. $V_v = 3/10 = 0.30$ olarak hesaplanır.

3.6.7. Ortalama glomerül çaplarının hesaplanması

Osiris 4 bir resim analiz programıdır. Tıbbi resimlerin (MRI, CT, PET, PET-CT) analizinde araştırmalarda kullanılmaktadır. Çok farklı formatlarda (Tiff, JPEG, AVI, MPEG) görüntüleri analiz edebilir.

Tomografi, CT, MRI, histolojik resimler ve genel olarak tüm tıbbi resimler kare şeklinde küçük birimlerden oluşur. Bu birimler 'pixel' olarak adlandırılır. Bunlar resmin yapıtaşlarıdır. Biz resim üzerinden gerçek değeri elde etmek için x100'lük büyütmede Adobe Photoshop programı ile fotoğrafı çekilmiş Scale bar üzerinden 1 pixel'in kaç mm'ye denk geldiğini bulduktan sonra 1 pixel'in değerine göre programı kalibre ettik. Bu aşamadan sonra program çap ve alan değerlerini hesaplayabilmektedir. Eğer kesit kalınlığı biliniyorsa programa bu veri girilerek istenilen yapının hacmi de hesaplanabilir.

Bu programın temel özelliklerinden biri doğrudan kişisel bilgisayarlara yüklenebilmesi ve histolojik preparatlardan çekilen fotoğraflar üzerinde de ölçüm yapılabilmesidir. Glomerül çaplarının hesaplanmasında Adobe Photoshop programı ile x100'lük büyütmede fotoğrafları çekilen böbrek preparatlarında görülen tüm glomerüllerin (90-110 adet) osiris programının 4.18 sürümü kullanılarak çapları ölçüldü (Şekil 13). Aşağıdaki formüle göre glomerül çapları her bir sıçan için tek tek hesaplandı ve grup ortalamaları alındı (12, 35, 41, 54).

$$\bar{D} = \sqrt{a \times b}$$

D: Ortalama çap

a: Büyük çap

b: Küçük çap (Büyük çapın tam ortasından geçen ve ona dik olan çap)

Örneğin Şekil 13’de bulunan glomerüllerin çapları;

Birinci glomerül için,

$$a = 143.9 \mu\text{m}$$

$$b = 112.2 \mu\text{m}$$

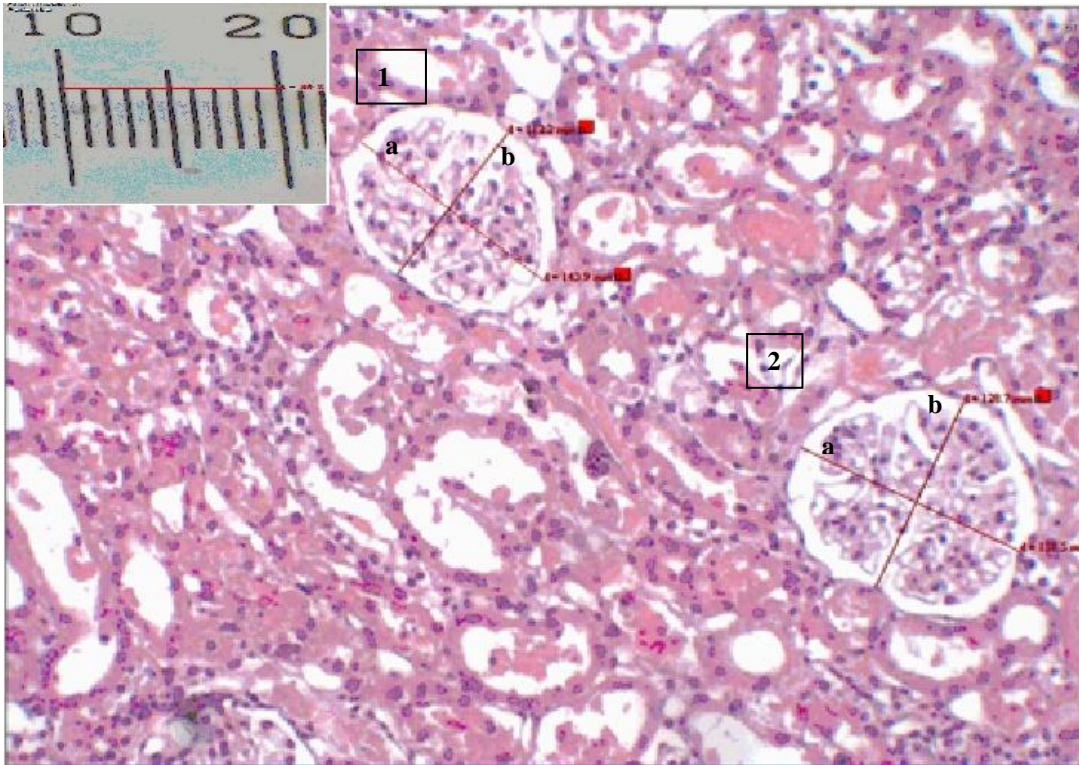
$$D = \sqrt{(143.9 \times 112.2)} = 127.07 \mu\text{m} \text{ olarak,}$$

İkinci glomerül için,

$$a = 151.5 \mu\text{m}$$

$$b = 128.7 \mu\text{m}$$

$$D = \sqrt{(151.5 \times 128.7)} = 139.64 \mu\text{m} \text{ olarak hesaplanmıştır.}$$



Şekil 13: Osiris programında glomerül çaplarının belirlenmesi (a:büyük çap, b: küçük çap, 1: birinci glomerül, 2. ikinci glomerül)

3.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin değerlendirmesinde ‘‘SPSS 18.0 for Windows’’ paket programı yardımı ile tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA), Holm Sidak testi kullanıldı. Grupların arasındaki farklılıklar değerlendirildi.

Tüm analizlerde $p<0.05$ değerler istatistiksel olarak önemli, $p<0.01$ olan değerler istatistiksel olarak çok önemli, $p<0.001$ olan değerler istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli kabul edildi.

Tek yönlü varyans analizi, birden fazla bağımsız grubun olduğu durumlarda bir değişkenle yöntemler arasında etkililik yönünden bir fark olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Buradaki tek yön ifadesi, grupları birbirinden ayıran tek özellik olduğu, ya da grupların tek değişkeninin değerleri ile ayrıldığı anlamına gelir.

Güvenilirlik analizi olarak ölçeğin toplanabilir ölçek tipinde hazırlanıp hazırlanmadığını test etmek için kullanılan yöntem Holm-Sidak testi denir.

4. BULGULAR

4.1. Kantitatif Bulgular

4.1.1. Vücut ağırlıkları

Sıçan ağırlıkları analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ($p>0.05$). (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo.1: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait vücut ağırlıkları ve grup ortalamaları (gr)

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	276	283	259
2. hayvan	303	298	310
3. hayvan	268	256	256
4. hayvan	272	278	284
5. hayvan	290	274	268
6. hayvan	294	305	297
7. hayvan	271	292	302
Ortalama	282	283.71	282.28

Tablo.2: Ortalama vücut ağırlıkları ve istatistiksel analizi (gr)

	Kontrol	İ/R	Se+IR	p değeri
Vücut ağırlıkları	282±0.24	283.71±0.21	282.28±0.23	>0.05

Gruplar normal dağılıma uygun olduğu için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

¥: Kontrol ve Se+İ/R grupları arasında

§: İ/R ve Se+IR grupları arasında

4.1.2. Böbrek ağırlıkları

Böbrek ağırlıklarının gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubu ile İ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. İ/R grubu ile Se+İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (p=0,002). Kontrol grubu ile Se+İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 14).

Tablo.3: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait böbrek ağırlıkları ve grup ortalamaları (gr)

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	1.785	2.350	1.743
2. hayvan	1.767	2.412	1.836
3. hayvan	1.617	1.836	1.539
4. hayvan	2.200	2.291	1.489
5. hayvan	1.424	1.996	2.104
6. hayvan	1.998	2.329	1.809
7. hayvan	1.446	2.245	1.691
Ortalama	1.748	2.208	1.744

Tablo.4: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek ağırlıkları ve istatistiksel analizi (gr)

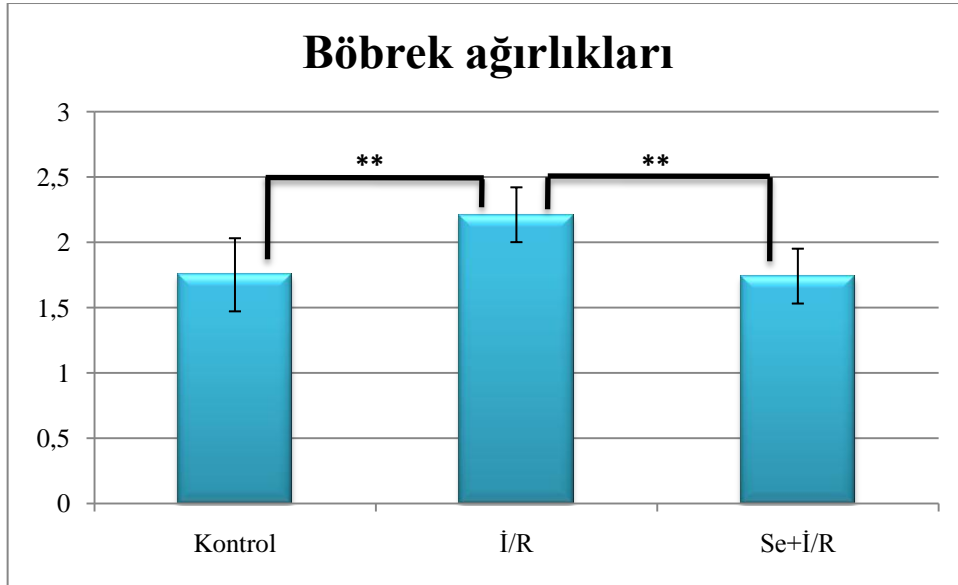
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R	p değeri
Böbrek ağırlıkları	1.75±0.28	2.21±0.21	1.74±0.20	=0.002 ^{§¥***}

Gruplar normal dağılıma uygun olduğu için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

¥: Kontrol ve İ/R grupları arasında

§: İ/R ve Se+IR grupları arasında



Şekil.14: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek ağırlıkları ve istatistiksel analizi (gr).

Grafikte verilen değerler ortalama ± standart sapmayı göstermektedir. (**= p<0.01)

4.1.3. Böbrek hacimleri

Böbrek hacimlerinin gruplar arası karşılaştırmasında İ/R grubu ile Se+İ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.025). Kontrol grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.005).

Kontrol grubu ile Se+İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.(Tablo 5, Tablo 6, Şekil 15).

Tablo.5: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait böbrek hacimleri ve grup ortalamaları (ml)

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	2	2.5	1.5
2. hayvan	2	2.5	1.5
3. hayvan	1.5	1.5	1
4. hayvan	2	2	1
5. hayvan	1.5	1.5	2
6. hayvan	2	2.5	1.5
7. hayvan	1	2	1.5
Ortalama	1.71	2.07	1.42

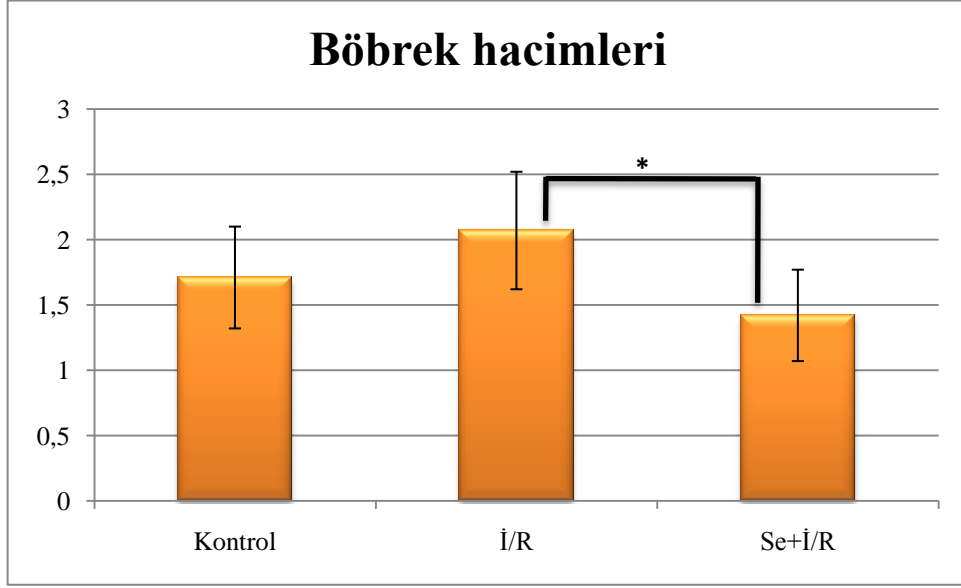
Tablo.6: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek hacimleri ve istatistiksel analizi (ml)

	Kontrol	İ/R	Se+İ/R	P değeri
Böbrek hacimleri	1.71±0.39	2.07±0.45	1.42±0.35	=0.025 ^{§*}

Gruplar normal dağılıma uygun olduğu için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

§: İ/R ve Se+IR grupları arasında

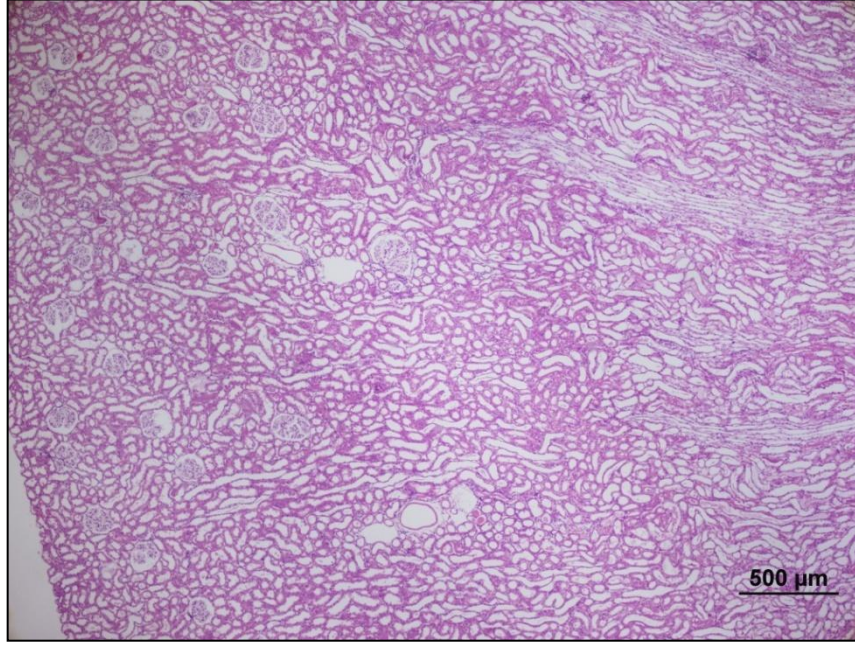


Şekil.15:Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama böbrek hacimleri ve istatistiksel analizi
Grafikte verilen değerler ortalama ± standart sapmayı göstermektedir. (*= p<0.05)

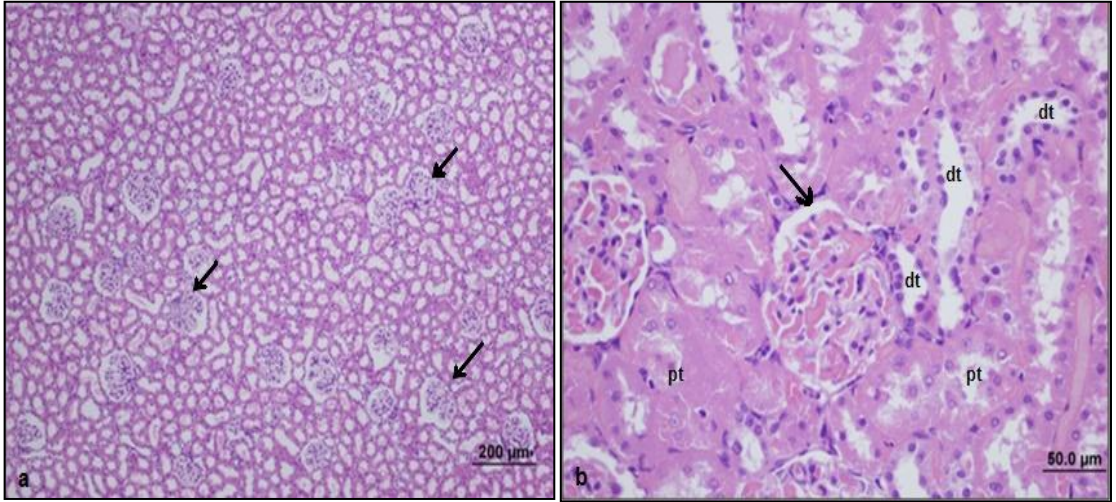
4.2. Histolojik Bulgular

Kontrol, İ/R ve Se+İ/R gruplarını oluşturan sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik incelemeleri için Hematoksilen-Eozin (H-E) boyası kullanılmıştır.

- 1) **Kontrol grubu:** Kontrol grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsünde böbrek medullası ve korteksi, Malpighi cisimcikleri ve böbrek tübül yapıları normal yapıda görüldü (Şekil 16, Şekil 17).



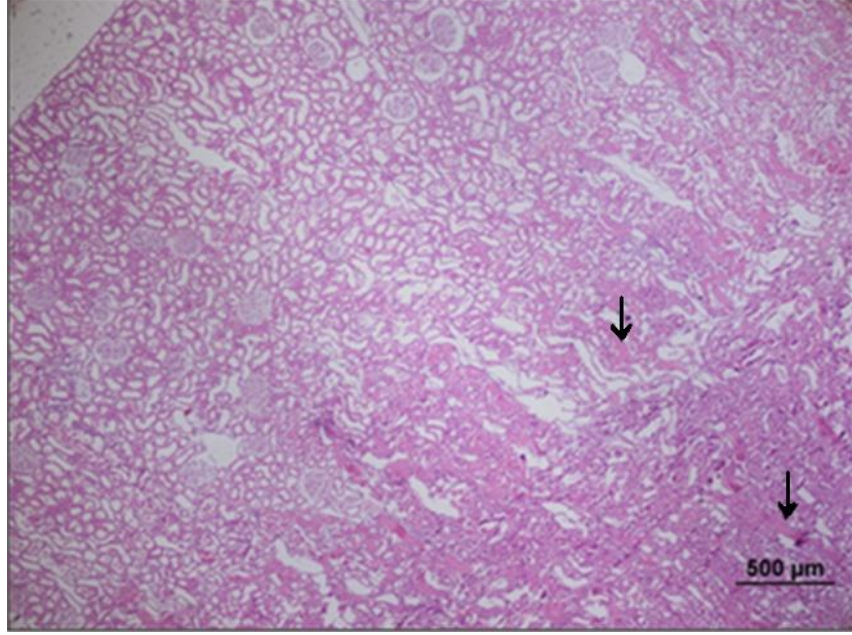
Şekil 16: Kontrol grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Normal görünümlü böbrek korteks ve medulla yapısı (HE, scale bar:500µm)



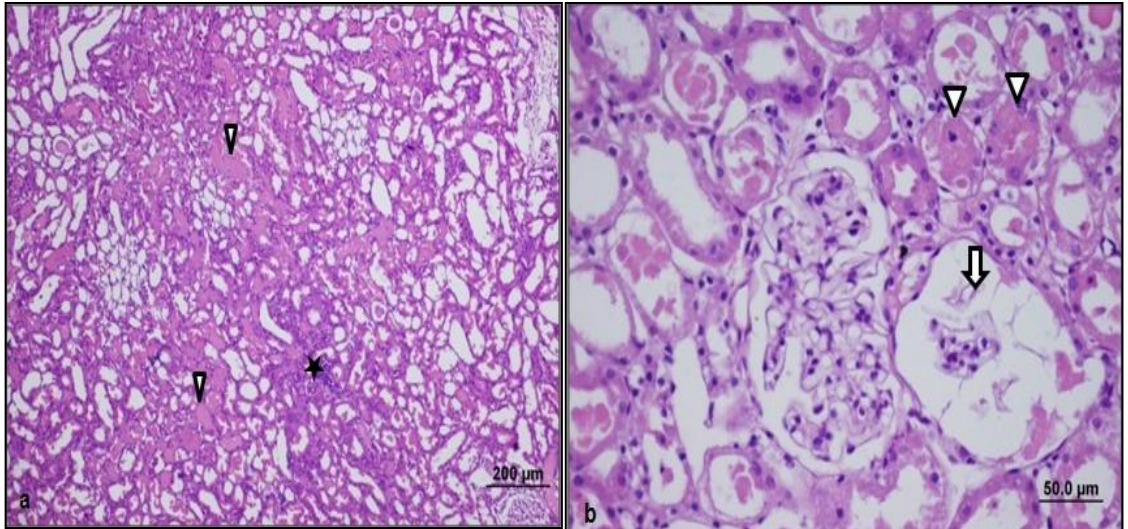
Şekil 17: Kontrol grubuna ait sıçan böbreklerinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. Normal yapıdaki böbrek cisimcikleri (→) ve tübül yapılar görülmektedir (a,b) (pt: proksimal tübül, dt: distal tübül) (b) (bar:200µm, bar:50.0µm, HE).

- 2) İ/R grubu: İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsünde her alanda yoğun olmak üzere; tübül epitelyal hücrelerinde dökülmeler, tübül

içinde hiyalin birikim, interstisyel alanda hücresel infiltrasyon ve tübüler dilatasyon, damar dilatasyonu ve glomerüler hasar gözlemlendi (Şekil 18, 19).

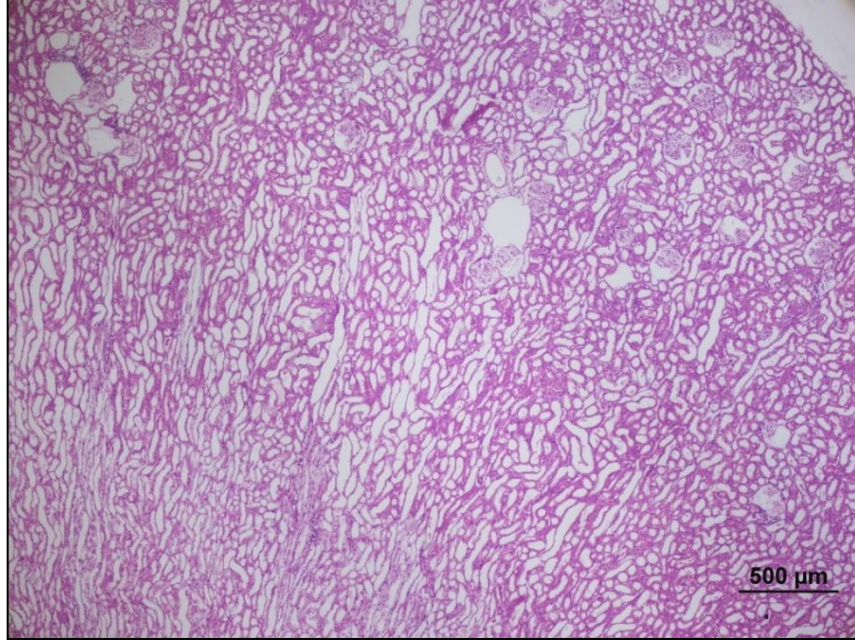


Şekil 18: İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Böbrek korteks ve medullasında yer alan tübüllerde yoğun hasar ve tübüler cast yapıları (→) görülmekte (HE, scale bar:500µm)

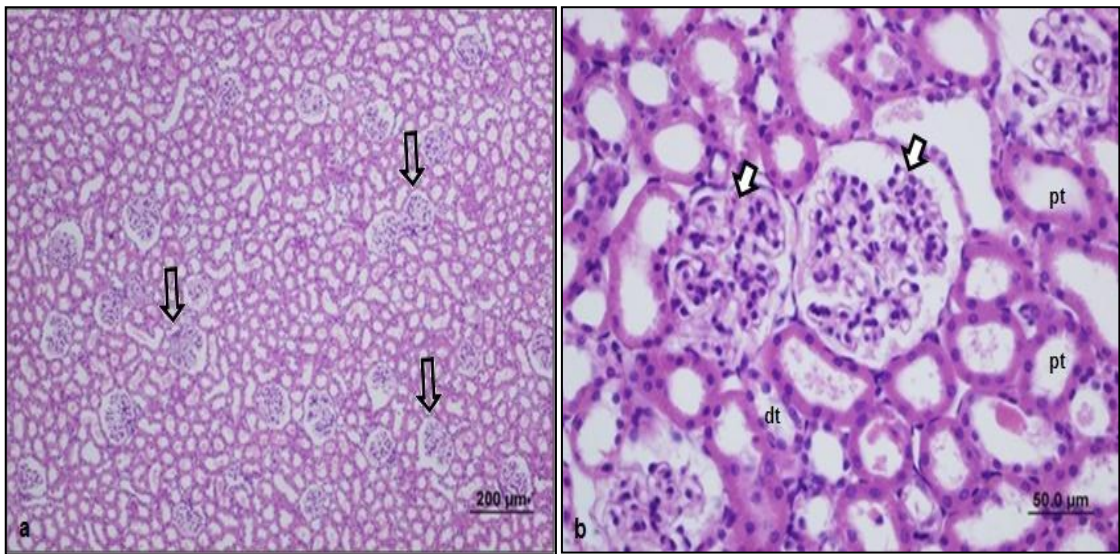


Şekil 19: İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. Tübüllerde yoğun hasar, tübül içinde hiyalin cast oluşumu (▼), (a,b) interstisyel alanda fokal hücresel infiltrasyon (★) (a) ve böbrek cisimciğinde büzülmuş glomerül yapısı (◻) dikkat çekmektedir (b) (bar:100µm, HE).

- 3) Se+İ/R grubu: Se+İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin farklı büyültmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsünde böbrek medullası ve korteksi, Malpighi cisimcikleri ve tübül yapıları ile birlikte normale yakın böbrek görüldü (Şekil 20, 21).



Şekil 20: Se+İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin ışık mikroskopik görüntüsü. Normale yakın görünümlü böbrek korteksi ve medulla yapısı (HE, scale bar:500µm).



Şekil 21: Se+İ/R grubuna ait sıçan böbreklerinin farklı büyültmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. Normale yakın yapıdaki böbrek cisimcikleri (⇨) ve tübül yapılar görülmektedir (a,b) (pt: proksimal tübül, dt: distal tübül) (b) (bar:200µm, bar:50.0µm, HE).

Gruplara ait böbrek kesitleri ışık mikroskopta incelendiğinde, sıçan böbreklerinde histopatolojik değişikliklerin yoğunluğunun hayvanlara göre dağılımı Tablo 7’de verilmiştir. Yapılan histolojik skorlamada +++: yoğun hasar, ++: orta hasar, +: az hasar, -: hasar yok olarak değerlendirilmiştir.

Tablo.7: Sıçan böbreklerinde histopatolojik değişiklikler (+++: yoğun hasar, ++: orta hasar, +: az hasar, -: hasar yok)

Böbrek	Tübüler hasar / epitelyal dökülme	İnterstisyel alanda hücrel infiltrasyon	Damar dilatasyonu	Hiyalin cast oluşumu	Glomerüler hasar
Kontrol grubu 1	-	-	-	-	-
Kontrol grubu 2	-	-	-	-	-
Kontrol grubu 3	-	-	-	-	-
Kontrol grubu 4	-	-	-	-	-
Kontrol grubu 5	-	-	-	-	-
Kontrol grubu 6	-	-	-	-	-
Kontrol grubu 7	-	-	-	-	-
İ/R grubu 1	++	++	++	+++	+++
İ/R grubu 2	+++	+++	++	+++	+++
İ/R grubu 3	+++	++	++	+++	+++
İ/R grubu 4	+++	+++	+++	+++	++
İ/R grubu 5	+++	++	++	+++	+++
İ/R grubu 6	+++	+++	++	+++	+++
İ/R grubu 7	+++	++	+++	+++	+++
Se+İ/R grubu 1	+	-	-	-	-
Se+İ/R grubu 2	-	-	-	-	-
Se+İ/R grubu 3	-	-	-	+	-
Se+İ/R grubu 4	-	-	-	+	+-
Se+İ/R grubu 5	-	-	-	-	-
Se+İ/R grubu 6	+	-	-	-	+
Se+İ/R grubu 7	-	+	-	-	-

4.3. Morfometrik Bulgular

4.3.1. Birim alana düşen glomerül sayısı (Na)

Birim alana düşen glomerül sayısının gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubu ile İ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Buna karşın, Se+İ/R grubu ile kontrol grubu arasında ve Se+İ/R grubu ile İ/R grubu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark gözlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo.8, Tablo 9, Şekil.22).

Tablo.8: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait birim alana düşen glomerül sayısı (/mm²) (Na) ve grup ortalamaları

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	18.26	14.78	26.72
2. hayvan	13.93	14.07	19.71
3. hayvan	20.93	18.30	26.11
4. hayvan	19.54	15.42	25.41
5. hayvan	17.46	15.32	23.07
6. hayvan	18.36	14.64	28.32
7. hayvan	15.75	14.69	21.89
Ortalama	17.75	15.32	24.46

Tablo.9: Birim alana düşen glomerül sayısının (/mm²) (Na) istatistiksel analizi

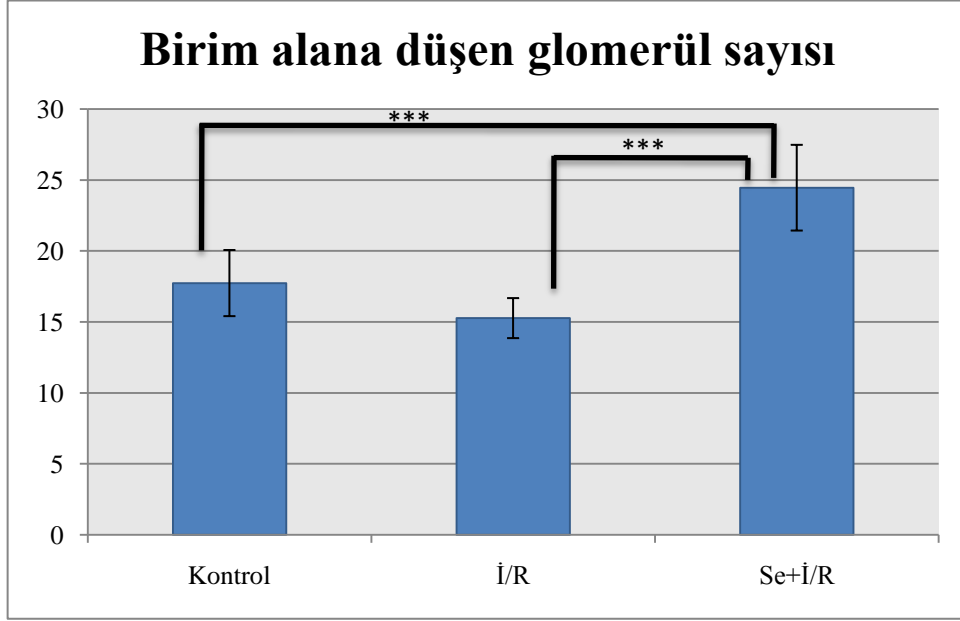
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R	p değeri
Na	17.74±2.33	15.27±1.41	24.46±3.02	<0,001 ^{§¶***}

Gruplar normal dağılıma uygun olduğu için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

¶: Kontrol ve Se+İ/R grupları arasında

§: İ/R ve Se+IR grupları arasında



Şekil.22: Birim alana düşen glomerül sayısının (Na) istatistiksel karşılaştırması.

Grafikte verilen değerler ortalama \pm standart sapmayı göstermektedir (***= $p < 0.001$).

4.3.2.Ortalama glomerül çapı

Glomerül çaplarının karşılaştırılmasında kontrol, İ/R, Se+İ/R grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.274$) (Tablo 10, 11).

Tablo.10: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama glomerül çapları ve grup ortalamaları (μm)

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	97.77	99.15	103.93
2. hayvan	102.86	106.07	96.84
3. hayvan	106.02	102.92	96.27
4. hayvan	116.22	108.32	98.19
5. hayvan	88.44	103.77	96.82
6. hayvan	109.89	108.35	107.04
7. hayvan	86.32	104.08	102.95
Ortalama	101.07	104.67	100.29

Tablo.11: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama glomerül çaplarının istatistiksel analizi (μm)

	Kontrol	İ/R	Se+İ/R	P değeri
Glomerül çapları	102.86 (90.77-108.92)	104.08 (103.13-107.75)	98.190 (96.82-103.68)	=0.274

Gruplar normal dağılıma uygun olmadığı için değerler medyan (%25-%75) olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

4.3.3. Bowman aralığı / glomerül oranı (Vv)

Glomerüllerde bowman aralığına düşen nokta sayısı ile glomerülün tamamına düşen nokta sayısı oranının gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubu ile İ/R grubu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark gözlenmiştir. İ/R grubunda glomerüllerde İ/R nedeniyle büzülme saptanmıştır. Se+İ/R grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark gözlenmiştir ($p < 0.001$). Kontrol grubu ile Se+İ/R grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$) Se uygulamasının glomerüllerde İ/R hasarını azalttığı gözlenmiştir (Tablo 12, 13, Şekil 23).

Tablo.12: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait Bowman aralığı / glomerül oranı (Vv) ve grup ortalamaları

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	0.31	0.60	0.24
2. hayvan	0.27	0.68	0.23
3. hayvan	0.31	0.71	0.22
4. hayvan	0.30	0.65	0.22
5. hayvan	0.28	0.65	0.24
6. hayvan	0.33	0.58	0.24
7. hayvan	0.27	0.61	0.25
Ortalama	0.30	0.64	0.23

Tablo.13: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama Bowman aralığı / glomerül oranı (Vv) ve istatistiksel analizi

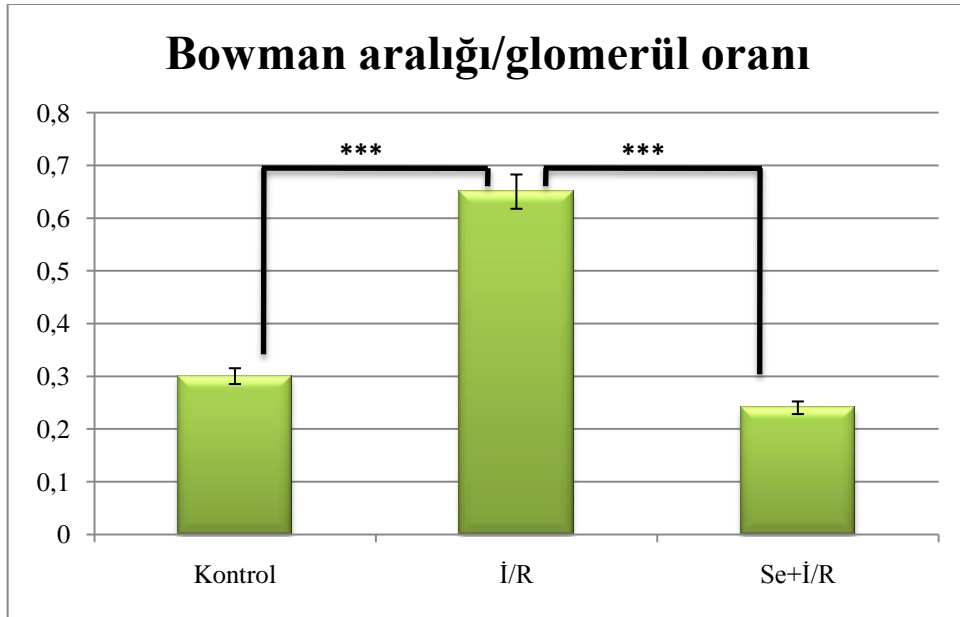
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R	p değeri
Vv(Bowman aralığı/glomerül)	0.30 (0.27-0.31)	0.65 (0.60-0.67)	0.24 (0.22-0.24)	<0.001 ^{§‡***}

Gruplar normal dağılıma uygun olmadığı için değerler medyan (%25-%75) olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

‡: Kontrol ve İ/R grupları arasında

§: İ/R ve Se+IR grupları arasında



Şekil 23: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait ortalama Bowman aralığı / glomerül oranı ve istatistiksel karşılaştırması

Grafikte verilen değerler ortalama \pm standart sapmayı göstermektedir. (***)= p<0.001)

4.3.4. Proksimal túbül lümeni / proksimal túbül oranı (Vv)

Proksimal túbüllerde lümene düşen nokta sayısı túbülün tamamına düşen nokta sayısı oranının istatistiksel karşılaştırmasında kontrol grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark gözlenmiş, İ/R grubunda proksimal túbüllerde İ/R nedeniyle dilatasyon saptanmıştır. Se+İ/R grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark gözlenmiştir ($p<0.001$). Kontrol grubu ile Se+İ/R grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) Se uygulamasının İ/R hasarını azalttığı gözlenmiştir (Tablo 14, 15, Şekil 24).

Tablo.14: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait proksimal túbül lümeni / proksimal túbül oranı (Vv) ve grup ortalamaları

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	0.22	0.57	0.22
2. hayvan	0.30	0.60	0.26
3. hayvan	0.30	0.59	0.19
4. hayvan	0.31	0.59	0.19
5. hayvan	0.20	0.63	0.27
6. hayvan	0.30	0.58	0.24
7. hayvan	0.24	0.56	0.29
Ortalama	0.27	0.59	0.24

Tablo.15: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait proksimal túbül lümeni / proksimal túbül oranı (Vv) ve istatistiksel analizi

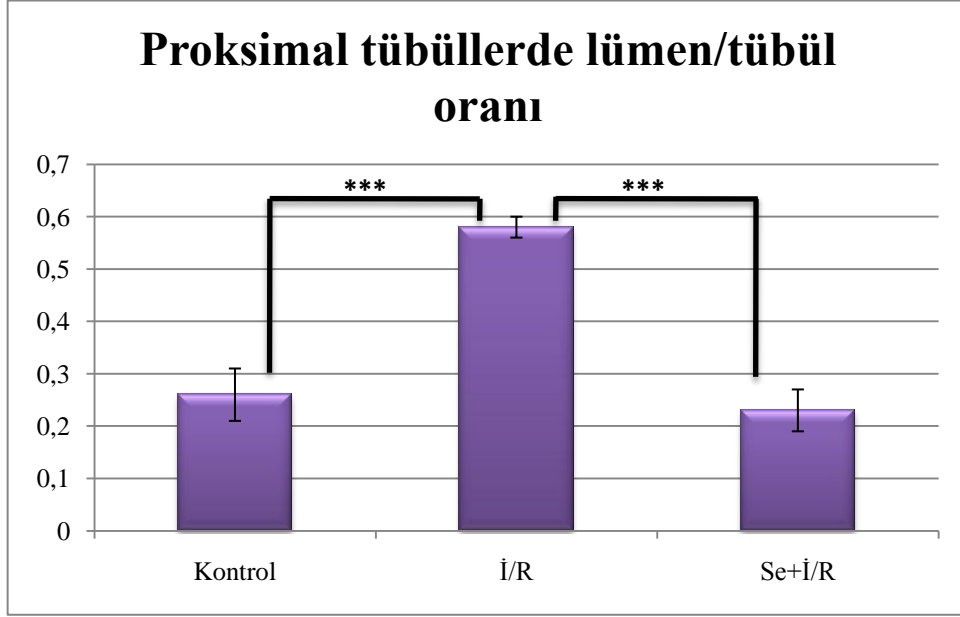
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R	P değeri
Vv(Lümen/túbül)	0.26±0.05	0.58±0.02	0.23±0.04	<0.001 ^{§¶***}

Gruplar normal dağılıma uygun olduğu için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

¶: Kontrol ve İ/R grupları arasında

§: İ/R ve Se+IR grupları arasında



Şekil 24: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait proksimal tübül lümeni / proksimal tübül oranı (Vv) ve istatistiksel analizi

Grafikte verilen değerler ortalama ± standart sapmayı göstermektedir. (***)= $p < 0.001$)

4.3.5. Distal tübül lümeni / distal tübül oranı (Vv)

Distal tübüllerde lümene düşen nokta sayısı tübülün tamamına düşen nokta sayısı oranının istatistiksel karşılaştırmasında, kontrol grubu ile Se+İ/R grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile İ/R karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark gözlenmiş İ/R grubunda distal tübüllerde dilatasyon saptanmıştır. Se+İ/R grubu ile İ/R grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark gözlenmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 16, 17, Şekil 25).

Tablo.16: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait distal tübül lümeni / distal tübül oranı (Vv) ve grup ortalamaları

	Gruplar		
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R
1. hayvan	0.22	0.53	0.23
2. hayvan	0.27	0.52	0.27
3. hayvan	0.19	0.61	0.22
4. hayvan	0.18	0.59	0.24
5. hayvan	0.24	0.59	0.23
6. hayvan	0.29	0.64	0.29
7. hayvan	0.23	0.61	0.29
Ortalama	0.23	0.58	0.25

Tablo.17: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait distal tübül lümeni / distal tübül oranı (Vv) ve istatistiksel analizi

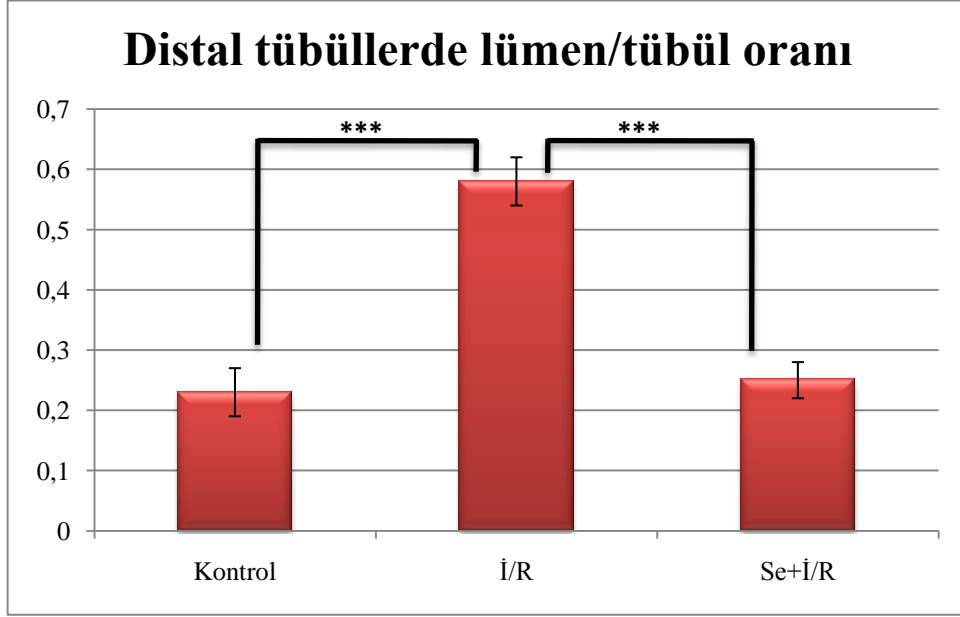
	Kontrol	İ/R	Se+İ/R	P değeri
Vv(Lümen/tübül)	0.23±0.04	0.58±0.04	0.25±0.03	<0.001 ^{§Y***}

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Grupları kıyaslamak için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır

Y: Kontrol ve İ/R grupları arasında

§: İ/R ve Se+IR grupları arasında



Şekil 25: Kontrol ve deney grubu hayvanlara ait distal túbül lümeni / distal túbül oranı (Vv) ve istatistiksel analizi

Grafikte verilen değerler ortalama \pm standart sapmayı göstermektedir (***= $p < 0.001$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol ve deney grubu sıçanların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Buna karşın, İR grubu sıçanların böbrek ağırlıkları kontrol ve iskemi-reperfüzyon öncesinde selenyum verilen grubuna göre anlamlı şekilde artış gösterdi. İskemi-reperfüzyon öncesinde selenyum verilen gruba ait sıçanlarda böbrek hacimleri, kontrol grubu ve İR grubu sıçanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. Burada, iskemi-perfüzyon öncesinde koruyucu olarak verilen selenyumun iskemi-reperfüzyon etkisini ortadan kaldırdığı görüldü.

İskemi-reperfüzyon grubunda, birim alana düşen glomerül sayısı (Na) kontrol grubuna göre değişmezken, Se+İR grubunda birim alana düşen glomerül sayısının gerek kontrol grubuna göre, gerekse İR grubuna göre anlamlı bir şekilde artış gösterdiği tespit edildiğinden, iskemi-reperfüzyon öncesinde verilen selenyumun böbrek korteksinde glomerül sayısını arttırıcı bir etkiye sahip olduğu sonucu çıkmaktadır. Çalışmamızda, bununla bağlantılı olarak, deney ve kontrol grubu hayvanların ortalama glomerül çaplarının da değişmemiş olması bize sıçan böbrek korteksindeki glomerüllerin İR grubunda ve öncesinde selenyum verilen İR grubunda genel büyüklüklerinin korunduğunu göstermektedir. Buna karşın, çalışmamızda İR grubu sıçanlarda Bowman aralığı / glomerül oranı kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. İskemi-reperfüzyon öncesinde verilen selenyumun ise bu oranı gerek kontrol, gerekse İR grubuna göre değiştirmedeği görülmektedir. Bu durum bize iskemi-reperfüzyonun glomerül sayısı ve ortalama çapını değiştirmeksizin, glomerüle ait yapılarda bazı dejenerasyonlara sebep olduğunu göstermektedir.

İskemi-reperfüzyon sonucu; çalışmamızda gözlenmiş olan benzer glomerül hasarları pek çok çalışmada da ortaya konmuştur (18, 37, 44).

Diğer taraftan, İ/R sıçan böbreğinde, proksimal ve distal tübüllerin lümenlerinin artmasına sebep olmuştur. Çünkü iskemi-reperfüzyon grubunda, proksimal ve distal tübüllerin lümenleri kontrol ve Se+İ/R grubuna göre yaklaşık iki kat daha fazla bulunmuştur. Şöyle ki, İ/R grubunda proksimal ve distal tübül lümenleri, proksimal ve distal tübüllerin%58'ini oluştururken, kontrol ve Se+İ/R gruplarında proksimal tübül lümenleri proksimal tübüllerin sırasıyla %23 ve %25'ini oluşturmuştur. Diğer taraftan, aynı grupların distal tübül lümenleri distal tübüllerin sırasıyla %26 ve %23'ünü oluşturmuştur.

Sonuç olarak; çalışmamızda sıçan böbreğine uygulanan iskemi-reperfüzyon, böbrek dokusunda, fokal mononükleer hücre infiltrasyonuna, tübül içi hiyalin cast oluşumuna, tübüllerde epitelyal dökülmeye ve tübüllerde dilatasyona yol açmıştır. İskemi-reperfüzyon öncesinde verilen selenyum ise bu etkiyi ortadan kaldırmıştır. Nitekim Sayhan ve arkadaşları da sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, iskemi-reperfüzyonun proksimal ve distal tübüllerde yaygın tübüler atrofi, dilatasyon, fırça sınır kaybı, hidrofik epitelyal hücre dejenerasyonu, corpusculum renale atrofisi, glomerüllerde büzülme, belirgin fokal mononükleer hücre infiltrasyonu, renal kortikal dokularda genişlemeye ve apoptotik hücre sayısında artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir (37).

Diğer taraftan, iskemi-reperfüzyonun sıçan böbreğinde glomerüllerde belirgin hipertrofi ve tübüllerde yaygın nekroza neden olduğu Otçu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmada glomerüllerde hipertrofi ve tübüllerde yaygın nekroz dışında iskemi-reperfüzyonun serum üre ve kreatinin değerlerini arttığını böbrek sintigrafisinde kontrast madde tutulumunun azaldığını saptamışlardır (30).

Benzer şekilde, Mansano ve arkadaşları da iskemi-reperfüzyonun böbrek tübüllerinde dejenerasyon, inflamasyon ve nekroza yol açtığını ve serum kreatinin düzeyinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir (23).

Domuzlarda yapılmış bir başka çalışmada ise, uygulanan 30 dakikalık sıcak renal iskeminin glomerül ve tübüllerde nekroza neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan melondialdehit düzeylerinin de artmış olduğu tespit edilmiştir (40).

Gary ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre renal iskemi-reperfüzyonun akut tübüler nekrozun yanında böbrek kapillerlerinde endotelyum hasarına yol açtığını ve glomerül filtrasyon hızının azalmasına neden olarak böbrek fonksiyonunda da bozulmalara yol açtığını göstermişlerdir (18).

Doust ve arkadaşları 28 gün boyunca tek taraflı üreteral obstrüksiyon uyguladıkları sıçan böbreklerinde tübüler atrofi, dejenerasyon, nekroz ve fibrozis gibi histopatolojik değişiklikler saptamışlardır. Ayrıca glomerül, proksimal tübül, distal tübül ve Henle kulbu total hacimlerinin üreteral obstrüksiyon nedeniyle azaldığını stereolojik olarak ortaya koymuşlardır (16).

Piecha ve arkadaşları subtotal nefrektomili sıçanlarda, antihipertansif ilaçların glomerulosklerozis üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, subtotal nefrektomi işleminin sıçanlarda plazma üre kreatinin düzeylerinin, aldosteron konsantrasyonunun, kan basıncının ve idrarda albümin atılımının artmasına neden olduğunu göstermişlerdir. Nokta sayım yöntemi kullanarak inceledikleri böbrek dokusunda glomerül ve podosit hücre sayısının azaldığını tespit etmişlerdir. Buna karşın, bu yapılarda ortalama hacim

artışı da gözlenmiştir. Bu çalışmada, ayrıca mesangial hücre artışına karşın, glomerül kapillerlerin length density'lerinde anlamlı azalma saptanmıştır (34). Hiç şüphesiz, bu durum bize subtotal nefrektominin sebep olduğu bu değişikliklerin iskemi-reperfüzyon işleminde de görülebileceğini göstermektedir.

Awad ve arkadaşları iskemi ve reperfüzyona tabi tutulan sıçanlarda serum ve böbrek dokusu proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığını göstererek; iskemi-reperfüzyonun böbrek dokusunda inflamasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada saptanan TNF- α , TGF- β ve caspase-3 aktivasyon artışının, iskemi-reperfüzyonun böbrek hücrelerinde apoptoza neden olduğu da vurgulanmaktadır (8).

Selenyum glutatyon peroksidazın (GPx) esas komponenti olduğu için hücreyi hücre hasarı başlatan oksijen radikallerinden korumada kritik rol oynayan bir iz elementtir (29).

İR öncesinde verilen, koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılan selenyum'un İR'nun böbrek dokusunda ortaya çıkardığı olumsuz tabloyu değiştirdiği, bu grupla kontrol grubu arasında önemli fark bulunmaması selenyum'un böbrek dokusunu iskemi-reperfüzyonun olumsuz etkilerinden koruduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

Selenyum'un endojen olarak kullanımının yanı sıra eksojen olarak kullanımının da iskemi-reperfüzyonun neden olduğu hasara karşı koruyucu olabileceği Treska ve arkadaşlarının domuzlara 30 dakika iskemi uygulayarak yaptıkları deneysel çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmada nefrektomi ile alınan ve eksojen selenyum ilavesi ile antioksidan kapasitesi güçlendirilmiş organ koruma solüsyonunda bekletilen böbreklerin transplantasyondan sonra daha iyi fonksiyon gördüğü, selenyum'un böbrek

transplantasyonunu takiben serbest oksijen radikali üretimini ve IR hasarının yoğunluğunu azalttığı ortaya konmuştur (49, 50).

Öztürk ve arkadaşları, ileum iskemi-reperfüzyonunda selenyum'un etkisini araştırdıkları çalışmalarında sıçanlarda iskemi-reperfüzyon nedeniyle oluşan epitelyumda dökülme, villus hasarı, kapiller dilatasyon ve konjesyon lamina proprianın ülserasyonu gibi histolojik hasarların melondialdehit düzeyi dolayısıyla lipit peroksidasyonunun şiddetinin, karaciğer dalak ve mezenterik lenf nodlarından aldıkları numunelerde bakteri üremesi insidansının selenyum uygulaması ile azaldığı saptanmış ve selenyum'un koruyucu etkisi ortaya konmuştur (32).

Toufektsian ve arkadaşları diyetle selenyum alımının kısıtlanmasının miyokard iskemi-reperfüzyonunda sol ventrikülün artmış basıncındaki iyileşmenin deprese olduğunu, plazma ve kardiyak GPx aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Reperfüzyondan 30 dk sonra kontrol grubu sıçan kalplerinde ventriküler miyokardiyum hücre içi organellerde özellikle mitokondride ödem oluşması ile karakterize değişiklikler gözlenmiş, ayrıca glikojen granüllerinin sayısı önemli bir azalma göstermiştir. Çekirdeğin kenarında biriken çok sayıda miyofibril ortaya çıkmıştır. Selenyum'dan fakir beslenen grupta bu değişikliklerin sistematik olarak daha belirgin olduğu rapor edilmiştir (48).

Avlan ve arkadaşları sıçanlarda ipsilateral ve kontralateral testislerde iskemi-reperfüzyon hasarına karşı selenyum uygulamasının dokularda iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan biyokimyasal değişiklikleri ve histopatolojik hasarları önlediğini rapor etmişlerdir (7).

Özbal ve arkadaşları selenyumun tedavi edici etkisini araştırdıkları çalışmalarında, sıçan beyinlerine uyguladıkları iskemi-reperfüzyon işlemini takiben 14 gün süreyle verilen selenyum'un, iskemi-reperfüzyon sonucu beyinde gözlenen hasarları ortadan kaldırdığını saptamışlardır (31).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre: iskemi-reperfüzyon, sıçan böbreğinde glomerül sayısı ve ortalama çapını değiştirmeksizin, glomerüle ait yapılarda bazı dejenerasyonlara, böbrek tübüllerinde ise dilatasyona sebep olmaktadır. Bunun sonucu olarak böbrek dokusunun fonksiyonel birimi olan nefronların idrar yapımı, metabolik atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılması, kan basıncının düzenlenmesi görevlerini yerine getirmesinde bazı güçlükler ortaya çıkması kaçınılmaz olmaktadır.

Diğer taraftan, iskemi-reperfüzyonun böbrekte ortaya çıkardığı bu histopatolojik değişikliklerin, I/R öncesinde sıçanlara verilen selenyum takviyesiyle tamamen ortadan kalkmadığı, ancak hafiflemiş olduğu görülmektedir.

Bu konu üzerinde ileride yapılacak çalışmalarda, İR öncesinde selenyum'un farklı dozlarının böbrek dokusu üzerindeki etkilerinin ortaya konması gerekmektedir. Diğer taraftan, selenyum'un İR öncesinde çalışmamızda olduğu üzere bir hafta süreyle değil, daha fazla süreyle verilmesi durumunda, koruyucu etkisininin değişip değişmediği de araştırılmalıdır. Yine, selenyum'un farklı dozlarının sadece İR öncesinde değil, İR sonrasında verilerek; ortaya çıkan doku hasarındaki tedavi edici etkisinin de ayrıntılı olarak araştırılması faydalı olacaktır. Diğer taraftan, iskemi-reperfüzyonun böbrek dokusundaki yukarıda belirtilen olumsuz etkilerine karşı, selenyum ile birlikte farklı antioksidanların da kombine edilmesi ve bunların koruyucu/tedavi edici etkilerinin ortaya konması gerekmektedir.

Hiç spbesiz, I/R nun ve öncesinde verilen selenyum'un böbrek histopatolojisinde yaptığı değişikliklerin Disektor ve Fractionator gibi en son tanımlanan design-based stereolojik çalışmalarla da ortaya konması kaçınılmaz görünmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Akman, H., Somuncu, S., Dikmen, G., Ayva, Ş., Soyer, T., Doğan, P., Çakmak, M., 2010, Protective effect of selenium on intussusception-induced ischemia/reperfusion intestinal oxidative injury in rats, Turk J Med Sci, 40 (3): 391-397 s.
2. Aksoy, Y., The Role of Glutathione in antioxidant mechanism, T Klin J Med Sci 2002, 22:442-448 s.
3. Altıntaş, R., Parlakpınar, H., Beytur, A., Vardı, N., Polat, A., Sağır, M., Odabas, G.P., 2012, Protective effect of dexapanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats, Kidney Blood Press Res, 36:220-230 s.
4. Altunkaynak, B.Z., Altunkaynak, E., Ünal, D., Ünal, B., 2009, A novel application for the cavalieri principle: a stereological and methodological study, The Eurasian Journal of Medicine, 41, 99-101 s.
5. Ardalan, M.R., Estakhri, R., Hajipour, B., Ansarin, K., Asl, N.A., Nasirizade, M.R., Alireza Nour Azar, A.N., Ghorbanihaghjou, A., Vatankhah, A.M., Esmaili, H.A., 2013, Erythropoietin ameliorates oxidative stress and tissue injury following renal ischemia/reperfusion in rat kidney and lung. Med Princ Pract, 22:70-74 s.
6. Arıncı, K. ve Elhan, A., 1997, Anatomi, Güneş Kitapevi, Ankara, 392-398 s.
7. Avlan, D., Erdoğan, K., Burak Çimen, B., Apa, D.D., Cinel, İ., Aksöyek, S., 2005, The protective effect of selenium on ipsilateral and contralateral testes in testicular reperfusion injury, Pediatr Surg Int 21: 274-278 s.
8. Awad, A.S., Sharif, A.A., 2011, Curcumin immune-mediated and anti-apoptotic mechanisms protect against renal ischemia/reperfusion and distant organ induced injuries, International Immunopharmacology 11 992-996 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

9. Aydoğdu, N., Kaymak, K., Yalçın, Ö.,2005, Effects of N-Acetylcysteine in Renal Ischemia/Reperfusion Injury in the Rats, Fırat Tıp Dergisi 10(4): 151-155 s.
10. Başoğlu, A., Bykkarabacak, Y., şahin, B., Kaplan, S., 2007, Volumetric evaluation of the lung expansion following resection: a stereological study, European Journal of Cardio-thoracic Surgery 31 512—517 s.
11. Canan S., şahin B., Odacı E., nal B., Aslan H., Bilgiç S., Kaplan S., 2002, Estimation of the reference volume, volume density and volume ratios by a stereological method: cavalieri's principle, T Klin J Med Sci 22 7-14 s.
12. Canbaz Kabay, S., Glbandilar, E., zden, H., zbağ, D., Gven G., Adapınar, B., Durmaz, R., 2009, Evaluation of the size and area of the corpus vallosum with the osiris method in alzhemier's disease, Neuradegenerative Dis, 148-153 s.
13. Coşkunfirat, N., Cengiz,M., Yılmaz, M., Animal models of acute renal failure,2010, Journal of the Turkish Society of İntensive Care, 38-45 s.
14. Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997, Reactive oxygen particles and antioxidant defence system, Office Journal of the Turkish Nephrology, 3-4: 92-95 s.
15. Demir,R.,2006,Histoloji ve Hcre Biyolojisi,Patolojiye Giriş,Palme Yayıncılık,Ankara,365-380 s
16. Doust, S.K., Noorafshan, A., Pourshahid, S.M., 2012, Taxol and Taurine protect the renal tissue of rats after unilateral ureteral obstruction: A Stereological Survey, Korean journal of urology, 53:360-367 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

17. Eroschenko, V.P., Histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle, 2008, (Çev:Demir, R.), Palme Yayıncılık, Ankara.273-280 s.
18. Gary, L., Baker, M.D., Robert, J. Corry, M.D., Anne, P.,1985, Oxygen Free Radical Induced Damage in Kidneys Subjected to Warm Ischemia and Reperfusion, 628-641 p.
19. Junior, R.F.M., Kubrusly, M.S., Privato, M.B., Molan, N.A.T., Machado,M.C.C., D'Albuquerque, L.A.C.,2010, Beneficial effects of n-acetylcysteine on pancreas and kidney following experimental pancreatic ischemia reperfusion in rats, Clinics 2010;65(3):311-316 p.
21. L. Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O.Kelley Temel Histoloji (Çev: Aytakin, Y.), Barış Kitapevi, İstanbul, 1993, syf: 373-388 p.
22. Li, Y.W. ve Li, B., 2012, Characterization of structure antioxidant activity relationship of peptides in free radical systems using QSAR models:Key sequence positions and their aminoacid properties, Journal of Theoretical Biology, Journal ofTheoreticalBiology, 1-15 p.
23. Mansano, A.M., Vianna, P.T.G., Fabris, V.E., Silva, L.M., Leandro Gobbo Braz, L.G., Castiglia,Y.M.C.,2012, Prevention of renal ischemia/reperfusion injury in rats using acetylcysteine after anesthesia with isoflurane, Acta Cirurgica Brasileria 27:340-345 p.
24. Mazonakis, M., Karampekios, S., Damilakis, J., Voloudaki, A., Gourtsoyiannis, N., 2004, Stereological estimation of total intracranial volume on CT images, Eur Radiol 14:1285–1290 p.
25. Memişoğulları, R.,2005, The Role of Free Radicals and the Effect of Antioxidants in Diabetes, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 30-39 s.
26. Mercan, U., 2004, Importance of Free Radicals in Toxicology, YYU Vet Fak Derg. 15 (1-2):91-96 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

27. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Klinik yönleriyle insan embriyolojisi, 2008, (Çev.: Dalçık, H., Yıldırım, M.), Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 524s.
28. Moore, D., Baltimore, 2007, Clinically Oriented Anatomy, Bobel Lippincott Williams Wilkins, Baltimore USA, 279-349 s.
29. Orak, E., Yanardağ, R., Orak, H., 2000, Selenyum ve kalp hastalıkları ile ilişkisi, Türk Kardiyol Dern Arş, 230-238 s.
30. Otçu, S., Öztürk, H., Dokucu, A.İ., 2000, Protective effects of allopurinol in experimental renal warm ischemia-reperfusion injury, Türk Üroloji Dergisi, 26: 150-153 s.
31. Özbal, S., Erbil, G., Koçdor, H., Tuğyana, K., Pekçetin, Ç., Özoğul, C., 2008, The effects of selenium against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats, Neuroscience Letters 438 265–269 s.
32. Öztürk, C., Avlan, D., Cinel, İ., Cinel, L., Ünlü, A., Çamdeviren, H., Atık, U., Oral, U., Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model, Pharmacological Research, Vol. 46, No. 2, 2002, 171-177 s.
33. Pazvant, G., Şahin, B., Kahvecioğlu, K.O., Güneş, H., Gezer, N., Bacinoğlu, D., 2009, The volume fraction method for the evaluation of kidney: A stereological study, Ankara Üniv Vet Fak Derg, 56, 233-239 s.
34. Piecha, G., Koleganova, N., Gross, M.L., Geldyyev, A., Adamczak, M., Ritz, E., 2008, Regression of glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats: effects of monotherapy with losartan, spironolactone, and their combination, Am J Physiol Renal Physiol, 295:F137-F144 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

35. Rorije, E., Aldenberg, T., Buist, H., Kroese, D., Schüürmann, G., 2013, The OSIRIS Weight of Evidence approach: ITS for skin sensitisation, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1-11 s.
36. Sadler, T.W., 1990, *Langman s medical embriyoloji*, Williams and Wilkins, Maryland, 261s.
37. Sayhan, M.B.; Kanter, M., Oguz, S., Erboğa, M., 2012, Protective effect of *Urtica dioica* L. on renal ischemia/reperfusion injury in rat, *J Mol Hist*, 171-179 s.
38. Scherle W. A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology. *Mikroskopie* 1970;26:57 p.
40. Selçuk, Y.N., Yakan, B., San, A., Başoğlu, M., Tonbul, Z., Kızıltunç, A., Gündoğdu, C., 1996, The evaluation of lipid peroxidation and alpha-tocopherol treatment in experimental warm renal ischemia and reperfusion, *Journal of the Turkish Nephrology*, 1: 5-10 s.
41. Shukunami, K., Nishijima, K., Kurokawa, T., Tajima, K., Kamitani, N., Yoshida, Y., Kotsuji, F., 2005, A small-angled thin edge of the placenta predicts abnormal, Placentation at Delivery *J Ultrasound Med.*, 331–335 p.
42. Star, RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 1998 Dec;54(6):1817-31. Review
43. Şehirli, AO, Şener G, Satiroglu H, Ayanoğlu-Dülger G (2003). Protective effect of Nacetylcysteine on the renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *J. Nephrol.* 16:75-80 s.
- 44 Şener, G., Şehirli, A.O.È., Keyer-Uysal, M., Arbak, S., Ersoy, Y., Yeğen, B.C.E., 2002, The protective effect of melatonin on renal ischemia reperfusion injury in the rat, *J. Pineal Res.* 32:120-126 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

44. Şener, G., ve Yeğen,Ç.B., 2009,İskemi-reperfüzyon Hasarı,Klinik Gelişim,5-13s.
45. Taner D., 2012, Fonksiyonel Anatomi, 6. Basım, Odtü yayıncılık, Ankara, 261-265 s.
46. Tekelioğlu,M.,1998,Genel Tıp Histolojisi,Beta Basım Yayım,İstanbul,250 Yayınevi,Ankara, 251-259 s.
47. Thadhani, R., Pascual, M., Bonventre, J.V., Acute Renal Failure. N Engl J Med. 1996 May 30;334(22):1448-60. Review
48. Toufektsian, M.C., Boucher, F., Pucheu, S., Tanguy, S., Ribuo, C., Drissa Sanou,D., Nicole Tresallet, N., Leiris, J.,2000, Effects of selenium deficiency on the response of cardiac tissue to ischemia and reperfusion, Toxicology 148, 125–132 p.
49. Treska, V., Kuntscher, V., Molacek, J., Kobr, J., Racek, J., Trefil, L.,2003, Can ischemia-reperfusion syndrome in transplanted kidneys procured from non–heart-beating donors be influenced by adding selenium into the reperfusion solution? An experimental study, Transplantation Proceedings, 35, 3125-3127 p.
50. Treska, V., Kuntscher, V., Hasman, D., Neprasova, P., Kobr, J. Racek, J. Trefil, L., Hes, O.,2002, Importance of selenium for the influence of ischemia-reperfusion syndrome after kidney transplantation from a non-heart beating donor in a pig model, Transplantation Proceedings, 34, 3057–3059 p.
51. Tsuda, H., Kawada, N., Kaimori, J., Kitamura, H., Moriyama, T., Rakugi,H., Takahara, S., Isaka, Y., 2012, Febuxostat suppressed renal ischemia–reperfusion injury via reduced oxidative stres, Biochemical and Biophysical Research Communications, 266–272 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

52. Uysal, F., Girgin, F.K., Tüzün, S., Aldemir, S., Yıldırım, E., 1998, Effect of vitamin E on antioxidant enzymes and nitric oxide in ischemia reperfused kidney injury, Biochemistry and Molecular Biology International, 1255-1263 s.

53. Yıldırım ,M.,2011,Tıp fakültesi Öğrencileri için Gray's Anatomi,Ankara, Elsevier Limited, 355-359 s.

54. Zaidi, H., Medical Imaging: Current status and future perspectivesDivision of Nuclear Medicine, Geneva University Hospital CH-1211 Geneva, SWITZERLAND.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı –Soyadı : Pınar ÇAĞIMNI

Doğum Tarihi ve Yeri : 09.12.1984 Türkiye Kütahya

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Bekar

İletişim adresi : cc_pinar@hotmail.com

Eğitim Durumu

2004-2008 : Afyon Kocatepe Üniveristesi Sağlık Yüksek Okulu

1998-2002 : Kütahya Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi

Yabancı Dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

Halen Sağlık Bakanlığı'nda hemşire olarak görev yapmakta

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Yayımlar

Bilimsel Etkinlikler

Uluslararası Anatomi Kongresi,2012,Ankara

Ulusal Anatomi Kongresi, 2012, Ankara

Stereoloji Kongresi, 2013, Samsun

Stereoloji Kursu, 2013, Samsun