

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Programı'nda hazırlanmıştır.

Sarılık belki insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Tıptaki ve safra yollarının görüntülenmesindeki teknolojik gelişmelere rağmen, sarılıklı bir hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi halen güç olabilmektedir. Böyle önemli bir konuyu çalışmama fırsat veren tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Eray ATALAY'A teşekkürü bir borç bilirim.

Bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, bu günlere gelmemizde çok büyük emeği olan, tezimin hazırlanmasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren, çok değerli hocam, klinik şefim sayın Prof. Dr.MehmetYILDIZ'A sonsuz teşekkür ederim.Tezimin hazırlanmasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen, her şeyini bizlere adayan, özverili, her zaman paylaşmayı ve dostluğu bize aşıl原因an, uzmanlığında çok büyük paya sahip olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY'A teşekkür ederim.

Daima yanımda olan, her sıkıntıda bizleri rahatlatan, her konuda yardıma koşan, deneyimlerini bizlerle paylaşan, uzmanlık eğitimimde büyük desteğini gördüğüm, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Özcan KESKİN'E teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan ve çok büyük katkıları bulunan Yrd. Doç.Dr.Yasemen ADALI' YA , Yrd. Doç. Dr. Tülay DİKEN ALLAHVERDİ, Uzm.Dr.Hasan ALTUN ve istatistik çalışmalarında bilgilerini benimle paylaşan Sağlık Meslek Yüksek okulu öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL'E teşekkür ve saygılarımı sunarım. Tezimin düzenlenmesinde katkılarını esirgemeyen değerli kardeşim Yrd.Doç Dr.Mahmut Temel ÖZDEMİR'E teşekkür ederim. Asistanlık sürem boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları kliniğinin tüm hemşirelerine, tüm personellerine teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen değerli aileme, asistanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan ve benimle yaşamı paylaşan sevgili eşim Hanife'ye, bana yaşama sevinci veren hayatıma anlam kazandıran canım kızım İrem ve oğlum Emre'me teşekkür ederim.

Mehmet Tamer ÖZDEMİR

Kars-2015

İÇİNDEKİLER

	Numara
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
SUMMARY	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	IX
SİMGE VE KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Safra Yolları Anatomi Ve Histolojisi	6
2.2.1. Safra Fizyolojisi.....	6
2.3. Böbrek Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	8
2.3.1. Böbrek Anatomisi	8
2.3.2. Böbrek Histolojisi ve Fizyolojisi	8
2.4. Tıkanma sarılığı	11
2.4.1. Tıkanma Sarılığında Ortaya Çıkan Değişiklikler	12
2.4.1.1. Genel Değişiklikler	12
2.4.1.2. Tıkanma Sarılığında Karaciğerdeki Değişiklikler	12
2.4.1.3. Tıkanma Sarılığında Böbrekteki Değişiklikler	13
2.4.1.4. Yetersiz beslenme	14
2.4.1.5. Bakteriyel Translokasyon	15
2.4.1.6. Kardiyovasküler Değişiklikler	16
3. ANTİOKSİDANLAR	17
3.1. Süperoksid Dismutaz(SOD)	17
3.2. Glutasyon peroksidaz(GSH-PX).....	17
4. LİPİD PEROKSİDASYONU	18
4.1. Başlangıç	18
4.2. İlerleme	18
4.3. Sonlanma	19
5. ALFA LİPOİK ASİT	20
6. MATERYAL METOD	21
6.1. Deney Prosedürü	21
6.1.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem.....	22
7. DEĞERLENDİRME	24
7.1. Biyokimyasal Analizler	24
7.2. Anti oksidanların ölçümü	24
7.2.1. MDA homojenatı tamponu (% 10 KCl)	24
7.2.2. SOD homojenat tamponu	24
7.2.3. GSH Homojenat Tamponu (50 mM pH 7.4, Tris - HCl Tamponu)	25
7.3. Patolojik Değerlendirme	27
7.3.1. Karaciğer Değerlendirilmesi	27
7.3.2. Böbrek Değerlendirilmesi	29
7.4. İstatistiksel Analiz	29
8. BULGULAR	30
8.1. Biyokimyasal bulgular.....	30

8.2. Histopatolojik bulgular	35
8.2.1. Karaciğer bulguları	35
8.3. Mikroskopik değerlendirme	38
8.4. Böbrek bulguları	39
9. TARTIŞMA.....	43
10. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ	58



ÖZET

Deneysel Tıkanma Sarılığının Karaciğer Ve Böbrek Üzerine Etkileri İle Alfa Lipoik Asit'in Bu Hasarını Önlemedeki Etkinliği

Amaç Tıkanma sarılığı, sık görülmesi, pek çok sisteme olumsuz etkileri olması nedeniyle Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi kliniklerinin önemli problemlerinden biridir. Çalışmamızın amacı tıkanma sarılığı oluşturulan ratlarda, alfa lipoik asid'in oluşan karaciğer ve böbrek hasarını önlemedeki etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metot 18 adet wistar albino cinsi rat rastgele üç eşit gruba ayrılmıştır: Grup I; Laparotomi ve ana safra kanalı preparasyonu uygulanan ancak ligasyon uygulanmayan sham grubu, Grup II; Ana safra kanalı preparasyonu sonrası ligasyonu uygulanan Ligasyon grubu, Grup III; Ana safra kanalı ligasyonu sonrası 10 gün boyunca alfa lipoik asid verilen lgasyon+ALA grubu. Postoperatif kan örnekleri 3, 7, 10. günü alınırken, 10. günde tüm ratlara laparotomi sonrası biokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

Bulgular Kan biokimyasal analizlerinde en düşük total bilirubin, direk bilirubin, AST, ALT, ALP ve GGT değerleri grup I'de görülmüştür. Grup I ve grup II-III arasında anlamlı fark bulunurken grup II ve grup III arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üre, kreatinin değerleri arasında gruplar arasında fark görülmemiştir. Süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz en düşük değerler grup II de saptanırken, grup I ve III arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Malondialdehidler bakımından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Karaciğer histopatolojik değerlendirmesinde safra kanalikül sayısı, hidropik hepatosit dejenerasyonu, polimorf nükleer hücre infiltrasyonu ve nekroz açısından en düşük değerler grup I de saptanırken, en büyük değer grup II de gözlendi. Fibrozis açısından en düşük değerler grup I de saptanırken, en büyük değer grup III de gözlendi. Üç grup arasında anlamlı fark gözlendi. Böbrek histopatolojik değerlendirilmesinde Grup I ile grup II arasında tubuler hasar açısından anlamlı fark izlendi. Glomerül hasar bakımından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç Biyokimyasal ve histopatolojik veriler, ratlara verilen alfa lipoik asit'in tıkanma sarılığında oluşacak karaciğer parankim hasarı üzerine olumlu etkisi olduğunu, ancak böbrek herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Tıkanma sarılığı, Alfa lipoik asit, Karaciğer hasarı, Böbrek hasarı



SUMMARY

Experimental Obstructive Jaundice Effects on Liver and Kidney and Effectiveness of Alfa Lipoic Acid in This Injury

Background

Obstructive jaundice is a common clinical picture at any level of the biliary tract resulting in various diseases. The aim of this study is, obstructive jaundice formed in rats to investigate the effectiveness of alfa lipoic acid in preventing the formation of liver and kidney damage.

Materials and Methods

18 wister albino rats were randomly divided into three equal groups; Group 1: laparotomy and main bile duct preparation was applied but ligation untreated sham; Group 2: ligation after main bile duct preparation applied ligation group. Group 3: After the main bile duct ligation, alfa lipoic acid ligation applied for 10 days, ligation + ALA group.

Postoperative blood samples were taken at the days of 3rd,7th and 10th; on the 10th day, biochemical and histopathological evaluation done to all rats after laparotomy was performed.

Findings

On biochemical blood analysis the lowest total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALP,GGT values found in Group 1. Meaningful differences were found in between group 1 and group 2 while there was no differences found between group 2 and 3.

There are no evidence of significant findings of urea, creatinine between all groups. The lowest values of superoxidase dismutase and glutation peroxidase were found in group 2 while they were no significant differences between group 1 and 3 also they were no significant differences found between all groups for malonaldehydes.

In histopathological examination of the liver; in terms of bile canaliculi number, hydropic hepatocyte degeneration, polymorphic nuclear cell infiltration and necrosis, the lowest values were found in Group 1 the highest values were found in Group 2. In terms of

fibrosis the lowest values were found in Group 1, the highest values were found in Group 3. There was a significant difference among all three groups.

In histopathological evaluation of the kidney, in terms of tubular degeneration there were significant differences between Group 1 and 2 and in terms of glomerular damage there was no significant difference found between the groups.

Results

Biochemical and histopathological values are shown that there is a positive effect of alpha lipoic acid to rats on the parenchymal damage that will occur on liver in obstructive jaundice however it showed that there was no effect on kidneys.

Key Words: Obstructive jaundice, alpha lipoic acid, liver damage, kidney damage

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 2.1. Hepatosit histolojik görünümü	5
Şekil 2.2.Hepatosit yapısı	5
Şekil 2.3.Ekstrahepatik safra yolları anatomisi.	6
Şekil 2.4. Nefron yapısı	10
Şekil 2.5. Böbrek - H & E ile boyanış histolojik görünümü	11
Şekil 3.1. SOD ve GSH yolakları(66)	17
Şekil 4.1. lipid peroksidasyonunda MDA oluşumu (66).....	19
Şekil 5.1.Alfa lipoik asit kimyasal yapısı	20
Şekil 6.1. Koledok explorasyonu.....	22
Şekil 6.2. Cerrahi işlemin 10.günü sakrifikasyon sonrası laparotomi yapılış görünümü	23
Şekil 8.1. Kan Üre Değerlerinin Gruplara ve günlere göre dağılımı.....	33
Şekil 8.2. Kan Kreatinin Değerlerinin Gruplara ve günlere göre dağılımı.....	34
Şekil 8.3. Safra duktul sayısı:(a)BDL+LA grubuna ait safra duktul sayısında azalma, (b) BDL grubuna ait artmış duktul sayısı, (c) Sham grubuna ait normal duktus(a ve b x200 büyültme alanı, c x400 büyültme alanı, HE).	38
Şekil 8.4.Safra duktul hasarı: (a) BDL grubuna ait Lümenin oblitere olması ve/veya duktusun parçalanması, (b) Sham grubuna ait normal duktuslar(x400 büyültme alanı, HE), (c) BDL+LA grubuna ait karaciğer dokusu (x200 büyültme alanı, HE).	38
Şekil 8.5. Portal mesafede inflamatuvar hücreler(a)Sham grubuna ait normal karaciğer dokusu, (b) BDL grubuna ait çok sayıda PNL/LEN infiltrasyonu, (c) BDL+LA grubuna ait PNL/LEN infiltrasyonunda azalma (x400 büyültme alanı, HE).	38
Şekil 8.6. Hepatositlerde hidropik dejenarasyon (a) BDL grubuna ait Hepatositlerde hidropik dejenarasyon alanı, (b) Sham grubuna ait normal karaciğer dokusu, (c) BDL+LA grubuna ait karaciğer dokusu (x400 büyültme alanı, HE).	39
Şekil 8.7. Nekroz (a) BDL grubuna ait nekroz alanı (x200 büyültme alanı, HE) , (b) Sham grubuna ait normal karaciğer dokusu (x400 büyültme alanı, HE), (c)BDL+LA grubuna ait karaciğer dokusu (x200 büyültme alanı, HE).	39
Şekil 8.8. Fibrozis (a)Sham grubuna ait bazı portal alanlarda fibröz genişleme var +/- kısa fibröz septa, (b) BDL grubuna aitYaygın fibröz portal alanlarda genişleme + portoportall köprüleşme, (c) BDL+LA grubuna ait bazı portal alanlarda fibröz genişleme var +/- kısa fibröz septa (a ve c x400 büyültme alanı, b x200 büyültme alanı, Mason trikrom).	39
Şekil 8.9. Tubulointerstisyel Hasar (Ortalama)	40
Şekil 8.10. Glomeruler Hasar (Ortalama).....	40
Şekil 8.11. Kontrol grubu 4 no'lu ratın peritübüler enflamasyon gösteren böbrek dokusunun PAS histokimyasında, 200x büyütmedeki görüntüsü.....	41
Şekil 8.12. Koledoğu klemlenmiş grup 1 no'lu ratın tübüler hasarlanma gösteren böbrek dokusunun H&E boyama, 400x büyütmedeki görüntüsü.....	41
Şekil 8.13. Alfa lipoik asit verilmiş grup 4 no'lu ratın tübüler hasarlanma gösteren böbrek dokusunun H&E boyama, 400x büyütmedeki görüntüsü.....	42
Şekil 8.14. Alfa lipoik asit verilmiş grup 1 no'lu ratın tübüler hasarlanma ve tübüler rejeneratif değişiklikler gösteren böbrek dokusunun H&E boyama, 400x büyütmedeki görüntüsü	42

TABLolar LİSTESİ

	Numara
Tablo 8.1. AST için çoklu Anova.....	30
Tablo 8.2. Grupların AST değerine göre Duncan gruplanması.....	30
Tablo 8.3. ALT için çoklu Anova	30
Tablo 8.4. Grupların ALT değerine göre Duncan gruplanması	30
Tablo 8.5. GGT için çoklu Anova	31
Tablo 8.6. Grupların GGT değerine göre Duncan gruplanması	31
Tablo 8.7. ALP için çoklu Anova.....	31
Tablo 8.8. Grupların ALP değerine göre Duncan gruplanması.....	31
Tablo 8.9. T.BİL için çoklu Anova	31
Tablo 8.10. Grupların T.BİL değerine göre Duncan gruplanması	31
Tablo 8.11. D.BİL için çoklu Anova	32
Tablo 8.12. Grupların D.BİL değerine göre Duncan gruplanması.....	32
Tablo 8.13. Kan Üre Değerlerinin Gruplara ve günlere göre dağılımı.....	32
Tablo 8.14. Kan Kreatinin Değerleri	33
Tablo 8.15. SOD($\mu\text{l/g}$) için çoklu Anova	34
Tablo 8.16. Grupların SOD değerine göre Duncan gruplanması	34
Tablo 8.17. GSH($\mu\text{l/g}$) için çoklu Anova	34
Tablo 8.18. Grupların GSH değerine göre Duncan gruplanması	34
Tablo 8.19. MDA(nmol/g) için çoklu Anova.....	35
Tablo 8.20. Grupların MDA değerine göre Duncan gruplanması.....	35
Tablo 8.21. Safra kanalikül sayısı için çoklu Anova.....	35
Tablo 8.22. Safra kanalikül sayısı değerine göre Duncan gruplanması	35
Tablo 8.23. Safra kanalikül hasarı için çoklu Anova	35
Tablo 8.24. Safra kanalikül hasarı değerine göre Duncan gruplanması.....	36
Tablo 8.25. Portal mesafede inf hücre pmnl için çoklu Anova	36
Tablo 8.26. Portal mesafede inf hücre pmnl değerine göre Duncan gruplanması.....	36
Tablo 8.27. Portal mesafede inf hücre lenf. için çoklu Anova	36
Tablo 8.28. Portal mesafede inf hücre lenf değerine göre Duncan gruplanması.....	36
Tablo 8.29. Hidropik hepatosit dejenerasyonu için çoklu Anova	37
Tablo 8.30. Hidropik hepatosit dejenerasyonu değerine göre Duncan gruplanması.....	37
Tablo 8.31. Nekroz için çoklu Anova.....	37
Tablo 8.32. Nekroz değerine göre Duncan gruplanması	37
Tablo 8.33. Fibrozis için çoklu Anova	37
Tablo 8.34. Fibrozis değerine göre Duncan gruplanması.....	37
Tablo 8.35. Tubulointerstisyel hasar	39
Tablo 8.36. Glomeruler Hasar	40

SİMGE VE KISALTMALAR

SOR	: Serbest O2 radikalleri
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalem fosfataz
GGT	: Gama-glutamil transpeptidaz
T.BİL	: Total bilirubin
D.BİL	: Direkt bilirubin
BDL	: Safra kanalı ligasyonu (bile duct ligation)
BDL+LA	: Safra kanalı ligasyonu+ lipoik asit
SOD	: Süperoksit dismutaz
GSH-PX	: Glutatyon peroksidaz
GSH	: Glutatyon
LPO	: Lipit peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehid
SHAM	: Laboratuvar kontrol grubu
NF-KB	: Nuclear Factor kappa B
PNL/LEN	: Poli-nükleer lökositler/ Lenfositler
DM	: Diyabetes mellitus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
NBT	: Nitro blue tetrazolium
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ALA	: Alfa-lipoik asit
TS	: Tıkanma Sarılığı
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendromu
MPO	: Nötrofil miyeloperoksidaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ADH	: Antidiüretik hormon
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
SD	: Standard sapma
RES	: Retikuloendotelial sistem
PAS-H	: Periyodik asit Schiff+hematoksilin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıkanma sarılığı (TS), safra yollarının herhangi bir seviyesinde, değişik hastalıklarda ortaya çıkan kısmi veya tam tıkanma sonucu safra akımının engellenmesi ile gelişir (1). TS sonunda siroza kadar ilerleyebilen, karaciğer parankim hasarına neden olabilir. Hepatosit hasarı oluşumunda tıkanma sarılığının oksidatif stresi tetiklendiği, bu stresin de kolestatik karaciğer hasarının patogenezinde önemli bir faktör olduğu konusunda kanıtlar vardır (2). TS sonucunda akut respiratuar distres sendromu (ARDS), renal ve hepatik yetmezlik, hepatorenal sendrom, periferik vazokonstriksiyon, gastrointestinal kanama, koagülopati, sepsis ve kardiyovasküler problemler gibi çok ciddi klinik tablo gelişir (3). Tıkanma sarılığındaki fizyopatolojik değişikliklerin oluşmasında etkili olan endotoksemi; monositler, makrofajlar gibi immün cevapta etkili hücreleri ve endotelial hücreleri aktive ederek birçok sitokinlerin üretimini artırır (4). Tıkanma sarılığı oluşturulmuş deney hayvanlarında, doku hasarının patogenezindeki diğer sebepler, lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumudur (5).

Serbest oksijen radikal temizleyicileri tıkanma sarılıklı ratlarda azalır. Böylece oksijen radikallerinin yaptığı organ hasarına duyarlılık artar. Glutasyon, oksijen radikallerine karşı hücrel savunmada önemli rol oynar. Glutasyonun azalmasında direkt olarak glutasyon peroksidaz enzimi rol alır. Malondialdehid (MDA) lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Oksidatif stres için iyi bir belirteçdir. Lipid peroksidasyonu ile hasarlanan dokuda MDA, nötrofil myeloperoksidaz (MPO) düzeyleri artar (2,6).

Tıkanma sarılığı oluşturulan deney hayvanlarında serbest oksijen radikallerini ortamdaki uzaklaştıran glutasyon, katalaz ve superoksit dismutaz gibi enzimlerin aktivitesi azalır, böylece serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı doku hasarına duyarlılık artar. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulmasıyla hücre hasarı oluşmaktadır (7).

Alfa lipoik asid (α -LA) tiyol grubu içeren, antioksidan özelliği olan bir moleküldür. Ditiyolan halkası sayesinde yüksek bir indirgeme özelliğine sahiptir ve hücrel bütünlüğün korunmasına katkıda bulunurlar (8). Artmış oksidatif stress sonucunda glomerulusta, interstisyel doku ve vasküler yapılarda yaralanmalara neden olmaktadır. Son

zamanlarda, α -lipoik asit (ALA) etkili bir antioksidan olarak önerilmiştir(9). Kolestaza bağı olarak safra asitlerinin direkt toksik etkisi ve endotoksemi sonuçunda renal hasarı olmaktadır. Rodrigo ark ise tıkanma sarılığının böbrek tübüllerinde değişiklik yaptığını göstermiştir (10).

Tıkanma sarılığı sonucu önce karaciğerde, daha sonra da böbrek gibi birçok organda fonksiyonel ve histopatolojik hasar oluştuğı bilinmektedir. Oluşan hasarın önlenmesi, azaltılması veya geri döndürülmesi hastalardaki morbidite ve mortalite açılarından önemlidir. Bu nedenle, deneysel tıkanma sarılığı modellerinde inflamasyonu ve oksidatif travmayı azaltacak tedavi stratejileri ilgi odağı olmaktadır. Bu çalışmada da antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri olan alfa lipoik asitin tıkanma sarılığında tedavi edici etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi

1200-1600 gr arasında değişen ağırlığı ile ağırlığımızın yaklaşık %2'sini oluşturan karaciğer vücudumuzun en büyük organıdır. Karın boşluğunun üst tarafında sağ hipokondrium ve epigastriumdan sol hipokondriuma kadar uzanır. Glisson kapsülü adı verilen peritonla örtülüdür. Arka-alt bölümünde v.cava inferior ve hepatikvenlere yakın bölümü peritonsuzdur (bare area). Visseral ve diyafragmatikolarak iki yüzü vardır. Diyafragmatik yüzün diyafragma ile, viseral yüzün hepatik fleksura, transvers kolon, safra kesesi, duodenum, mide ve özofagus ile komşuluğu vardır (11).

Karaciğerin, portal ve hepatik olmak üzere iki ana grup veni vardır. Portal ven süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik ven'in birleşmesi ile oluşur. Hilusta sağ ve sol iki dala, bazen de üç dala ayrılır. Portal ve karaciğeriçinde segmentlere göre dağılır. Sinusoidleri birleştiği santral venler birleşerek vena hepatik alanı oluştururlar. Karaciğerin sağ lobunun kanı sağ hepatik ven, karaciğer sol lobunun 2. ve 3. segmentleri sol hepatik venile v. cava inferior'a boşalır ve bazen v. Cava inferior'a açılmadan önce orta hepatik venle birleşir (11).

Karaciğerin arteriyel beslenmesi a.hepatika propria tarafından sağlanır. A.hepatika propria trunkus çöliakus'un bir dalı olan a.hepatika kommunis'in devamıdır ve hepatoduodenal ligaman içinde vena porta ve koledok ile birlikte seyreder. Porta hepatis seviyesinde sağ ve soliki dala ayrılır. Vena portanın dalları ile birlikte karaciğer içinde dağılır (11).

Karaciğer, parankim hücreleri olan hepatositlerden meydana gelir. Hepatositler 20-30 µm çapında hegzagonal şekilli hücrelerdir ve uzunluğu 2 mm, çapı 700 µm olan 5 lobüller şeklinde düzenlenmişlerdir (Şekil 2.1.). Karaciğer parankimasının %80'ini oluşturan hepatositler bir ya da iki nukleusa sahiptir. Binükleer hepatositler, nukleus hacmi ve DNA içeriğinin artmasıyla endomitosis sonucu meydana gelir ve hepatositlerin %25'i binükleerdir. Erişkin karaciğerde mitoz nadirdir ancak hasar sonrası tamir döneminde yüksek mitotik aktivite gözlenir. Hepatositlerin sitoplazmaları, fazla sayıda mitokondri ve düz yüzlü endoplazmik retikulum içermeleri nedeniyle granüllü ve eozinofiliktir. Düz yüzlü endoplazmik retikulumda; ilaçların detoksifikasyonları, kolesterol sentezi ve

glikojenin glikoza dönüşümü meydana gelir. Granüllü endoplazmik retikulum ise bazofilik yapı gösterir. Burada kan fibrinojenleri, protrombin ve kan albuminleri sentezlenir. Her hücrede, yaklaşık elli kadar golgi kompleksi bulunmaktadır. Diğer bir sitoplazmik bileşen, karaciğerde biriken glikojendir. Ayrıca karaciğerde, kolestrol, yağ asitleri, trigliseritler, basit yağlar gibi çeşitli lipitler de depolanmaktadır (12,13).

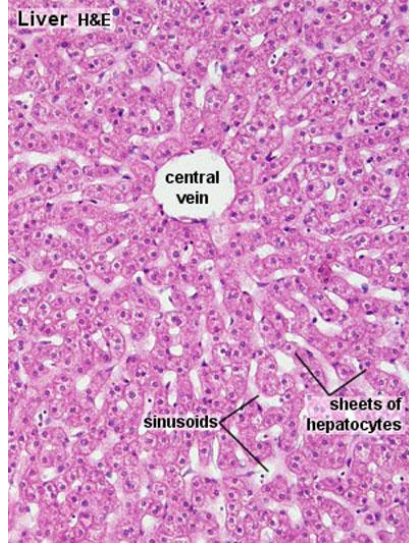
Karaciğerin lobüler yapısında üç farklı lobül tipi tanımlanmıştır. Bu tanıma göre, kan periferden merkezi vene doğru akar. Safra karaciğer hücreleri tarafından üretilerek safra kanaliküllerine girer. Safra, lobülün periferine, portal alandaki lobüller arası safra kanallarına doğru akar. İkinci lobül tanımı, karaciğerin safra salgısı dikkate alınarak yapılmıştır. Bir lobülün periferine doğru akan ekzokrin sekresyon görüşü, salgısını merkezi bir lümene veren, çok sayıda bezin tanımına uygun değildir. Portal lobül, merkezinde portal alan ve köşelerinde merkezi venlerin bulunduğu bir üçgen olarak ifade edilebilir (Şekil 2.1.). Üçüncü lobül tanımı ise dağıtıcı arteriyollerden kanın akımına ve toksik yaralanmalardan sonra hepatik dejenerasyona uygun şekilde yapılmıştır. Hepatik asinüs olarak tarif edilen bu lobülde, parankima bölgeleri, zon 1, zon 2 ve zon 3 olarak ifade edilmiştir. Birinci bölgede bulunan hücreler, besleyici damarlara en yakın olanlardır. Bu hücreler toksik maddelerin zararlarına karşın uzun ömürlüdürler ve rejenerasyon yetenekleri yüksektir. İkinci bölgede bulunan hücreler ise daha az ömürlüdürler. Üçüncü bölgede bulunan hücrelerde ise rejenerasyon çok daha yavaştır ve toksik etkiler karşısında nekroz ilk olarak bu bölgede görülür (14).

Hepatositlerin arasında kalan sinüzoidal boşluklar içinde kan yavaş yavaş ilerlerken, sinüzoidleri astarlayan hücreler tarafından hepatositlerin doğrudan kanla teması engellenir. Ergin karaciğerin sinüzoidal astarında iki ana hücre tipi vardır.

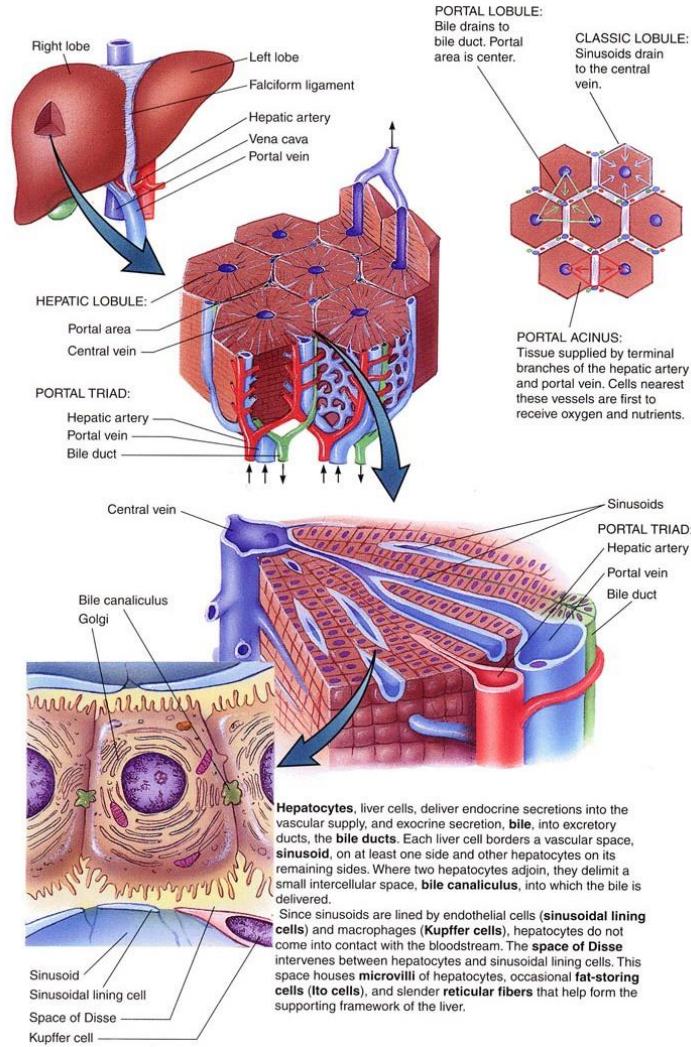
1- Endotel hücreleri: Bu hücreler küçük, uzamış koyu boyanan bir nukleus ile çok azalmış bir sitoplazma içerirler ve sinüzoidlerin endotel astarları tam değildir. Bitişik hücreler arasında 0,5 µm aralıklar bulundururlar.

2- Kupffer hücreleri: Bu hücre tipi daha büyük, daha soluk boyanan bir nukleus ile uzantılar içeren bir sitoplazmaya sahiptir (13).

Sinüzoidleri astarlayan endotel hücreleri, karaciğer hücrelerine sıkıca bağlı değildir ve karaciğer hücreleri ile endotel hücreleri arasında genişliği değişebilen perisinüzoidal alan (Disse aralığı) yer alır (Şekil 2.2.). Bu alan sadece kan plazması içerir ve hepatositler ile kan arasında metabolitlerin değiştiği bölgedir.



Şekil 2.1. Hepatosit histolojik görünümü



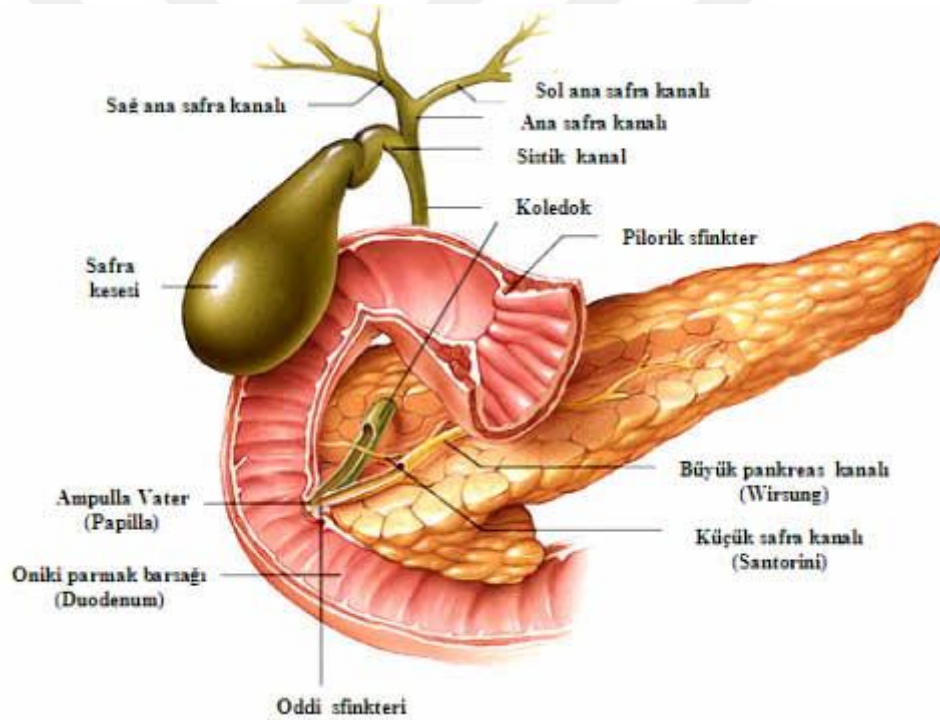
Şekil 2.2. Hepatosit yapısı

http://medcell.med.yale.edu/systems_cell_biology_old/liver internet sitesinden 11.03.2015 tarihinde alınmıştır

2.2. Safra Yolları Anatomi Ve Histolojisi

Ekstrahepatik safra yolları sağ ve sol hepatik kanallarla başlar ve birleşerek duktus hepaticus communis'i oluştururlar. Duktus hepaticus communis sistik kanal ile birleştikten sonra duktus koledokus adını alır (15).

Ekstrahepatik safra kanallarının üst ya da proksimal kısmı sağ ve sol hepatikduktuslarla başlar ve sistik kanalla koledokun birleşim yerine kadar devam eder. Ekstrahepatik safra kanallarının orta kısmı koledoktan başlar ve pankreas üst sınırınakadar devam eder. Ekstrahepatik safra kanallarının distal kısmı ise pankreasın üstsınırından ampuller bölgeye uzanan koledokun intrapancreatik kısmıdır ve bubölgenin değişik anatomik ve klinik özellikleri vardır (Şekil 2.3.)(16).



Şekil 2.3. Ekstrahepatik safra yolları anatomisi.

<http://www.bilgisayarkurdu.com/forum/konu/safra-yollari-anatomisi-koledok-kanali-anatomisi> internet sitesinden 03/12/2014 tarihinde alınmıştır.

2.2.1. Safra Fizyolojisi

Karaciğerin fonksiyonlarından biri de safra salgılamasıdır. Karaciğerde safra önce hepatositler tarafından üretilir ve hepatik hücrelerin arasındaki küçük safra kanaliküllerine salgılanır, daha sonra, interlobüler septumlara doğru akar. Burada kanaliküller terminal safra kanallarına dökülür ve daha sonra giderek daha büyük kanallara dökülerek sonunda

hepatik kanal ve koledok kanalına ulaşır. Buradan da, ya doğrudan duodenuma, ya da sistik kanal yoluyla safra kesesine yönelir (17). Safranın iki önemli görevi vardır. Bunlardan birincisi, yağların sindirim ve emilimindeki işlevidir. Safranın ikinci işlevi ise kolesterol ve bilirubin gibi yıkılım ürünlerinin atılmasının sağlanmasıdır (18). Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir. Birincisi hepatositler tarafından safranın üretilmesidir. Bu ilk salgıda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeler bulunur. İkinci aşama ise üretilen safranın interlobüler septumlara ve buradan da safra kanallarına akışıdır. Safra kanallarından geçerken bu salgıya sodyum ve bikarbonat iyonları da eklenir. Büyük safra kanallarına geçen safra salgısı ya duodenuma dökülür ya da safra kesesinde depolanır. Safra salgısı, duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde depolanır ve konsantre edilir. Safra kesesinin hacmi 50 ml kadardır (18,19). Safranın bileşiminde safra tuzları, bilirubin, kolesterol, lesitin ve normal plazma elektrolitleri bulunur. Safra kesesinde konsantre edilme aşamasında, kalsiyum iyonları hariç su ve elektrolitlerin büyük kısmı safra kesesi mukozası tarafından emilir. Safra tuzlarının diğer bileşenleri olan kolesterol ve lesitin safra kesesi tarafından absorbe edilmez. Böylece, safra kesesinde safra ileri derecede konsantre edilmiş olur. Yemeklerden yaklaşık 30 dakika sonra, yağ içeren besinlerin duodenuma geçmesiyle kese duvarında ritmik kontraksiyonlar başlar ve safra duodenuma boşalır. Aynı anda, ortak safra kanalında da bir kontraksiyon ve Oddi sfinkterinde gevşeme olur. Safra kesesinde, kontraksiyonları başlatan en güçlü uyarıcı kolesistokinin hormonudur. Bunun dışında safra kesesi vagus ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri tarafından da uyarılır. Safra kesesinin etkili boşalabilmesi için hem safra kesesinde kontraksiyon olmalı hem de Oddi sfinkterinde gevşeme olmalıdır (18).

Karaciğer hücreleri her gün yaklaşık 0,6 gr safra tuzu sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi daha sonra kolik asit ve kenodeoksikolik asite dönüşen kolesteroldür. Bu asitler de daha sonra glisin ve taurin ile birleşerek gliko ve tauro konjuge safra asitlerini oluştururlar. Safra tuzlarının barsak lümeninde iki önemli etkileri vardır. Bunlardan birincisi emülsifiye edici (deterjan etkisi) fonksiyonlarıdır. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağların küçük parçalara ayrılması ve karıştırılması sağlanır. İkinci etkileri ise yağ asitlerinin, monogliseritlerin, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimine yardım eder. Bunu lipidlerle miçel denilen kompleksler oluşturarak yaparlar. Miçeller safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeniyle ileri derecede çözünür maddelerdir. Lipidler bu yapı içinde mukozadan geçebilme özelliği kazanarak absorbe

olurlar. Barsağa geçmiş olan safra tuzlarının yaklaşık %94 kadarı, distal ileumdan aktif transportla geri emilir. Portal kana geçen safra tuzları böylece tekrar karaciğere geçer. Safra tuzlarının bu dolaşımına entero hepatic dolaşım denir (12). Karaciğerin safra sekretuar basıncı 12-25 cmH₂O'dur. Safra kesesi kontraksiyonu olduğunda bu basınç 30 cmH₂O'ya kadar yükselir. Bu basınç 30 cmH₂O'un üzerine çıktığında karaciğerden safra salgısı baskılanır. Basınç yükselince başta kolesterol olmak üzere safra tuzları ve fosfolipidlerin karaciğerden salınımı azalır. Normal bir safra akımının olabilmesi için ekstrahepatik safra yolu basıncının 10-15 cm H₂O olması gerekir (12).

2.3. Böbrek Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

2.3.1. Böbrek Anatomisi

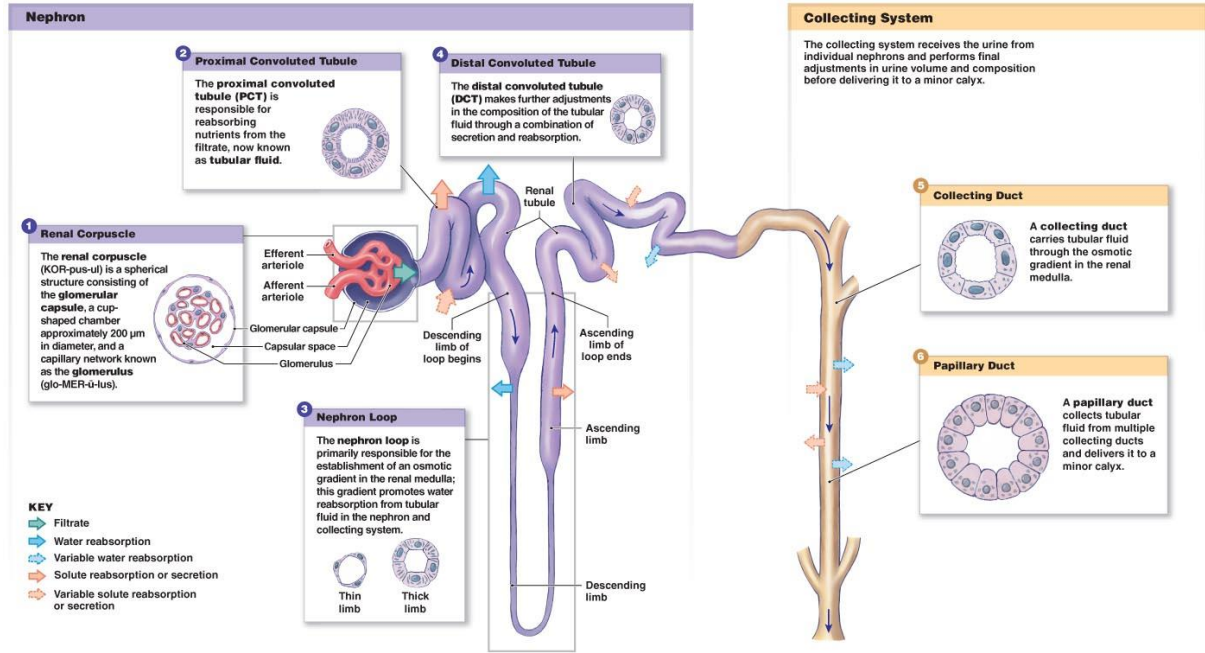
Böbrekler, retroperitoneal alanda vertebral kolonun yanlarında, 12. torakal ve 3. lumbal vertebralar seviyesinde gerato fasiasının içinde bulunmaktadır. Uzunluğu 12 cm, genişliği 5-7 cm, kalınlığı 3-4 cm, ağırlığı yetişkin erkeklerde ort. 160 gr, kadınlarda 125 gr dır. İç kenarın ortasında hilus renalis bulunur (20).

Böbreğin hilusunda önde renal ven, arkada renal arter ve en arkada renal pelvis bulunur. Lenf damarları renal pelvisin, sınırlar ise renal arterin etrafında bulunurlar. Böbrekler uzun ekseninden ikiye kesildiğinde dış kısmında korteks, iç kısmında medulla ayırđedilir. Böbreğin medullasında koni biçimli böbrek piramidleri bulunur. Piramidlerin tabanı korteks ile medulla sınırından başlar ve renal papillada son bulur. Pelvisin dış sınırı majör kaliks denilen açık ceplerle aşağı doğru uzanır ve her papillada tüplerden idrar toplayan minör kalikslere ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarları idrarı mesaneye doğru ilerletebilen kasılabilir elemanları içerir.

2.3.2. Böbrek Histolojisi ve Fizyolojisi

Böbrekler, makroskopik olarak bakıldığında fasülye tanesi görünümünde, anatomik olarak bakıldığında renal kapsül ile çevrili korteks ve korteksin altında on - onbeş medullar piramide ayrılan medulla bölgesinden oluşmaktadır. Renal kapsül, ince fibrilli bir bağ dokudan oluşur ve hemen altındaki bağ dokudan kolayca ayrılabilir. Böbreğe giren ve çıkan tüm damarların bulunduğu renal pelvis ile boşaltım kanalı üreterin böbreği terk ettiği yer hilustur. Üreterin üst kısmı pelvis olarak genişleyerek majör kaliks ve minör kalikse ayrılır ve genellikle iki majör, sekiz-oniki adet minör kaliks içerir. Her bir minör kaliks, böbrek dokusunun papilla denilen bir konik çıkıntısını verir ve her papillanın tepesi sayıları

on ile yirmi beş arasında değişen, idrar oluşum yollarının son segmenti olan toplayıcı kanalların açıklığıyla sona erer. Medullar ışınlar, doku piramidinin tabanından kortekse doğru ince ışınsal çizgiler şeklinde uzanırlar ve korteksin dış kısmına yaklaştıkça seyrekleşerek kaybolurlar. Bu yapıların çizgili şekilde görülmeleri, düzenli tübüler ve vasküler yapıya sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Bu tübüller, medullaya uzanan ve daha sonra tekrar kortekse geri dönen proksimal ve distal tübüllerdir. Medulladaki her bir piramit ve üst taraftaki ilgili korteksi bir lob olarak adlandırılır (13). Nefronlar, böbreklerin fonksiyonel üniteleridir. İnsan böbreğinde 1-2 milyon arasında nefron bulunduğu bildirilmiştir ve 40 yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her on yıl için %10 azalır. Her bir nefron, kandan sıvının filtre olduğu glomerül (Renal kapsül) ve bu sıvının idrara dönüştüğu toplayıcı tübül olmak üzere iki ana bölümü vardır (Şekil 2.4.). Glomerül yüksek hidrostatik basınca (60 mmHg) sahip kapiller bir ağdan oluşmuştur. Renal kapsül; Bowman kapsülü, afferent arteriöl, glomerulus, efferent arteriolden meydana gelir. Bowman kapsülü; dışta parietal yaprak, içte viseral yaprak olmak üzere çift tabakalı bir membrandan oluşmuştur. Her iki tabakada tek katlı yassı epiteldir (Şekil 2.5.). İki tabaka arasında kalan subkapsüler alan, renal tübüle aktarılmadan önce idrarın toplandığı alandır. Bowman kapsülü damar ve idrar kutbu olmak üzere iki kutup içerir. Afferent ve efferent arterioller damar kutbunda sonlanarak ayrılırlar. Renal tübül ise idrar kutbu ile ilişkilidir. İdrar kutbunda hücre yüksekliği tek katlı yassı epitelden, alçak kolumnara doğru dört-beş sıralık bir artış yapar ve proksimal tübül epitel astarıyla devam eder. Glomerulus ve Bowman kapsülü arasında, filtrasyon meydana gelir. Kan; kapiler içinden geçerken su, tuzlar, üre ve diğer küçük moleküller, glomerular filtratı vermek üzere Bowman kapsülüne geçerler. Nefronun diğer yapısal ünitesi olan renal tübüller, geri emilim ve sekresyonun gerçekteştiği yapılarıdır (Şekil 2.4.) (21).

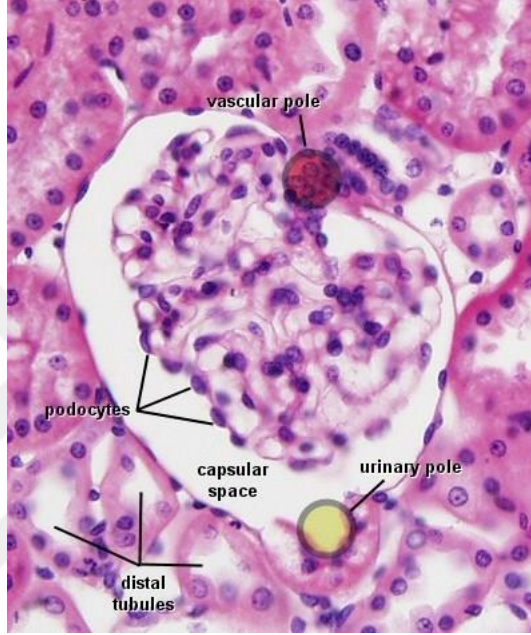


Şekil 2.4. Nefron yapısı

www.highlands.edu/academics/divisions/scipe/biology/faculty/harnden/2122/images/nephronanatomy.jpg
internet sitesinden 03/03/2015 tarihinde alınmıştır.

Tübülün, idrar kutbundan ayrıldığı ilk kısmı proksimal kıvrıntılı tübüldür. Proksimal tübül lümenini astarlayan epitel, mikrovilluslarla kaplı tek katlı kübik epitelidir. Proksimal tübülün kıvrıntılı kısmı medullada bulunan düz kısmı ile devam eder. Proksimal tübül, glomerular filtrat hacmini % 80-85 oranında azaltır. Bikarbonatlar ile birlikte glukoz, aminoasit, su, küçük peptidler ve bazı zorunlu vitaminler geri emilirler. Proksimal tübülün düz kısmını, Henle kulbu'nun inen ince kısmı izler. Buradaki hücreler, kübik epitelden yassı epitele değişir ve glomerular filtratın yoğunlaştırılmış hale getirilmesini sağlar. Burada suyun geri emilimi gerçekleşmez, çünkü hücreleri suya karşı geçirgen değildir. Henle kulbu'nun yukarı doğru çıkan kısmı kalınlaşır, glomerulus yakınına kadar devam eder ve yerini distal tübüle bırakır. Distal tübül, kübik epitle döşelidir. Distal tübülde suyun geri emilimi, antidiüretik hormon (ADH) sayesinde vücut ihtiyacına göre olmaktadır. Distal tübülden emilen bikarbonat iyonları idrarı asitleştirir ve distal tübül toplayıcı kanallara açılır. Distal tübülün, afferent ve efferent arteriolüne bitişik özelleşmiş hücreleri olan makula densa hücreleri, distal tübüldeki sıvının osmolaritesini algılayıcı olarak iş görürler. Glomerular filtrasyonun azalması, bu hücreleri düşük kan basıncı nedeniyle uyarır ve makula densa hücreleri, juksta glomerular hücreleri uyararak renin salgılanması üzerine etki ederler. Renin kandaki anjiotensinojen'i anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I'de, böbreklerde ve akciğerlerde bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim

(ACE) aracılığı ile anjiotensin II' ye çevrilir. Anjiotensin II, kuvvetli damar daraltıcı etkiye sahiptir. Anjiotensin II, aynı zamanda adrenal korteksi aldosteron salgılamak üzere uyarır. Aldosteron, böbreğin distal tübül ve toplayıcı kanallarına etki ederek Na⁺ ve Cl⁻ un geri emilimini sağlar. Glikoprotein yapısındaki eritropoietinde büyük bir olasılıkla Juksta glomerular hücreler tarafından sentezlenmektedir ve bu hormon kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır (21).



Şekil 2.5. Böbrek - H & E ile boyanmış histolojik görünümü

2.4. Tıkanma sarılığı

Sarılık, bilirubinün sklera, deri ve muköz membranlarda birikimi ile kendini gösteren bir klinik tablodur. Böylece deri ve derin dokular sararır. Normalde serbest ve bileşik şekilleri içeren plazma bilirubin konsantrasyonu 0.5 mg/100 ml kadardır. Deri, bilirubin konsantrasyonu normalin üç katına yani, 2 mg/100 ml'ye çıktığı zaman sararmaya başlar. Sarılığın en çok rastlanan iki tipi hemolitik nedeni olan ve obstrüktif nedeni olanıdır. Tıkanma ikteri, safra kanallarının tıkanması veya karaciğer hücrelerinin haraplanmasıyla normal miktardaki bilirubinün bile gastrointestinal sisteme çıkarılamamasıdır (22).

Bağırsak içine safranın safra yolları ile drenajının açıklığı normal hepatik fonksiyonu için önemlidir. Tıkanma sarılığında bağırsak içine safra salgılanmasını yetersizlik nedeniyle safra vasküler sistemde birikir. Safra tuzları dahil olmak üzere bu maddeler, sistemik toksik etkileri vardır. Tıkanma sarılığı olan hastalar beslenme

bozuklukları, enfeksiyöz komplikasyonları, akut böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu geliştirmeye eğimlidir. Tıkanma sarılığında yine koagülopati, hipovolemi ve endotoksemi gibi yan etkilerle mortalite ve morbidite artırabilir (23).

2.4.1. Tıkanma Sarılığında Ortaya Çıkan Değişiklikler

2.4.1.1. Genel Değişiklikler

Tedavi edilmeyen tıkanma sarılığının komplikasyonları arasında kolanjit, koagülasyon defektleri, biliyer fibrozis, siroza ilerleyen karaciğer hasarı ve multiorgan yetmezlikleri vardır. Postoperatif komplikasyonların çoğu sepsis, renal yetmezlik, kardiyak ve pulmoner disfonksiyonla ilgilidir (24). Yara iyileşmesi sarılıklı hastalarda belirgin derecede bozulmuştur. İnsizyon hatındaki iyileşmede anjiogenez gecikmiştir (25).

2.4.1.2. Tıkanma Sarılığında Karaciğerdeki Değişiklikler

Safra yolu tıkanıklığında, safra basıncı artar ve karaciğerde histopatolojik değişiklikler görülür. Safra yolu tıkanıklığı uzun sürerse siroz gelişimine öncülük eder. Safra yolunun akut tıkanıklıklarında, en erken bulgu kanaliküler kolestaz olup daha sonra safra duktus hücreleri proliferer olur. Olay kronikleşirse, periduktal bağ dokusu artışı ve fibröz tabakalar ortaya çıkar (26). Bu durum, periportal ve periseptal alanlarda değişikliklerle kendini gösterir. Devam eden kolestaz neticesi, karaciğerde yapısal anomaliler ve nodüler parankimal hiperplazi görülür. Sonuç olarak obstrüktif bilier sirozun tipik görüntüsü oluşur (27).

2.4.1.2.1. Akut Değişiklikler

Akut biliyer obstrüksiyonun başlıca özellikleri kanaliküler kolestaz ve portal kanal değişiklikleridir. Safra pigmentleri damlacıklar halinde hepatositler içinde birikebilir (28). Sentrilobüler kanaliküllerdeki kolestaz görülen en erken değişiktir. Portal traktın kenarları boyunca görülen safra kanalikülleri proliferasyonu her ne kadar değişmez bir bulgu ve obstrüksiyonun karakteristiği olsa da spesifik değildir. Portal alanların çoğunluğunu tutan periduktal portal ödem ve marjinal kanaliküler proliferasyon, değişik derecelerde gözlenir. En belirgin tutulum daha büyük kanallarda gözlenir. İntraasiner safra kanallarının epitelinde irregülerite, fokal hiperplazi, ödem veya hepsi birden izlenebilir. Sıklıkla proliferer olan kanaliküllerde az miktarda nükleer atipi görülür. Biliyer

obstrüksiyonun göstergesi olan duktal kolestazda, biliyer epiteli safra pigmentleri intralüminal çöküntüler oluşturarak boyarlar. Bu ancak olguların %10'unda bulunur. Staza bağlı safra çevre dokuya ekstrasvazasyonu, ksantogranüloamatöz yanıtı provoke ederek, periportal safra infarktına neden olabilir. Ancak bu durum geç bir bulgu olup histopatolojik incelemede nadiren bulunur. Safra portal trakt çevresine ekstrasvazasyonu, nötrofil infiltrasyonuna neden olur. Nötrofiller sıklıkla kanaliküller çevresinde küme oluştururlar. İnflamatuvar elamanlar içinde bir miktar mononükleer hücre bulunmakla birlikte, baskın olan hücre tipi nötrofillerdir. Akut biliyer obstrüksiyonun tam gelişmiş tablosu portal ödem, kolestaz, safra kanalikül proliferasyonu ve portal PNL birikimidir (10,29-33).

2.4.1.2.2. Kronik Değişiklikler

Temel özellikler kronik kolestaz ve fibrozistir. Akut biliyer obstrüksiyondan farklı olarak, fibrozis daha fazladır. Ayrıca PMNL içeren portal infiltrasyonda daha fazla sayıda lenfosit bulunur. Kanaliküllerin, kolanjiollerin ve intraasiner safra kanallarının lümeninde uzun süre kalan safra, olasılıkla suyun emilmesine bağlı olarak yoğunlaşır ve bir tabaka haline gelir. Kronik kolestatik durumlarda, safra stazı temelde periportal olma eğilimindedir. Kronik kolestazda görülen diğer değişiklikler; farklı derecelerde kolanjiyosellüler proliferasyon ve portaportal bağlantısı bulunan periportal fibrozistir. Uzun süren tıkanma sarılığında interlobüler safra kanalları yok olabilir. Bu durumda, kronik obstrüktif değişiklikleri sirozdan ayırmak imkânsız hale gelir. Safra tıkanıklığı nedeniyle safra birikimi hepatositlerin ölüme yol açar (34). Son aşama olarak mikronodüler biliyer siroz oluşur (29,32). Sonuç olarak karaciğer hasarı, hücre ölümü, karaciğer fibrozisi, siroz ve kanser açabilir (34).

2.4.1.3. Tıkanma Sarılığında Böbrekteki Değişiklikler

Tıkanma sarılığı yüksek riskli olan hastalarda akut böbrek yetmezliği hayatı tehdit eden bir komplikasyon olabilir (35). Böbrek yetmezliği mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır ve daha fazla araştırılması gerekmektedir. Ancak aşağıdaki sebepler suçlanmaktadır. Tıkanma sarılığında safra tıkanıklığı nedeniyle bağırsak florasının artması, bağırsak ve periferal kandaki enterik endotoksin varlığı böbrek yetmezliğine neden olabilir (1,36). Endotoksin barsaktan emilir ve sistemik dolaşıma giren daha sonra böbrek vazokonstrüksiyon neden olabilir.

Kan kaybı, elektrolit bozuklukları ve sepsis mevcut olması durumunda özellikle tıkanma sarılığının böbrek disfonksiyonu altında yatan temel mekanizma olabilir (36,37).

Tıkanma sarılığında, hipodipsi, intravasküler hacmin azalması, su ve sodyumu düzenleyici hormonlarda değişikliklerde böbrek yetmezliği artmıştır. Tıkanma sarılığihastalarında vücut su kompartmanlarının ölçüldüğü bir çalışmada, total vücut suyunun azaldığı gösterilmiştir (38). Bu hastalarda postoperatif renal yetmezlik insidansında (hemodiyalize rağmen sıklıkla öldürücüdür) bir artış olduğu bildirilmiştir (24). Safra kanalı tıkanıklığı olan hastalarda volüm açığının düzeltilmesi böbrek kan akımı ve idrar çıkışını artırabilir beraberinde karaciğer atılımı metabolitleri ve toksik maddelerin dolaşım konsantrasyonlarını azaltırlar (39-41). Postoperatif renal disfonksiyon riskini azaltmak için en etkili önlem intravasküler hacmi korumak için preoperatif intravenöz sıvı tedavisidir (42). Tıkanma sarılığı olan hastalarda vazoaktif maddeler ve inflamasyon sonucu kardiyovasküler fonksiyonları baskılanmaktadır (43,44). Depresif kardiyovasküler fonksiyon, sistemik dolaşımda düşük basınca yol açabilir buna bağlı olarak prerenal böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu aşağıda daha ayrıntılı olarak tarif edilecektir. Kısaca, bu faktörler düşük kan akışı ve böbrek fonksiyon hasara neden olabilir. Buna ek olarak, böbrek yetmezliği kısmen böbrekler üzerinde hepatik metabolitlerin toksik etkilerini doğrudan atfedilir (45).

Serum bilirubin preoperatif seviyeleri ne kadar yüksekse postoperatif kreatinin klirensindeki düşüşde o oranda fazladır (10). Bu düşüşü açıklamak için şoka karşı artmış duyarlılık ve hemodinamik değişiklikler, bilirubin veya safra asitlerinin direkt toksik etkisi, immun kompleksler içeren IgA ve IgG'nin glomerül bazal membranlarında birikimi ve sistemik endotoksemide artış gibi faktörler öne sürülmektedir (24). Bilirubin veya diğer safra pigmentleri direkt bir toksik etki sergileyebilirler veya anoksi yada hipotansiyonun renal etkilerini potansiyelize edebilirler (10,46). Özellikle, sülfatlı safra tuzları tübül hücrelerindeki Na-K antiport sistemini engellerek böbrek fonksiyonlarını etkileyebilir (47). Hücredeki nefrotoksik etki oksidatif hasar sonucu olmaktadır. Bunun sonucu olarak nefronun mitokondriyal membranı ve tübüler hücreler etkilenmektedir (48).

2.4.1.4. Yetersiz beslenme

Tıkanma sarılığının uzun sürmesi ölümcül olabilir. Yetersiz beslenme, akut böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar ve ilgili patofizyolojik değişikliklere neden olabilir. Anoreksi ve kilo kaybı, özellikle maligniteye bağlı uzun süreli tıkanma sarılığının göze çarpan özelliklerindedir. Hipodipsiye ikincil volüm kaybı ve safra tuzlarının diüretik etkileri, kilo kaybını artırır. Ratlarda, safra kanalı ligasyonundan sonraki ilk haftada, anoreksi ve

besin alımında bozulma görülür. Safra kanalı ligasyonundan sonraki ilk 2-3 gün sırasında, negatif nitrojen dengesi meydana gelir. Besin alımı ve kilo alımı devam ettikçe normale döner. Serum albumini ve hematokrit düşer. Bu değişiklikler internal biliyer drenajla geriye döner (49).

Anemi, bilirubin sebepli hemolize bağlı olarak gelişebilir (50). Tıkanma sarılığının uzun sürmesi, yağ emilim bozukluğuna, yağlı dışkılama ve bozulmuş enterohepatik dolaşımın nedeniyle yağda çözünen vitaminlerin emilimi bozulur. A vitamini eksikliği gece körlüğünde duyarlılık artışına, D vitamini eksikliği nöromusküler güçsüzlüğe ve E vitamini eksikliği kronik kolestaza katkıda bulunur (51). K vitamini kanın pıhtılaşmasında önemli bir rol oynar. Uzun protrombin zamanı K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri eksikliği atfedilir. K vitamini eksikliği tedavi edilmezse, hasta kolayca kanayacak ve perioperatif gereksiz kan kaybı ile sonuçlanır (52). Karakteristik koagülasyon bozuklukları multifaktöriyeldir. Faktör II, VII, IX ve X sentezi için esansiyel bir kofaktör olan vitamin K, intestinal sistemden emilim için safra tuzlarına ihtiyaç duyar. Endojen depolar sınırlı olmasına rağmen, tekrar döngü mekanizması, klinik eksikliğin belirtilerinin gelişmesi için gereken zamanı uzatır (49). Fibrinojen eksikliği, şiddetli karaciğer yetmezliği ile birlikte sık görülür (53). Zamanla siroz ve karaciğer yetmezliği, karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerinde düşüşe yol açar ve koagülopati, vitamin K verilmesine rağmen dirençli hale gelir (49). Bu koşullar altında, gerekli önlemler uygulanmalıdır. Karaciğer hastalığında uzun protrombin süresi ve aktif kanama varlığı, genellikle ciddi bir prognozu gösterir (54).

Tıkanma sarılığında, hepatosellüler disfonksiyon sonucu protein sentezi, glukoneogenez ve ketogenez yetersizdir. Bu nedenle acil tıkanıklık düzeltilemeyecekse koagülopati varlığında kas içi K vitamini (1-10 mg) ile düzeltilebilir (55). Taze donmuş plazma acil durumlarda damardan verilmelidir. Tıkanma sarılığı olan hastalar enteral yolu aracılığıyla beslenmeleri gerekir (56).

2.4.1.5. Bakteriyel Translokasyon

Tıkanma sarılığı olan hastalarda ve deney hayvanlarında sistemik endotoksemi bildirilmiştir. Enfeksiyöz komplikasyonlar, tıkanma sarılığında safra biriken bakterilere bağlı geliştirmektedir. Oddi sfinkter, normal fizyolojik koşullar altında, bağırsak bakterileri retrograd bir bariyer sunmaktadır. Tıkanma durumunda bakterilerin rutin bağırsaktan safra yolları içine ilerlemesi kolaylaşır (57). Bu muhtemelen portal venöz kandan yetersiz

endotoksin klirensi ve gastrointestinal sistemden artmış endotoksin absorpsiyonu nedeniyle oluşur. Ekzojen safra asitleri oral olarak verildiği zaman bildirilen renal fonksiyonlardaki iyileşme, safra asitlerinin, intraluminal endotoksini bağlama ve inaktive etme yeteneklerine bağlı olabilir (49). Bununla birlikte, safra tuzlarında bakterilerin çoğalmasını sınırlayabilir (58). Bakteriyel kontaminasyonda retrograd kontaminasyon önemli bir faktördür (59). Alternatif olarak, bakteriyel kontaminasyon hepatik arter, portal ven ya da safra lenfatik boyunca olabilir. Yine sfinkterotomi veya safra stenti ile tedavi edilen hastalarda bakteriyel kontaminasyon sıklığı artmaktadır (60). Bir safra müdahale ile hastalar neredeyse % 100 bir kolonize oranına sahip ve bu enfeksiyonlar polimikrobial olma eğilimindedir. Bakteriler ve endotoksin sonucunda sepsis ve sistemik enflamatuar yanıt sendromuna yol açar.

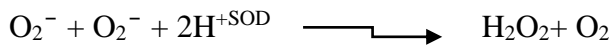
2.4.1.6.Kardiyovasküler Değişiklikler

Safra asitleri kalbin miyositlerine doğrudan etkisi vardır ve miyokard iletim ve kasılmasını etkileyebilir. Aslında kalbin, safra asitlerinin etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Binah ark safra asidinin kalbin gerilim gevşeme maksimum hızı ve çekme aktivasyonu maksimum hızını azaltarak negatif inotropik etkisini göstermiştir(61). Tıkanma sarılığının köpeklerde kısalmış sol ventrikül ejeksiyon zamanı ve uzamış preejeksiyon periyodu sol ventrikül fonksiyonunda anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca safra asitleri, izole rat kalp modelinde myokard kontraktilesini azaltmaktadır(10).Tıkanma sarılığı oluşturulan sıçanlarda serum bilirubin atmasıyla kalp atım hızı, erken kalp durması ve kalp hücreleri inhibisyonu gösterebilmiştir. Biliverdinin köpeklerde kolinerjik mekanizmalar aracılığı bradikardi ve hipotansiyon yaptığı gösterilmiştir(62,63).

3. ANTIOKSİDANLAR

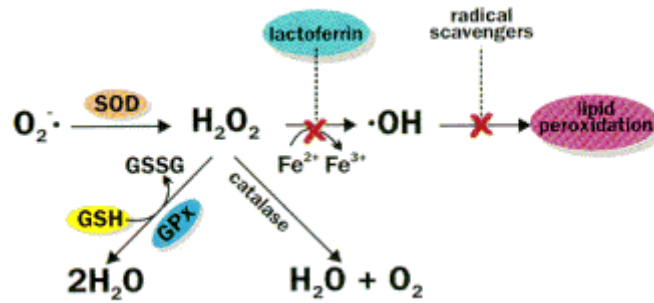
3.1.Süperoksit Dismutaz(SOD)

Süperoksit serbest radikalini iki hidrojen iyonu ile reaksiyona sokarak hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürür (64)(şekil-4).



3.2. Glutasyon peroksidaz(GSH-PX)

Hidrojen peroksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. İntraselluler lipidleri ve membran lipidlerini peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Tepkime sonucunda okside glutasyon (GSSG) oluşmaktadır. Oluşan okside glutasyon, glutasyon reduktazın (GSSH-R) etkisi ile tekrar glutatyona dönüşür (65) (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. SOD ve GSH yolları(66)

4. LİPİD PEROKSİDASYONU

Serbest oksijen radikallerinin membranlarda etkisi sonucu, lipid peroksidasyonu oluşur. Günümüzde, birçok hastalığın patogeneğinde lipid peroksidasyonu sorumlu tutulmaktadır (67).

Lipid peroksidasyonunun biyolojik etkileri özellikle poliansatüre yağasitlerinin bulunduğu hücre membranlarında ve lizozom, mitokondri gibi organellerde görülür. Biyolojik membranlarda artmış peroksidasyon, doymamış ve doymuş yağ asidi oranında bir düşmeye neden olur. Bu reaksiyon sonucu yağ asidi hidroperoksitleri ve aldehit bileşikleri oluşarak doku yıkımı görülür (68). Organizmada, lipid peroksidasyonu üç basamakta gerçekleşir (67-69).

4.1.Başlangıç

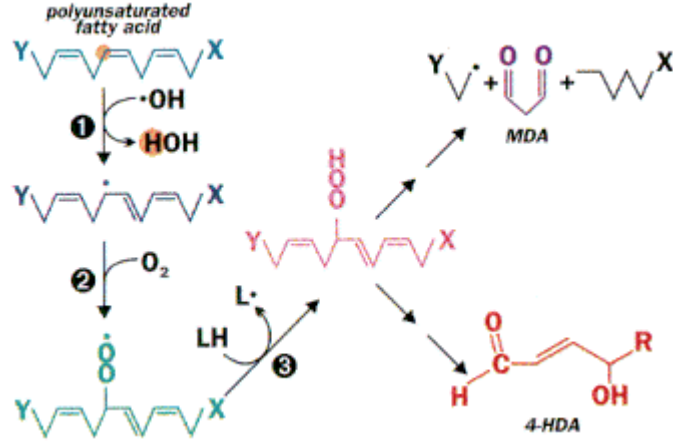
Serbest radikal oluşturacak şekilde enerji aktarımı oluşması ile başlar.Poliansatüre yağ asitleri oksidasyona oldukça duyarlıdır ve reaksiyonsonucu yağ asidi radikali oluşur. Başlangıç fazından sonra uygun koşullar olursa serbest radikalın tetikleyici rolü sonucu farklı radikal ürünleri ortaya çıkar (68,69).

4.2.İlerleme

Başlangıç aşamasının ürünü olan yağ asidi radikaline oksijenin eklenmesi ile lipid peroksil radikali oluşur. İlerleme fazında, lipid peroksil radikallerinden lipid hidroperoksitler ve diğer radikal ürünleri oluşur. Lipid hidroperoksitler genellikle demir ve bakır gibi metallerin varlığında anstabil olup lipid alkoksiradikaller ve lipid peroksil radikallerine dönüşür (68). Hidroksil radikal, lipid peroksil radikallerin ve alkoksil radikallerin çoğu poliansatüre yağ asitlerinin direkt oksidasyonuna neden olabilir. Lipid hidroperoksitlerin yıkımı sonucunda, lipid peroksidasyonunu ilerletenradikaller ve biyolojik olarak aktif olan aldehitler gibi radikal olmayan ürünler oluşur (67,68).

4.3.Sonlanma

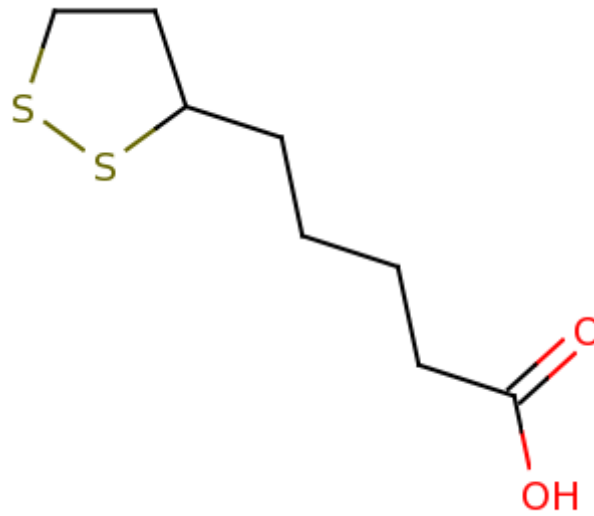
Bu reaksiyonlar sonucu oluşan hidroperoksitler, aldehytler ve epoksitler gibi lipid peroksidasyon ürünleri ve direkt olarak serbest radikaller, protein, enzim ve nükleik asitlerle reaksiyona girip onları inaktive eder (67-69).



Şekil 4.1. lipid peroksidasyonunda MDA oluşumu (66)

5. ALFA LİPOİK ASİT

Alfa lipoik asit (ALA) tiyol grubu içeren, antioksidan özelliği olan bir moleküldür. Ditiyolan halkası sayesinde yüksek bir indirgeme özelliğine sahiptir (Şekil 5.1.). Alfa lipoik asit(ALA) bazı yiyeceklerde bulunan ve aynı zamanda vücutta sentezlenen doğal bir maddedir. ALA, bezelye, pirinç, yumurta, domates, karaciğer, kalp gibi yiyeceklerde yeterli miktarda bulunur. Lipoik asit; enerji üretimi ve metabolizmada yer alan mitokondriyal enzimlerde bir kofaktör olarak görev yapan, doğal olarak meydana gelen bir bileşiktir (70). Mitokondriyal dehidrogenaz reaksiyonlarında önemli bir rol oynayan lipoik asit son zamanlarda önemli bir antioksidan olarak dikkat çekmektedir. Lipoat veya onun redükte formu dihidrolipoat; süperoksit radikalleri, hidroksil radikalleri, peroksil radikalleri ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen bileşikleri ile reaktif olur. Lipoik asit aynı zamanda vitamin E' yi rejenere eden vitamin C ve glutatyon ile birbirlerini etkileyerek membranları korur. Diyabet, iskemi-reperfüzyon hasarı, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, sinir dejenerasyonu ve radyasyon hasarı gibi oksidatif stres modellerinin bir kısmında lipoik asit verilmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca lipoat miyoglobin, prolaktin, tiyoredoksin ve NF kapa B transkripsiyon faktör gibi proteinlerin indirgeyici düzenleyicisi olarak fonksiyon görebilir (71-73).



Şekil 5.1. Alfa lipoik asit kimyasal yapısı

6. MATERYAL METOD

Deneysel çalışma Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinde yapıldı. Uygulamalar süresince sıçanlar oda sıcaklığında ve %40-50 nem oranında tutuldu. Işık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Uygulama esnasında hayvanlara su ve yem verilmedi. Uygulama haricinde yeme ve içmelerinde herhangi bir kısıtlama yapılmadı. Laboratuvar ortamında en az bir hafta barındırılmış ağırlıkları 200-240 gr olan 18 adet Wistar-Albino tipi ratlar kullanıldı. Bütün uygulamalar Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayından sonra yapıldı.

6.1. Deney Prosedürü

Ratlar rastlantısal olarak 3 gruba ayrıldı.

Grup I (Sham gurubu) (no=6):

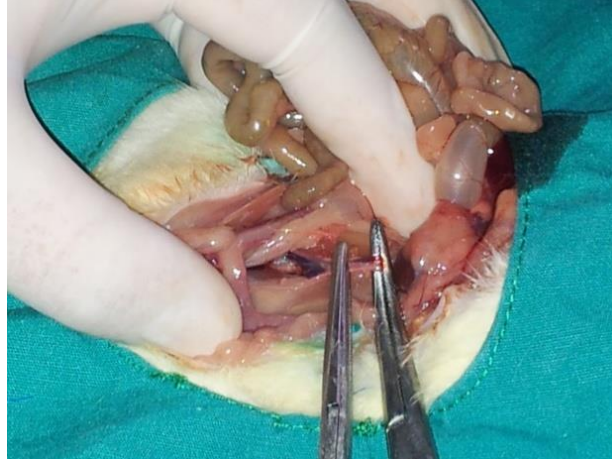
Laparotomi yapıp koledok mobilize edildi.

Grup II (Tıkanma sarılığı grubu-BDL) (no=6):

Laparotomide ortak safra kanalı klips ile kapatılarak tıkanma sarılığı oluşturuldu(Şekil 6.1.).

Grup III (Tıkanma sarılığı + α lipoik asit grubu-BDL+LA) (no=6):

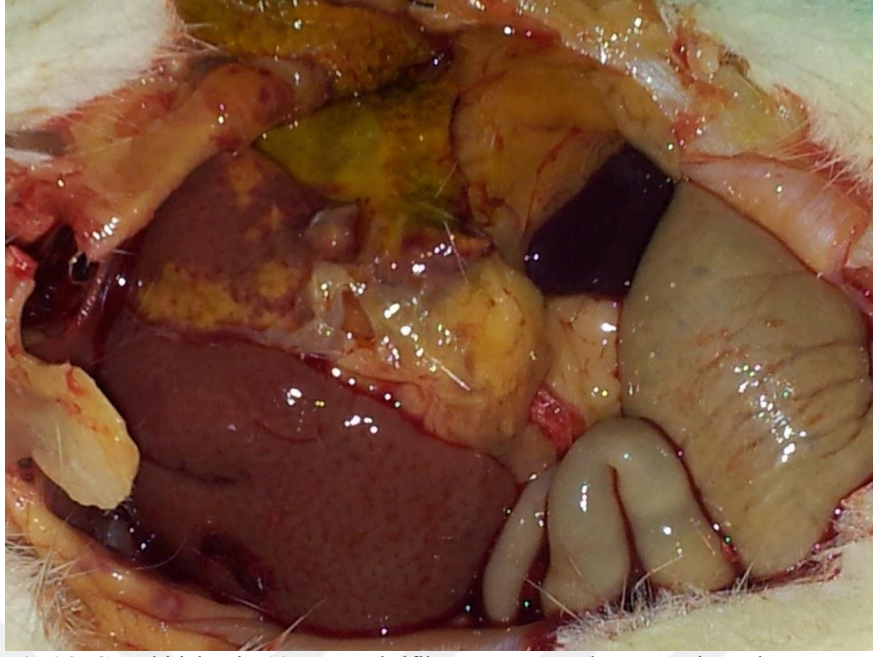
Laparotomide ortak safra kanalı klips ile kapatılarak tıkanma sarılığı oluşturuldu ve tedavi amacıyla 10 gün boyunca, 50 mg/kg/gün dozunda α lipoik asit (Thioctacid 600 T sol5x24ml/600mgMeda Pharma GmbH & Co. KG, 61352 Bad Homburg) IM verildi.



Şekil 6.1.Koledok explorasyonu

6.1.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Genel anestezi için 100 mg/kg ketamin HCl (Alfamine 10cc) ve 25 mg/kg xylazine HCl (Alfazyne flk 30 cc) ratların sağ arka bacaklarından intramuskuler olarak uygulandı. Anesteziyi takiben tüm hayvanların karın bölgesi tıraş edildi, %10 povidon iodine ile cilt temizliğinden sonra ratlar supin pozisyonuna getirildi. İnsizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde ameliyat alanı steril örtü ile örtüldü. Ksifoid' in hemen altından başlanarak yaklaşık 3 cm'lik orta hat insizyonu ile cilt ve cilt altı dokular geçilerek karına girildi. Sham grubunda ana hepatik safra kanalı bulunup yalnızca mobilize edildi ve karın kapatıldı. Grup II ve III'de koledok çevre dokulardan prepare edildi. İzole olarak damar klipsi ile ana safra kanalı kapatılarak tıkanma sarılığı oluşturuldu. Sıvı resüsitasyonu amacı ile batına 1 ml serum fizyolojik bırakıldıktan sonra karın ön duvarı 3/0 ipek, cilt 3/0 prolen ile kapatıldı.



Şekil 6.2. Cerrahi işlemin 10.günü sakrifikasyon sonrası laparotomi yapılış görünümü

Cerrahi işlem sonrası 3. ve 7. günlerde ratlardan intrakardiyak 2 cc kan alınarak yerine 2 cc serum fizyolojik verildi. Cerrahi işlem sonrası 10. gün genel anesteziyi takiben tüm ratlara laparotomi yapıldı (Şekil 6.2.). İkinci ve 3. grupta safra kanallarının dilate olduğu görüldü. Biyokimyasal analiz ve histopatolojik değerlendirme için karaciğer ve böbrek uygun şekilde çıkarıldı. Histopatolojik değerlendirme için alınan karaciğer ve böbrek dokusu %10 formol ile fikse edildi. Biyokimyasal inceleme (glutasyon, superoksit dismutaz, malonil dialdehid) için alınan karaciğer dokusu fosfat tamponu içerisine kondu. AST, ALT, GGT, ALP, Üre, Kreatinin, T.BİL ve D.BİL analizleri için ratların aortundan enjektörle kan alındı. Bütün bu örnekleme işlemi her bir rat için ortalama 7 dakikada tamamlandı. Ratlar hipovolemiye sokularak sakrifiye edildi.

7. DEĞERLENDİRME

7.1. Biyokimyasal Analizler

Kafkas Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastansı Biyokimya A.D. laboratuvarında postoperatif 3. ,7. ve 10. günlerde alınan kan örnekleri tüplere konularak 5000 devir/dk santrifüj edildi. Serumları ayrılarak çalışılmaya kadar -20°C' de saklandı.

Kan alma işlemi sonrası hipovolemiye sekonder sakrifiye edilen ratların karaciğer dokuları pH 7.4 olan fosfat tamponu ile dolu cam tüplere konuldu. Karaciğer dokusunda, anahtar antioksidan olan glutasyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyeleri ölçüldü. -20 C' de saklanan postoperatif 3. 7. ve 10. günlerde alınan kanların serum örneklerinden karaciğer doku hasarını gösteren AST, ALT, safra yolları patolojisinde kullanılan GGT, ALP, T.BİL ve D.BİL çalışıldı. Böbrek fonksiyonlarını ölçmek için Üre, Kreatinin çalışıldı. Bu değerler Kafkas üniv. Araştırma ve uygulama hastanesi biyokimya laboratuvarında (beckman coulter au680 cihazı ile) spektrofotometre yöntemi ile ölçüldü.

7.2. Anti oksidanların ölçümü

7.2.1. MDA homojenatı tamponu (% 10 KCl)

10 g KCl alınarak 100 ml saf suda çözüldü.

MDA ölçüm karışımı:

A - % 8 Sodyum lauril sülfat (SLS):

0.8 gr SLS alınıp distile su ile 10 ml' de çözüldü.

B - % 0.08 Tiyobarbitirik (TBA):

0.48 gr TBA alınarak 1-2 damla 1 M NaOH ilavesi ile hacmi 60 ml' ye tamamlandı.

C – % 20 Asetik asit:

13 ml glasiyel asetik asit alındı üzerine 65 ml distile su eklendi.

7.2.2. SOD homojenat tamponu

(50 mM pH 7,8, 10 mM EDTA içeren Fosfat Tamponu):

1.7 g KH₂PO₄ ve 0.73 g EDTA alınarak 200 ml saf suda çözüldü ve pH 7,8' e ayarlandıktan sonra son hacim distile su ile 250 ml' ye tamamlandı.

SOD ölçüm karışımı:

A – 0.3 mM Ksantine:

0.0018 g ksantine alınarak hacmi distile su ile 40 ml' ye tamamlandı.

B – 0.6 mM EDTA:

0.0035 g EDTA alındı ve hacmi distile su 20 ml' ye tamamlandı (2 damla 5 M NaOH ile çözüldü).

C – 150 µM NBT (Nitro blue tetrazolium):

0.0024 g NBT alınarak 20 ml distile suda çözüldü.

D – 0.4 M Na₂CO₃:

0,5088 g alınarak 12 ml distile suda çözüldü.

E – 1.2 g / L BSA (Bovine Serum Albumine):

0.0061 g tartıldı ve 6 ml distile suda çözüldü.

SOD enziminin aktivitesini ölçmek için gereken çözelti (167 U/L Xanthine oksidaz): Orijinal ambalajından (1 ml' sinde 32 mg protein ve 0.3 U enzim ihtiva eden enzim) 34.79 µl alındı ve üzerine 2 ml soğuk 2 M (NH₄)₂SO₄ çözeltisi eklendi.

SOD enziminin aktivitesini ölçmek için gereken çözelti (2 M (NH₄)₂SO₄):

0.7928 g (NH₄)₂SO₄ alındı ve 3 ml distile suda çözüldü. (bu çözelti her seferinde taze olarak hazırlandı ve soğuk olarak kullanıldı).

SOD enziminin aktivitesini ölçmek için gereken çözelti (0.8 mM CuCl₂): 0.0108 g CuCl₂ alındı ve 100 ml distile suda çözüldü.

7.2.3.GSH Homojenat Tamponu(50 mM pH 7.4, Tris - HCl Tamponu)

1.514 g Tris-HCl alınarak 200 ml saf suda çözüldü ve pH 7.4' e ayarlandıktan sonra son hacim distile su ile 250 ml' ye tamamlandı.

GSH ölçüm tamponu (200 mM pH 8.2, 0.2 mM EDTA içeren Tris-HCl Tamponu):

6.05 g Tris-HCl ve 0.0146 g EDTA alınarak 200 ml saf suda çözüldü ve pH 8.2' ye ayarlandıktan sonra son hacim distile su ile 250 ml' ye tamamlandı.

GSH miktarını ölçmek için gereken çözelti (10 mM DTNB): 0.03963 g DTNB alındı ve 10 ml' ye metanol ile tamamlandı.

Lipid peroksidasyon (LPO) miktarı ölçümü:

Ölçüm prensibi: Serbest radikallerin hücre zarında oluşturduğu LPO' nun son ürünlerinden olan MDA düzeyini belirlemek için kullanılan yöntemlerin çoğu MDA' nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile verdiği reaksiyonu temel alır. Bir molekül MDA iki molekül

TBA ile stabil kırmızı renk oluşturmak üzere reaksiyona girer. LPO ölçümü, Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre MDA' nın asidik ortamda TBA ile oluşturduğu rengin 532 nm' de ölçülmesi prensibine dayanarak yapıldı(61).

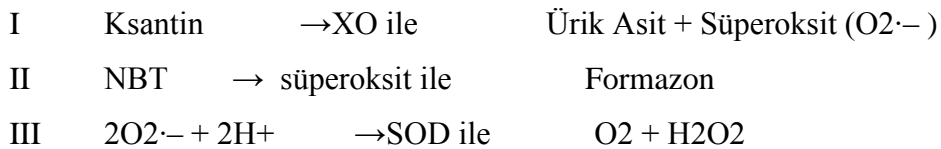
LPO ölçümü: 0.5 g doku üzerine 4.5 ml %10 KCl ilave edilerek homojenize edildi. Homojenatlar, 5000 g 4 oC' de 20 dakika santrifüj edildi ve bu süpernatantlar, LPO miktarının belirlenmesinde kullanıldı. Kapaklı deney tüpleri içerisine 250 µl homojenat, 100 µl % 8 sodyum lauril sulfat (SLS), 750 µl % 20 asetik asit, 750 µl %

0.08 TBA ve 150 µl distile su pipetlenerek vortekslendi. Karışım 100 oC' de 60 dakika inkubasyona bırakıldıktan sonra üzerine 2.5 ml n-bütanol ilave edildi ve ölçüm alındı.

LPO miktarının hesaplanması: Oluşan kırmızı renkli maddenin absorbansı 532 nm' de 3 ml' lik cam küvetler kullanılarak okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan MDA stok çözeltisi kullanılarak oluşturulan standart grafikten yararlanarak ölçümler yapıldı. Numunelerin LPO miktarları, nmol MDA/g doku olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi 6 tekrar yapılarak verildi.

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin ölçümü:

Ölçüm prensibi: Ksantin, ksantin oksidaz enzimi vasıtasıyla ürik aside dönüştürülürken meydana gelen süperoksit radikalleri, şayet ortamda NBT (nitroblütetrazolium) mevcutsa, NBT ile reaksiyona girerek formazon boyası oluştururlar. Bu bileşik 560 nm dalga boyunda maksimum absorbans verir. Şayet ortamda SOD enzimi varsa süperoksit radikalleri bu enzim tarafından hidrojen peroksite dönüştürüldüğü için formazon oluşumu azalacak buna bağlı olarak da 560 nm' de ölçülen absorbans azalacaktır. Absorbanstaki azalmanın miktarı bize SOD aktivitesini verecektir. Özetle; SOD aktivitesi aşağıda verilen II nolu reaksiyonun inhibe edilme derecesiyle ölçülebilmektedir.



SOD ölçümü: SOD aktivitesi Sun ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntemle göre ölçüldü.(62) Pençe dokuları homojenize edildikten sonra 18.000 g' de 1 saat santrifüj edildi. Cam bir spektrofotometre küvetine 2450 µl ölçüm karışımı (0.3 mM ksantin, 0.6 mM EDTA, 150 µM NBT, 0.4 M Na₂CO₃, 1.2 g/L BSA), 500 µl supernatant, 50 µl

ksantin oksidaz eklendikten sonra karıştırılarak yaklaşık 20 dakika inkubasyona bırakıldı ve 100 µl 0.8 mM CuCl₂ ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı.

SOD aktivitesi' nin hesaplanması: Oluşan formazon miktarları 560 nm' de 3 ml' lik kuvartz küvetler kullanılarak okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak aşağıdaki geliştirilen formülden aktivite değerleri EÜ elde edildi ve SOD aktivitesi mmol/dakika/mg doku olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi 6 tekrar yapılarak verildi.

$$EÜ/mg doku = \Delta Akör - \Delta Anumune / \Delta Akör$$

Total glutasyon (GSH) miktarı ölçümü:

Ölçüm prensibi: Ölçüm ortamındaki DTNB [5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)] disülfid bir kromojendir ve sülfhidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenir. Meydana gelen sarı renk 412 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülebilir.

GSH miktarının ölçülmesi: Sedlak ve Lindsay' in geliştirdiği yöntem esas alınarak gerçekleştirildi.(63) Bu amaçla 0.5 g doku üzerine 4.5 ml 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) ilave edilerek homojenize edildi. Homojenatlar, 12.000 g 4 oC' de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar, GSH miktarının belirlenmesinde kullanıldı. Kapaklı deney tüpleri içerisine 1500 µl ölçüm tamponu (0.2 mM EDTA içeren 200 mM Tris-HCl, pH = 8.2), 500 µl süpernatant, 100 µl DTNB ve 7900 µl metanol pipetlenerek vortekslendi. Karışım 37 oC' de 30 dakika inkubasyona bırakıldı ve sonra ölçümleri alındı.

GSH miktarının hesaplanması: Oluşan sarı renk miktarları 412 nm' de 3 ml' lik kuvartz küvetler kullanılarak okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan GSH stok çözeltisi kullanılarak oluşturulan standart grafikten yararlanarak ölçümler yapıldı. Numunelerin GSH miktarları, nmol/mg doku olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi altı tekrar yapılarak belirlendi.

7.3. Patolojik Değerlendirme

7.3.1. Karaciğer Değerlendirilmesi

Formaldehid solüsyonunda fikse edilen karaciğere ait doku örnekleri 4 mm'lik parçalara bölünerek histopatolojik inceleme için standart laboratuvar takiplerinden sonra parafine gömülerek 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. Hemotoksilen-eozin ve Mason trikrom ile boyandı. Dokuların histopatolojik değerlendirilmesi örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir patolog tarafından yapıldı.

Histopatolojik değerlendirmede;

Safra kanalikül sayısı

Safra kanalikül hasarı

Portal mesafede inflamatuvar cevap ve hücre sayısı (PNL/LEN)

Hidropik hepatosit dejenarasyonu

Nekroz ve fibrozise bakıldı. Histopatolojik değerlendirme ışık mikroskopunda x400, fibrozis için x200 büyütme alanına göre yapıldı (74-77).

Fibrozis skorlaması (76):

Fibrozis yok	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme var +/- kısa fibröz septa	1
Yaygın olarak portal alanlarda fibröz genişleme +/- kısa fib.septa	2
Yaygın fibröz portal alanlarda genişleme + portoportall köprüleşme	3
Tüm portal alanlarda fibröz genişleme +P-P köprü + P-C köprü	4
P-P ve P-C köprü + nodül	5
Siroz	6

Skor 1 kriterlerindeki portal alandaki fibrosis genişlemesini; mason trikrom renk koyulaşması ve safra kanalikülilelerinin etrafını sarmasıyla değerlendirdik.

Hepatositlerde hidropik dejenarasyon skorlaması (74-77):

Central venden ışınsal dağılan hepatositlerde hafif pattern bozukluğu (proliferasyonda da olur)

Stoplazmik granülerliğini kaybedip daha homojen ve soluk renkte olması skor 1

Asıl hepatositlerde poligonallığın bozukluk spherik hal alması skor 2

Yer yer bazı şiş hücrelerin patlaması skor 3

Histopatolojik değerlendirme yapılırken skorlama; safra kanalikül sayısı ve hasarsındaki değerler için skorlamasayılan kanalikül sayısına göre 1-4 skor 1, 5-9 skor 2, 9-13 skor 3 olarak değerlendirildi. Portal mesafede inflamatuvar cevap ve hücre sayısı değerleri için skorlama sayılan hücre sayısına göre 1-9 skor1, 9-18 skor 2, 12-27 skor 3 olarak değerlendirildi. Nekroz için skorlama yapılmadı. Gözlenen değerler baz alındı. Fibrozis Ishak'a göre değerlendirildi (74-77).

7.3.2. Böbrek Değerlendirilmesi

Sıçanların böbrekleri alınarak, %10 formol solüsyonu içinde tespit edildi. Rutin doku takibi sonrasında,

Parafine gömülen dokulardan alınan 5 mm'lik kesitlere; Masson trikrom ve periyodik asit Schiff+hematoksilen (PAS-H) boyama yöntemleri uygulandı. Kesitler Leica DFC-280 ışık mikroskobu ile incelendi. Kesitler; kortikal tübül epitel hücrelerinde şişme, intrasitoplazmik vakuol oluşumu, deskuamasyon ve mikrovillus kaybına göre değerlendirildi. Histolojik değişikliklerin derecelendirilmesinde; Baliga ve ark. tarafından tanımlanan semikantatif analiz yöntemi modifiye edilerek kullanıldı(78).

Hasarın yaygınlığına göre;

- 0: Normal
 - 1: Tübüler epitel hücrelerde balonlaşma, intrasitoplazmik vakuolizasyon, deskuamasyon ve mikrovillus kaybı gösteren kortikal tübül %25'den az
 - 2: Benzer değişikliklerin izlendiği tübül oranı %25 ile %50 arasında
 - 3: Benzer değişikliklerin izlendiği tübül oranı %50 ile %75 arasında
 - 4: Benzer değişikliklerin izlendiği tübül oranı %75'den fazla şeklinde numaralandırıldı.
- Her kesitten rastgele 10 alan (X20 objektif büyütmesi altında) incelendi.

7.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada üzerinde durulan AST, ALT, GGT, ALP, Üre, Kreatinin, T.BİL, D.BİL, GSH, LPO, SOD değerlerinin istatistiksel analizi için ANOVA testi yapılmıştır. Gruplar arasındaki farklar için ise Duncan çoklu karşılaştırma testleri kullanılmış ve tüm analizler SPSS 16.2. ile gerçekleştirilmiştir.

8. BULGULAR

Tüm hayvanlar, deneyin sonuna kadar komplikasyon olmadan hayatta kalmıştır.

8.1.Biyokimyasal bulgular

Tablo 8.1.AST için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	671027.5903	335513.7951	19.61	<.0001
Gün	2	95062.5417	47531.2708	2.78	0.0733

Tablo 8.2.Grupların AST değerine göre Duncan gruplanması

Grup	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	155.33	18	A
Grup 2	455.28	18	B
Grup 3	380.78	18	B

AST için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 A kümesinde, grup 2 ile grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi. Günler arası AST değerleri, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8.3.ALT için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	125343.22	62671.61	3.44	0.0411
Gün	2	247613.04	123806.52	6.80	0.0027

Tablo 8.4. Grupların ALT değerine göre Duncan gruplanması

Grup	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	51.83	18	A
Grup 2	165.89	18	B
Grup 3	173.33	18	B

ALT için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 A kümesinde, grup 2 ile grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi. Günler arası ALT değerleri, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu.

Tablo 8.5.GGT için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	330.27	165.13	3.67	0.0337
Gün	2	59.041	29.52	0.66	0.5240

Tablo 8.6.Grupların GGT değerine göre Duncan gruplanması

Grup	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	3.083	18	A
Grup 2	8.444	18	B
Grup 3	9.611	18	B

GGT için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 A kümesinde, grup 2 ile grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi. Günler arası GGT değerleri, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8.7.ALP için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	144404.28	72202.14	8.18	0.0010
Gün	2	5888.29	2944.14	0.33	0.7181

Tablo 8.8.Grupların ALP değerine göre Duncan gruplanması

Grup	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	216.92	18	A
Grup 2	365.00	18	B
Grup 3	357.11	18	B

ALP için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 ve grup 2 A kümesinde, grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi. Günler arası ALP değerleri, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8.9.T.BİL için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	937.20	468.60	61.09	<.0001
Gün	2	7.75	3.87	0.51	0.6068

Tablo 8.10.Grupların T.BİL değerine göre Duncan gruplanması

Grup	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	0.10	18	A
Grup 2	9.66	18	B
Grup 3	10.81	18	B

T.BİL için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 A kümesinde, grup 2 ile grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlendi. Günler arası T.BİL değerleri, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8.11. D.BİL için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	549.61	274.80	62.09	<.0001
Gün	2	3.19	1.59	0.36	0.6989

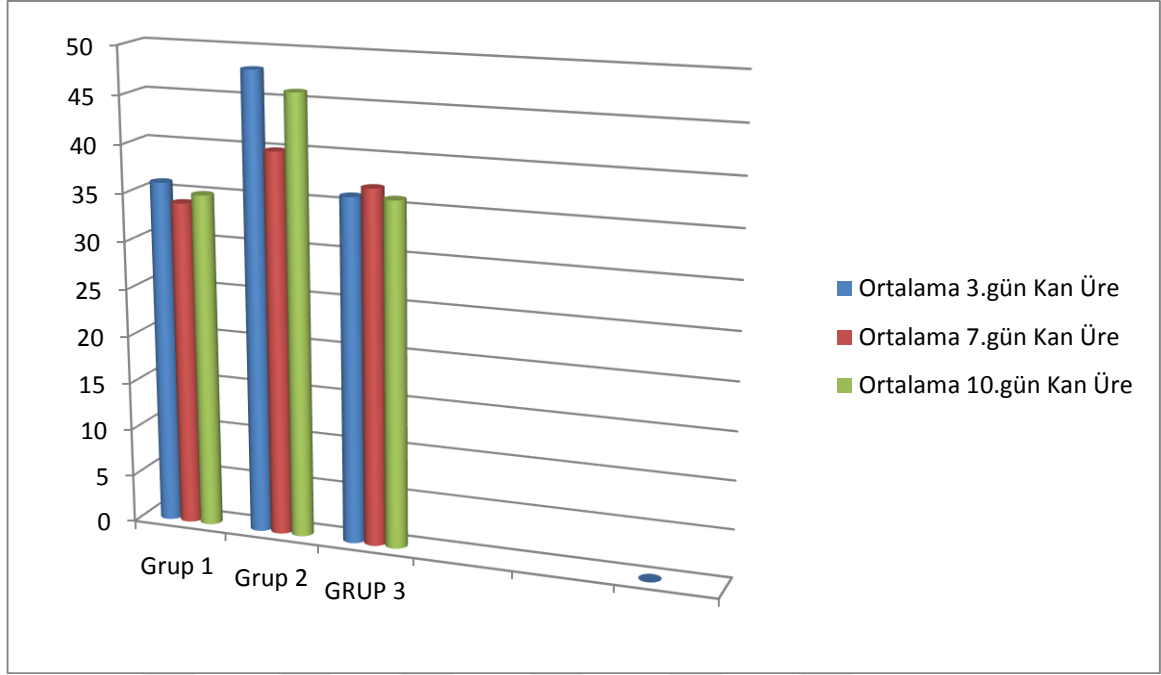
Tablo 8.12. Grupların D.BİL değerine göre Duncan gruplanması

Grup Adı	Ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	0.02	18	A
Grup 2	7.39	18	B
Grup 3	8.20	18	B

D.BİL için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 A kümesinde, grup 2 ile grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlendi. Günler arası D.BİL değerleri, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8.13. Kan Üre Değerlerinin Gruplara ve günlere göre dağılımı

Gruplar	N	Ortalama 3.gün Kan Üre	SD	Ortalama 7.gün Kan Üre	SD	Ortalama 10.gün Kan Üre	SD
Grup 1	6	36	4,2	34	2	35	6,5
Grup 2	6	48	35	40	2,7	46	24
Grup 3	6	36	4,7	37	2,3	36	4,3

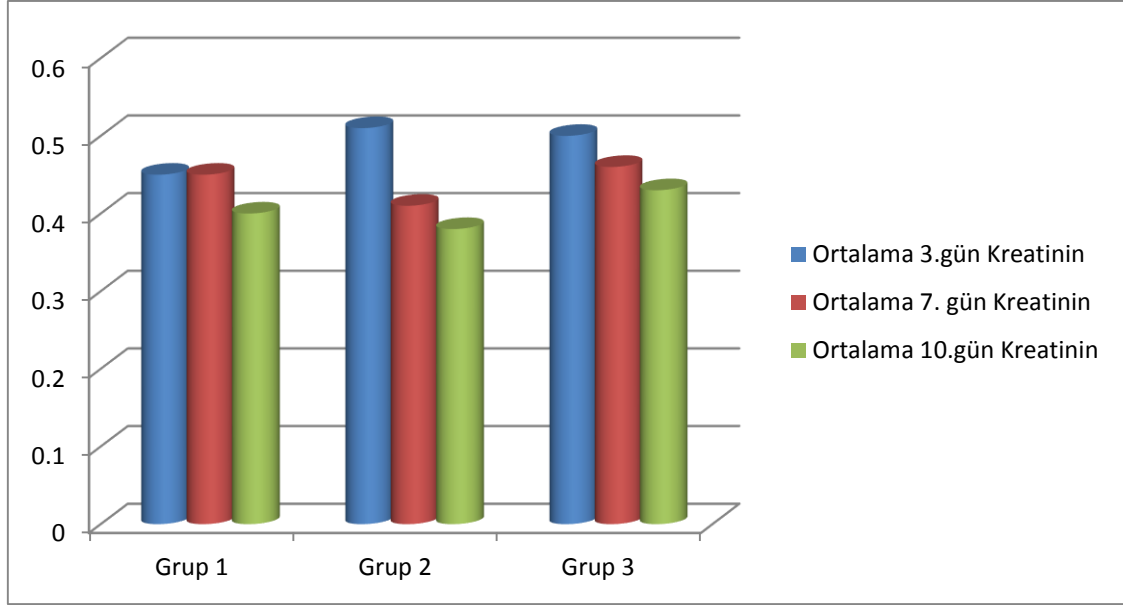


Şekil 8.1. Kan Üre Değerlerinin Gruplara ve günlere göre dağılımı

Üre için, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulunmadı. Günler arası Üre değerleri, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8.14. Kan Kreatinin Değerleri

Gruplar	N	Ortalama 3.gün Kreatinin	SD	Ortalama 7. gün Kreatinin	SD	Ortalama 10.gün Kreatinin	SD
Grup 1	6	0,45	0,10	0,45	0,70	0,40	0,03
Grup 2	6	0,51	0,04	0,41	0,04	0,38	0,07
Grup 3	6	0,50	0,03	0,46	0,05	0,43	0,08



Şekil 8.2. Kan Kreatinin Değerlerinin Gruplara ve günlere göre dağılımı

Kreatinin için, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulunmadı. Günler arası Kreatinin değerleri, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8.15. SOD($\mu\text{l/g}$) için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	0.00569052	0.00284526	11.86	0.0012

Tablo 8.16. Grupların SOD değerine göre Duncan gruplanması

Grup	Ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	0.36	6	A
Grup 2	0.31	6	B
Grup 3	0.34	6	A

SOD için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Grup 1 ile Grup 3 A kümesinde, Grup 2 B kümesinde yer aldı. En büyük değer A kümesinde en düşük değer B kümesinde gözlemlendi.

Tablo 8.17. GSH($\mu\text{l/g}$) için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	0.011	0.005	4.29	0.0371

Tablo 8.18. Grupların GSH değerine göre Duncan gruplanması

Grup	Ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	0.20	6	B
Grup 2	0.16	6	A
Grup 3	0.22	6	B

GSH için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Grup 2 A kümesinde, Grup 1 A,B kümesinde, Grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi.

Tablo 8.19.MDA(nmol/g) için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler Toplamı	KarelerOrtalaması	F değeri	P değeri
Grup	2	0.087	0.043	2.33	0.1365

Tablo 8.20. Grupların MDA değerine göre Duncan gruplanması

Grup Adı	Ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	0.0599	6	A
Grup 2	0.0625	6	A
Grup 3	0.0615	6	A

MDA için, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

8.2. Histopatolojik bulgular

8.2.1. Karaciğer bulguları

İstatiksel değerlendirme

Tablo 8.21.Safra kanalikül sayısı için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler Toplamı	KarelerOrtalaması	F değeri	P değeri
Grup	2	5.61	2.80	5.33	0.0204

Tablo 8.22. Safra kanalikül sayısı değerine göre Duncan gruplanması

DuncanGrupları	ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	1.0	6	A
Grup 2	2.5	6	B
Grup 3	1.6	6	A

Safra kanalikül sayısı için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 ve grup 3 A kümesinde, grup 2 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi.

Tablo 8.23. Safra kanalikül hasarı için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler Toplamı	KarelerOrtalaması	F değeri	P değeri
Grup	2	9.18	4.59	79.63	<.0001

Tablo 8.24.Safra kanalikül hasarı değerine göre Duncan gruplanması

Duncan Groupları	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	1.25	6	A
Grup 2	3.00	6	B
Grup 3	3.00	6	B

Safra kanalikül hasarı için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 A kümesinde, grup 2 ve grup 3 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi.

Tablo 8.25.Portal mesafede inf hücre pmnl için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	3.85	1.92	6.14	0.013

Tablo 8.26.Portal mesafede inf hücre pmnl değerine göre Duncan gruplanması

DuncanGroupları	Ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	0.75	6	A
Grup 2	2.00	6	B
Grup 3	1.33	6	A

Portal mesafede inf hücre pmnl için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 ve grup 3 A kümesinde, grup 2 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi.

Tablo 8.27. Portal mesafede inf hücre lenf. için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	2.27	1.13	2.06	0.16

Tablo 8.28. Portal mesafede inf hücre lenf değerine göre Duncan gruplanması

DuncanGroupları	Ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	1.50	6	A
Grup 2	2.16	6	A
Grup 3	1.33	6	A

Portal mesafede inf hücre lenf için, p değeri 0.05'ten büyük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 8.29. Hidropik hepatosit dejenerasyonu için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	6.00	3.00	13.00	0.0008

Tablo 8.30. Hidropik hepatosit dejenerasyonu değerine göre Duncan gruplanması

DuncanGroupları	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	0.50	6	A
Grup 2	2.00	6	B
Grup 3	1.00	6	A

Hidropik hepatosit dejenerasyonu için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Grup 1 ve grup 3 A kümesinde, grup 2 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi.

Tablo 8.31. Nekroz için çoklu Anova

Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	10.02	5.01	5.25	0.0214

Tablo 8.32. Nekroz değerine göre Duncan gruplanması

Duncan Groupları	Ortalama	N	Duncan Grupları
Grup 1	0.25	6	A
Grup 2	1.83	6	B
Grup 3	0.16	6	A

Nekroz için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Grup 1 ve grup 3 A kümesinde, grup 2 B kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi.

Tablo 8.33. Fibrozis için çoklu Anova

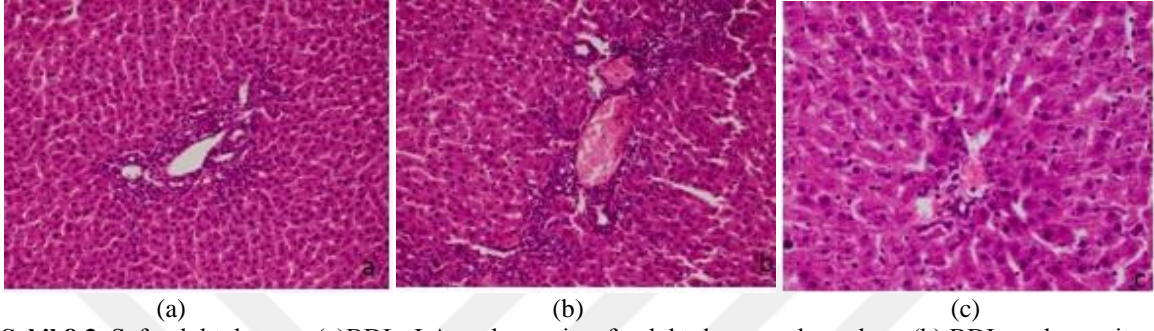
Kaynak	SD	Kareler		F değeri	P değeri
		Toplamı	KarelerOrtalaması		
Grup	2	15.41	7.70	15.82	0.0003

Tablo 8.34. Fibrozis değerine göre Duncan gruplanması

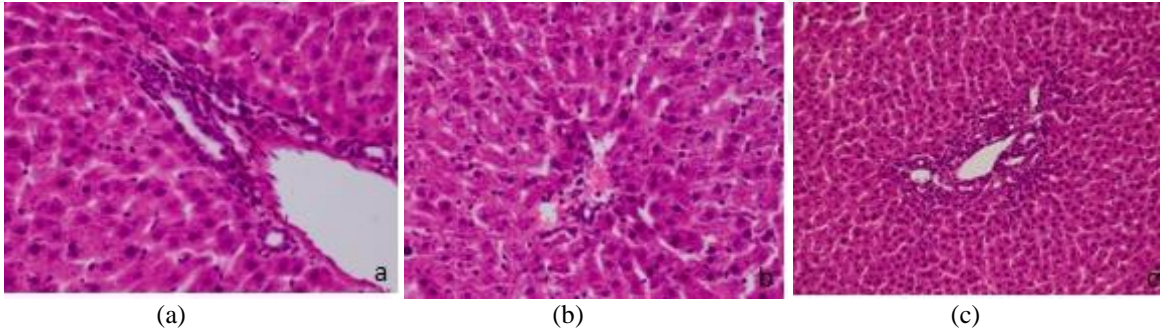
DuncanGroupları	Ortalama	N	DuncanGrupları
Grup 1	0.50	6	A
Grup 2	3.0	6	B
Grup 3	1.66	6	C

fibrozis için, p değeri 0.05'ten küçük olduğu için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı anlamlı fark bulundu. Grup 1 ve A kümesinde, grup 2 B kümesinde , grup 3 C kümesinde yer aldı. En büyük değer B kümesinde en düşük değer A kümesinde gözlemlendi.

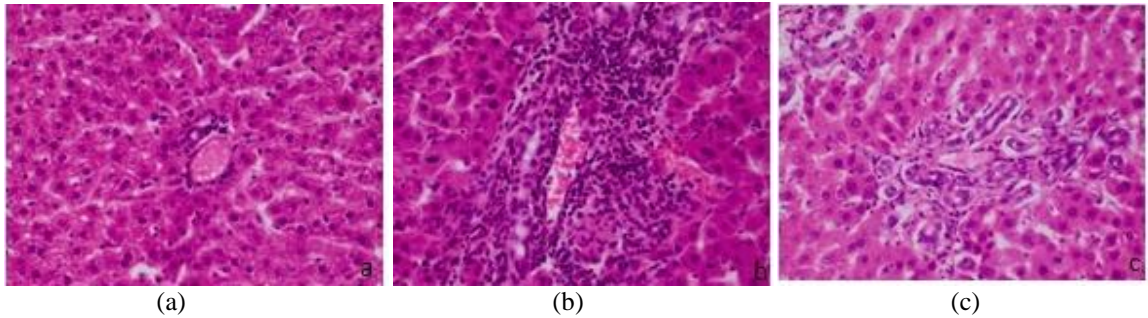
8.3.Mikroskopik değerlendirme



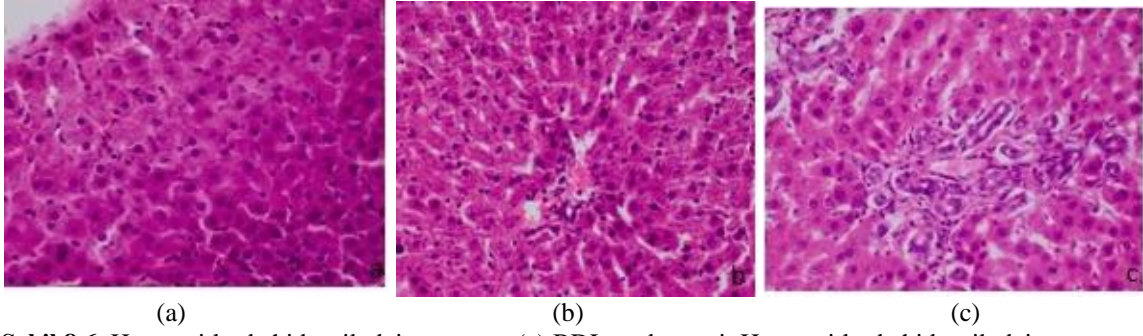
Şekil 8.3. Safra duktul sayısı:(a)BDL+LA grubuna ait safra duktul sayısında azalma, (b) BDL grubuna ait artmış duktul sayısı, (c) Sham grubuna ait normal duktus(a ve b x200 büyültme alanı, c x400 büyültme alanı, HE).



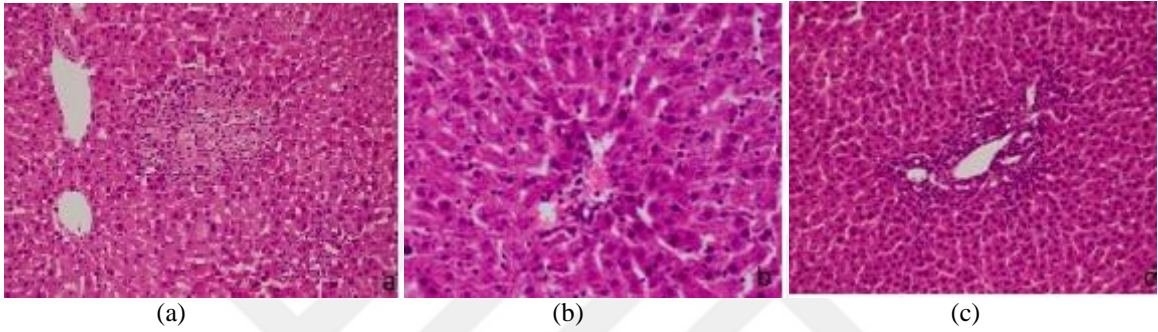
Şekil 8.4.Safra duktul hasarı: (a) BDL grubuna ait Lümenin oblitere olması ve/veya duktusun parçalanması, (b) Sham grubuna ait normal duktuslar(x400 büyültme alanı, HE), (c) BDL+LA grubuna ait karaciğer dokusu (x200 büyültme alanı, HE).



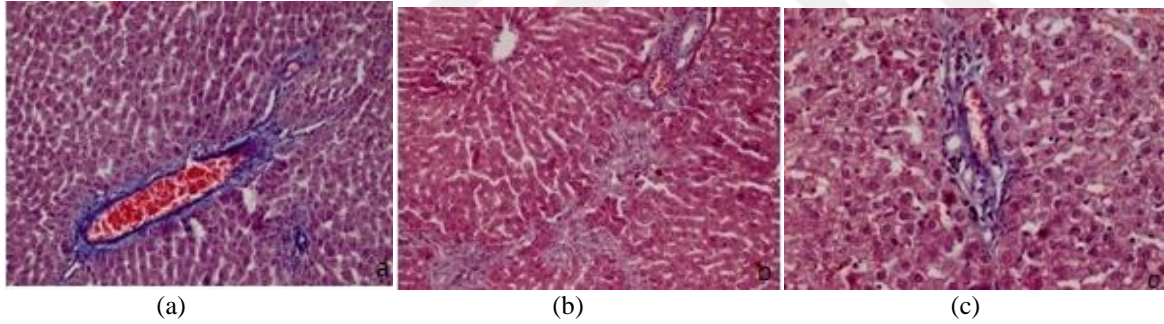
Şekil 8.5. Portal mesafede inflamatuvar hücreler(a)Sham grubuna ait normal karaciğer dokusu, (b) BDL grubuna ait çok sayıda PNL/LEN infiltrasyonu, (c) BDL+LA grubuna ait PNL/LEN infiltrasyonunda azalma (x400 büyültme alanı, HE).



Şekil 8.6. Hepatositlerde hidropik dejenarasyon (a) BDL grubuna ait Hepatositlerde hidropik dejenarasyon alanı, (b) Sham grubuna ait normal karaciğer dokusu, (c) BDL+LA grubuna ait karaciğer dokusu (x400 büyültme alanı, HE).



Şekil 8.7. Nekroz (a) BDL grubuna ait nekroz alanı (x200 büyültme alanı, HE) , (b) Sham grubuna ait normal karaciğer dokusu (x400 büyültme alanı, HE), (c)BDL+LA grubuna ait karaciğer dokusu (x200 büyültme alanı, HE).



Şekil 8.8. Fibrozis (a)Sham grubuna ait bazı portal alanlarda fibröz genişleme var +/- kısa fibröz septa, (b) BDL grubuna aitYaygın fibröz portal alanlarda genişleme + portoportal köprüleşme, (c) BDL+LA grubuna ait bazı portal alanlarda fibröz genişleme var +/- kısa fibröz septa (a ve c x400 büyültme alanı, b x200 büyültme alanı, Mason trikrom).

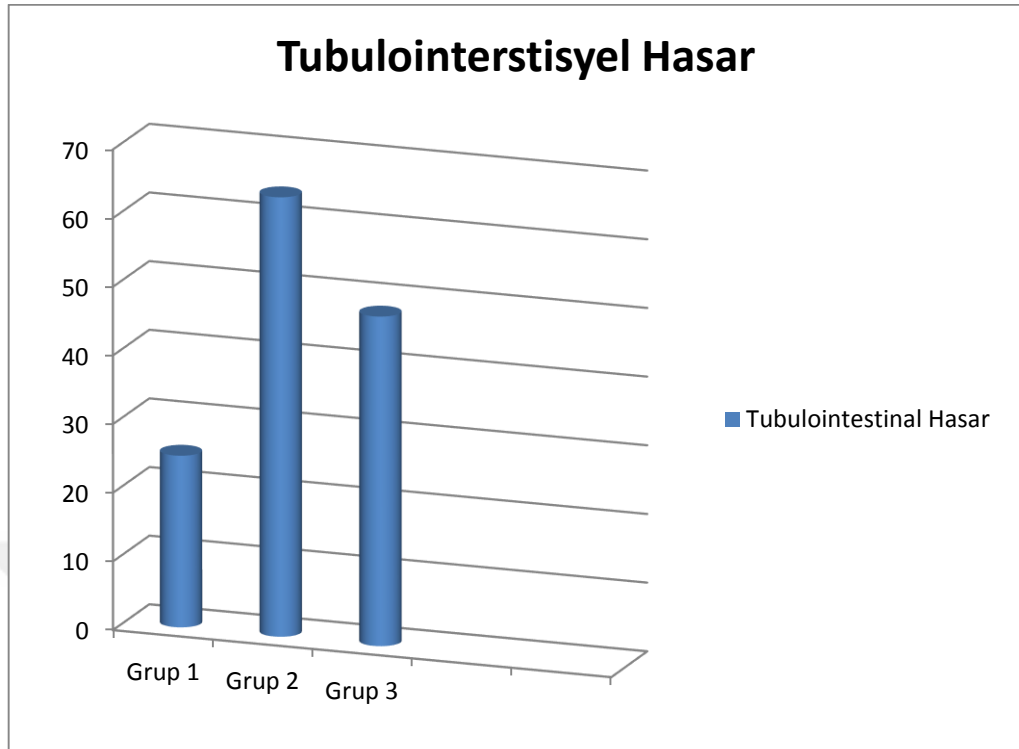
8.4. Böbrek bulguları

Tubulointerstisyel hasar

Tablo 8.35.Tubulointerstisyel hasar

Gruplar	N	Ortalama	SD	F	Fark
Grup 1	6	25	10,9	5,21*	Grup A
Grup 2	6	64	18,8		Grup B
Grup 3	6	48	29,4		

* P < 0.05. (SD= Standart sapma, F= F değeri)

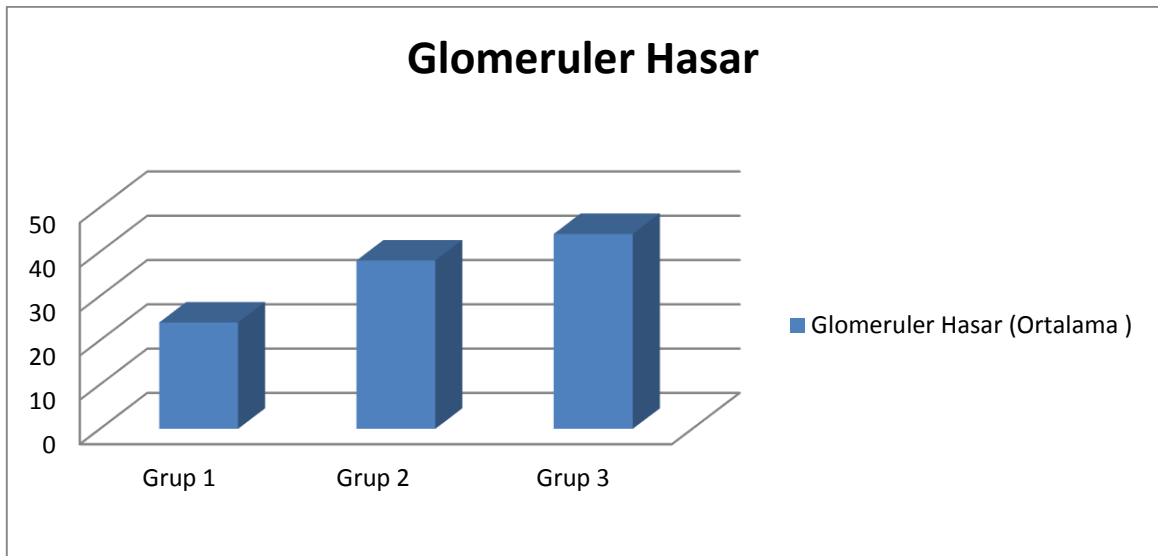


Şekil 8.9. Tubulointerstisyel Hasar (Ortalama)

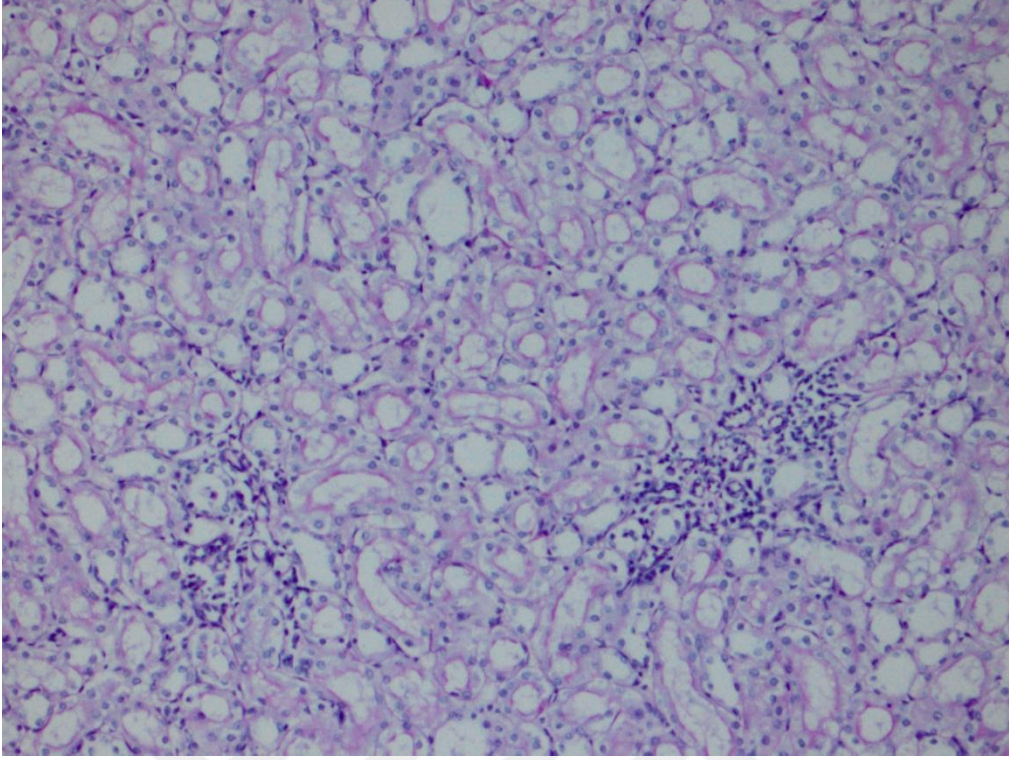
Glomeruler Hasar

Tablo 8.36. Glomeruler Hasar

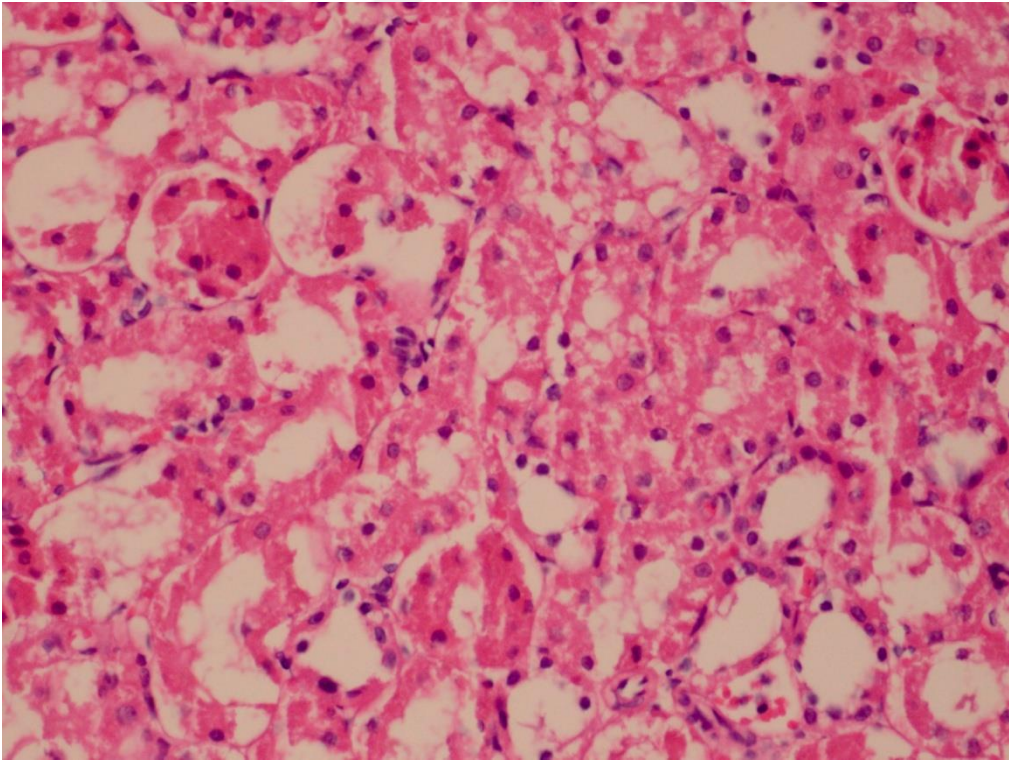
Gruplar	N	Ortalama	SD	F
Grup 1	6	24,3	7	2
Grup 2	6	38,5	15,7	
Grup 3	6	44	25,4	



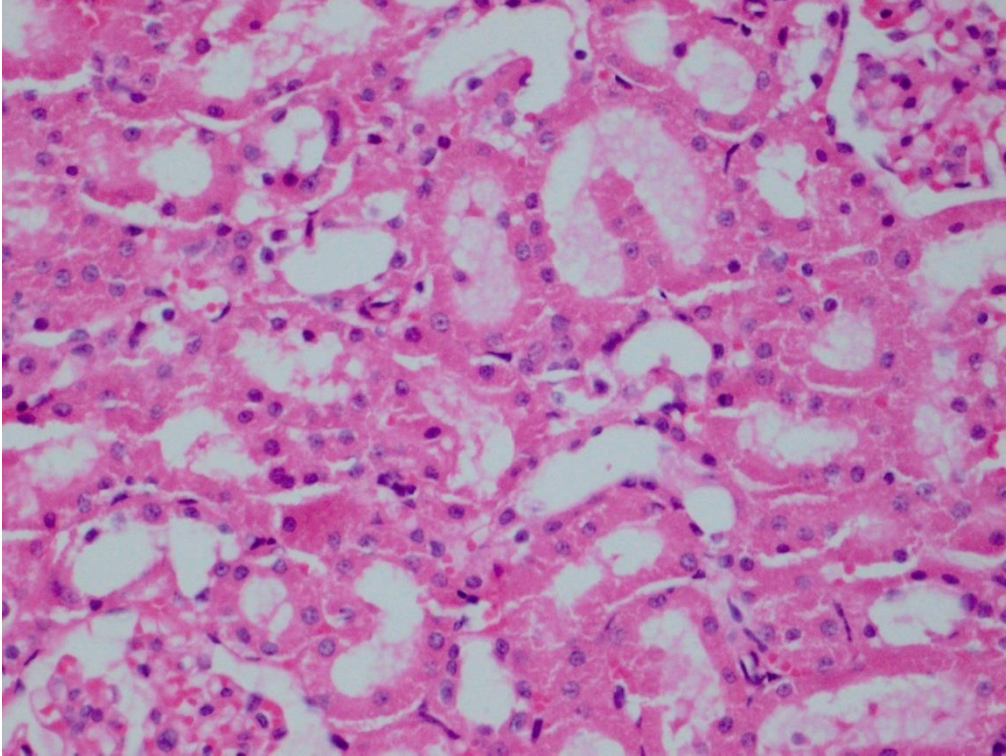
Şekil 8.10. Glomeruler Hasar (Ortalama)



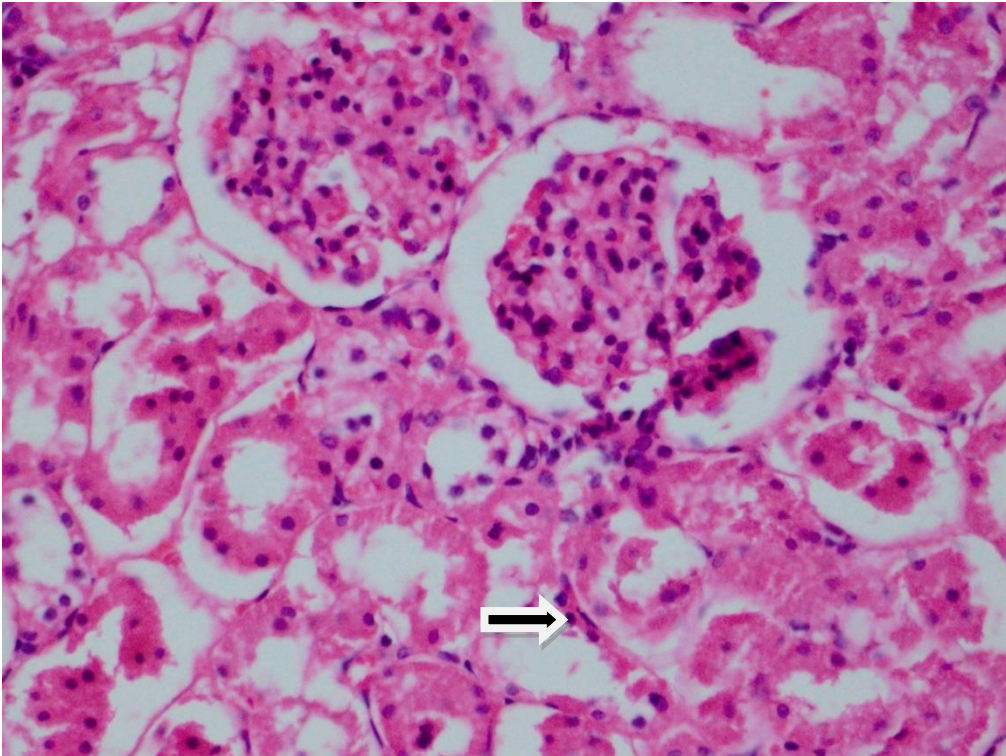
Şekil 8.11. Kontrol grubu 4 no'lu ratın peritübüler enflamasyon gösteren böbrek dokusunun PAS histokimyasında, 200x büyütmedeki görüntüsü



Şekil 8.12. Koledoğu klemplenmiş grup 1 no'lu ratın tübüler hasarlanma gösteren böbrek dokusunun H&E boyama, 400x büyütmedeki görüntüsü



Şekil 8.13. Alfa lipoik asit verilmiş grup 4 no'lu ratın tübüler hasarlanma gösteren böbrek dokusunun H&E boyama, 400x büyütmedeki görüntüsü



Şekil 8.14. Alfa lipoik asit verilmiş grup 1 no'lu ratın tübüler hasarlanma ve tübüler rejeneratif değişiklikler gösteren böbrek dokusunun H&E boyama, 400x büyütmedeki görüntüsü (siyah ok: mitoz)

9. TARTIŞMA

Tıkanma sarılığı ve hiperbilirubinemi birçok araştırmaya konu olan, çeşitli sistemik etkilere sahiptir (79). Çalışmamızda kullanılan deneysel model akut tıkanma sarılığı kliniği ile uyumludur. On günlük süre, tıkanma sarılığına bağlı gelişecek barsak bariyer fonksiyon bozukluğu ve sistemik endotoksemi gibi yüksek morbidite ve mortalite olasılığını arttıran faktörlerin gelişimi için yeterlidir. Ayrıca oksidatif stres göstergelerinin ortaya çıkması için de 10 günün yeterli olduğu gösterilmiştir (80). Tıkanma sarılığı (TS), geniş spektrumlu antibiyotiklere, cerrahi olan ve olmayan tekniklerdeki gelişmeye karşın, morbidite ve mortalite oranlarının yüksekliği nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu hastalar uzamış sarılıkta kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, periferik vazokonstriksiyon, gastrointestinal kanama, koagülopati, renal ve hepatik yetmezlik, yara iyileşmesinde gecikme, RES baskılanması, beslenme bozukluğu, sekonder biliyer siroz, sepsis sepsis ve çoklu organ yetersizliği gibi majör komplikasyonlar gelişebilmektedir. Endotoksemi, tıkanma sarılığı sürecinde ve postoperatif dönemde komplike patofizyolojik değişikliklerin majör nedenlerinden birisidir (81). Endotoksemi, proinflamatuvar süreci tetikleyerek serbest oksijen radikalleri üretimine neden olur (2,82,83).

Tıkanma sarılıklı hastalarda doku hasarı patogenezi lipit peroksidasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Lipit peroksidasyonu hücre membranındaki oksidatif hasarın ve hücre ölümünün önemli bir nedeni olarak görülmektedir. Doku hasarı oluşumunda ROS (Serbest O₂ radikalleri) ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik ana nedendir (84).

Glutatyon, oksijen radikallerine karşı hücresel savunmada büyük rol oynar. MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Dokularda MDA birikimi lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres ölçü göstergesidir. Hasarlanan dokuda MDA düzeyleri artar (85). Malondialdehid mutajenik ve kanserojenik bir üründür. Tıkanma sarılığı oluşturulan ratlar da serbest oksijen radikallerini ortamdaki uzaklaştıran glutatyon perosidaz ve superoksit dismutaz gibi enzimlerin aktivitesi azalır, böylece serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı doku hasarına duyarlılık artar (7). Kolestatik karaciğer hasarının patogenezinde rol oynayan önemli bir faktörün de oksidatif stres olduğu belirtilmektedir (2,86).

Çalışmamızda, karaciğer fonksiyonları göstergesi olarak olarak D-Bil, AST, ALT, GGT, AP düzeyleri TS önemli bir artış saptandı. Karaciğer enzimlerinin aktivitelerindeki artışlar karaciğer hasarı, kolestaz ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun göstergesidir (87). Bu çalışmada AST, ALT değerleri için Sham grubu ileBDL ve BDL+LA grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. BDL grubu ile BDL+LA arasında anlamlı fark gözlenmedi. Karaciğer hasarında alfa lipoik asidin etkisine bakılan literatür çalışmalarında AST ve ALT değerleri için lipoik asit verilen hayvanlar ile verilmeyen hayvanlar arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Bu çalışmada anlamlı fark gözlenmemesinin nedeni, diğer çalışmalarda kurgulanan model ile bu çalışmanın tasarımının farklı olması olabilir (88-91). Literatürlerde iskemi / reperfüzyon modeli oluşturularak yapılan çalışmalarda tek doz alfa lipoik asit uygulanmıştır (89,90).

Bu çalışmada GGT, ALP, Sham grubu ile BDL ve BDL+LA grubu arasında anlamlı olarak fark bulundu. BDL grubu ile BDL+LA arasında anlamlı fark gözlenmedi. GGT ve ALP kolestazda yükselen ve laboratuarda sık kullanılan safra yolları ile ilgili enzimlerdir (92). GGT ve ALP Karaciğer hasarında alfa lipoik asidin etkisine bakılan literatür çalışmalarında GGT ve ALP lipoik asit verilen hayvanlar ile verilmeyen hayvanlar arasında sonuçlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiş (88,91). Eldeki çalışmada GGT ve ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının nedeni safra yollarındaki hasarın BDL grubu ile BDL+LA grupları arasında patolojik olarak fark olmaması da dikkate alındığında bu sonucu açıklayabilir.

Bilirubin, hem katabolizmasının bir son ürün olarak retikülo-endotelyal hücreler oluşturulur. Potansiyel olarak lipitle çözünebilen bilirubin sıkıca albümine bağlanarak plazmada taşınır. Konjuge bilirubinler karaciğer enzimleri tarafından oluşturulur ve kolestazda artabilir (93). Yaptığımız çalışmada T.BİL, D.BİL SHAM grubu ile BDL ve BDL+LA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi. BDL grubu ile BDL+LA arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu çalışmada Alfa Lipoik asidin karaciğer üzerinde etkisine bakan diğer hayvan çalışmalarına uyum olduğu gözlendi (88,91).

GSH, serbest radikaller ve peroksitler gibi reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücresel yapı parçalarının korunması için önemli bir antioksidandır(94). SOD ile GHS için SHAM ile BDL+LA arasında istatistiksel olarak fark yok iken(p değeri 0,05'ten büyük)BDLgrubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p değeri 0,05'ten küçük). SOD için En büyük değer sham grubunda en küçük değer BDL grubunda yer aldı. GSH

için En büyük değer BDL+LA grubunda en küçük değer BDL grubunda yer aldı. Panozzo ve ark. tarafından ekstrahepatik kolestazlı sıçanlarda kanda GSH seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (95). Sheen ve ark. BDL sıçanlarda karaciğer, böbrek ve beyin dokularında toplam GSH düzeylerini azalmış bulunmuşlardır (96). Bu çalışmada elde edilen GSH ve SOD sonuçları ile diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında uyumlu olduğu gözlemlendi (88-92).

Akut BDL da MDA düzeylerinde bir artış ve plazma ve doku hem de GSH seviyelerinde bir azalma ile ilişkilidir (97). Ancak Orellana ve ark. kolestaz kaynaklı sıçanların karaciğer dokularında GSH ve MDA düzeylerinin oksidatif stres bağlı olarak arttığını bildirilmiştir (5). MDA açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Ama BDL+LA grubunun ortalama değerleri kontrol grubuna daha yakın ölçüldü. Karaciğer hasarında alfa lipoik asidin etkisine bakılan literatür çalışmalarında MDA çalışılmıştır (88,90). Yapılan çalışmalarda MDA, LA verilen grup ile verilmeyen grup arasında anlamlı fark gözlenmiştir (88,90). Bu çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Yukarıdaki sonuçlara paralel olarak gruplar arasında fark gözlenmemesinin çalışmanın tasarımından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda, GSH düzeylerinde azalma ve BDL sıçanlarda karaciğer dokusunda MDA da değişiklik izlenmemiştir.

Tıkanma sarılığında gelişen kolestatik karaciğer hasarının mekanizması tam olarak bilinmiyorsa da, safra yollarında gelişen tıkanma sonucu safra asitlerinin retansiyonu ve hepatosit içinde birikmesinin karaciğer hücre hasarında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Toksik, hidrofobik safra asitleri inflamatuvar sitokin üretimini artırır ve hem apoptozu hem de nekrozu tetikleyerek hepatosit hasarına neden olur (98). Bir çalışmada, sıçanlarda yapılan ekstrahepatik kolestaz modelinde safra kanalı proliferasyonu, periportal fibrozis ve nekroz sadece hafif inflamasyon ile beraber izlenmiştir (99). Bizim deneysel modelde ise fokal nekroz, birleşen nekroz, parça parça nekroz, fokal ve portal inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu ve fibrozis gibi kolestaz birçok histopatolojik özellikleri gözlemledik.

Çalışmamızdaki karaciğer histolojisi değerleri için Sham grubu ve BDL+LA ile BDL grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Karaciğer histopatolojik değerlendirmede hematoksilen ezozin ile boyanan preparatlarda safra kanalikül sayısı, safra kanalikül hasarı, portal mesafede inflamatuvar cevap ve hücre sayısı (PNL/LEN), hidropik hepatosit dejenerasyonu, hepatositlerde lipid vakuolizasyon, nekroz

değerlendirildi. Literatürlerde alfa lipoik asit karaciğer dokusunu çok iyi bir şekilde koruduğu gösterilmiş (88-91). Bu çalışmada elde edilen sonular diğer çalışmalara uyum olduğu gözlemlendi.

Karaciğerde fibrozis değerleri için Sham grubu ve BDL+LA ile BDL grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Fibrozisi değerlendirmede Mason trikrom ile boyanan preparatlarda değerlendirildi. Literatürlerde alfa lipoik asit karaciğer dokusunda fibrozisi çok iyi bir şekilde geriletmişti gösterilmiş (88,91). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlendi.

Tıkanma sarılığında, karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, hemodinamik dengenin bozulmasıdır. Tıkanma sarılığında, hipodipsi, ekstrasellüler sıvı kayıpları, su ve sodyumu düzenleyici hormonlarda değişiklikler ve artmış renal yetmezlik insidansı sık görülür (38). Tıkanma sarılığı sonucu önce karaciğerde, bahsedilen mekanizmalarla ilerleyen süreçte böbrekte ve birçok organda fonksiyonel ve histopatolojik hasar oluştuğu bilinmektedir. Hem klinik hem de deneysel çalışmaların ışığında, böbrek değişikliklerinin ana nedeni, genel endotokseminin gelişimine isnat edilebilir (100).

Tungsanga arkadaşları tıkanma sarılığında böbrek fonksiyon testleri olan üre ve kreatinin değerlerinde üçte iki hastada yüksek bulmuştur (101). Bu artışı volüm kaybı ve kan basınç düşüklüğüne bağlamıştır. Forgiun arkadaşları da benzer şekilde tıkanma sarılığında serum üre ve serum kreatinin düzeylerinde artış saptamıştır(102). Hecker ve arkadaşları ise şiddetli karaciğer yetmezliği durumlarında böbrek fonksiyonları testlerinin normal seviyelerde kaldığını tespit etmiştir(103). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında serum üre ve kreatinin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Endotoksin-kaynaklı böbrek hasarı sadece hipotansif tepkisinin uyarılması yoluyla değil doğrudan nefrotoksik etki ile de olmaktadır. Böbrek hasarında histolojik olarak gözlenen akut tübüler nekroz endotoksinin merkezi rolünü göstermektedir (100,104). Artmış oksidatif stressin böbrek glomerulusta, interstisyel doku ve vasküler yapılarda yaralanmalara neden olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (105,106).

Tıkanma sarılığında böbreğin histolojik analizlerinde normal böbrek histolojisi sergilediğini ifade edilmekte ise de birçok yayımda histopatolojik değişiklikler izlenmiştir. Bu histopatolojik değişiklikler ağırlıklı olarak tübüler epitel hücrelerinde dikkati çekmektedir (10,107-111). Bizim çalışmamızda da glomerulusta hasarın anlamlı olmadığı, anlamlı hasarın tubul ve interstisyel dokularda olduğu tespit edilmiştir.

10. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tıkanma sarılığında alfa lipoik asitin karaciğer ve böbrekhasarını önlemedeki etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada ortaya çıkan ve sonraki çalışmalarda ele alınabilecek çeşitli araştırma ve iyileştirme konuları aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

1. Tıkanma sarılığına bağlı olarak karaciğer hasarı oluşmaktadır.
2. Tıkanma sarılığına bağlı olarak böbrek tubulointerstisyel dokusunda hasar oluşmaktadır.
3. Bu karaciğer hasarının gelişmesinde; lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve nötrofil migrasyonu etkilidir.
4. Alfa lipoik asit, antioksidan etkinliğiyle TS da karaciğerdeki parankim hasarı üzerine olumlu etki sağlar.
5. Alfa lipoik asit'in TS gelişen böbrek hasarında herhangi olumlu etkisi yoktur.
6. Böbrek hasarına karşı klinik uygulamalarda kullanabilmek için daha geniş deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1988; 75: 216-219
2. Liu TZ, Lee KT, Chern CL, Cheng JT, Stern A, Tsai LY. Free radical-triggered hepatic injury of experimental obstructive jaundice of rats involves overproduction of proinflammatory cytokines and enhanced activation of nuclear factor kappaB. *Ann Clin Lab Sci* 2001; 31: 383-390
3. Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, et al. Factors affecting mortality and morbidity after surgery for obstructive jaundice (letter). *Gut* 1984; 225: 104.
4. Margaritis VG, Filos KS, Michalaki MA, Scopa CD, Spiliopoulou I, Nikolopoulou VN, Vagianos CE. Effect of oral glutamine administration on bacterial translocation, endotoxemia, liver and ileal morphology, and apoptosis in rats with obstructive jaundice. *World J Surg* 2005; 29: 1329- 1334.
5. Orellana M, Rodrigo R, Thielemann L, Guajardo V. Bile duct ligation and oxidative stress in the rat: effects in liver and kidney. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 2000; 126: 105–111
6. Akca T, Canbaz H, Tataro. lu C vd. The Effect of N-Acetylcysteine on Pulmonary Lipid Peroxidation and Tissue Damage. *Journal of Surgical Research* 2005: 129, 38-45
7. Ogetman Z, Dirlik M, Caglikulekci M, Canbaz H, Karabacak T, Yaylak F, Tamer L, Kanik A, Aydin S. The effect of aminoguanidine on blood and tissue lipid peroxidation in jaundiced rats with endotoxemia induced with LPS. *J Invest Surg*. 2006;19(1):19-30.
8. Çakatay U. Pro-oxidant actions of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses* 2006;66(1):110-7
9. Malarkodi, K.P., Sivaprasad, R.; Varalakshmi, P. Effect of lipoic acid on the oxidoreductive status of red blood cells in rats subject to oxidative stress by chronic administration of adriamycin. *Hum. Exp. Toxicol*. 2004, 23, 129–135.

10. Rodrigo R, Avalos N, Orellana M, Bosco C, Thielemann L. Renal effects of experimental obstructive jaundice: morphological and functional assessment. Arch Med Res. 1999;30(4):275-85.
11. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi. 1995; 341-344
12. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1996; 827-829
13. Aktaş T. (1999): Histoloji Ders Notları, Trakya Üniversitesi, 144-156.
14. Kaboğlu A. (2001): Sodyum benzoat'ın fare karaciğer dokusu üzerindeki etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması, Doktora Tezi. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 4-11.
15. Müslümanoğlu M. Safra Kesesi Selim Hastalıkları. Genel Cerrahi / İ.Ü.T.F. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002;1177-1180
16. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter JC. Sarılık, bilirubin metabolizması. Mısırlıoğlu S (çeviren). Cecil Essentials Of Medicine. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1995; 323
17. Yüzen Y, Öncel T, Engin S, Aldemir S, Akyıldız A: Tıkanma sarılıklarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. Ulusal Cerrahi Derg 1993;9:238-43.
18. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter JC. Karaciğer Hastalığında Laboratuvar Testleri. Mısırlıoğlu S (çeviren). Cecil Essentials Of Medicine. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1995; 320-322
19. Gazzaniga M. Eksrahepatik Safra Yollarının Cerrahi Anatomisi. Sayek, İ(editör).Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004; 1355-1358
20. Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. In: Brenner BM(eds). The Kidney. WB Saunders Company, Philadelphia 1996; pp 3-72.
21. Guyton AC. The kidneys and body fluids. In: Guyton AC (eds). Textbook of Medical Physiology. WB Saunders Company, Philadelphia 1991; pp 273-353
22. Tontuş O, Coşkun S, Erengül C, Pişkinpafla M. Obstrüktif sarılıklı hastalarda cerrahi morbidite ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri. Klin Den Cerrahi Derg 1993;1:228-31.
23. Clements WDB, Diamond T, McCrory DC, Rowlands BJ (1993) Biliary drainage in obstructive jaundice: experimental and clinical aspects. Br J Surg 80: 834-842

24. Carol EH, Scott-Conner, Grogan JB. The Pathophysiology of Biliary Obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J. Surg. Res.* 1994; 57: 316-336
25. Çağlıküleççi M, Özçay N, Oruç T, and all. The effect of recombinant growth hormone on intestinal anastomotic wound healing in rats with obstructive jaundice. *Turk J Gastroenterology.* 2002; 13 (1): 17-23
26. Randall G, Lee MD. Cholestasis and biliary obstruction. *Diagnostic Liver Pathology.* St. Louis: Mosby Company, 1994; 81-107
27. Slott PA, Liu MH, Tavoloni N. Origin, pattern and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology.* 1990; 99: 466-477
28. Crawford JM, Cotran RS, Kumar VK, Collins TC, *Pathologic Basis of Liver and Biliary Tract Disease.* Philadelphia: WB Saunders 1999; 851-852.
29. Barwick KW, Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology.* Ackerman LW (editör). St Louis-Missouri: Mosby-Year Book Inc. 1996; 857-942
30. Ito H, Asahi H, Horiuchi S. Role of oxygen radicals in the pathogenesis of acute gastric mucosal lesion under obstructive jaundice (abstract). *Nippon Geka Gakkai Zasshi,* 1993; 94(3): 225- 233
31. Koss LG, Zajicek J. *Aspiration biopsy,* Koss LG (editör). *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases.* Philadelphia: JB Lippincott Company. 1992 1234-1402
32. Lee MD. Cholestasis and biliary obstruction. *Diagnostic Liver Pathology.* St. Louis: Mosby Company, 1994; 81-107
33. Snover DC. Nonneoplastic liver disease. Sternberg SS (editör). *Diagnostic Surgical Pathology.* New York: Raven Press Ltd. 1994;1459-1516
34. SH Ah, Yun KJ, Nan JX, Sohn DH, Lee BH. Protein expression and immune changes associated with toxic bile salt-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Arch Toxicol.* 2003; 77 :. 110-115
35. JM Gubern, JJ Sancho, J. Simó, A. Sitges-Serra A randomized study on the effect of mannitol on postoperative renal function in patients with obstructive jaundice. *Surgery,* 103 (1988), s. 39-44
36. CJ Cahill, JA Ağrı, ME Bailey Bile salts, obstructive jaundice, endotoxin and renal function. *Surg Gynecol Obstet,* 165 (1987), s. 519-522

37. JA Pain, CJ Cahill, ME Bailey Obstructive jaundice perioperative complications: Medical thoughtful with. *Br J Surg*, 72 (1985), s. 942-945
38. Sitges-Serra A, Carulla X, Piera C, ve ark. Body water compartments in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg*. 1992; 79(6): 553-536
39. AR Hatfield, R. Tobias, J Terblanche AH Girdwood S. Fataar, R. Harries'e Jones, and all. Obstructive jaundice preoperative external biliary drainage. A prospective controlled clinical trials *The Lancet*, 2 (1982), s. 896-899
40. Gomes, JF Lois, LL Mann, LS Deutsch, WP Longmire Jr. AS HA Pitt, Preoperative percutaneous biliary drainage procedures to reduce the risk or does it increase the hospital costs? *Ann Surg*, 201 (1985), s. 545-553
41. JI Blenkharn, Benjamin IS During Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Infection Surgery* 105 (1989), s. 239
42. RW Parklar, T. Elmas, DC McCrory, GW Johnston, BJ Rowlands Aday obstrüktif sarılık postoperatif renal fonksiyon çalışma ve perioperatif dopamin etkisi *Br J Surg*, 81 (1994), s. 437-439
43. Bomzon, M. Rosenberg, D. Gali, Ö Binah D Mordechovitz Better than the operating system, and systemic hypotension in dogs with chronic pressor response decreased bile duct ligation *Hepatology*, 6 (1986), s. 595-600
44. O. Binah A Bomzon LM Blendis, D. Mordohovich Obstructive jaundice isoprenaline good dog myocardial contractile responses to mitigate that: a hint of shock sensitivity of patients with jaundice? *Clin Sci* 69 (1985), s. 647-653
45. GA McPherson, Benjamin, LH Blumgart IS Increase obstructive jaundice without preoperative renal function drainage. *The Lancet*, 1 (1984), s. 511-512
46. Dillingham MA, Beter OS, Anderson RJ. Sodium taurocholate increases hydraulic conductivity in rabbit collecting tubule. *Kidney Int*. 1988; 33: 782-786
47. Sellinger M, Haak K, Burckhardt G, Gerok W, Knauf H. Sulfated bile acids inhibit Na(+)-H+ antiport in human kidney brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 1990; 258: F986-91.
48. Bomzon A, Holt S, Moore K. Bile acids, oxidative stress and renal function in biliary obstruction. *Semin Nephrol* 1997; 6: 549-62
49. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stres. *Mol Aspects Med*. 2000; 21: 49-98

50. Pennington C, Ross P, Bouchier A. Serum bile acids in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Gut*. 1997; 18: 903
51. RJ Sokol, JE Heubi, S. Iannaccone, KE Bove, WF Balistreri Mechanism cause vitamin E deficiency in chronic cholestasis childhood. *Gastroenterology*, 85 (1983), s. 1172-1182
52. DL, Y. Pillay, F. Anderson, SR, Thomson The current standard of care in the management of perioperative patients with obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl*, 88 (2006), s. 610-616
53. Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1987; 84: 5918
54. CR Prentice Acquired coagulation disorders. *Clin Haematol*, 14 (1985), s. 413-442
55. D. Foschi G. Cavagna, F. Callioni E. Morandi, V. Rovati Hyperalimentation of jaundice patients on the transhepatic bile drainage *Br J Surg*, 73 (1986), s. 716-719
56. RV Rege Biliary obstruction side effects: effects on the treatment of patients with obstructive jaundice . *AJR Am J Roentgenol*, 164 (1995), s. 287-293
57. RJ Flemma, LM Flint, S. Osterhout, WW Shingleton Biliary tract infection, bacteriological studies. *Ann Surg*, 166 (1967), s. 563-572
58. S. Dineen Experimental bile duct obstruction importance of infection routes. *Surg Gynecol Obstet*, 119 (1964), s. 1001-1008
59. SH Chetlin, DW Elliott Bile bacteremia . *Arch Surg*, 102 (1971), s. 303-307
60. M. Çakmakçı, B. Tırnaksız, M. Hayran S. Kaş, T. Gürbüz I. Sayek Obstructive jaundice and external biliary diversion Effects on Bacterial Translocation in Rats . *Eur J Surg*, 162 (1996), s. 567-571
61. O. Binah, I. Rubinstein, A. Bomzon OS The rat papillary muscles and good work in isolated ventricular myocytes: Effects of muscle contraction and ventricular electrophysiological properties of bile acids. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 335 (1987), s. 160-165
62. JH Kral, HA Stewart Bile injection effect on the circulatory *J Exp Med*, 11 (1909), s. 673-685
63. E. Bogin, O. iyi, I. Harari cultural impact of jaundice beating rat heart cells in the greenhouse and bile salts. *Experientia*, 39 (1983), s. 1307-1308

64. Kinnula V.L, Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. *FEEBS*, 2004;1-6
65. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2005; 45: 51-88. Armstrong RN. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chemical Research in Toxicology* 1997; 10(1): 2-18
66. First printed in R&D Systems' 1997 Catalog. Minireviews Reactive Oxygen Species (ROS) Date 1.1.1997
67. Comporti M. Lipid Peroxidation and Biogenic Aldehydes: From the Identification of 4-Hydroxynonenal to Further Achievements in Biopathology. *Free Rad Res.* 1997; 28: 623-635
68. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57: 715-724
69. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Bioch Bioph Res Com.* 2005; 338: 668-676
70. Kramer K., *Nutra ceutials in Heath and Disease Prevention.* Marcel Dekker Incorporated, New York; 8:113. (2001).
71. Packer L., Witt E., Tritschler H.J., alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Science Direct-Free Radical Biology & Medicine*; 19(2): 227-250. (1995).
72. Sundaram K, Panneerselvam KS: Oxidative stress and DNA single strand breaks in skeletal muscle of aged rats: role of carnitine and lipoic acid. *Biogerontology* 2006; 7: 111–118.
73. Amudha G, Josephine A, Varalakshmi P: Role of lipoic acid in reducing the oxidative stress induced by cyclosporine A. *Clin Chim Acta* 2006; Apr 7. Epub ahead of print.
74. Burhan Aksu, Hasan Umit, Mehmet Kanter, Ahmet Guzel, Mustafa Inan, Sabiha Civelek, Cevat Aktas, Hafize Uzun; Effects of sphingosylphosphorylcholine against cholestatic oxidative stress and liver damage in the common bile duct ligated rats; *Journal of Pediatric Surgery* (2009) 44, 702–710
75. Sang Lee, Sendia Kim, Hau D. Le Jonathan Meisel, Robbert A.M. Strijbosch, Vania Nose, Mark Puder; Reduction of hepatocellular injury after common bile duct ligation using omega-3 fatty acids; *Journal of Pediatric Surgery* (2008) 43, 2010–2015

76. Kamal Ishak, Amelia Baptista, Leonardo Bianchi, Francesco Callea, Jan De Grootes, Fred Gudat et al; Histological grading and staging of chronic hepatitis; Journal of Hepatology 1995; 22: 69-78. Printed in Denmark. All rights reserved. Journal of Hepatology ISSN 0168-8278
77. Elizabeth m. Brunt; Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond ;Hepatology at the Millennium 241-246
78. Baliga R, Zhang Z, Baliga M, Shah SV. In vitro and in vivo evidence suggesting a role for in cisplatin-induced nephrotoxicity. Kidney Int 1998; 53: 394-401
79. Akca T, Canbaz H, Tataroğlu C, ve ark. The Effect of N Acetylcysteine on Pulmonary Lipid Peroxidation and Tissue Damage. J. Surg. Res. 2005; 129: 38-45
80. Assimakopoulos SF, Scopa CD, Zervoudakis G, Mylonas PG, Georgiou C, Nikolopoulou V, Vagianos CE. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice. Ann Surg 2005; 241: 159-167
81. Sheen-Chen SM, Chau P, Harris HW. Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. J Surg Res 1998;80:205-9.
82. Papakostas C, Bezirtzoglou E, Pitiakoudis M, Polychronidis A, Simopolulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. Clin Exp Med. 2003;3(2):124-8.
83. Sakrak O, Akpınar M, Bedirli A, Akyurek N, Aritas Y. Short and long-term effects of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage Hepatogastroenterology. 2003;50(53):1542-6.
84. Wang P, Gong G, Wei Z et al. Ethyl Pyruvate Prevent Intestinal Inflammatory Response and Oxidative Stress in a Rat Model of Extrahepatic Cholestasis. Journal of Surgical Research 2009: 1-8
85. Padillo FJ, Muntane J, Montero JL, Briceno J, Mino G, Solarzano G, Sitges-Serra A, Pera Madzaro C. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. World J Surg. 2002;26(11):1328-32

86. Vendemiaie G, Grattagliano I, Lupo L, Memeo V, Altomare E. Hepatic oxidative alterations in patients with extra-hepatic cholestasis. Effect of surgical drainage. *J Hepatol* 2002; 37: 601-605.
87. RJ Sokol M. Devereaux, R. Khandwala, Isolated rat hepatocytes from bile acid toxicity evidence that oxygen free radicals are participated. *Hepatology*, 17 (1993), s. 869
88. Shima Omar Ali, Hebatallah Abd El-moeti Darwish, Nabila Abd El-fattah Ismail; Modulatory effects of curcumin, silybin-phytosome and alpha-R-lipoic acid against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats ; *Biochemistry Department, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Kasr Al-Aini Street, Cairo, Egypt, Chemico-Biological Interactions* 216 (2014) 26–33
89. Fritz Dünschede, Kirsten Erbes, Achim Kircher, Stefanie Westermann, Joachim Seifert, Arno Schad, Kempfski Oliver, Alexandra K Kiemer, Junginger Theodor; Reduction of ischemia reperfusion injury after liver resection and hepatic inflow occlusion by α -lipoic acid in humans *World J Gastroenterol* 2006 November 14; 12(42): 6812-6817 *World Journal of Gastroenterology* ISSN 1007-9327 2006 The WJG Press. All rights reserved.
90. Ender Dulundu, Yahya Ozel,Umit Topaloglu, Özer Sehirli, Feriha Ercan,Nursal Gedik, Goksel Şener; Alpha-Lipoic Acid Protects against Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rats *Pharmacology* 2007;79:163–170 DOI: 10.1159/000098953 Received: September 25, 2006 Accepted: October 17, 2006 Published online: January 24, 2007
91. M.H.Somı,H.Kalageychi, B.Hajıpour, G.Musavi, A. Khodadadı,N. Shokri, R. Hashemi, I. Bagheri, F. Mutab Laleh Lipoic acid prevents hepatic and intestinal damage induced by obstruction of the common bile duct in rats, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17: 1305-1310
92. Ahmet Uygun, Zülfikar Polat; Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar güncel gastroenteroloji13/4 Aralık 2009 211-224 *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara*
93. J. Fehér G. Lengyel, A. Blázovics Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *Scand J Gastroenterol Ek*, 228 (1998), s. 38
94. C. Pompella, A. Visvikis, A. Paolicchi, V. De Tata AF CasiniThe changing face of glutathione, a cellular hero. *Biochem Pharmacol* 66 (2003), s. 1499

95. MP Panozzo, D. Basso, L Balint, Experimental extrahepatic cholestasis, altered lipid peroxidation / glutathione rate. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 22 (1995), s. 266
96. JM Sheen LT Huang CS Hsieh Developing bile duct ligation in rats: liver, kidney and brain damage temporal progress. *J Pediatr Surg*, 45 (2010), s. 1650
97. Montilla P, Cruz A, Padillo FJ, Túnez I, Gascon F Muñoz MC, Gómez M, Pera C. Melatonin after extra hepatic bile duct ligation in rats as a protective treatment against vitamin E against oxidative stress. *J Pineal Res.*2001; 31 :. 138-144
98. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1677-1689
99. Abdel-Aziz G, Lebeau G, yeniden tara PY, Clément B, Rissel M, Deugnier Y, Champion JP, Reversibility cholestatic liver fibrosis in experimental rats. *Am J Pathol.* 1990; 137 : 333-1342
100. Clements WD , Erwin P, McCaigue MD, Halliday I, Barclay GR, Rowlands BJ. Endotoxemia as conclusive evidence of biliary obstruction. *Gut* 1998; 42 : 293-299
101. K. Tungsanga, D. Boonwichit, A. Lekhakula, V. Sitprija Acute renal failure, urinary acid and urine creatinine ratio. *Arch Intern Med* 144 (1984), s. 934-937
102. SR Fargion M. Podda, MD Cappelini G. Fiorelli'ye Stampa intraepatica colestasi immunità cellulare esterno. *Minerva Gastroenterol*, 22 (1976), s. 261-265
103. R. Hecker, S. Sherlock Terminal liver failure and electrolyte circulation changes. *The Lancet*, 271 (6953) (1956), s. 1121-1125
104. Heemskerk S , Pickkers P, Bouw MP, Draisma A, van der Hoeven JG, Engin WH, Smits P, Russel FG, Masereeuw R. Human endotoxemia, sepsis, renal, regulation of inducible nitric oxide synthase is associated with proximal tubule injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 : 853-862
105. Horie, K., Miyata, T., Maeda, K.; Miyata, S., Sugiyama, S., Sakai, H.; van Ypersole de Strihou, C.; Monnier, V.M.; Witztum, J.L., Kurokawa, K. Immunohistochemical colocalization of glycoxidation products and lipid peroxidation products in diabetic renal glomerular lesions. Implication for glycoxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 2995–3004.

106. Schnackenberg, C.G.; Wilcox, C.S. The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney Int.* 2001, 59, 1859–1864.
107. Fletcher MS , Westwick J, Kakkar VV. Obstructive jaundice endotoxin, prostaglandins and fibrin deposition in the kidneys. *Br J Surg* 1982; 69 : 625-629
108. Kramer HJ , Schwarting K, Backer A, Meyer-Lehnert H. Kidney endothelial system: obstructive jaundice role of renal function in bile duct ligated rats. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92 : 579-585
109. Küçük C1, Sözüer E, İkizceli I, Avşaroğulları L, Keceli M, Akgün H Role of oxygen free radical scavengers complicated obstructive jaundice, acute renal failure. *Eur Surg Res* 2003; 35 : 143-147
110. Öztürk, H , Eken, Büyükbayram H, intestinal and renal oxidative stress and the effect of dexamethasone on histological changes in bile duct ligated rats. *Pediatr Surg Int* 2006; 22 : 709-718
111. Yüceyar S serbest oksijen, GÜMÜŞTAŞ K, Ertürk S, Hamzaoğlu IH, Uygun N, Ayaz M, Cengiz A, Kafadar Y. The role of acute renal failure, obstructive jaundice complicated radicals: an experimental study. *HPB Surg* 1998; 10 : 387-393

ÖZGEÇMİŞ

Mehmet Tamer ÖZDEMİR

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: @kafkas.edu.tr

- 1974 : Tokat /Reşadiye’de doğdu.
- 1988-1991 : Reşadiye Lisesi’ni bitirdi.
- 1991-1997 : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldu.
- 1997-2005 : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Uzmanlık eğitimini tamamladı.
- 2011-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.