



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KEMOTERAPOTİK BİR AJAN OLAN CİSPLATİN'İN YAN
ETKİLERİNE KARŞI AMBROKSOL, KEFİR VE KOENZİM-Q10
KULLANIMININ KORUYUCULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Hüseyin ŞAH

Lefkoşa
Mart, 2022

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPOTİK BİR AJAN OLAN CİSPLATİN'İN YAN
ETKİLERİNE KARŞI AMBROKSOL, KEFİR VE KOENZİM-Q10
KULLANIMININ KORUYUCULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Hüseyin ŞAH

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aysel KÜKNER

Prof. Dr. Nurhayat GÜLMEZ

Lefkoşa

Mart, 2022

Onay

Hüseyin ŞAH tarafından hazırlanan **“Kemoterapötik Bir Ajan Olan Cisplatin’in Yan Etkilerine Karşı Ambroksol, Kefir ve Koenzim Q10 Kullanımının Koruyuculuğunun Araştırılması”** başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak 22/03/2022 tarihinde kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Aysel KÜKNER (Danışman)	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Nurhayat GÜLMEZ (Eş Dnş.)	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Şahin ASLAN	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Bekir ERGÜR	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Candan ÖZOĞLU	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Berrin TARAKÇI	
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Serkan SAYINER	

Anabilim Dalı Başkanı Onayı

22/03/2022

Prof. Dr. Aysel Kükner
Anabilim Dalı Başkanı

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

22/03/ 2022

Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer
Enstitü Müdürü

Etik İlkelerle Uygunluk Beyanı

Bu tezin içinde sunduğum verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kurallar gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Hüseyin ŞAH

22/03/2022

Teşekkür

Zorlu tez aşamamda her umutsuzluğa kapıldığımda, güler yüzü, sabrı, bilgisi, emeği ve sonsuz enerjisi ile her zaman bana yardım eden, yanımda olan saygıdeğer tez danışman hocam, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aysel KÜKNER'e,

Hem akademik hem de normal hayatım boyunca bana her zaman doğru yolu gösteren, hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen ve doktora başladığım günden beri bana her zaman her konuda destek olan değerli eş danışman hocam, Prof. Dr. Nurhayat GÜLMEZ'e,

Tez çalışmam üzerindeki katkılarıyla bana yol gösteren Doç. Dr. Serkan SAYINER'e ve Doç Dr. Ahmet Özer ŞEHİRLİ'ye,

Tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan, her başım sıkıştığında bana yardım eden ve akademik bilgilerini ve becerilerini benimle paylaşan Doç Dr. Mahmut Çerkez ERGÖREN'e, Dr. Gülten TUNCEL'e, Dr. Pelin TOROS'a ve Araştırma Görevlisi Gizem SÖYLER'e,

Tezimin deney aşamasında, deney hayvanları üzerindeki tüm uygulamalarımda bana yardımcı olan ve bilgisini benimle paylaşan Deney Hayvanları Araştırma Merkezi Veteriner Hekimi Meliha TEMİZEL'e,

Bu zor süreçte doğru kararlar vermeme sağlayan, benimle aynı yolu paylaşan, tüm mesai arkadaşlarıma,

Her zaman, her koşulda, benim yanımda olan, bana güvenen, bana her zaman önce iyi insan olmayı öğreten ve bu günlere gelmemde en büyük paya sahip annem Ayşe ŞAH'a ve babam Tümer ŞAH'a,

Desteklerini benden hiç eksik etmeyen, kardeşim Yakup ŞAH'a ve yengem Sırma ŞAH'a,

Sevgisi ve güzel kalbiyle bana her zaman destek olan ve beni motive eden nişanlım İlgi TINAS'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hüseyin ŞAH

Bu tez Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından (Proje No: SAG-2019-2-027) proje ile desteklenmiştir.

Özet

Kemoterapotik Bir Ajan Olan Cisplatin'in Yan Etkilerine Karşı Ambroksol, Kefir Ve Koenzim Q10 Kullanımının Koruyuculuğunun Araştırılması

Hüseyin Şah

Prof. Dr. Aysel Kükner; Prof. Dr. Nurhayat Gülmez

Doktora, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Mart 2022, 164 Sayfa

Amaç: Cisplatinin hepatorenal toksisitesine karşı, ambroksol, kefir ve koenzim Q10'un koruyucu etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada dişi sıçanlar 9 gruba ayrıldı. Kontrol, 7 mg/kg ambroksol (Amb) verilen grup, 0,5 ml kefir (Kef) verilen grup, 10 mg/kg koenzim Q10 verilen grup (KoQ10), deneyin ilk günü 7 mg/kg cisplatin (Cis) verilen grup, Cis+Amb verilen grup, Cis+Kef verilen grup, 30 gün boyunca kefir verildikten sonra cisplatin uygulanan Cis+Kef30 gün grubu ve Cis+KoQ10 verilen gruplar oluşturuldu. Deney sonrasında sıçanlardan kan, karaciğer, böbrek dokuları alındı. Biyokimyasal olarak serumda ALT, AST, ALP, üre, kreatinin, TNF- α ve MDA düzeyleri ölçüldü. Ayrıca dokularda TNF- α ve MDA analizleri yapıldı. Histolojik inceleme için H&E ve kaspaz-3 immunohistokimyasal boyaması yapıldı. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Cisplatin uygulanan grubda, üre-kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Cis+Amb, Cis+Kef, Cis+Kef30, Cis+KoQ10 gruplarında üre, kreatinin değerleri kontrol grubuna yakındı. Cisplatin grubunda, kontrol grubuna göre ALT, AST ve ALP düzeyleri yükselmişti ($p<0.05$). Cis+Amb, Cis+Kef, Cis+Kef30 ve Cis+KoQ10 gruplarında ALT ve ALP düzeyleri, kontrol grubuna göre azaltmıştı. Cisplatin ile birlikte verilen koruyucular, cisplatin grubuna göre TNF- α ve MDA düzeylerini azalttı ($p<0,05$). Cisplatin karaciğer ve böbrek dokusunda yapısal hasara neden olduğu ve koruyucuların bu hasarı azalttığı tespit edildi. Karaciğer ve böbrek dokusunda, Kaspas-3 (+) immün boyanmış hücre sayısı cisplatin grubunda artmıştı ($p<0.05$). Cisplatin ile birlikte Amb, Kef ve KoQ10 uygulanan gruplarda, kas-3 (+) boyanan hücre sayısında cisplatin grubuna göre azalma gözlemlendi.

Sonuç: Karaciğer ve böbrek dokularında cisplatin toksisitesine karşı ambroksol, kefir ve koenzim Q10 koruyucu etkileri olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Cisplatin, Karaciğer, Ambroksol, Kefir, Koenzim Q

Abstract

Investigation of the protection of the use of ambroxol, kefir and coenzymeQ10 against the side effects of cisplatin, a chemotherapeutic agent.

Hüseyin Şah

Prof. Dr. Aysel Kükner; Prof. Dr. Nurhayat Gülmez

Phd, Department Of Histology and Embryology

March 2022, 164 pages

Aim: Histological and biochemical investigation of the protective effects of ambroxol, kefir and coenzyme Q10 against hepatorenal toxicity of cisplatin.

Materials and Methods: In the study, female rats were divided into 9 groups of six. These are control, the group given 7 mg/kg ambroxol, the group given 0.5 ml of kefir, The group given 10 mg/kg coenzyme Q10, the group given 7 mg/kg cisplatin on the first day of the experiment, the group given Cis+Amb; the group given Cis+Kef, the Cis+Kef30 group given cisplatin after thirty days of kefir and the group given Cis+CoQ10. After the experiment, blood, liver and kidney tissues were taken from the rats. Biochemical analyzes of ALT, AST, ALP, urea, creatinine, TNF- α and MDA were performed for both tissues. H&E and caspase-3 immunohistochemical staining were performed for histological examination. The data were evaluated statistically.

Results: Urea-creatinine levels were significantly higher in the cisplatin administered group than in the control group ($p<0.05$). Urea and creatinine levels in the Cis+Amb, Cis+Kef, Cis+Kef30, Cis+CoQ10 groups were close to the control group. ALT, AST and ALP levels were higher in the cisplatin group compared to the control group ($p<0.05$). ALT and ALP levels were decreased in Cis+Amb, Cis+Kef, Cis+Kef30 and cis+coQ10 groups compared to the control group. Protectives given together with cisplatin decreased TNF- α and MDA levels compared to the cisplatin group ($p<0.05$). Light microscopically, cisplatin caused structural damage to liver and kidney tissue, and protectives reduced this damage. Caspas-3 (+) immunostained cells were higher in the cisplatin group ($p<0.05$). A decrease in the number of cells stained with cas-3 (+) was observed in the groups treated with amb, Kef and CoQ10 with cisplatin compared to the cisplatin group.

Conclusion: It was determined that ambroxol, kefir and coenzyme Q10 had protective effects against cisplatin toxicity in liver and kidney tissues.

Keywords: Cisplatin, Liver, Ambroxol, Kefir, Coenzyme Q10

İçindekiler

Onay Sayfası	i
Etik İlkeler Uyumluk Beyanı	ii
Teşekkür.....	iii
Özet	iv
Abstract	v
İçindekiler	vi
Tablolar Listesi	x
Şekiller Listesi.....	xi
Kısaltmalar	xvi

BÖLÜM I

Giriş.....	1
------------	---

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller / Kuramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar	5
Karaciğer ve Böbrek Anatomisi	5
Karaciğer Anatomisi	5
Böbrek Anatomisi	7
Karaciğer ve Böbrek Embriyolojisi.....	8
Karaciğer Embriyolojisi.....	8
Böbrek Embriyolojisi.....	9
Pronefroz (İlk Böbrek).....	10
Mezonefroz (Orta Böbrek).....	10
Metanefroz (Son Böbrek)	11

Karaciğer ve Böbrek Histolojisi	11
Karaciğer Histolojisi	11
Böbrek Histolojisi	16
Böbrek Kapsülü	16
Korteks ve Medulla.....	17
Böbrek Lob ve Lobulleri.....	18
Nefron	19
Korpuskulum Renis	19
Glomerulus.....	20
Bowman Kapsülü.....	21
Tubulus Proximalis	22
Henle Kulpu.....	23
İnen Henle.....	23
Çıkan Henle	23
Tubulus Distalis	24
Tubulus Konnektivus.....	24
Tubulus Kollektivus.....	24
Duktus Papillaris.....	24
Cisplatin.....	25
Cisplatinin Etki Mekanizması.....	26
Cisplatinin Karaciğer Üzerine Etkisi	27
Cisplatinin Böbrek Üzerine Etkisi	28
Ambroksol	30
Kefir.....	31
Koenzim Q10	33

BÖLÜM III

Gereç ve Yöntem	35
Grubların Oluşturulması ve Bakım	35
Malzemelerin Hazırlanması ve Deneklere verilmesi	36
Kefirin Hazırlanması.....	36
Doku Örneklerinin Alınması	38
Biyokimyasal İşlemler.....	38
Serum Üre, Kreatinin, ALT,AST ve ALP Düzeylerinin belirlenmesi.....	38
Doku Örneklerinin Homojenizasyonu	38
İnflamasyon Belirteçlerinden TNF- α 'nın Ölçümü	39
Lipid Peroksidasyon Düzeyinin Belirlenmesi	39
Histolojik İşlemler.....	39
Hematoksilen & Eozin Boyama ve Değerlendirme.....	40
İmmunohistokimyasal Kaspaz-3 Boyama ve Değerlendirme	42

BÖLÜM IV

Bulgular Ve Yorumlar	44
İstatistiksel Analiz	44
Deneklerin Vücut Ağırlıkları.....	44
Biyokimyasal Bulgular.....	48
Serum ALT, AST, ALP, Üre ve Kreatinin Analiz Bulguları	48
Serum TNF- α ve MDA Analiz Bulguları	54
Böbrek ve Karaciğer Dokularının TNF- α ve MDA Analiz Bulguları.....	58
Histomorfolojik Bulgular	64
Hematoksilen & Eozin Boyamasına Ait Bulgular	64
İmmunohistokimyasal Kaspaz-3 Boyamasına Ait Bulgular.....	75

Işık Mikroskopik Bulgular	80
Böbrek Dokusuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular.....	80
Karaciğer Dokusuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular.....	92

BÖLÜM V

Tartışma	105
----------------	-----

BÖLÜM VI

Sonuç ve Öneriler.....	112
Kaynakça.....	114
Ekler	132
Ek-1. Etik Kurul Kararı	132
Ek-2. İntihal Raporu	133
Ek-3. Özgeçmiş	141

Tablolar Listesi

Tablo 1. <i>Doku Takibi Solüsyonları, Bekleme Süreleri ve Amaçları.</i>	40
Tablo 2. <i>Deneklerin Deney Öncesi Ve Deney Sonrası Vücut Ağırlıklarının Ortalama, Standart Sapma Ve p Sonuçları.</i>	44
Tablo 3. <i>Deneklerin Deney Öncesi ve Deney Sonrası Vücut Ağırlıklarının İstatistiksel Karşılaştırılması.</i>	45
Tablo 4. <i>Deneklerin Üre, Kreatinin, ALT, AST ve ALP Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.</i>	49
Tablo 5. <i>Deneklerin Üre, Kreatinin, ALT, AST ve ALP Sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.</i>	50
Tablo 6. <i>Deneklerin Serum TNF-α ve MDA Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve p Sonuçları.</i>	54
Tablo 7. <i>Deneklerin Serum TNF-α ve MDA analiz sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.</i>	55
Tablo 8. <i>Deneklerin Karaciğer Böbrek Dokularından Saptanan TNF-α ve MDA Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.</i>	59
Tablo 9. <i>Deneklerin Karaciğer Böbrek Dokularından Saptanan TNF-α ve MDA Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırılması.</i>	60
Tablo 10. <i>Deneklerin Tubuler Nekroz, Glomerular Hasar ve Böbrekte Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.</i>	64
Tablo 11. <i>Deneklerin Tubuler Nekroz, Glomerular Hasar ve Böbrekte Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu İstatistiksel Karşılaştırılması.</i>	66
Tablo 12. <i>Deneklerin Eozinofilik Sitoplazma, Nekroz, Konjesyon ve Karaciğerde Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.</i>	70
Tablo 13. <i>Deneklerin Eozinofilik Sitoplazma, Nekroz, Konjesyon ve Karaciğerde Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.</i>	71
Tablo 14. <i>Deneklerin Böbrek ve Karaciğer H-Skor Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.</i>	75
Tablo 15. <i>Deneklerin, Böbrek ve Karaciğer H-Skor Sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.</i>	76

Şekiller Listesi

Şekil 1. <i>Karaciğer anatomisi (https://www.britannica.com/science/liver, Erişim tarihi: 8 Şubat 2020).</i>	6
Şekil 2. <i>Böbrek anatomisi (Mescher, 2010).</i>	8
Şekil 3. <i>Yaklaşık 25 Günlük Embriyoda, Karaciğer Tomurcuğu ve Primitif Gastrointestinal Kanalin Oluşumu (A) ile Yaklaşık 32 Günlük Embriyoda, Septum Transversum Mezenşimine Doğru İlerleyen Epitelyal Karaciğer Kordonları Görülmektedir (B) (Sadler, 2017).</i>	9
Şekil 4. <i>Klasik Lopçuk, Portal Lopçuk ve Karaciğer Asinusunun Karşılaştırılması. (Ross & Pawlina, 2011).</i>	12
Şekil 5. <i>Karaciğer Asinusu ve Üç Bölgeye Ayrılmış Elips Şeklindeki Asinus Zonları (Ross & Pawlina 2011).</i>	13
Şekil 6. <i>Karaciğerde Kanın ve Safranın Akım Yönleri (Ross ve Pawlina, 2011).</i>	15
Şekil 7. <i>Böbrek Korteksi ve Medullası İçerisinde Yer Alan Yapılar (Mescher, 2010).</i>	18
Şekil 8. <i>Böbrekteki Kan Dolaşımı (Mescher, 2010).</i>	21
Şekil 9. <i>Glomerulus ve Bowman Kapsülünün Histolojik Yapısı ile Podosit (Mescher, 2010).</i>	22
Şekil 10. <i>Cisplatinin Kimyasal Yapısı (Gomez-Ruiz ve ark., 2012).</i>	25
Şekil 11. <i>Cisplatinin Aktif ve Pasif Olarak Hücre İçerisine Alınması ve Cisplatinin Hücre İçerisinde Bağlandığı Kısımlar (Gomez-Ruiz & diğ., 2012).</i>	27
Şekil 12. <i>Ambroksol HCL'nin Kimyasal Yapısı (Jiang, & diğ., 2013).</i>	31
Şekil 13. <i>Tartı Yardımı ile Sıçanların Ağırlığının Belirlenmesi.</i>	36
Şekil 14. <i>Kefirin Oral Gavaj Yöntemi ile Sıçanlara Verilmesi.</i>	37
Şekil 15. <i>Deneklerin Deney Öncesi ve Deney Sonrası Vücut Ağırlıklarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.</i>	47
Şekil 16. <i>Deneklerin Deney Sonrası Üre, Kreatinin, ALT, AST, ALP Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.</i>	54
Şekil 17. <i>Deneklerin Deney Sonrası Serum TNF-α ve MDA Analiz Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.</i>	58
Şekil 18. <i>Deneklerin Deney Sonrası karaciğer - böbrek TNF-α ve MDA Analiz Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.</i>	64

Şekil 19. Deneklerin Tubuler Nekroz, Glomerular Hasar ve Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.	69
Şekil 20. Deneklerin Eozinofilik Sitoplazma, Nekroz, Konjesyon ve Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.	75
Şekil 21. Deneklerin Böbrek ve Karaciğer H-Skor Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.	79
Şekil 22. Kontrol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Normal Glomerul (*), Bowman Kapsülü (→) ve Tübüller (★) Görülmektedir. H&E X40.	80
Şekil 23. Kontrol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Immunohistokimya X40.	81
Şekil 24. Ambroksol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Normal Yapıdaki Glomerul, Bowman Kapsülü ve Tübüller Görülmektedir. H&E X40.	81
Şekil 25. Ambroksol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Immunohistokimya X40.	82
Şekil 26. Kefir Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Korteks ve Medulla Sınırındaki Normal Korpuskulum Renisler Ve Tübüller Görülmektedir. H&E X10.	82
Şekil 27. Kefir Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Immunohistokimya X40.	83
Şekil 28. Koenzim Q10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Normal Korpuskulum Renisler ve Tübüller Görülmektedir. H&E X40.	83
Şekil 29. Koenzim Q10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.	84
Şekil 30. Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerde Genişlemeler (*) Görülmektedir. H&E X10.	84
Şekil 31. Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Genişlemiş Distal Tübüller (*), Tubul Epitel Hücrelerinde Hipertrofi (⇒), İntertübüler ve İntraglomerular Konjesyon (►) Görülmektedir. H&E X40.	85
Şekil 32. Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerdeki Genişlemeler (*) İle Birlikte, Kaspaz-3 Pozitif Hücreler (⌘) Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.	85

- Şekil 33.** *Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Bowman Aralıklarının Kapandığı, Glomerül Sınırlarının Belirgin Olmadığı ve Distal Tübüllerdeki Kaspaz-3 Pozitif Hücreler (♠) Görülmektedir. Kas-3 Immunohistokimya X40.*..... 86
- Şekil 34.** *Cis+Amb Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Az Sayıda Genişlemiş Distal Tübüller (*), İntertübüler ve İntraglomerular Konjesyon (►) Görülmektedir. H&E X40.* 86
- Şekil 35.** *Cis+Amb Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerdeki Kaspaz-3 Pozitif Hücre (♠) Sayısının ve Yoğunluğunun, Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.*..... 87
- Şekil 36.** *Cis+Kef Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Azalmış Genişlemiş Distal Tübüller (*) Görülmektedir. H&E X40.* 87
- Şekil 37.** *Cis+Kef Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Azalmış Olmasına Rağmen İntertübüller, İntraglomerular Konjesyonun Yaygın Olarak (►) Devam Ettiği Görülmekte. H&E X40.*..... 88
- Şekil 38.** *Cis+Kef Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücrelerin, Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.* .. 88
- Şekil 39.** *Cis+Kef30 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Azalmış Genişlemiş Distal Tübüller (*) ve İntertubuler Konjesyon (►) Görülmektedir. H&E X10.* 89
- Şekil 40.** *Cis+Kef30 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücrelerin, Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.* .. 89
- Şekil 41.** *Cis+KoQ10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerde Genişleme (*) Ve Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (⊕) Görülmektedir. H&E X40.* 90
- Şekil 42.** *Cis+KoQ10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerde Genişlemenin ve Konjesyonun Azaldığı Görülmektedir. H&E X10.*..... 90
- Şekil 43.** *Cis+KoQ10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücrelerin (♠), Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.* .. 91
- Şekil 44.** *Kontrol Grubuna Ait Normal Karaciğer Dokusu. V. Sentralis (✧) ve Glisson's Kapsülü (→) Görülmektedir. H&E X10.*..... 92
- Şekil 45.** *Kontrol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler (↗) ve Kiernan Aralığı (►) Görülmektedir. H&E X40.* 93
- Şekil 46.** *Kontrol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kas-3 İmmunohistokimya X40.*.. 93

Şekil 47. Ambroksol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler ve Vena Sentralisler (↗) Görülmektedir. H&E X10.	94
Şekil 48. Ambroksol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kas-3 İmmunohistokimya X40.	94
Şekil 49. Kefir Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler A. Hepatica (↗), V. İnterlobularis (★) ve D. Biliferus (▶) Görülmektedir. H&E X40.	95
Şekil 50. Kefir grubuna ait karaciğer dokusu. Kas-3 immunohistokimya x40.	95
Şekil 51. Koenzim Q10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler ve V. Sentralis Görülmektedir. H&E X40.	96
Şekil 52. Koenzim Q10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Bulunmadığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.	96
Şekil 53. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Hepatositlerde Hipertrofi (↘) ve Karaciğer Dokusunda Eozinofilik Alanlar (≠) Görülmektedir. H&E X10.	97
Şekil 54. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Eozinofilik Sitoplazmalı Hepatositler (≠) ve Sinüzoidlerde Konjesyon (⇒) Görülmektedir. H&E X40.	97
Şekil 55. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Geniş Nekroz Alanı (★) ve Hepatositlerde Hipertrofi (↘) Görülmektedir. H&E X10.	98
Şekil 56. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (≠) Sayısının Oldukça Fazla Olduğu Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X10. ..	98
Şekil 57. Cis+Amb Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (⊙) Görülmektedir. H&E X40.	99
Şekil 58. Cis+Amb Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Konjesyonun Azaldığı (⇒) Görülmektedir. H&E X40.	99
Şekil 59. Cis+Amb Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (≠) Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.	100
Şekil 60. Cis+Kef Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kontrol Grubuna Benzer Bir Yapıya Sahip Olduğu Görülmektedir. H&E X10.	100
Şekil 61. Cis+Kef Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Sinüzoidlerdeki Konjesyon Alanlarının Azaldığı Görülmektedir. H&E X40.	101

Şekil 62. <i>Cis+Kef Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (¶)</i> <i>Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3</i> <i>İmmunohistokimya X40.</i>	101
Şekil 63. <i>Cis+Kef30 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Sinüzoidlerdeki Konjesyon</i> <i>Alanlarının Azda Olsa Devam Ettiği Görülmektedir. H&E X10.</i>	102
Şekil 64. <i>Cis+Kef30 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (¶)</i> <i>Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya</i> <i>X40.</i>	102
Şekil 65. <i>Cis+KoQ10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Histomorfolojik Olarak</i> <i>Kontrol Grubuna Benzer Yapıya Sahip Olduğu Görülmektedir. H&E X40.</i>	103
Şekil 66. <i>Cis+KoQ10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (¶)</i> <i>Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya</i> <i>X40.</i>	103

Kısaltmalar

IARC:	The International Agency for Research on Cancer
WHO:	World Health Organization
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
RNA:	Ribonükleik Asit
mRNA:	Mesajcı Riboz Nükleik Asit
DLM:	Deltametrin
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
Ig:	İmmünglobulin
Cm:	Santimetre
ER:	Endoplazmik Retikulum
µm:	Mikrometre
TEM:	Transmisyon Elektron Mikroskobu
SEM:	Tarama Elektron Mikroskobu
RBP:	Retinol Bağlayıcı Protein
NH₃:	Amonyak
kDa:	Kilo Dalton
ATP:	Adenozintrifosfat
Na:	Sodyum
K:	Potasyum
Cl:	Klor
°C:	Santigrat Derece

cm³:	Santimetre K�p
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
Ca²⁺:	Kalsiyum
COX:	Siklooksijenaz
INOS:	�nd�klenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
O₂:	Süperoksit Dismutaz
OH:	Hidroksil Radikalleri
H₂O₂:	Hidrojen Peroksit
Ctrl:	Bakır Taşıyıcı
OCT:	Organik Katyon Taşıyıcı
MATE:	Çoklu İlaç ve Toksin Ekstrüzyonu
SOD:	Süperoksit Dismutaz
CAT:	Katalaz
GPx:	Glutasyon Peroksidaz
GSH:	Glutasyon
GSSG:	Glutasyon Disülfid
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
MDA:	Malondialdehit
HNE:	Hidroksinonenal
GFR:	Glomerular Filtrasyon Oranı
Mg:	Magnezyum
Cr:	Kreatinin
BUN:	Kan �re Azotu

TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
IL:	İnterlökin
DEHAM:	Deney Hayvanları Araştırma Merkezi
ALP:	Alkalın Fosfotaz
PBS:	Fosfat Tamponlu Salın
HRP:	Yanban turpu peroksidazı
DAB:	Diaminobenzidin
H&E:	Hematoksilen Eozin
mg:	Miligram
dL:	Desilitre

BÖLÜM I

Giriş

Bu bölümde çalışmanın önemi, kullanılan maddeler ve çalışmanın amacı ile ilgili kısa bilgiler verilmektedir.

Kanser dünya çapında en önemli sağlık sorunlarından biridir. Kanser vakalarında ve ölüm oranlarında her yıl artış gözlenmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (IARC)'nın 2008 verileri ve 2018 verileri karşılaştırıldığında bu artış bariz bir şekilde görülmektedir. 2008 yılında 12,4 milyon yeni kanser vakası, 7,6 milyon kanser nedeni ölüm ve 28 milyon kanserli hasta olduğu bildirilmiştir (World Health Organization (WHO) 2008). 2018 yılında ise 18,1 milyon yeni vaka ve 9,6 milyon kanser nedeni ölüm olarak belirtilmiştir (World Health Organization (WHO) 2018). Hayvanlarda, özellikle de pet hayvanı olan köpeklerde bu oran giderek artmaktadır (Ostander, & diğ., 2019).

Günümüzde hem insanlarda hem de hayvanlarda, kanser vakalarındaki artış, kansere yönelik çeşitli tedavi yöntemlerinin de beraberinde getirmiştir (Blanchard, & diğ., 2018; Matusiewicz, & diğ., 2020; Ali, & diğ., 2020). Bu tedavi yöntemlerinden biri de kemoterapötik ilaç kullanımlarıdır.

İlk kemoterapi uygulamaları 1940'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde lenfoma hastalarında azotlu hardalın kullanılması ile başlamıştır. Şimdilerde ise kanserin ilaç ile tedavisi sitotoksik ilaçların yanı sıra biyolojik ajanlar ve monoklonal antikorları da içermektedir (Türker & Dizdar, 2005).

Günümüzde oldukça yaygın bir şekilde kemoterapötik olarak kullanılan cisplatin veya cis-diamminedichloroplatinum, 1845 yılında Michele Peyrone tarafından keşfedilmiştir (Farooq, & diğ., 2019). 1965 yılında ise Barnett Rosenberg bu ilacın *Escherichia coli* bakterilerinin bölünmesini engellediğini ve birkaç yıl sonra tümörlere karşı kullanılabileceğini bildirmiştir (Sedletska, & diğ., 2005; Alderden & diğ., 2006). Cisplatin testis, yumurtalık, baş ve boyun solid kanserleri de dahil, bir çok kanser türünde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Long & Repta, 1981). Ancak bu ilacın nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite, bulantı ve kusma gibi ciddi yan

etkilerinin olduğu saptanmıştır (Cepeda, & diğ., 2007; Galluzzi, & diğ., 2012; Oun & Rowan, 2017; Wilmes, & diğ., 2015).

Cisplatinin sitotoksik etkisi hücreye girdiği andan itibaren başlatmakta, hücre içerisine girdiği zaman pozitif yüklü hale gelerek DNA, RNA ve proteinlere bağlanmaktadır. Cisplatinin hidrasyonu sonucu oluşan metabolitleri, DNA üzerinde adenin ve guanin bazlarının imidazol halkalarındaki N₇ atomlarına bağlanarak etki göstermektedir. Cisplatin bu şekilde DNA'ya bağlanarak DNA'da katlanma şeklinde yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Cisplatinin pürin bazlarına bağlanması tekli, zincir içi çapraz bağ ve zincirler arası çapraz bağ şeklinde yapısal bozukluklara neden olmaktadır. Cisplatin tarafından oluşturulan bu hasar DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu engeller. Böylece hücre döngüsü G2 fazında durdurulur ve ardından apoptozis gerçekleşir (Bakır, & diğ., 2015); (Stordal & Davey, 2007); (Gomez-Ruiz, & diğ., 2012).

Ambroksol hidroklorür esas olarak mukukinetik yani balgam söktürücü bir etkiye sahiptir. Bu madde akciğer ve hava yolunda seröz sıvı artışı ile birlikte solunum yolundaki siliaların hareketini artırarak balgam çıkışını kolaylaştırmaktadır. Ambroksol hidroklorürün aynı zamanda sürfaktan protein üretiminide düzenlediği bildirilmiştir (Yoshida, & diğ., 2018). Sedef benzeri deri iltihabı oluşturulan bir çalışmada ambroksol hidroklorür'ün önemli anti inflamatuvar ve antioksidan etkileriyle, deri lezyonları üzerinde olumlu katkı sağladığı gözlenmiştir (Sunkari, & diğ., 2019). Bu nedenle ambroksol hidroklorür'ün, oksidatif stresin azaltılması ve inflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonu ile ilişkili olarak cisplatinin neden olduğu hasarı azaltabileceği düşünülmektedir (Yoshida, & diğ., 2018).

Kefir, kefir danelerinin sütü fermente etmesi ve sonrasında, kefir danelerinin uzaklaştırılması ile elde edilen bir içecektir. Kefir daneleri sarı ile beyaz arasında değişen renkte, düzensiz biçimde ve patlamış mısır görünümüne sahiptirler (El Golli-Bennour, & diğ., 2019). Kefir daneleri bakteri ve mayalardan oluşmaktadır. Mayalar özellikle karbondioksit üreterek diğer mikroorganizmalar arasındaki simbiyotik ilişkiyi ve karakteristik tat ve aromanın oluşumunu sağlamaktadırlar. Bu bakteri ve mayalar jel kıvamındaki ve polisakkarit yapıdaki matriks içinde bulunmaktadır. Bu yapı "kefirian" olarak isimlendirilmektedir (Tomar, & diğ., 2017). Kefirde maya popülasyonun önemli bir bölümünü, *Candida*, *Torulopsis*, *Saccharomyces* ve

Kluyveromyces cinsleri oluştururken, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus salivarius*, *Leuconostoc* ve asetik asit bakterileri kefir mikrobiyotasının bakteriyel kısmını oluşturmaktadır (Hecer, & diğ., 2019). Kefirin, ishal, kabızlık, mide iltihabı, yüksek tansiyon, sarılık, kronik bağırsak iltihapları ve kalbin atardamarları ile ilişkili bozukluklarda faydalı olduğu belirtilmektedir. Bunların dışında kefir, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antialerjik, hipokolestrolemik, kan şekeri düzenleyici, laktoz intoleransını azaltıcı, bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Kadıoğlu, 2017; El Golli-Bennour, & diğ., 2019). Kefir birçok çalışmada koruyucu olarak kullanılmış ve etkili sonuçlar alınmıştır. Yapılan bir çalışmada akar ve böceklerle karşı yaygın bir şekilde kullanılan deltametrine (DLM) ratlara verilmiş ve bu ajanın neden olduğu hepatotoksisteye karşı kefir kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda karaciğer enzimlerinden olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. (El Golli-Bennour, & diğ., 2019). Yapılan bir başka çalışmada iskemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda kefirin koruyucu etkisi denenmiş ve kefir böbrek enzimlerinden üre ve kreatinin değerlerinde düşüşe neden olduğu ortaya konmuştur (Yener, & diğ., 2015).

Koenzim Q10 (2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinon, CoQ10) mitokondriyal solunum zincirinde elektron ve proton taşınmasında rol oynar. Bu antioksidan, reaktif oksijen radikalleri ve lipoperoksitlerle reaksiyona girerek, dokularda ve hücrelerde biyomoleküllerin zarar görmesini önleyerek koruyucu bir etki yapmaktadır (Astolfi, & diğ., 2016).

Kanser çalışmalarında kanser hücrelerinin mitotik aktivitesinin önlenmesi, apoptozisin artırılması, oksidatif stresin, inflamasyonun azaltılması hedeflenmektedir. Kanser tedavisinde ortaya çıkan komplikasyonlara karşı, antioksidan, antiinflamatuvar, antikanserojenik etkileri olan bitkisel veya değişik maddelerin destekleyici olarak kullanılması da yaygındır.

Bu çalışmanın amacı antikanserojen olarak kullanılan cisplatinin karaciğer ve böbrekte oluşturduğu toksik etkilere karşı ambroksol, kefir ve koenzim Q10'un olası koruyucu etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan kaynak taramalarında cisplatin toksisitesine karşı ambroksol ve koenzim Q10 kullanılan az sayıda çalışma bulunduğu tespit edilmiştir ancak kefir ile yapılan bir

Çalışma bulunamamıştır. Ambroksol, kefir ve koenzim Q10'in tek olarak veya kombine olarak verilmesi sonucunda elde edilecek bilgiler konu ile ilgili yapılacak çalışmalara kaynak oluşturabilir, kanser hastalarında destekleyici tedavi olarak kullanılabilinecektir.

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller / Kuramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar

Bu bölümde araştırma hakkında kavramsal açıklamalara, tanımlamalara ve araştırma ile ilgili literatür’de geçen ve daha önce yapılmış olan araştırmalara ilişkin bilgilere yer verilmiştir.

Karaciğer ve Böbrek Anatomisi

Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, toplam vücut ağırlığının %2 – 3’ünü (~1500 gram) oluşturan en büyük organdır (Abdel-Misih & Bloomston 2010). Bu organ birçok görevi üstlenmektedir. Safra salgılama, detoksifikasyon, A vitamini depolama, bağırsak tarafından emilen maddelerin (glikoz, aminoasit ve yağ asitleri gibi) vücut için gerekli olan yapılara (örneğin; aminoasitlerin, proteinlere) dönüştürülmesi veya depolanması, pıhtılaşma faktörlerinin salgılanması, albümin, fibrinojen ve Ig G hariç diğer Ig salgılaması, görevleri içerisinde yer almaktadır. (Tanyolaç, 1999; Ross & Pawlina, 2011).

Karaciğer, dördüncü ile altıncı interkostal aralıkta, karın boşluğunun sağ üst kısmında, diyaframın hemen altında göğüs kafesi içerisine doğru yaslanmış şekilde konumlanmıştır. Bu konumunu avasküler özellikteki ligamentler (Ligamentum falciforme hepatis, L. teres hepatis, L. triangulare dextrum et sinistrum, L. gastrohepatic, L. hepatoduodenalis) korumaktadır. Karaciğer glisson kapsülü adı verilen fibröz bağ doku ile sarılmıştır. Bu bağ doku, organ içerisinede girerek organı lobcuklara ayırmaktadır. Glisson kapsülü organın dışında iki yaprağa ayrılarak anterior ve posterior koroner ligamentleri oluşturur ve organı diaframa bağlarlar. Bu ligamentler sağda ve solda L. triangulare dextrum et sinistrumu meydana getirirler ve önde birleşerek L. falciformeyi oluştururlar. En alt kısımda ise oblitere sol umbilikal venin meydana getirdiği L. teres hepatis bulunur. Kapsülün çevresi, karaciğerin direkt olarak diyaframaya veya diğer organlara yapıştığı yerler haricinde seröz bir

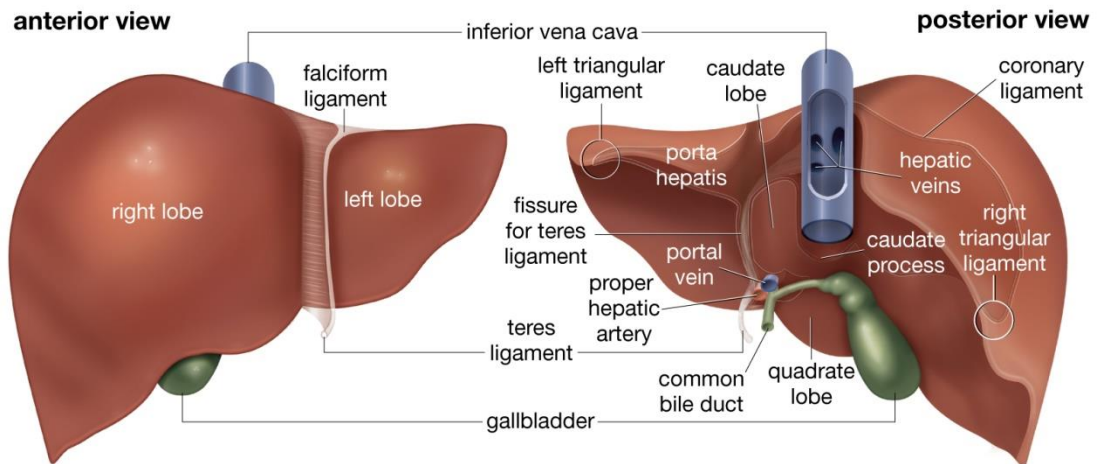
kılıf (peritonun viseral yaprağı) ile sarılmıştır (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Soyder, 2008).

Karaciğerin dorsalinde safra kesesi bulunur. Organ, falciform ligament ile anatomik olarak iki büyük loba (sol ve sağ loblar) ayrılır. Sağ lob, sol loba göre daha büyüktür. Kuadrat lob; sağda safra kesesi yatağı, arkada portal triad ve inferior yüzde umblikal fissürün çevrelediği dikdörtgen alandır. Kaudat lob ise sol tarafta L. falciforme'nin posterior uzantısı ile vena kava inferior'un karaciğerdeki impresyonu arasında bulunur (Soyder, 2008).

Karaciğeri besleyen damar arteria hepatikadır. Bu damar arteria celiaca'nın trifurkasyonundan ayrılarak iki uç damar şeklinde karaciğer dokusu içerisine girer ve vena porta ile birlikte organ içerisine dağılır. Karaciğer iki toplardamara sahiptir. Vena porta karaciğerin fonksiyonel damarıdır ve sindirim sistemine ait organlardan kanı toplayarak karaciğere getirmektedir. İkinci toplardamar ise vena hepatica'dır ve bu damar karaciğerdeki kanı vena cava inferior'a taşımaktadır (Şekil 1) (Abdel-Misih & Bloomston, 2010).

Karaciğer sempatik ve parasempatik sinirlere sahiptir. Sempatik siniri nervus splanchnici'den, parasempatik lifleri ise nervus vagus'tan gelmektedir. Bu lifler birlikte plexus hepaticus'u meydana getirirler ve bu plexustan ayrılan lifler porta hepatis üzerinden organ içerisine dağılmaktadır (Dursun, 2008).

Şekil 1. Karaciğer anatomisi (<https://www.britannica.com/science/liver>, Erişim tarihi: 8 Şubat 2020).



Böbrek Anatomisi

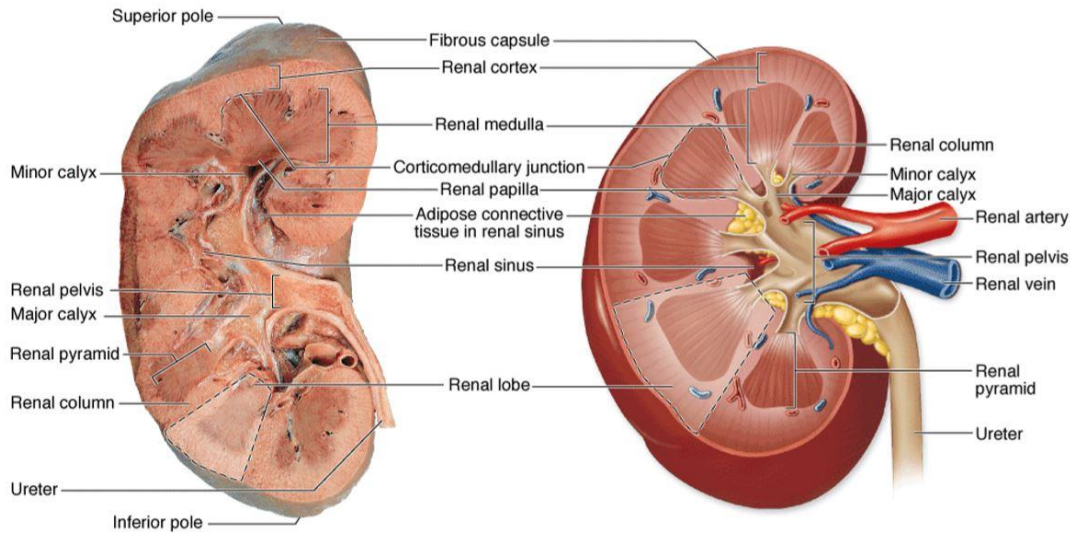
Böbrekler, arka karın duvarında, kolumna vertebralisin iki yanına ve psoas major kasının latereline, retroperitoneal olarak konumlanmış bir çift organdır. Longitudinal uzunlukları ortalama 3 vertebra boyutundadır ve 12. torakal vertebra ile 3. lumbar vertebra arasına yerleşmişlerdir. Sağ böbrek, üst taraftanda bulunan karaciğer nedeniyle biraz aşağıda konumlanmıştır (Arınoy, & diğ., 2017). Her böbrek üst ve alt kutuba, lateral olarak yerleşmiş dış bükey bir kenara ve medial olarak yerleşmiş iç bükey bir kenara sahiptir. Medial kenarda yer alan hilus renal kan damarlarını ve pelvis renalis içerir (Sampaio, 2000).

Yetişkinlerde sol böbrek sağ böbrekten daha büyüktür. Sağ böbrek ortalama 10.97 cm uzunluğunda, sol böbrek ise ortalama 11.21 cm uzunluğundadır. Sağ böbreğin hilus bölgesindeki ortalama genişliği 3.21 cm iken, sol böbreğin aynı bölgedeki ortalama genişliği 3.37 cm'dir. Bununla birlikte, üst kutup (ortalama = 6.48 cm) alt kutbundan (ortalama = 5.39 cm) daha geniştir. Ayrıca, böbrek uzunluğu ile bireyin boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır (Sampaio, 2000).

Her iki böbreğin üst kutbunda, böbreğin üst kısmına yerleşmiş böbreküstü bezleri bulunur. Sağ böbrek üzerinde, duodenumun retroperitoneal kısmı ile karaciğer yerleşir. Alt kutup ise sağ kolonik fleksura ve ince barsaklar ile komşudur. Sol böbreğin üst kutbunda damarlar, retroperitoneal pankreas, dalak ve mide yer alır. Alt kutupda ise jejunum ve sol kolonik fleksura ile komşuluğu vardır (Arınoy, & diğ., 2017).

Böbrek arterleri, 1. lumbar vertebra düzeyinde aorta abdominalis'ten ayrılarak tek bir arter olarak dik açı ile renal sinüslerden böbrek içerisine girerler. Sağ a. renalis, sol a. renalis'ten daha uzundur. A. renalis böbrek parankimine girdiği zaman segmenta renalia ismiyle ön ve arka dalları oluşturur ve daha sonra alt, orta ve üst lob damarlarına ayrılırlar. Renal venler arterlerin anterioruna yerleşmişlerdir. Sol v. renalis, sağ v. renalis'e göre 3 kat daha uzundur. Her iki v. renalis'de vena cava inferiora açılır (Şekil 2) (Arınoy, & diğ., 2017; Dursun, 2008).

Şekil 2. Böbrek anatomisi (Mescher, 2010).



Karaciğer ve Böbrek Embriyolojisi

Karaciğer Embriyolojisi

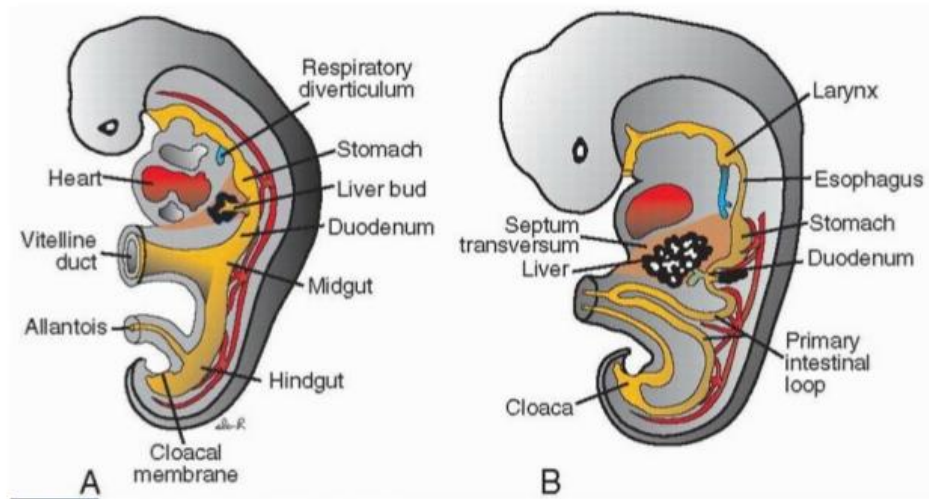
Karaciğerin embriyonal gelişimi, 3. haftanın ortasında başlar. Karaciğer taslağı ön barsağın distal kısmında bir endodermal epitel çıkıntısı halinde belirir. Hepatik divertikül olarak isimlendirilen bu çıkıntı, vitellus yolk sapı ile perikard boşluğu arasında bulunan septum transversum denilen mezoderm kökenli yapıyı işgal eden ve hızla çoğalan hücrelerden oluşur (Şekil 3). Karaciğer hücreleri septumun içini doldururken, ön barsak ile hepatik divertikül arasındaki bağlantı daralır ve safra kanallarını meydana getirir. Safra kanalından köken alan küçük ventral çıkıntı ise sistik kanal ve safra kesesine dönüşür. Gelişimin ilerleyen dönemlerinde, epiteliyal karaciğer kordonlarının umbilikal ve vitellin venlere karışması sonucu hepatik sinüzoidler oluşur. Karaciğer kordonları parankime dönüşür ve safra kanallarının iç yüzeylerini döşerler. Septum transversum'un mezoderminden ise hematopoietik hücreler, bağ dokusu hücreleri ve kupffer hücreleri gelişir (Sadler 2017; Ross & Pawlina, 2011; Gürsoy & Koptagel, 1997).

Septum transversum karaciğer hücreleri tarafından tamamen işgal edildiği zaman karaciğer abdominal boşluğun kaudaline doğru büyür. Bu sırada karaciğer ile karın ön duvarı ve karaciğer ile önbarsak bölümü arasında uzanan septum

transversum mezoderm dokusu membranöz bir yapı kazanarak falciform ligamenti ve küçük omentumu meydana getirir. Bu iki ligament birlikte karın ön duvarı ile önbarsak arasında ventral mezogastrium denilen peritoneal bir bağlantıyı meydana getirirler (Sadler, 2017).

Karaciğer yüzeyindeki mezoderm visseral peritona dönüşür. Ancak karaciğerin kraniyal yüzdeki küçük bir alanı visseral peritona dönüşmez ve bu alan orijinal septum transversum ile temasını sürdürür. Yoğun mezenşimal dokudan meydana gelen septumun bu kısmı ilerde diaframın santral tendonunu meydana getirecektir. İleride diafram ile yüzyüze gelen karaciğerin bu kısmı hiçbir zaman periton ile örtülmez ve bu nedenle bu bölgeye karaciğerin çıplak bölgesi denir (Sadler, 2017).

Şekil 3. Yaklaşık 25 Günlük Embriyoda, Karaciğer Tomurcuğu ve Primitif Gastrointestinal Kanalın Oluşumu (A) ile Yaklaşık 32 Günlük Embriyoda, Septum Transversum Mezenşimine Doğru İlerleyen Epitelyal Karaciğer Kordonları Görülmektedir (B) (Sadler, 2017).



Böbrek Embriyolojisi

Böbreğin gelişimi embriyonal olarak üç aşamalı bir gelişim göstermektedir. İlk aşamada ilk böbrek olan pronefroz, sonra orta böbrek olan mesonefroz ve son aşamada ise kalıcı olan metanefroz'dan oluşmaktadır. Son böbreği oluşumu

esnasında, ilk böbrek körelir, orta böbrek ise iç genital organların oluşumuna katılır (Hassa & Aştı, 2010).

Pronefroz (İlk Böbrek): 4. haftanın başında, boyun bölgesi ile göğüs başlangıcındaki somitlere ayrılmış intermedier mezodemin ürogenital plaklarından meydana gelir. Her bir ürogenital plak ektoderme doğru tomurcuklanmaya başlar. Sonrasında bu tomurcukların içleri boşalır ve borucuklar şekli alır. Bu borucuklar ilk pronefroz borucuklarıdır. Bu borucukların serbest uçları birbirleri ile birleşerek pronefroz kanalını oluştururlar. Boyun bölgesinden arkaya doğru uzayan pronefroz kanalı kloaka'ya açılır. Pronefroz kanalı oluşuktan sonra pronefroz borucuklarının bir uçları bu kanala açılırken, diğer uçları, ürogenital plak içerisinde bulunan endocoelom'a açılırlar. Bu borucukların endocoelom'a ağızlaşan kısımlarına ise nefrostom adı verilmektedir. 7 – 8 adet borucuktan oluşan pronefroz, kısa bir süre görev yaptıktan sonra körelmektedir (Hassa & Aştı, 2010; Sadler, 2017).

Mezonefroz (Orta Böbrek): Mezonefroz ve mezonerik kanallar, pronefrik sistemin gerilemeye başladığı günlerde, üst torasik ile üst lumbar (L3) somitlerinin intermediate mezoderminden gelişir. Mezonefroza ait borucuklarda, pronefroz borucukları şeklinde tomurcuklanma ile oluşmaya başlar ve daha sonra içleri boşalır. Bu borucuklar S şeklinde kıvrılırlar ve pronefroz kanalına ağızlaşırlar. Bir yandan endocoelom ile, diğer yandan da pronefroz kanalı ile ilişki halinde olan mezonefroz borucukları, etraftaki aort dallarına da evaginasyonlar ve divertiküller yaparak bu damarların uç kısımlarını çevrelerler. Damarları çevreleyen bu evaginasyonlardan bowman kapsülü, aort damarlarından ise glomerulus şekillenir. Bu oluşan iki yapı böbrek için fonksiyonel olan renal korpuskülü oluşturmaktadır. Mezonefrozun kranial bölümü 2. ayın sonunda tamamen kaybolurken, kaudal bölümdeki mezonefrik borucuklardan, erkeklerde testisin boşaltım yollarından ductuli eferentes; mezonefrik kanallardan ise ductus epididimis ve ductus deferens oluşur. Dişilerde ise kalıntı halinde gartner kanalcıkları ve epoophoronu oluşturur. Pronefroz kanalına açılan mezonefroz borucuklarına wolf (mezonefrik) kanalı denilir. Wolf kanalları, barsak kanalının iki tarafından kloaka'ya açılırlar (Hassa & Aştı, 2010; Sadler, 2017).

Metanefroz (Son Böbrek): Metanefroz veya kalıcı böbrek 5. Haftada oluşmaya başlar (Sadler 2017). Metanefrozu oluşturan nefron, metanefrik blastem mezenşimden gelişirken, toplayıcı tubuller, pelvis renalis, kaliksler ve ureter, ureter tomurcuğundan gelişmektedir (Hassa & Aştı, 2010).

İlk olarak mezonefrik kanallarının kloaka'ya açıldığı yere yakın kısımda dorsokraniyale doğru birer evaginasyon oluşur. Divertikül şeklinde oluşan bu evaginasyonlar uzayarak ureter taslaklarını, daha sonra ise ureterlerin uç kısımları genişleyerek, pelvis renalisleri meydana getirirler. Pelvis renalislerden de ayrılan bu uzantılar ductus papillaris, kollektif tubulleri ve konnektif tubulleri oluştururlar. Böbreğin korteks kısmını oluşturacak olan nefrogen mezenşimde renal korpuskül, proksimalis tubul, henle kulpu ve distal tubullerden oluşan nefronu yaparak medullanın üzerine yerleşir ve böbreğin oluşumu tamamlanır (Hassa & Aştı, 2010).

Karaciğer ve Böbrek Histolojisi

Karaciğer Histolojisi

Karaciğer histolojik olarak dört yapısal organizasyondan oluşmaktadır. Bunlardan ilki, organize hepatosit plaklarından oluşan parankimdir. Hepatosit plakları yetişkin bireylerde tek hücre kalınlığındadırlar ve sinüzoidal kapillerler ile birbirlerinden ayrılmışlardır. Ancak altı yaşına kadarki gençlerde karaciğer hücreleri iki katlı bir yapı göstermektedirler. İkincisi bağ doku yapısında olan stromadır ve fibröz glisson kapsülü ile devam etmektedir. Kan damarları, lenf damarları, safra kanalları ve sinirler bağ dokusu yapısında olan stroma içerisinde ilerlemektedirler. Üçüncüsü sinüzoidal kapillerler (sinüzoidler) denilen hepatosit plakları arasında bulunan vasküler kanallardır. Dördüncüsü ise hepatositler ile sinüzoidlere ait endotel hücreleri arasında uzanan perisinüzoidal aralıklar (disse aralıkları) (Ross & Pawlina, 2011).

Karaciğerin fonksiyonel birimleri, klasik ve portal lopçuklar ile karaciğer asinusudur.

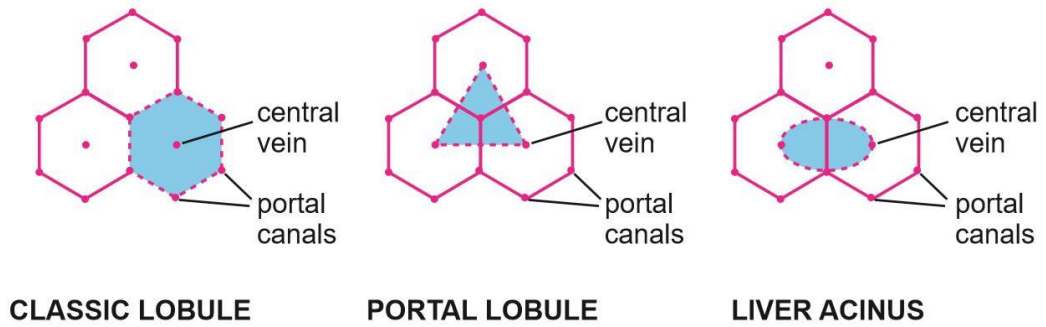
Klasik lopçuk, karaciğer lobçukları arasında bulunan bağ doku ve portal alanlar ile altıgen bir yapı göstermektedir. Bağ doku deve ve domuzda çok

belirgindir. Klasik lopçuklar, hepatosit plaklarından bu plakların arasında bulunan portal ve arteriyal kanları taşıyan sinüzoidlerden ve bu sinüzoidleri drene eden, lopçukların merkezinde bulunan terminal hepatik venülden (vena sentralis) oluşmaktadırlar. Lopçuğun köşelerinde portal triad ve glisson kapsülü ile devamlılık gösteren gevşek bağ dokusundan oluşan portal alanlar bulunmaktadır (Şekil 4) (Ross & Pawlina, 2011).

Karaciğer ekzokrin fonksiyonu safra salgılamaktır. Portal lopçuğun morfolojik eksen, klasik lopçuğun portal triadının interlobüler safra kanalıdır. Böylece portal lopçuğun dış kenarları, portal triada en yakın üç vena sentralis arasında çizilen çizgilerdir (Şekil 4) (Ross & Pawlina, 2011).

Karaciğer asinusu; karaciğer patolojisi, metabolik aktivite ve kan perfüzyonu arasında korelasyon sağlayan yapısal ünedir. Karaciğer asinusu eşkenar dörtgen biçimindedir. Asinusun kısa eksen, portal triadın iki klasik lopçuk arasındaki sınır boyunca uzanan terminal dalları tarafından oluşturulur. Asinusun uzun eksen ise kısa eksene yakın iki vena sentralis arasında çizilen çizgidir (Şekil 4) (Ross & Pawlina, 2011).

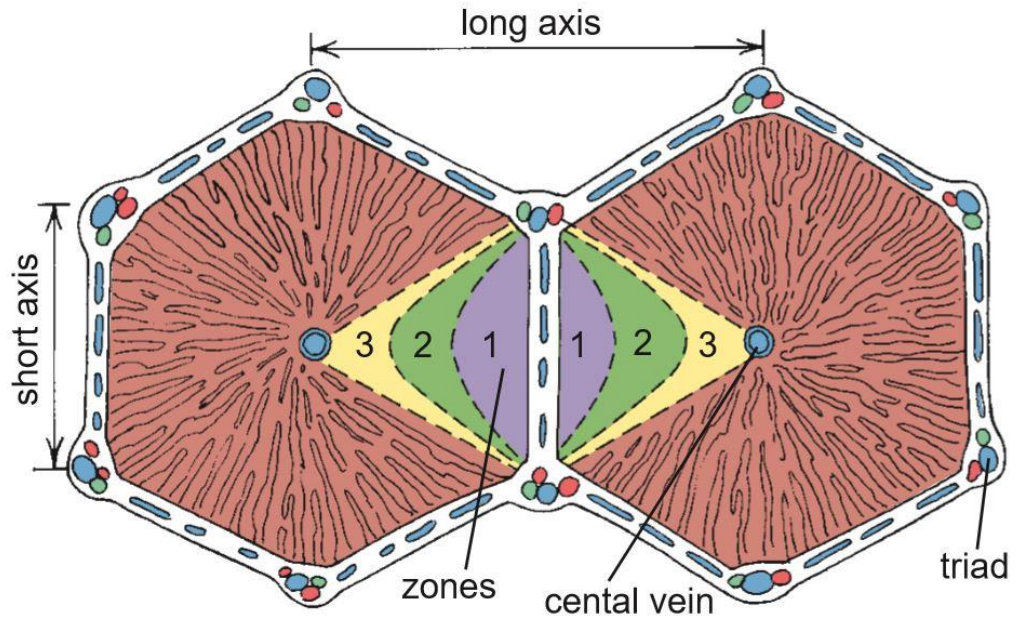
Şekil 4. *Klasik Lopçuk, Portal Lopçuk ve Karaciğer Asinusunun Karşılaştırılması.* (Ross & Pawlina, 2011).



Karaciğer asinuslarındaki, hücreler kısa eksenin etrafında elips şekli oluşturacak şekilde üç zona ayrılırlar. Her zondaki hepatositlerin enzim içerikleri, organelleri ve aktiviteleri değişiklik göstermektedir. Asinusa gelen kan önce birinci zondaki hücrelere ulaşır. Besin maddeleri oksijen ve kanda erimiş ya da süspansiyon halinde bulunan maddelerden ilk önce bu hücreler faydalanır. Bunun dışında kronik

anemi veya herhangi bir şekilde oluşan oksijen yetersizliği durumunda oluşan metabolizma bozukluğu sonucu, öncelikle üçüncü bölgedeki hücrelerde karaciğer yağlanması oluşur. Ancak enerji bakımında yüksek besinlerin tüketilmesi, depo yağların şiddetli mobilize edilmesi ve zehirlenme durumlarında ise önce birinci bölgedeki hepatositler zarar görür ve yağlanırlar. Ayrıca lopçuğun birinci bölgesi oksidatif fosforilasyon ve biyolojik oksidasyon için, üçüncü bölgesi anaerobik glikoliz için organize olmuştur (Şekil 5) (Tanyolaç, 1999).

Şekil 5. Karaciğer Asinusu ve Üç Bölgeye Ayrılmış Elips Şeklindeki Asinus Zonları (Ross & Pawlina 2011).



Lopçuklara a. hepatica (besleyici damar) ve v. porta (fonksiyonel damar) aracılığı ile gelen kan sinüzoidlere açılır. Birbirleri ile anastomozlaşan sinüzoidler taşıdıkları kanı vena sentralise ulaştırırlar. Her lopçuğun merkezinde bulunan ve lopçukların uzun eksenine doğrultusunda uzanan vena sentralisler lopçukların bir uçlarından ayrılırlar ve birbirleri ile birleşerek sublobuler venaları oluştururlar. Sublobuler vena'ların da birbirleriyle birleşmeleri sonucunda vena hepatica'lar meydana gelir. Vena hepaticalar ise vena kava inferiora açılırlar (Tanyolaç, 1999).

Birbiri ile komşu üç portal lopçuğun arasında dar ya da geniş bağ dokusundan zengin bölgeler oluşmaktadır. Bu bölgelere Kiernan aralığı (portal bölge veya glisson

üçgeni) adı verilmektedir. Kiernan aralığında ise karaciğer üçlüsü (trias hepatis) olarak bilinen, duktus biliferus, a. hepatica ve v. interlobularis bulunmaktadır. V. interlobularis'ler, v. porta'nın dallarıdır (Anthony, 2001).

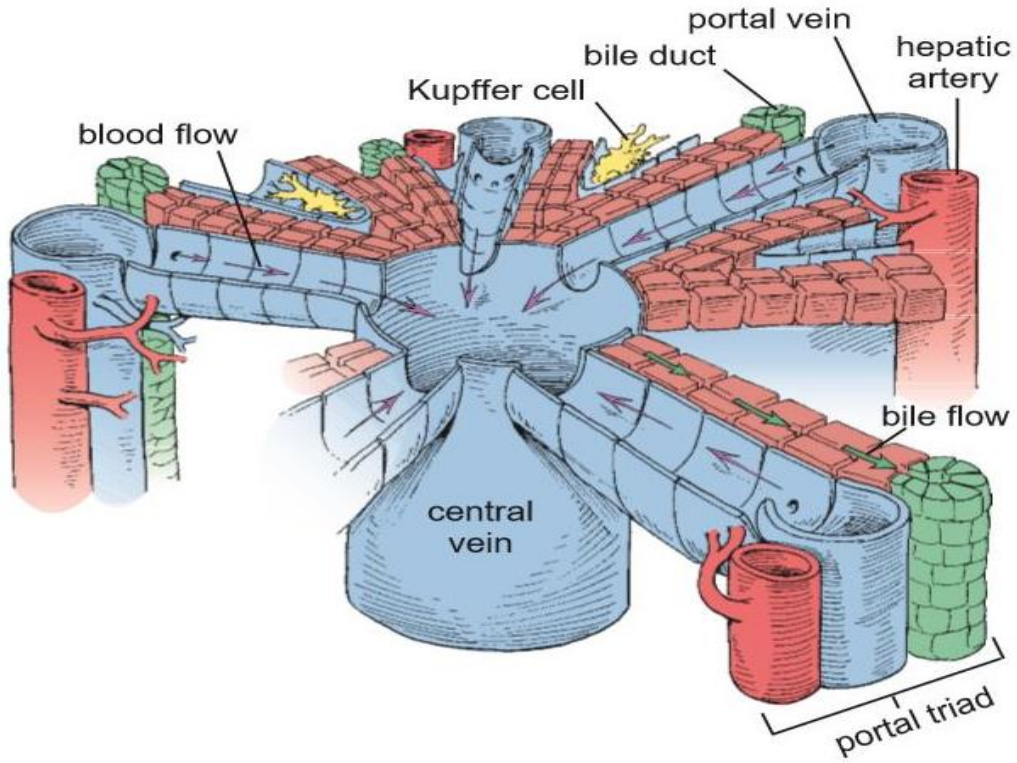
Klasik lopçuklardan enine geçen kesitler, ışık mikroskobu altında incelendiğinde, her lopçuğun merkezinde yer alan vena sentralis ile merkezden periferine doğru uzanan kordonlar görülmektedir. Çift sıra halindeki hepatositlerin oluşturmuş olduğu bu kordonlara, Remark kordonları ismi verilmektedir. Remark kordonlarının arasında yer alan boşluk şeklindeki vasküler alanlara ise sinüzoidler denilmektedir. Sinüzoidlerin duvarlarında bazal membran yoktur ve endotel hücreleri aralarında açıklıklar görülmektedir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ise perisinüzoidal boşluklar (Disse aralığı) bulunmaktadır. Hepatositlerin Disse aralığına dönük olan yüzlerinde mikrovilluslar vardır. Sinüzoidlerde dolaşan kan plazması, Disse aralığına geçer ve hepatositler ile kan plazması arasında madde alışverişi sağlanmış olur. Disse aralığına geçmiş olan kan plazması, interlobüler dokuda bulunan lenf damarları aracılığı ile dolaşıma geri döner (Cihan, 2010).

Karaciğer dokusunun büyük bir kısmını oluşturan ve metabolik olarak çok aktif olan hepatositler, ribozom, granüllü ve granülsüz ER, golgi kompleksi, mitokondri, lizozom ve peroksizomlarca zengindir. Bu hücreler kandan gelen glikozu glikojene çevirerek depo ederler ve gerektiği zaman ise glikojeni yıkımlayarak tekrar glikoza çevirebilmektedir. Bunun dışında protein metabolizması sonucu oluşan ve vücuda zararlı olan protein atık maddelerini üreye çevirerek kandan uzaklaştırılmasına katkı sağlamaktadırlar. Yağ asitleri hepatositlerde, granülsüz ER aracılığı ile trigliseritlere; aminoasitler ise ribozom ve granüllü ER aracılığı ile proteinlere dönüştürülebilmektedir. Granüllü ve granülsüz ER'ların membranlarının kaynaşması ile lipoproteinler oluşur. Lipoproteinler bu şekilde kan yolu ile yağ dokularına taşınırlar (Tanyolaç, 1999).

Hepatositler, kandan aldıkları maddeleri işleyerek, yağların sindirimi için gerekli olan safrayı oluştururlar (ekzokrin fonksiyonu). Bu nedenle karaciğer hem endokrin, hem de ekzokrin bir bez özelliği göstermektedir. Hepatositlerce yapılan safra, hücre içinde (intraselüler) bulunan safra kılcalları ile hücre yüzeyine taşınırlar. Hücre dışına ulaşan safra, intersellüler safra kılcalları aracılığıyla lopçuğun periferine doğru ilerler. İntersellüler safra kılcallarının özel bir duvar yapısı yoktur. Safranın

aktığı kanal, hepatositlerin oluklaşan yüzlerinin karşılaşmaları ile oluşmaktadır. Bu kanalların çapı, yaklaşık $0,5-1\mu\text{m}$ 'dir. Safranın intersellüler aralığa geçmesi, hepatosit membranlarının desmozomlar ve zonula okludenslerle sıkı bir şekilde bağlanmaları ile engellenir. Safra, lopçukların dışına Hering kanalları aracılığıyla taşınır ve lopçukların arasında ise safra kanalları olan duktus biliferus'lara geçer. Duktus biliferus'ların birleşmeleriyle porta hepatis'ten ayrılan duktus hepaticus; safra kesesinden gelen duktus sistikus ile birleşerek duktus koledokus adını alır ve duodenumun başlangıcına açılır (Cihan, 2010).

Şekil 6. Karaciğerde Kanın ve Safranın Akım Yönleri (Ross ve Pawlina, 2011).



Karaciğerde, diğer dokularda olduğu gibi mononükleer fagositik sisteme ait hücreleri barındırmaktadır. Monositlerden köken alan ve karaciğer dokusunda bulunan bu hücrelere Kupffer hücreleri adı verilmektedir. Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve tarama elektron mikroskobu (SEM), Kupffer hücrelerinin sinüzoidleri döşeyen hücrelerin aralarında bulunduklarını göstermektedir. Kupffer hücrelerinin sitoplazmik uzantıları, çoğunlukla endotel hücrelerinin luminal yüzeylerine kadar ulaşabildiği gözlenir. Kupffer hücreleri, dalaktan kan yolu ile

gelen yaşlanmış ya da hasarlı eritrositleri fagosit etmektedir. Bu hücrelerin sitoplazmalarında ferritin ve eritrosit fragmantlarının bulunması bu olayı doğrulamaktadır (Ross & Pawlina, 2011).

Hepatik stellat hücreleri (Ito hücreleri), sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositler arasındaki Disse boşluğunda bulunur ve karaciğerdeki hücrelerin % 5-8'ini oluşturur. Sağlıklı bir karaciğerde, Ito hücreleri hareketsizdir ve sitoplazmik yağ damlacıklarında A vitamininin retinil esterlerini depo eder. A vitamini, Ito hücrelerinden retinol formunda, retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlanarak salınmaktadır. Karaciğerden retinaya kan yolu ile gelen bu madde steroizomeri olan 11-cis retinal, opsin proteinine bağlanır ve rodopsini oluşturur. Rodopsin ise retinada bulunan rod ve kon hücrelerinin görme ile ilgili pigmentidir. Viral enfeksiyon veya toksinler nedeniyle karaciğer hasar gördüğünde, hasarlı hepatositler ve bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan sinyaller, Ito hücrelerinin, miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşmesine neden olur. Bu hücreler de karaciğer hasarını azaltmak için geçici bir skar dokusu oluştururlar. Ayrıca Ito hücreleri hepatosit hücrelerinin rejenerasyonunu sağlayan sitokinleri ve büyüme faktörlerini de salgırlar. Kronik karaciğer hastalığında, bu hücrelerin uzun süreli ve tekrarlanan aktivasyonu, yaygın skar oluşumu ve karaciğer fonksiyonunun bozulması ile karakterize karaciğer fibrozuna neden olabilmektedir (Yin, & diğ., 2013).

Böbrek Histolojisi

Böbrekler birçok temel hemostatik fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar arasında, atık maddelerin uzaklaştırılması (NH_3), sıvı elektrolit dengesi, kan asit-baz dengesi ve kan basıncı, kalsiyum – potasyum dengesi ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi için gerekli hormonların üretilmesi bulunmaktadır. Glomerulus ve çevresindeki Bowman kapsülünü içeren filtrasyon ünitesi olarak tanımlanan renal korpuskül ile yeniden emilim ve boşaltım birimleri olarak tanımlanan böbrek tübülleri, bu böbrek fonksiyonlarının çoğunu yerine getirmektedir. (Murray & Paolini, 2020).

Böbrek Kapsülü: Böbreğin dış yüzeyi bağ dokudan oluşan bir kapsül tarafından örtülür. Kapsül, yoğun kollajen fibrilleri ve fibroblastların oluşturduğu dış

tabaka ile yoğun myofibroblastlar gibi hücresel bileşenlerin oluşturduğu iç tabakadan meydana gelmektedir. Myofibroblastlar kasılabilme yetenekleri sonucu, böbrek basıncını ve hacmini değiştirerek böbrek fonksiyonlarına etkide bulunabilmektedirler. Kapsül böbreğin hilus bölgesinden organın içerisine girer ve pelvik sinüsü çevreleyen bağ dokusunu oluşturur, kaliksleri ve pelvis renali örtin bağ dokusu ile devamlılık göstermektedir (Göktürk, 2012).

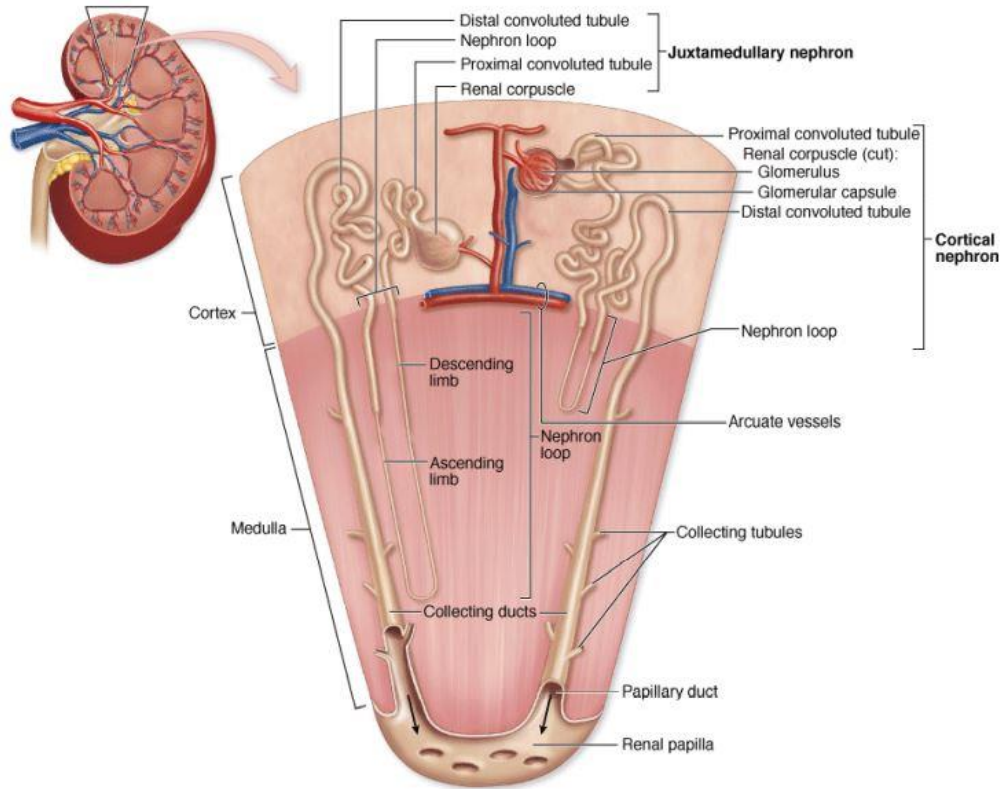
Korteks ve Medulla: Böbreğin intersitisyumunu bağdokudan zengin kısımlar oluşturmaktadır. İntersitisyumun kapsadığı kısımlar ise böbreğin parankim birimleridir. Böbrek parankimi, embriyonal kökenine göre memelilerde ve kanatlılarda iki farklı kısım göstermektedir;

- 1) Nefrogen mezenşimden (metanefrotik taslaktan) oluşan nefron,
- 2) Wolf kanalından (mezonefroz kanalından) gelişen toplayıcı borucuklar (Tanyolaç, 1999).

Bu intersitisyum ve parankim birimleri, böbrek dokusunda özel bir yayılım göstermektedir. Buna göre böbrekte medulla ve korteks olmak üzere iki bölge ayırılmaktadır (Tanyolaç, 1999). Taze böbrek dokusu enine kesilerek ikiye ayrıldığı zaman korteks ve medulla bölgeleri rahatlıkla gözlenebilmektedir. Korteks kapsülün altında yer alan, tanecikli ve kırmızımsı kahve renge sahip kısımdır. Medulla ise içerdiği, birbirine paralel seyreden kanallar nedeniyle çizgili ve bu yapıların soluk boyanması sonucu da daha açık renge sahip iç kısım olarak tanımlanmaktadır. Korteks ile medulla arasındaki renk farkı bu bölgelerin kanlanma özelliklerinden de kaynaklanmaktadır. Böbreğe ulaşan kanın %90-95'i korteksten %5-10'u ise medulladan geçmektedir (Şekil 7) (Göktürk, 2012).

Böbrek üzerine dik açıyla kesi uygulandığında medulladan köken alan ışınsal çizgilenmeler gözlenebilmektedir. Bu çizgilenmeler medullar radyuslardır (Ferrin). Yaklaşık 400-500 adet olan bu ışınsal yapılar medulladan kortekse uzanmaktadır. Medullar radyuslar düz tübüller ve toplayıcı borucuklardan meydana gelmektedirler. Medullar radyusların aralarında yer alan korteks bölümlerine ise kortikal labirentler denir. Kortikal labirentler, renal korpuskülleri, kıvrımlı tübüller ve toplayıcı tübüllerini içermektedir. Her bir nefron ile toplayıcı tübül üriniferöz tübülü oluşturmaktadır (Ross & Pawlina, 2011).

Şekil 7. Böbrek Korteksi ve Medullası İçerisinde Yer Alan Yapılar (Mescher, 2010).



Böbrek Lob ve Lobulleri: Bir böbrekteki lobların sayısı piramitlerin sayısına eşittir. Bir medullar piramit ve bunun etrafını saran böbrek kolonunun yarısı bir lobu meydana getirmektedir. Bir böbrek lobülü ise bir toplayıcı kanal ile bu kanalın drene ettiği bütün nefronları tanımlamaktadır (Ross & Pawlina, 2011).

Embriyonal dönemde böbrek, ayrı lobuller (böbrek piramitleri) şeklinde meydana gelir. Doğumdan sonra bu lobuller hızlıca şekillenmelerini tamamlar ve gelişme durumlarına göre farklı böbrek yapıları oluşur:

Küçük ruminantlar, karnivorlar ve equidae’lerde, böbrek piramitleri korteks ve medullada kaynaşır ve dış yüzeyi düz, tek papillalı böbrek meydana gelir.

Büyük gevişgetirenlerde, böbrek piramitleri grublar halinde kaynaşır; ancak bu grublar arasında medulla-korteks kısımlarıyla kaynaşma olmaz. Bunun sonucunda oluşan böbrek dış yüzeyi yarıklı ve çok papillalı bir görünüm kazanır.

İnsan ve domuzda böbrek piramitlerinin grublar şeklinde birleşmesi yalnızca kortekste olur, medullada olmaz; sonuçta dış yüzeyi düz çok papillalı böbrekler oluşur (Tanyolaç, 1999).

Nefron:

Böbreğin yapı ve fonksiyonu doğrultusunda şekillenmiştir. Böbrekteki nefron sayıları türlere göre farklılık göstermektedir. Örneğin köpeklerde yaklaşık 400000, kedilerde 200000 kadar nefron vardır. Nefronların sınıflandırılması, korteks içindeki konumuna (superficial, midkortikal veya yukstamedullar) veya nefron tubulunun uzunluğuna (kısa veya uzun) göre yapılmaktadır. Kısa tubullu nefronlar dış medulladan geri dönerlerken uzun tubullu nefronlar iç medullaya kadar ulaşabilirler. Bazı türlerde yalnızca kısa, bazılarında uzun ve çoğu türde de hem kısa hem de uzun nefron bulunmaktadır. Nefron tiplerindeki bu farklılıklar fonksiyonel farklılıklardan ileri gelmektedir (Zık, 2008). Nefron içerisinde yer alan yapılar şunlardır:

- a) Korpuskulum Renis
- b) Tubulus Proximalis
- c) Henle Kulpu
- d) Tubulus Distalis
- e) Tubulus Konektivus

Korpuskulum Renis: Böbreğin birincil fonksiyonu kanı filtrelemek ve idrarı oluşturmaktır. Böbrek filtre ünitelerinin (korpuskulum renis veya malpighi cisimciği) histolojik yapıları bu işlev için çok önemlidir. Korpuskulum renisler sadece böbrek korteksinde bulunur. Bu filtrasyon bariyeri, su, iyonlar, kreatinin ve glikoz gibi küçük moleküllerin ve küçük molekül ağırlığına sahip (90 kDa'dan az) proteinlerin filtrelenmesine izin verir. Bu yapı, kanda bulunan albumin ve immünoglobulinler gibi büyük proteinlerin filtrasyonunu önlemektedirler (Murray & Paolini, 2020).

Korpuskulum renis; glomerulus ve Bowman kapsülü olmak üzere iki kısımdan oluşur. Glomerulus afferent (getiren) ve efferent (götüren) damarların bulunduğu damar kutbu ile glomerulus içerisinde damarlardan süzülen sıvıyı toplayan, idrar kutbuna sahiptir. İdrar kutbu, damar kutbunun karşısında yer alır ve bu tübül proksimal tübül olarak devam eder. Damar kutbunda, afferent arteriolden geçen kan miktarını ayarlayan mekanizma bulunmaktadır. Jukstaglomerüler aparat, kılcal damarların glomerulus içine girişinde bulunan önemli bir yapı grubudur (Tanyolaç, 1999).

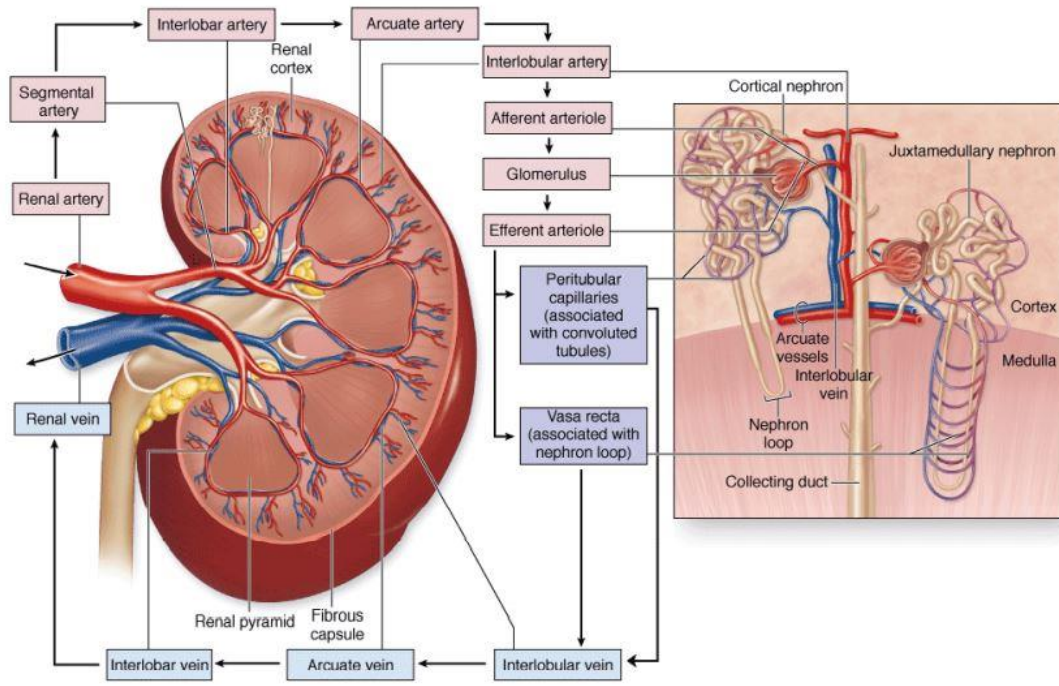
1- Makula densa, distal kıvrık tübülün kalınlaşmış bölgesidir. Tübül filtratındaki tuz konsantrasyonuna cevap vererek, glomerüler filtrasyon hızını düzenleyen bir tubuloglomerular geri bildirim sistemidir.

2- Jukstaglomerüler hücreler (granüler hücreler) afferent arteriyol duvarlarında bulunan düz kas hücreleridir. Bu hücreler, arteriyel kan basıncına duyarlıdırlar ve gerektiğinde granüllerinde bulunan renini salgılayarak renin-anjiyotensin sistemini aktive ederler, böylece vazokonstrüksiyonla glomerular filtrasyon hızını düşürebilmektedirler.

3- Mezangiyum hücreleri, afferent ve efferent arteriyolların aralarında bulunana hücrelerdir (Murray & Paolini, 2020).

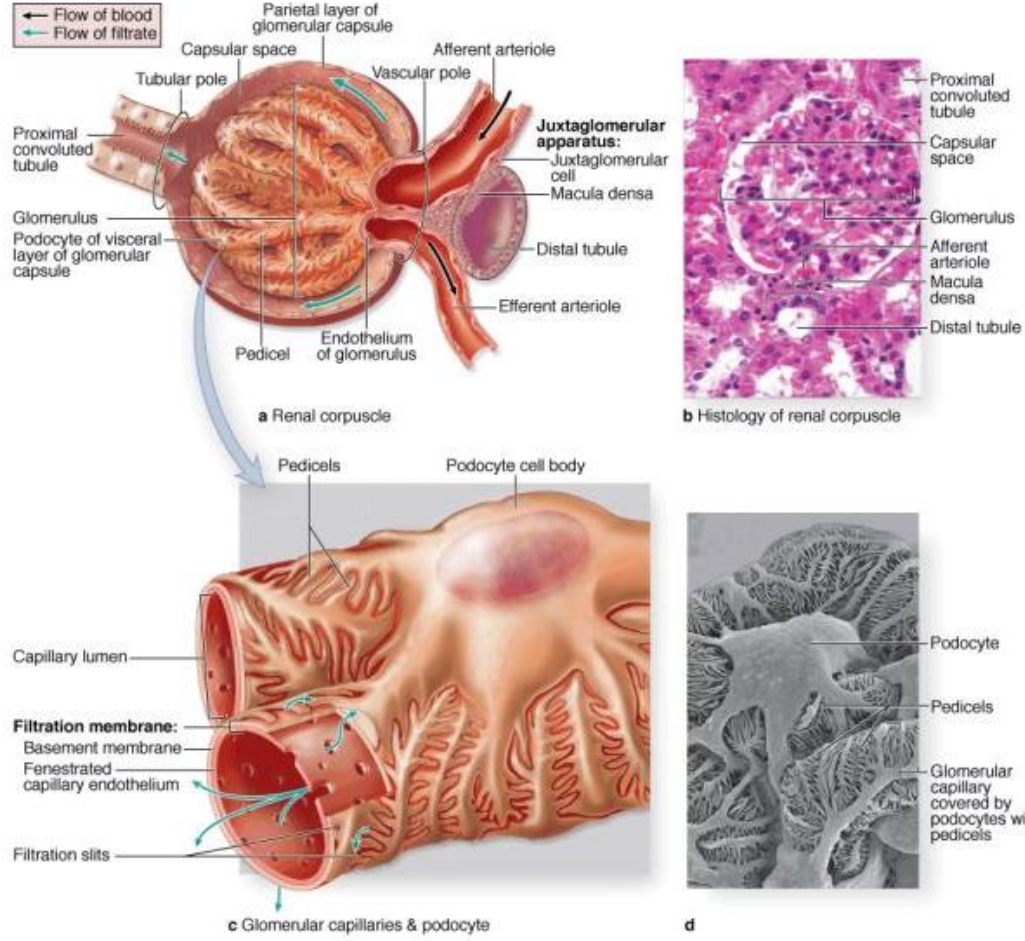
Glomerulus; Böbrek lopçukları arasında yer alan a. kortikalis radyata veya a. interlobularis, kortekSSe sağ ve sol kollara ayrılır. Bu kollar ise afferent arteriyollere dönüşerek glomerulusun başlangıç kısmını oluştururlar. Afferent arteriyol kendi üzerinde kıvrılarak anastomozlar yapar (glomerulus) ve özel bir arteriyol kılcal damara dönüşür. Oluşan kılcal damar daha sonra tekrar arteriyole dönüşür ve efferent arteriyolü şekillenir (Şekil 8). Efferent arteriyolün çapı afferent arteriyole göre daha küçüktür. Kılcal damarlar, ince bazal membran üzerine oturmuş ve çok az sitoplazmaya sahip endotel hücrelerine sahiptir. Endotel hücrelerin sitoplazmaları delikciklere sahiptir (pencereli kılcal) ve bu açıklıklar sayesinde kılcalın lumeninde bulunan sıvı hidrostatik basıncın etkisiyle damar dışına çıkabilmektedir (filtrasyon) (Şekil 9) (Zık, 2008; Tanyolaç, 1999).

Şekil 8. Böbrekteki Kan Dolaşımı (Mescher, 2010).



Bowman kapsülü; visseral ve pariyetal katmanlardan oluşmaktadır. Visseral tabaka uzun sitoplazma uzantılarına sahip podositler aracılığı ile kılcal damarları tamamen çevreler. Podositlerin sitoplazmaları mikrotubullere sahiptir ve glomeruluslarda oluşan sıvının geçişine izin verirler. Bowman kapsülünün pariyetal tabakasını ise yassı epitel hücreleri oluşturmaktadır. Her iki tabaka arasında kalan boşluğa ise Bowman aralığı denilmektedir (Şekil 9) (Murray ve Paolini, 2020).

Şekil 9. *Glomerulus ve Bowman Kapsülünün Histolojik Yapısı ile Podosit (Mescher, 2010).*



Tubulus Proximalis: Bowman kapsülünün pariyetal yaprağının devamı şeklindedir. Başlangıçta kıvrımlı şeklindeki (pars kontorta) bu tüp, korteksten medullaya doğru ilerlerken düz (pars rekta) bir şekil almaktadır. Bu kısım bowman aralığına geçen maddelerin büyük oranda tekrar emilmesini sağlamaktadır. Tubulus proximalisi asidik boyalar ile koyu boyanan kübik veya basık prizmatik hücreler oluşturur ve bu hücrelerin apikal yüzlerinde mikrovilluslar bulunmaktadır. Tubulus proximalis su, küçük moleküler ağırlığa sahip proteinler, glikoz ve bazı iyonlar geri emilmektedir. Su ve proteinlerin geri emilimi pinositoz ile gerçekleşmektedir. Pinositoz veziküllerinin membranlarında fosfotaz bulunur ve lizozomlarla kaynaşırlar. Su ve protein enzimatik olarak parçalanır ve böylece idrarda protein bulunmaz. Su ile birlikte sodyum ve klor iyonları da büyük ölçüde geri emilir; burada

bazal labirint önemli bir fonksiyona sahiptir. Ultrafiltrattan geri emilen sodyum iyonları, bazal labirintin aralıklarına pompalanır ve böylece hipertonic özellik kazanan bazal labirint aralığı hücreden su çeker. Bu olaylar için gerekli olan enerji (ATP) bazal membrana yerleşmiş mitokondriyonlar tarafından sağlanmaktadır. Hücrelerin bazal kısmındaki iyon yoğunluğu, hücrelerden dışarı doğru sürekli sıvı akımına neden olur. Bu olaya tubulus proximalis yakınında bulunan, efferent arteriyolden köken alan ince duvarlı (peritübüler kapillar ağ) kılcallarda katkı sağlar. Efferent arteriyol içerisindeki yüksek viskoziteye sahip kan, tubulus proximalis hücrelerinin bazal kısımlarında onkotik basıncın artırır; böylece yüksek onkotik basınç geri emilim esnasında transselüler sıvı akımına destek olur (Tanyolaç, 1999).

Henle Kulpu: İnen (desendes) Henle ve çıkan (asendens) Henle olmak üzere iki kısımdan oluşur. Henle kulpunun görevi primer idrarı, sekonder (hipertonik) idrara dönüştürmek ve yoğunlaştırmaktır. Henle kulpu uzunluğu, nefronun konumuna göre değişiklik göstermektedir. Kortikal nefronların kulpu kısa iken, jukstamedullar nefronlar uzun kulpa sahiptir ve medullanın derinliklerine ulaşırlar. İnsanlarda çoğunlukla kortikal nefronlar bulunmasına rağmen, memelilerde Henle kulpu uzunluğu hayvanın idrarı yoğunlaştırma kapasitesi ile ilişkilidir (Özkara, 1988).

İnen Henle; böbreğin medulla kısmında yer alır ve tubulus proximalisinin düz kısmının devamı şeklindedir. İnen Henlenin, lumeni oldukça dardır, yassı epitele sahiptir ve epitel hücrelerinin çekirdekleri lumene doğru çıkıntı yapmaktadır (Tanyolaç, 1999).

İnen Henleyi oluşturan hücrelerin membranları suya karşı oldukça geçirgen olmalarına rağmen suda eriyik halde bulunan maddelerin geçişine izin vermemektedirler (Tanyolaç, 1999).

Çıkan Henle; böbreğin medullasında bulunur, lumeni inen henleye göre daha geniştir ve lumeni çevreleyen kübik epitel hücrelerinin sınırları belirgin olmayıp, sitoplazmaları asidik boyalarla koyu renkte boyanmaktadır. Çıkan henleyi oluşturan hücrelerin membranları su için geçirgen olmayıp, suda eriyik halde bulunan tuz, üre gibi maddelerin geçişine izin vermektedirler. Tuz ve üre gibi maddelerin aktif taşınım ile intersitisyuma pompalanması için gerekli olan enerji mitokondriyonlar

tarafından üretilen ATP ile sağlanmaktadır. Çıkan henle kortekse doğru ilerleyerek korpuskulum renis yakınlarında tubulus distalisin pars rektası olarak devam eder (Tanyolaç, 1999).

Tubulus Distalis: Çıkan Henlenin devamı olan, düz pars rekta ve sonrasında kıvrımlı devam eden pars kontorta bölümlerinden oluşmaktadır. Tubulus distalis kortekste yer alır. Tübülü seyrek mikrovilluslu kübik epitel hücreleri oluşturur ve bu hücreler asidik boyalar ile soluk renkte boyanırlar. Buradaki hücrelerde proksimal tübüldeki hücreler gibi madde transportu sağlayan bazal invaginasyonlara (bazal labirint) sahiptirler ve burada çok sayıda mitokondriyon bulunur. Tubulus distalis adrenal korteksten salgılanan aldosteron ve nörohipofizden salgılanan antidiüretik hormonunun kontrolünde elektrolitleri (Na, K, Cl) ve suyun atılımını düzenler. Ayrıca tubulus distalis vücudun asit baz dengesinin düzenlenmesinde de büyük öneme sahiptir. Tubulus distalis duvarı ile afferent arteriol arasında, prizmatik hücreler bulunmaktadır. Makula densa olarak isimlendirilen bu hücreler afferent arteriyolden glomeruluslara ulaşan kan miktarını ayarlamakla sorumlu hücrelerdir (Mescher, 2010).

Tubulus Konnektivus: Korteks ve medulla sınırında bulunurlar. Bu tübülleri oluşturan kübik hücrelerin sitoplazmaları soluk boyanmaktadır. Tubulus konektivuslar korteks-medulla sınırında birleşirler ve medullada toplayıcı borucukları meydana getirirler (Tanyolaç, 1999).

Toplayıcı borucukları oluşturan yapılar şunlardır:

- a) Tubulus kollektivus
- b) Duktus papillaris

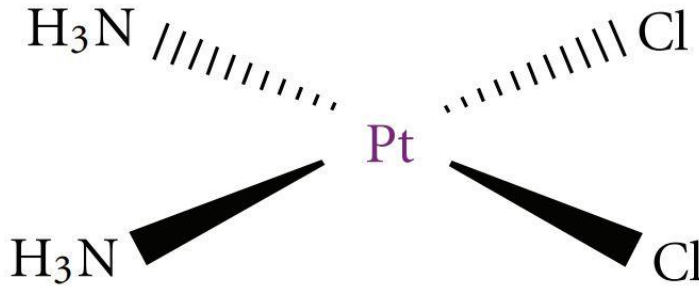
Tubulus Kollektivus; medullar radyusların bulunduğu bölgeden başlayarak devam eden tübüllerdir. Bu tübülleri prizmatik epitel hücreleri oluşturmaktadır. Burada bulunan hücrelerin sınırları belirgindir, ancak sitoplazmaları iyi boyanmazlar. Tubulus kollektivuslar suyu geri emme özelliğine sahiptirler (Tanyolaç, 1999).

Duktus Papilaris; tubulus kollektivuslar bir araya gelerek duktus papilarisleri oluştururlar. Bu kanallar sonrasında pelvis ranalise açılır ve sekonder idrar taşırlar (Tanyolaç, 1999).

Cisplatin

Cisplatin; sisplatin, cisplatinum veya diamminedichloroplatinum olarak isimlendirilen metalik bir bileşiktir (Şekil 10). Oda sıcaklığında beyaz veya koyu sarı ile sarı-turuncu arasında değişen renge ve kristal şekle sahip tozdur. Suda az çözünmesine rağmen, dimetilprimanid ve N,N-dimetilformamidde çözünür. Cisplatin normal şartlar altında stabildir, ancak zamanla trans-izomere dönüşebilir. Cisplatin 301.1 gm/mol molekül ağırlığına, 3.74 g/cm³ yoğunluğa, 270°C erime noktasına ve 25°C’de 2.53 g/L suda çözünürlüğe sahiptir (Dasari & Tchounwou, 2014).

Şekil 10. Cisplatinin Kimyasal Yapısı (Gomez-Ruiz ve ark., 2012).



Cisplatin ilk olarak 1844 yılında M. Peyrone tarafından sentezlendi ve 1893 yılında ise Alfred Werner tarafından ilk kimyasal yapısı açıklandı. Ancak, cisplatin 1960’lı yıllara kadar bilimsel araştırmalarda yankı uyandırmadı. Aynı yıllarda, Michigan Devlet Üniversitesi’nde çalışan Rosenberg elektrotlardan salınan platin bileşiğinin *Escherichia coli*’lerin bölünmesini durdurduğunu gözlemledi ve bu bileşiğin kanser hücrelerinde aynı etkiyi göstererek, kanser kemoterapisinde kullanılabileceğini düşündü. Bu gözlemleri sonucunda cisplatini, beyaz isviçre farelerindeki sarkomaya karşı kullandı. Zamanla kanserin gerilediğini ve 6 ayın sonunda farelerde hiçbir kanser belirtisinin kalmadığını ortaya koydu. Bu çalışmalar sonucunda cisplatin klinik açıdan önem kazanmaya başladı (Alderden, & diğ., 2006).

Cisplatin, ovaryum, testis, mesane, servikal, özofageal, baş-boyun ve küçük hücreli akciğer kanserlerine karşı etkili olmasına rağmen, 1960’lı yıllarda bu bileşiğin sitotoksik özelliğe de sahip olduğu keşfedildi. 1970’li yılların sonunda eşey

hücre kanserlerinin sistematik tedavisinde etkili bileşik olarak yankı uyandırdı (Dasari & Tchounwou, 2014).

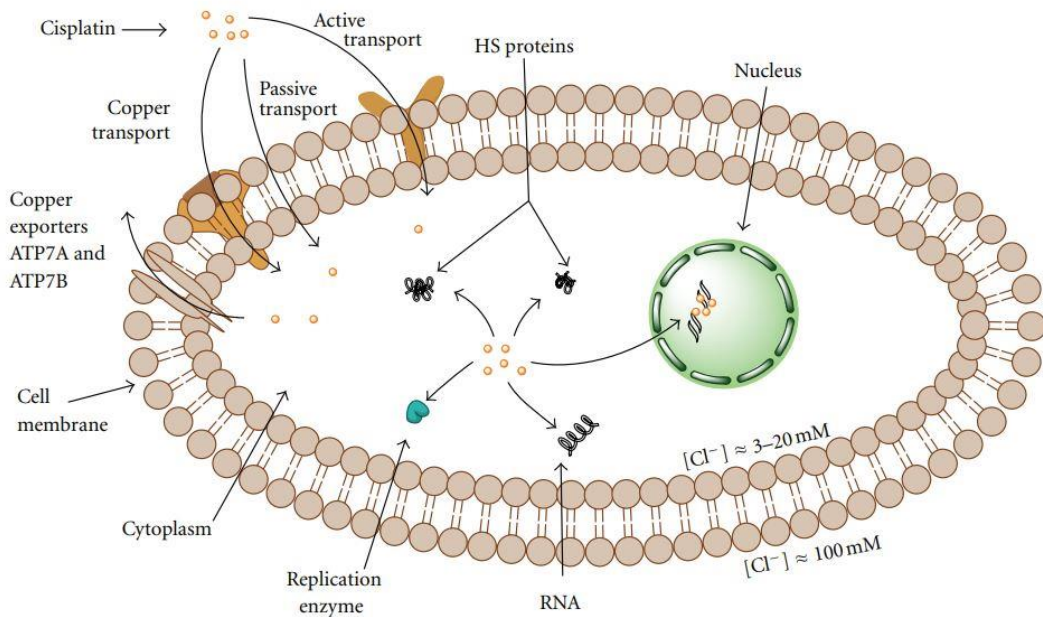
Cisplatin ilk zamanlarda 20. yüzyılın ilacı olarak yüceltilmiş ve kansere karşı çok etkili bir ilaç olduğu kanıtlanmıştı. Ancak cisplatin klinik kullanım onayı aldıktan sonra artan klinik uygulamaları, ilacın birçok dezavantaja sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle bazı kanser türlerinin (kolorektal ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri) cisplatine dirençli olduğu ve bazı kanser türlerinin (ovaryum ve küçük hücreli akciğer kanseri) ise ilaç kullanımı sırasında ilaca karşı direnç geliştirdiği gözlemlenmiştir (Alderden, & diğ., 2006). Bunun dışında ilaç, nefrotoksisite, hepatotoksisite, gastrotoksisite, mielosupresyon, ototoksisite ve alerjik reaksiyonlar gibi çeşitli toksisitelere neden olmaktadır. Cisplatin için en önemli yan etki nefrotoksitedir ve uygulama sırasında ana dozu sınırlamaktadır. Daha az toksik ancak eşit derecede etkili alternatifler bulmak için yapılan çalışmalara rağmen cisplatin hala klinik uygulamada yaygın olarak reçete edilmektedir. Halen cisplatin, mesane, baş ve boyun, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer, ovaryum, servikal ve testis kanserlerinin yanı sıra diğer bazı kanser türlerinde standart ilaç olarak kullanılmaktadır (Oh, & diğ., 2014).

Cisplatinin Etki Mekanizması

Cisplatin hücreye pasif veya aktif taşıyım ile girebilmektedir. Ayrıca bakır taşıyımında görevli proteinlerinde cisplatinin hücre içerisine alınmasında etkili olduğu bilinmektedir. Hücre içerisine giren cisplatin, DNA molekülüne duyarlı olmasına rağmen hücre içi konsantrasyonun sadece %5-10'u DNA bölümünde bulunur. Hücre içi konsantrasyonun %75-85'lik kısmı ise tiyol içeren peptidlere, proteinlere, replikasyon enzimlerine ve RNA gibi hücre içi nükleofilik bölgelere bağlanır (Şekil 11). Cisplatinin DNA dışı hedeflere bağlanması, cisplatine karşı direnç gelişimine ve özellikle toksisiteye neden olmaktadır. Hücre içerisindeki cisplatin, klor moleküllerini kaybederek iki su molekülü ile birleşir, böylece cisplatin nükleofilik bölgelere kolayca bağlanabilir. Cisplatin DNA üzerinde adenin ve guanin bazlarının imidazol halkalarındaki N7 atomlarına bağlanarak etki göstermektedir. Cisplatin bu şekilde DNA'ya bağlanarak DNA'da katlanma şeklinde yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Cisplatin pürin bazlarına bağlanması ile tekli, zincir

içi çapraz bağ ve zincirler arası çapraz bağ şeklinde yapısal bozukluklara neden olmaktadır. Cisplatin tarafından oluşturulan bu hasarlar normal translasyonu, transkripsiyonu ve replikasyonu engelleyerek hücreyi ölüme sürüklemektedir (Gomez-Ruiz & diğ., 2012).

Şekil 11. *Cisplatinin Aktif ve Pasif Olarak Hücre İçerisine Alınması ve Cisplatinin Hücre İçerisinde Bağlandığı Kısımlar (Gomez-Ruiz & diğ., 2012).*



Cisplatinin Karaciğer Üzerine Etkisi

Cisplatin karaciğer dokusu için toksik bir ajandır. Karaciğer hücrelerine yukarıda da değinildiği gibi aktif ve pasif taşınımıyla girebilmektedir. Cisplatin hücre içerisinde fazla miktarda reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek, antioksidan sistemine saldırmaktadır. Böylece cisplatin karaciğer dokusunda oksidatif hasara neden olur. Ayrıca fonksiyonel ve yapısal mitokondriyal hasarın, apoptozun, düzensiz Ca²⁺ homeostazının, COX-2 gibi proinflamatuvar genlerin uyarımının ve indüklenebilir nitrik oksit sentetazın (iNOS), cisplatin hepatotoksitesinde önemli rol oynamaktadır. ROS esas olarak süperoksit radikalleri (O₂⁻), hidroksil radikalleri (OH⁻) ve hidrojen peroksitlerden (H₂O₂) oluşan oldukça reaktif moleküllerdir. ROS, lipid, protein, DNA gibi biyolojik moleküllere zarar vererek hücre bütünlüğünü

bozmaktadır. Cisplatin ayrıca lipit peroksidasyonunu da artırmaktadır (Mir, & diğ., 2015).

Karaciğer hücrelerinde, süperoksit dismutaz (SOD) (serbest radikallerle reaksiyona girerek su oluşturan bir antioksidan enzim) ve katalaz (H_2O_2 'i suya ve oksijene dönüştüren enzim) gibi, ROS'ne karşı hücre hasarını koruyan enzimatik antioksidanlar bulunmaktadır. Bu enzimatik antioksidanların aktivitelerinin azalması, ROS'ne karşı aktivitelerin azalmasına ve sonuç olarak hücrelerin zarar görmesine neden olmaktadır (Palipoch, & diğ., 2014).

Yapılan bir çalışmada, ratlara 8 mg/kg dozunda cisplatin verilmiş ve 10. Gün ratlar sakrifiye edilip karaciğer dokuları alınmıştır. Tüm ratların karaciğer dokuları incelendiği zaman, hepatosit sitoplazmalarında vakualizasyon, bir denekte koagülasyon nekrozu, hipereozinofili ve yoğun sinüzoidal dilatasyon ve tıkanıklık gibi ciddi hasarlar gözlemlenmiştir (Bakır, & diğ., 2015). Bir başka çalışmada, ratlara 10 mg/kg dozunda cisplatin uygulanmasından 120 saat sonra incelenen karaciğer dokusunda, sentral venin hafif tıkanıldığı ve hepatik kordonların hafif düzensizleştiği gözlemlenmiştir. Daha yüksek dozda cisplatin (25 mg/kg) uygulamasında hepatik kordonların orta derecede düzensizliği, portal vende dilatasyon ile portal ven, sinüzoidler ve hepatik arterde hafif ile orta derecede konjesyon gözlemlenmiştir. Ayrıca bazı hepatositlerin hepatik kordonlardan ayrıldığı gözlemlenmiştir. 50 mg/kg cisplatin uygulanmasında ise hepatik arterin, portal venin ve safra kanallarının genişlemesine, hepatik kordonların düzensizleşmesine ve hepatik arter, sinüzoidler ve portal venin orta ile şiddetli derecelerde tıkanmasına neden olmuştur. Ayrıca portal triadın füzyonu, dolayısıyla hepatik lobullerin ciddi tahribatı gözlemlenmiştir (Palipoch & Punsawad, 2013).

Cisplatinin Böbrek Üzerine Etkisi

Cisplatin, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan antitümöral bir ilaçtır. Yan etkilerinden biri olan nefrotoksisite nedeniyle klinik uygulamalarda kullanımı sınırlıdır. Günümüzde, kanser tedavisi görüp iyileşen hastaların %20 ila 30'unda akut böbrek hasarı gelişmektedir. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda mortalite riski yüksek olmakla birlikte, ilerde kronik böbrek hasarı gelişme olasılığı daha da yüksektir (Perše & Veceric-Haler, 2018).

Cisplatin kaynaklı böbrek hasarında, renal vazokonstriksiyonun tekrarlı indüksiyonu, renal plazma akışında azalma, glomerular filtrasyon hızında azalma, serum kreatininde artma ve serum magnezyum ile potasyum düzeylerinde azalma görülür. Cisplatin böbrekte inflamasyona, oksidatif strese ve apoptozise de neden olarak hasarı artırır. Bunların dışında Cisplatin nefrotoksitesinde oluşan en önemli patoloji tubuler hücre hasarıdır. (Oh, & diğ., 2014).

Cisplatin, çoğunlukla copper transporter 1 (Ctr-1), organic cation transporter 2 (OCT-2), multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) aracılı aktif taşıyım ve daha az olarak pasif taşıyım ile glomerüler filtrattan böbrek epitel hücrelerine girer (şekil 2.11). Ctr-1 proksimal ve distal tübüllerin bazolaterallinde, OCT-2 proksimal tübüllerin bazolaterallinde ve MATE-1 proksimal tübüllerin apikal kısımlarında sentezlenirken pasif taşıyım proximal tübülün apikal yüzü boyunca gerçekleşmektedir. Cisplatini hücre içine taşıyan bu moleküllerin özellikle proksimal tübüllerde bulunması nedeni ile cisplatin serum konsantrasyonundan 5 kat daha fazla olarak böbreklerin proksimal tübüllerinde birikir (Mostafa, & diğ., 2018).

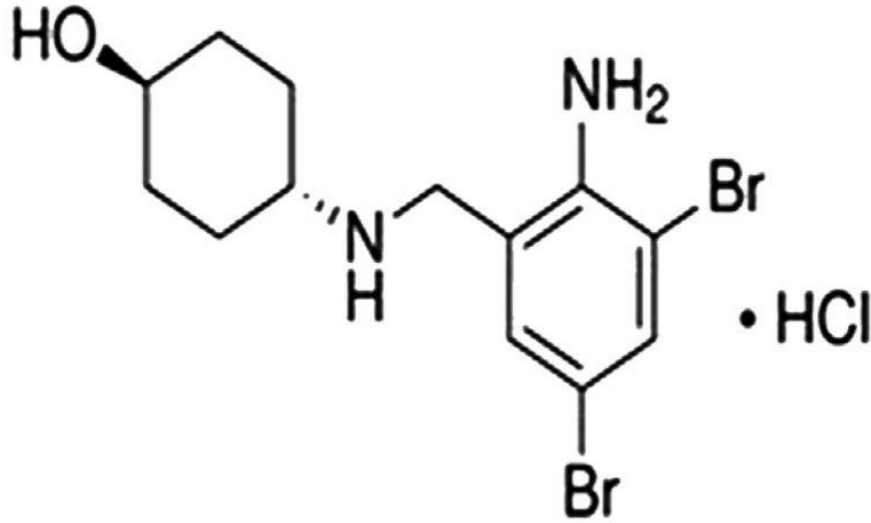
Böbrek epitel hücrelerinde cisplatin, metabolik aktivasyon geçirerek reaktif moleküle dönüşür. Oluşan reaktif molekül, hücresel antioksidan sistemini, oksidatif ve nitrozatif stres aracılığı ile etkileyerek süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon (GSH), glutatyon disülfid (GSSG) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) seviyelerinin azalmasına neden olur. Bundan başka reaktif moleküller, proteinlerden karbonil oluşumunu ve P-SH-sülfhidril proteinlerinin azalmasına; lipitlere etki etmesiyle malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) artışı sonucu oksidatif hasarın ve mitokondri, endoplazmatik retikulum gibi hücresel organellerin fonksiyonel ve yapısal hasarına neden olan farklı hücresel bileşenler ve makromoleküllerle etkileşime girer (Santos ve ark., 2007). Tübüler epitel hücrelerinde birçok moleküler yol tetiklenir. Sonuç olarak, lizozomların ve mitokondrilerin sayısında ve büyüklüğünde değişiklikler, hücre bütünlüğünde bozulmalar, mikrovillus kaybı ve sodyum/potasyum ATPase pompasındaki bozukluklar idrar konsantrasyonunda anormal değişikliklere neden olur. Doza bağlı olarak cisplatin hücre hasarına veya hücre ölümüne (otofaji, apoptoz ve nekroza) neden olabilir. Cisplatine cevap olarak sitokinler sentezlenir ve inflamasyon olayları aktive edilir. Böbrek intersitisyumundaki inflamasyon, hasarı

artırır (Perše & Veceric-Haler, 2018). Böbrek dokusundan lokal olarak salgılanan sitokinler, dolaşımdaki lökositleri buraya çeker. Kılcal damarlarda artan geçirgenlik sonucu damar dışına çıkan eritrositler, lökositler ve plazma sıvısı böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek proksimal ve distal tübülerdeki geri emilim kapasitesinin azalmasına ve afferent arteriyoldaki vazokonstriksiyona bağlı düşük filtrasyon basıncına neden olur (Daugaard, & diğ., 1987). Proksimal ve distal tübüllerdeki hasar, hücrelerin geri emme kapasitesini azaltır (poliüri), glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma olur, idrarı konsantre etme yeteneği bozulur, proteinlerin (proteinüri) ve glikozun (glikozüri) idrardan atılımı artar, magnezyum (Mg), sodyum (Na) atılımı artar, kreatinin (Cr) klerensi azalır, hidrojen peroksit üretimi artar ve antioksidan kapasitesinde azalma meydana gelir. Böbrekte oluşan bu büyük hasar sonucu kanda, kan üre azotu (BUN) ve ürik asit (azotemi veya hiperürisemi) seviyesi artar (Perše & Veceric-Haler, 2018). Nefrotoksisiteyi teşhis etmek için kullanılan en önemli belirteçler BUN ve serum kreatinin'dir (Santos, & diğ., 2007).

Ambroksol

Ambroksol hidroklorür (trans-4-[2-amino-3, 5-dibrombeombenzylamino]-cyclohexanol HCL) kimyasal yapısına sahip (Şekil 12), tip 2 pneumositlerden sürfaktan salınımını uyaran, aşırı mukusun giderilmesi için kullanılan mukolitik ve ekspektoran (balgam söktürücü) bir ilaçtır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ambroksolün anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif özelliklere de sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Jiang, & diğ., 2013).

Şekil 12. Ambroksol HCL'nin Kimyasal Yapısı (Jiang, & diğ., 2013).



Ambroksol farelerde lipit peroksidasyonunu inhibe ederek MDA seviyesini düşürebilmektedir. Ayrıca bu bileşik hidroksi radikallerinin ve hipoklorik asidin önemli bir temizleyicisi ve süper oksit anyonunu için ise orta derecede temizleyici olarak işlev görmektedir. Ambroksolün, hidrojen peroksit yıkımı üzerindeki etkisi tam olarak netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalar hidrojen peroksit karşı etkili olmadığını, bazı çalışmalar ise hidrojen peroksit karşı yıkıcı etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (Štětínová & ark., 2004).

Ambroksol, fosfolipazların inhibisyonuna bağlı hücre hasarını ve ayrıca TNF- α , IL-1- β gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini engelleyerek, nötrofil kemotaksisini inhibe etmektedir. Ayrıca ambroksol GSH, GSH-redüktaz gibi antioksidanların seviyelerini artırarak, ROS'nin seviyelerini azaltmaktadır (Bishr, & diğ., 2019).

Kefir

Fermente süt ürünlerinden olan kefir, Bulgaristan köylülerinin uzun ve sağlıklı yaşam sırrı olarak bilinmektedir. Tüm dünyada ve ülkemizde de oldukça fazla tüketilen kefir, Kafkas dağlarından köken alan asidik ve fermente bir süt ürünüdür. Kefir, keif-keyif kelimelerinden türetilmiştir. Keif-keyif kelimesi ise iyi yaşama, iyi hissetme anlamına gelmektedir. Doğu ve Kuzey Avrupa, Güneybatı Asya

ve Rusya bölgelerinde kefir, kippi, kephir, knapon, kefyr, kipi, kiaphur ve kefer gibi isimlerle de adlandırılmaktadır (Koyu & Demirel, 2018).

Kefir, kefir danelerinin sütü fermente etmesi sonucu oluşan bir içecektir. Kefir daneleri, sarı ile beyaz arasında değişen renkte, düzensiz biçimde, patlamış mısır görünümünde ve 3 - 20 mm arasında değişen çaplara sahip taneciklerdir. Kefir danecikleri süte ilave edildiği zaman 25°C’de ve yaklaşık 22 saatte fermentasyon işlemi tamamlanır. Fermentasyon tamamlandıktan sonra kefir daneleri bir süzgeç yardımı ile kefirten uzaklaştırılır. Her seferinde kefir danelerinin büyüklüklerinin arttığı gözlenmektedir. Kefir daneleri bakteri ve mayalardan oluşmaktadır. Mayalar özellikle karbondioksit üreterek diğer mikroorganizmalar arasındaki simbiyotik ilişkiyi ve karakteristik tat ve aromanın oluşumunu sağlamaktadırlar. Kefir danelerini oluşturan bakteri ve mayalar jel kıvamındaki ve polisakkarit yapıdaki matriks içinde bulunmaktadır. Bu yapı “kefirian” olarak isimlendirilmektedir (Tomar, & diğ., 2017).

Kefir, maya ve bakterilerden oluşan simbiyotik bir mikrobiyotaya sahiptir. Kefir mikrobiyotası, kullanılan sütün türüne ve bileşimine, kültür ortamına, fermentasyon sıcaklığına ve süresine, kullanılan kefir danelerinin veya kültürünün miktarına ve bileşimine göre değişiklik göstermektedir. Esas olarak kefir mikrobiyotası laktozu fermente edebilen ve edemeyen mayalar ile asetik asit ve laktik asit bakterilerinden oluşmaktadır (Koyu & Demirel, 2018). Kefirde maya popülasyonunun önemli bir bölümünü, *Candida*, *Torulopsis*, *Saccharomyces* ve *Kluyveromyces* cinsleri oluştururken, *Lactobacillus* (*Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Actobacillus delbrueckii*), *Lactococcus* (*Lactococcus lactis* spp. *lactis*), *Streptococcus salivarius*, *Leuconostoc* (*Leuconostoc cremoris*, *Leuconostoc mesenteroides*) ve asetik asit bakterileri kefir mikrobiyotasının bakteriyel kısmını oluşturmaktadır (Hecer, & diğ., 2019).

Kefir Kafkasya’da gençlik içkisi olarak tanımlanmaktadır. Su yerine kefir içilen Kafkasya’da tüberküloz, kanser ve sindirim bozukluğu gibi hastalıkların daha az görülmesi ve insanların ömrünün daha uzun olması, kefirin önemini daha da artırmıştır. Yapılan çalışmalarda bu yönde olumlu sonuçlar vermiş ve bazı hastalıkların tedavi edilmesinde kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Özellikle ishal,

kabızlık, mide iltihabı, yüksek tansiyon, sarılık, kronik bağırsak iltihapları ve kalbin atardamarları ile ilişkili bozukluklarda kefir kullanımının faydalı olduğu belirtilmektedir. Bunların dışında kefir, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikarsinogenik, antialerjik, hipokolestrolemik, kan şekeri düzenleyici, laktoz intoleransını azaltıcı, bağışıklık sistemi, sindirim sistemi ve kan basıncı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Kadıoğlu, 2017).

İnflamasyon organizmanın enfeksiyona ya da herhangi bir nedenle oluşan doku hasarına karşı verdiği immun bir yanıttır. Probiyotikler bağırsak bariyerini yapı ve fonksiyon olarak desteklemektedir. Ayrıca probiyotikler, inflamasyon ile ilişkili çeşitli yollar üzerinden inflamatuvar ve immun cevabı düzenleyebildiği belirtilmiştir (Koyu & Demirel, 2018). Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda hiperglisemi oluşturulmuş ve kefir 30 gün süreyle sıçanlara içirilmiştir. Çalışmanın sonunda pro-enflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 ve IL-6 seviyelerinde azalma, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyelerinde anlamlı derecelerde artış olduğu belirtilmiştir (Hadisaputro, & diğ., 2012). Yapılan bir başka çalışmada fareler yüksek yağlı diyet ile beslenmiş ve 48 gün boyunca deneklere kefir içirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da IL-6 seviyelerinde azalma olduğu saptanmıştır (Kim, & diğ., 2017). Son olarak deneysel astım oluşturulan farelerde kefir antialerjik ve anti-enflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Lee, & diğ., 2007).

Koenzim Q10

Koenzim Q10 (KoQ10) (2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-1, 4 benzoquinone, KoQ10), ubiquinone olarak da bilinen, yağda çözünen, vitamin benzeri bir maddedir. KoQ10'un kimyasal bileşimi K vitaminine benzese de, bir vitamin olarak kabul edilmez. Çünkü KoQ10 vücutta sentezlenebilmektedir. KoQ10, hücre organellerinin zarlarında, özellikle iç mitokondriyal zarında bulunmaktadır. Endojen olarak sentezlenen, doğal olarak oluşan ve yağda çözünen tek antioksidandır. KoQ10 hücresel enerji (ATP) üretmek üzere, mitokondriyal solunum zincirinde elektronları taşıyıcısı olarak görev alır (Aly Khalifa, & diğ., 2020).

KoQ10, lipid peroksidasyonu, protein ve DNA oksidasyonunun inhibisyonu yoluyla hücresel metabolizmada bir antioksidan olarak görevlidir. Oksidatif strese bağlı oluşan ROS'ne karşı antioksidanların miktarı artar. Diyabet, alzheimer ve prion

hastalıkları gibi oksidatif stres ile ilişkili birçok patolojik durumda dokulardaki CoQ10 miktarı genellikle azalmaktadır. CoQ10 hemen hemen tüm normal dokular tarafından sentezlenmesine rağmen, dokulardaki seviyesi yaşlanma ile birlikte kademeli olarak azalır. CoQ10 sentezindeki eksiklikler, iskelet kasları, endokrin bezleri ve sinir sistemi dahil olmak üzere yüksek enerji tüketen dokularda bazı klinik bozuklukların ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. Çalışmalar, CoQ10 takviyesinin kas, sperm, plazma, adrenal bezler ve ovaryum dokularındaki CoQ10 seviyelerinde önemli artışların olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle, CoQ10 takviyesi, endojen hücrel antioksidan sistemini güçlendirerek, ROS'ne karşı oluşabilecek hücrel hasarı korur (Özcan, & diğ., 2016).

CoQ10'un ayrıca α - tokoferol rejenerasyonu ve anti-inflamatuvar etkileride vardır. CoQ10, tümör nekrozis faktör- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak anti-inflamatuvar etkisini göstermektedir (Fouad, & diğ., 2010).

Yapılan bir çalışmada, CoQ10'un kemoterapi gören kanser hastaları için ek olarak kullanılabileceği ve kemoterapötik ilaçların yan etkilerini etkili bir şekilde azaltabileceği bildirilmiştir (Astolfi, & diğ., 2016).

BÖLÜM III

Yöntem

Bu bölümde araştırmanın modeline, araştırmanın çalışma grubuna, verilerin toplanması ve çözümlenmesine ve ortaya çıkan bulguların nasıl raporlaştırıldığına ilişkin bilgilere yer verilmiştir.

Grubların Oluşturulması ve Bakımı

Çalışmada, Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Hekimliği Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde (DEHAM) bulunan wistar albino türü sıçanlar kullanıldı. Çalışma için rastgele seçilen sıçanlar 200-350 gram ağırlığındaki ergin yaştaki dişilerden oluşmaktaydı. Sıçanlar günlük normal koşullarında, 22°C’de, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık ortamda ve ad libitum su ve palet yem ile beslendiler. Çalışmada sıçanlar 9 gruba ayrıldı:

Birinci grup (Grup 1, n= 6); kontrol grubu (K),

İkinci grup (Grup 2, n= 6); ambroksol hidroklorür grubu (Amb),

Üçüncü grup (Grup 3, n= 6); kefir grubu (Kef),

Dördüncü grup (Grup 4, n= 6); koenzim Q10 (KoQ10),

Beşinci grup (Grup 5, n= 6); cisplatin grubu (Cis),

Altıncı grup (Grup 6, n= 6); cisplatin ve 7 günlük deney süresinde ambroksol hidroklorür verilen grup (Cis+Amb),

Yedinci grup (Grup 7, n= 6); cisplatin ve 7 günlük deney süresince kefir verilen grup (Cis+Kef).

Sekizinci grup (Grup 8, n= 6); cisplatin ve deneklerdeki bağışıklığı güçlendirmek için çalışma öncesi 30 gün boyunca kefir verilen grup (Cis+Kef30),

Dokuzuncu grup (Grup 9, n= 6); cisplatin ve 7 günlük deney süresinde koenzim Q10 verilen grup (Cis+KoQ10).

Şekil 13. *Tartı Yardımı ile Sıçanların Ağırlığının Belirlenmesi.*



Malzemelerin Hazırlanması ve Deneklere verilmesi

Kefirin hazırlanması

Kefir her deneye 0,5 ml gelecek şekilde 1/4 oranında sulandırılarak, oral gavaj yöntemi ile deneklere içirildi. Kefir her hafta tazelandı. Kefir yapımı için 500 ml süte kefir daneleri eklendi ve 22 saat, oda sıcaklığında ve karanlık ortamda bekletildi. 22 saat sonra kefir daneleri plastik bir süzgeç yardımı ile kefirden uzaklaştırıldı.

Deneyde kullanılan Ambroksol HCL (Sekrol; Bilim İlaç San. ve TİC. A. Ş.) ve koenzim Q10 (Webber naturals, USA), Cisplatin (Koçak Farma) aşağıda belirtilen dozlarda deneklere uygulandı.

Grup 1 (K): Deneklere yalnızca deneyin ilk günü intraperitoneal serum fizyolojik uygulandı.

Grup 2 (Amb): Deneklere yedi günlük deney süresince oral gavaj yoluyla günde iki kez 50 mg/kg dozunda ambroksol hidroklorür verildi.

Grup 3 (Kef): Deneklere yedi günlük deney süresinde oral gavaj yoluyla 0,5 ml kefir (1.5 ml su ile sulandırılarak) içirildi.

Grup 4 (KoQ10): Deneklere yedi günlük deney süresinde günde iki kez oral gavaj yoluyla 10 mg/kg dozunda koenzim Q10 içirildi.

Grup 5 (Cis): Deneklere sadece deneyin ilk günü intraperitoneal 7 mg/kg dozunda cisplatin uygulandı.

Grup 6 (Cis+Amb): Deneklere tek doz cisplatin uygulanmasını takiben günde 2 kez 50 mg/kg oral gavaj ile ambroksol Hidroklorür 7 gün boyunca verildi.

Grup 7 (Cis+Kef): Deneklere tek doz cisplatin uygulanmasını takiben günde 1 kez 0,5 ml kefir (1,5 ml su içerisinde 0,5 ml kefir dilüe edilerek), oral gavaj ile 7 gün boyunca verildi.

Grup 8 (Cis+Kef30): Deneklere tek doz cisplatin uygulanmasından önce 30 gün boyunca günde 1 kez 0,5 ml kefir (1,5 ml su içerisinde 0,5 ml kefir dilüe edilerek), oral gavaj ile verildi.

Grup 9 (Cis+KoQ10): Deneklere tek doz cisplatin uygulanmasını takiben günde 2 kez 10 mg/kg oral gavaj ile koenzim Q10 7 gün boyunca verildi.

Şekil 14. *Kefirin Oral Gavaj Yöntemi ile Sıçanlara Verilmesi.*



Doku Örneklerinin Alınması

Yedi günlük deney süresi sonunda, 10 mg/kg ksilazin ve 90 mg/kg ketamin intraperitoneal olarak uygulandı ve denekler genel anesteziye alındı. Deney öncesinde ve deney sonunda deneklerin vücut ağırlıkları tartıldı ve intrakardiyak kanları alındı.

Hem biyokimyasal hem de histopatolojik incelemeler için deneklerin karın bölgelerine yapılan insizyon ile karaciğer ve böbrek dokuları alındı. Biyokimyasal analizler için örnekler alındıktan sonra soğuk fizyolojik tuzlu su (0.9%NaCl) ile perfüze edilerek eritrositler uzaklaştırıldı (Ma & diğ., 2015) Takiben, filtre kâğıdı ile kurulanıp iki ayrı parçaya ayrıldı. Daha sonra biyokimyasal analizler için kullanılacak parça 50 mM fosfat tamponu (pH 7.4) ile dolu örnek kaplarına aktarıldı ve YDÜ Hayvan Hastanesi Tanı Laboratuvarına transfer edildi (Doguc & diğ., 2012). Histopatolojik inceleme için kullanılacak doku parçaları ise %10'luk formaldehit içeren kaplara kondu ve YDÜ Veteriner Fakültesi Histoloji Laboratuvarına transfer edildi.

Biyokimyasal İşlemler

Serum Üre, Kreatinin, ALT, AST ve ALP Düzeylerinin belirlenmesi

Serum karaciğer hasar enzimleri (ALT, AST, ALP) ve böbrek fonksiyon parametreleri (üre, kreatinin) Yakın Doğu Üniversitesi Hastahane Labaratuarında bulunan Architect plus c8000 cihazı ile analiz edildi.

Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Tanı Laboratuvarına transfer edilen doku örnekleri 50 mM fosfat tamponu (PBS) (pH 7.4) ile 9 kat sulandırıldı ve cam-cam homojenizatör ile (glass dounce tissue grinder set, 15 mL, D9938, Sigma, Germany) homojenize edildi (Doguc & diğ., 2012; Zahr & diğ., 2010). Daha sonra homojenatlar +4°C 10000 g x 10 dakika santrifüj edildi (K241R, BRK5424 rotor, Centurion Scientific, West Sussex, UK) ve süpernatantları kullanılarak Lowry yöntemi (Lowry & diğ., 1951) ile protein tayini yapıldı. Protein tayininden sonra olası dondur-çöz tekrarlarından sakınmak için süpernatantlar porsiyonlanıp analitik parametrelerin ölçümüne kadar -80° C'de muhafaza edildi.

İnflamasyon Belirteçlerinden TNF- α 'nın Ölçümü

Pro-enflamatuvar sitokinlerden TNF- α analizi kan örnekleri ve doku homojenizatı kullanılarak rat spesifik ELISA test kitleri (ElabScience, Cat. No: E-EL-R0019, Lot No: UQC179VSYYP) ile ölçüldü (MW-12A Mikroplaka Yıkayıcı, MR-96 Mikroplaka Okuyucu, Mindray, Shenzen, China). Sonuçlar plazmada pg/ml, dokularda pg/mg protein şeklinde verildi.

Lipid Peroksidasyon Düzeyinin Belirlenmesi

Kan örnekleri ve doku homojenizatlarından lipid peroksidasyon ürünlerinden en stabili olan malondialdehid (MDA) ölçümü yapıldı. MDA analizi için Cayman (Cat. No: 10009055, Lot No: 613569) marka test kiti kullanıldı. Test asidik ortamda 100°C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonuna ve 530-540 nm'de reaksiyon karışımının absorbansının ölçülmesine dayanan spektrofotometrik yöntem ile yapıldı (Ohkawa & diğ., 1979). Sonuçlar plazmada nmol/ml, dokularda nmol/mg protein şeklinde verildi.

Histolojik İşlemler

Tespiti yapılmış olan dokular, Yakın Doğu Üniversitesi Histoloji ve Patoloji Laboratuvarında bulunan Leica TP1020 marka doku takip cihazına yerleştirildi. Doku takip cihazı dört aşamayı içermektedir. Birincisi dokuyu yıkamak, ikincisi dokunun suyunun giderilmesi (dehidratasyon), üçüncüsü dokuyu şeffaflaştırma ve parafinin doku içerisine işlemlerini sağlama, dördüncüsü ise dokuyu sıcak parafinde bekletme aşamalarıdır. Doku takip cihazı yardımı ile dokuların hangi solüsyonlarda ne kadar beklediği ile ilgili bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. *Doku Takibi Solüsyonları, Bekleme Süreleri ve Amaçları.*

Bekletilen Solüsyon	Süre	Amaç
Formaldehit	1 saat	Dokuyu sabitlemek.
Distile Su	1 saat	Dokuyu yıkamak.
%50'lik Etil Alkol	1 saat	Dokuların suyunu gidermek (Dehidratasyon)
%60'lık Etil Alkol	1 saat	
%70'lik Etil Alkol	1 saat	
%80'lik Etil Alkol	1 saat	
%90'lık Etil Alkol	1 saat	
%100'lük Etil Alkol	1 saat	
Ksilen	1 saat	dokuyu şeffaflaştırma ve parafinin
Ksilen	1 saat	doku içerisine işlemlerini sağlamak.
Sıcak Parafin	1 saat	Doku içerisine parafinin girmesini
Sıcak Parafin	1 saat	sağlamak.

Doku takip cihazından alınan dokular, Leica EG1150 marka parafine gömme cihazı yardımı ile parafine gömüldüler. Doku içeren parafin bloklar, bir süre soğukta bekletildi. Parafin bloklardan Leica RM2255 marka mikrotom yardımı ile 3-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Doku kesitleri sıcak su (41°C) cihazı (Leica HI1210) içerisine alındıktan sonra, histolojik boyamalar için lam üzerine alındılar.

Hematoksilen & Eozin Boyama ve Değerlendirme

Hematoksilen & eozin boyama karaciğer ve böbrek dokularının değerlendirilmesi ve skorlanması için yapıldı. Boyama işleminden önce doku kesitleri 59°C'de 1 gece bekletildi. Boyama işlemi aşağıda belirtildiği şekilde gerçekleştirildi.

1. Dokular etüvden alındıktan sonra sıcak ksilen (59°C) içerisinde 1 dakika bekletildi.
2. Sıcak ksilenden çıkarılan dokular oda sıcaklığındaki ksilen içerisine alındı ve 1 dakika bekletildi.
3. Ardından kesitler %100 etil alkol içerisine alınarak 2 dakika bekletildi.

4. %100 etil alkolden sonra kesitler %80'lik etil alkol içerisinde 2 dakika bekletildi.
5. %80 etil alkolün ardından kesitler, distile su içerisinde 2 dakika bırakıldı.
6. Deparafinizasyon işleminden hemen sonra doku kesitleri Hematoksilen (MERCK HX69657153/ALMANYA) solüsyonu içerisine alınarak 3 dakika beklemeye bırakıldılar.
7. Hematoksilen solüsyonundan çıkarıldıktan sonra distile su ile yavaşça yıkandılar.
8. Yıkama işleminden sonra doku kesitleri hızlı bir şekilde asit alkole batırılıp çıkarıldı ve ardından distile su ile yıkandılar.
9. Yıkama işleminden sonra 2 dakika distile suda bekletildiler.
10. Distile sudan alınan kesitler %80'lik etil alkol içerisine alındı ve 2 dakika bekletildi.
11. %80 etil alkolden çıkarılan kesitler 1 dakika Eosin (MERCK HX69574839/ALMANYA) solüsyonu içerisinde bekletildi.
12. Ardından %95'lik etil alkolde 3 dakika bırakıldı.
13. %95'lik etil alkolün ardından 3 dakika %100'lük etil alkolde bekletildiler.
14. %100 etil alkol içerisinden alınan kesitler ksilen I içerisine alındı ve 10 dakika bekletildi.
15. Ksilen I içerisinden alınan kesitler bu kez ksilen II içerisine alındı ve yine 10 dakika bekletildi.
16. Son olarak, doku kesitlerinin üzerine entallen damlatıldı ve lamaların üzerine lameller konarak kapatıldılar.

Karaciğer doku kesitlerinin değerlendirilmesinde Çiftçi vd. (2017)'nin kullanmış oldukları karaciğer skorlama sistemi modifiye edilerek kullanıldı. Bu skorlama sistemine göre her bir karaciğer doku kesiti, eozinofilik sitoplazmalı hepatositler, nekroz alanları, konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu yönünden değerlendirildi. Her bir kriter için 10 farklı alandaki hasarlar, yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak belirlenerek hesaplandı (Çiftçi, & diğ., 2017).

Böbrek doku kesitlerinin değerlendirilmeside, karaciğer dokusuna benzer şekilde yapıldı. Böbrek dokusu tubuler hasar, glomerular hasar ve mononükleer hücre infiltrasyonu bakımından değerlendirildi. Her bir kriter için 10 bölge tarandı ve

her bölgedeki hasar durumu yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) olarak belirlenerek hesaplama yapıldı (Abdel Moneim, & diğ., 2019).

İmmunohistokimyasal Kaspaz-3 Boyama ve Değerlendirme

1. İmmunohistokimyasal boyama için 2,5 – 3 µm kalınlığında alınan kesitler bir gece boyunca 59°C’de bekletildi.

2. Doku kesitleri ksilen içerisinde alınarak 2 dakika kadar bekletilerek deparafinizasyon işlemi tamamlandı.

3. Dehidratasyon işlemi için doku kesitleri %100 ve %80 alkol serilerinde 2’şer dakika bekletildi.

4. Doku kesitleri önceden hazırlanmış 1x sitrat solüsyonu (Dako, low pH (50x) içerisinde alınarak mikrodalga içerisinde kondu. Sitrat solüsyonu kaynayana kadar en yüksek, kaynadıktan sonra ise en düşük ısıya alınarak 10 dakika beklendi.

5. Dokuların etrafı pappen ile çizilerek 3 kez PBS tween (Thermo Scientific, 20x Modified Dulbecco’s PBS) solüsyonu ile yıkandı.

Bu işlemden sonra fare ve tavşana özgü HRP/DAB (ABC) immunohistokimya kiti (Abcam, ab64264) kullanıldı.

6. Dokuların üzerine hidrojen peroksit blok solüsyonu damlatılarak 20 dakika bekletildi.

7. PBS tween ile 3 kez dokular yıkandı.

8. Dokuların üzerine protein blok solüsyonundan damlatılarak 20 dakika beklenildi ve ardından dokular üzerinden solüsyon döküldü.

9. 1:100 oranında PBS solüsyonu ile seyreltilen anti-kaspaz-3 primer antikör (Abcam, ab4051) dokular üzerine damlatıldı ve +4 °C’de gece boyunca bekletildi.

10. PBS tween ile yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.

11. Biotinlenmiş keçi antipolivalant sekonder solüsyonu dokular üzerine damlatılarak 45 dakika oda ısısında beklenildi.

12. Yıkama işlemi 3 kez PBS tween solüsyonu ile tekrarlandı.

13. Dokular üzerine streptavidin peroksidaz damlatılarak 10 dakika bekletildi.

14. PBS tween solüsyonu ile yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.

15. 1 damla veya 30 µl DAB kromojen solüsyonuna 50 damla veya 1500 µl DAB substrate solüsyonu eklenerek hazırlanan DAB dokular üzerine damlatıldı ve boyanma durumuna göre yıkama işlemine geçildi.

16. Yıkama işlemi 3 kez PBS solüsyonu ve ardından 3 kez distile su ile yapıldı.

17. Zemin boyaması için Mayer's hematoksilen kullanıldı ve dokular üzerine damlatılarak 1 dakika kadar bekletildi.

18. Distile ve ardından çeşme suyu ile yıkama işlemi tekrarlandı.

19. Dehidratasyon için doku kesitleri %80 ve %100'lük alkol serilerinden geçirildi.

20. Ksilen ile dokuların parlaması sağlandı ve entallen ve lamel kullanılarak dokuların üzerleri kapatıldı.

Karaciğer ve böbrek dokularında kaspaz-3 pozitif hücre artışı H-skor yöntemi ile değerlendirildi. Yarı kantitatif değerlendirme negatif (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) boyama durumuna göre yapıldı. H-skor hesaplaması aşağıdaki formül üzerinden yapıldı (Parris, & diğ., 2014).

H-skor = 0 x (% Pozitif Boyanan Hücre Sayısı) + 1 x (% Pozitif Boyanan Hücre Sayısı) + 2 x (% Pozitif Boyanan Hücre Sayısı) + 3 x (% Pozitif Boyanan Hücre Sayısı)

BÖLÜM IV

Bulgular ve Yorumlar

Bu bölümde çalışma sorularına yönelik toplanan veriler ışığında ulaşılan bulgulara değinilmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS istatistik sürüm 26.0) yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Veri grupları Kruskal wallis analizi ve ardından Mann Whitney-U testleri ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ 'lik bir fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Deneklerin Vücut Ağırlıkları

Deneklerin deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlıklarını tartılmış ve elde edilen sonuçlar tablo 2 ile şekil 15’de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılması ise tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 2. Deneklerin Deney Öncesi Ve Deney Sonrası Vücut Ağırlıklarının Ortalama, Standart Sapma Ve p Sonuçları.

abcde fgh ijklmno p harfleri ile deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlıklarının gruplara göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmiştir. (İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ ’tir).

* Kruskal Wallis testine göre gruplar arası anlamlılığı temsil etmektedir.

Ortalama $\pm$ SS	Vücut Ağırlıkları	
	Deney Öncesi Vücut Ağırlıkları (g)	Deney Sonrası Vücut Ağırlıkları (g)
Kontrol	266,3 $\pm$ 84,1	266 $\pm$ 64,1 ^{h,i,i}
Ambroksol	270,3 $\pm$ 68,6	267,6 $\pm$ 65,1
Kefir	302 $\pm$ 61,6	286,3 $\pm$ 58,5 ^{j,k,l}
Koenzim Q10	284 $\pm$ 55,7 ^{a,b,c,ç}	270,3 $\pm$ 49,9 ^{m,n}
Cisplatin	313 $\pm$ 29,5 ^{d,e,f,g}	279,3 $\pm$ 45,6 ^{o,ö,p}
Cis+Amb	221,6 $\pm$ 10,3 ^{a,d}	210,3 $\pm$ 24,8 ^{h,j,m,o}

Tablo 2 (Devam)

Cis+Kef	219 ± 11,3 ^{b,e}	216,6 ± 19,7 ^{i,k,ö}
Cis+Kef30	219,3 ± 14,7 ^{c,f}	206,6 ± 25,7 ^{i,l,n,p}
Cis+KoQ10	231 ± 27,1 ^{f,g}	234,6 ± 43,1
p Değerleri	0,033*	0,016*

Deneklerin deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Deney öncesi vücut ağırlıkları açısından cisplatin grubu 313 ± 29,5 g ile en yüksek Cis+Kef grubu ise 219 ± 11,3 g ile en düşük ortalama değerine sahip grup oldular. Deneklerin deney öncesi vücut ağırlıklarının standart sapmalarına baktığımızda en fazla standart sapmaya sahip grubun 266,3 ± 84,1 g ile kontrol grubuna ait olduğu ve en az standart sapmaya sahip grubun ise 221,6 ± 10,3 g ile Cis+Amb grubuna ait olduğu saptandı.

Deney sonrası vücut ağırlıklarına baktığımız zaman kefir grubundaki deneklerin 286,3 ± 58,5 g ile en yüksek ve Cis+Kef30 grubunun ise 206,6 ± 25,7 g ile en düşük ağırlık ortalamasına sahip grup olduğu gözlemlendi. Standart sapma sonuçlarına göre ise ambroksol grubunun 267,6 ± 65,1 g ile en fazla; Cis+Kef grubunun ise 216,6 ± 19,7 g ile en az standart sapma değerine sahip grup olduğu görüldü.

Tablo 3. Deneklerin Deney Öncesi ve Deney Sonrası Vücut Ağırlıklarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

*Mann Whitney U Test'ine göre grupların birbirleriyle olan karşılaştırması sonucu istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir (anlamlılık değeri p<0,05'dir).

İstatistiksel Karşılaştırma	Vücut Ağırlıkları	
	Deney Öncesi Vücut Ağırlıkları	Deney Sonrası Vücut Ağırlıkları
Kontrol ile Amb	0,936	0,688
Kontrol ile Kefir	0,630	0,423
Kontrol ile KoQ10	0,261	0,748
Kontrol ile Cis	0,335	0,421

Tablo 3 (Devam)

Kont ile Cis+Amb	0,810	0,030*
Kont ile Cis+Kef	0,810	0,020*
Kont ile Cis+Kef30	0,686	0,025*
Kont ile Cis+KoQ10	1,000	0,296
Amb ile Kefir	0,422	0,470
Amb ile KoQ10	0,575	1,000
Amb ile Cisplatin	0,336	0,810
Amb ile Cis+Amb	0,470	0,150
Amb ile Cis+Kef	0,423	0,229
Amb ile Cis+Kef30	0,378	0,150
Amb ile Cis+KoQ10	0,521	0,378
Kefir ile KoQ10	0,522	0,522
Kefir ile Cisplatin	1,000	0,749
Kefir ile Cis+Amb	0,055	0,020*
Kefir ile Cis+Kefir	0,055	0,045*
Kefir ile Cis+Kef30	0,055	0,016*
Kefir ile Cis+KoQ10	0,078	0,150
KoQ10 ile Cisplatin	0,228	0,810
KoQ10 ile Cis+Amb	0,025*	0,045*
KoQ10 ile Cis+Kef	0,025*	0,055
KoQ10 ile Cis+Kef30	0,020*	0,025*
KoQ10 ile Cis+KoQ10	0,037*	0,200
Cisplatin ile Cis+Amb	0,004*	0,013*
Cisplatin ile Cis+Kef	0,004*	0,013*
Cisplatin ile Cis+Kef30	0,004*	0,010*
Cisplatin ile Cis+KoQ10	0,010*	0,108
Cis+Amb ile Cis+Kef	0,687	0,575
Cis+Amb ile Cis+Kef30	0,687	0,688
Cis+Amb ile Cis+KoQ10	0,574	0,337
Cis+Kef ile Cis+Kef30	0,872	0,575
Cis+Kef ile Cis+KoQ10	0,470	0,378

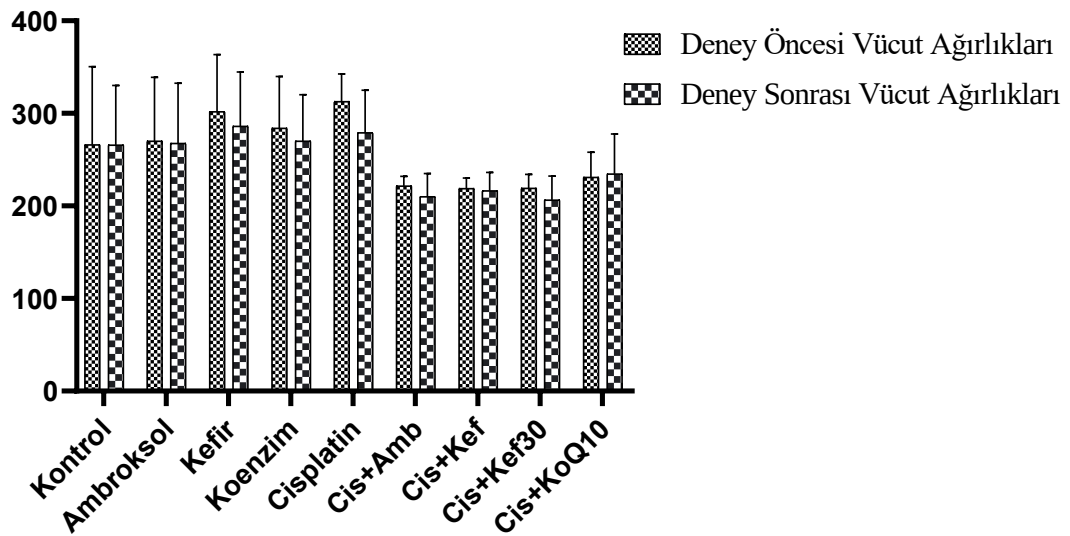
Tablo 3 (Devam)

Cis+Kef30 ile Cis+KQ10	0,519	0,337
-------------------------------	-------	-------

Deney öncesi vücut ağırlıklarının gruplara göre karşılaştırılmasını gösteren tablo 3'e baktığımızda, koenzim Q10 grubu ile Cis+Amb ($p=0,025$), Cis+Kef ($p=0,025$), Cis+Kef30 ($p=0,020$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,037$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ağırlık farkı gözlemlendi. Cisplatin grubundaki deneklerin deney öncesi vücut ağırlıkları ile Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,010$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptandı.

Deney sonrası vücut ağırlıklarının, tablo 3'deki istatistiksel karşılaştırmasına baktığımız zaman, kontrol grubu ile Cis+Amb ($p=0,030$), Cis+Kef ($p=0,020$) ve Cis+Kef30 ($p=0,025$) grupları arasında; kefir grubu ile Cis+Amb ($p=0,020$), Cis+Kef ($p=0,045$) ve Cis+Kef30 ($p=0,016$) grupları arasında ve cisplatin grubu ile Cis+Amb ($p=0,013$), Cis+Kef ($p=0,013$) ve Cis+Kef30 ($p=0,010$) grupları arasında anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi. Yine KoQ10 grubu ile Cis+Amb ($p=0,045$) ve Cis+Kef30 ($p=0,025$) grupları arasındada anlamlılık saptandı.

Şekil 15. Deneklerin Deney Öncesi ve Deney Sonrası Vücut Ağırlıklarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.



Biyokimyasal Bulgular

Serum ALT, AST, ALP, Üre ve Kreatinin Analiz Bulguları

Deney sonrası kan örneklerinden analiz edilen karaciğer hasar enzimlerinden ALT, AST, ALP ve böbrek fonksiyon enzimlerinden üre, kreatinin sonuçları tablo 4 ve şekil 16’da verilmiştir. Bu enzimler açısından gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar ise Tablo 5’de yer almaktadır.

Tablo 4. Deneklerin Üre, Kreatinin, ALT, AST ve ALP Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.

abcçdefgğhijklmnoöprştuüvyz ABCÇDEFGĞHIİJKLMNOÖPRSŞTUÜVYZ AaAbAcAçAdAeAfAgAğAhAı harfleri ile üre, kreatinin, ALT, AST ve ALP değerlerinin, grublara göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmiştir. (İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ 'tir).

* Kruskal Wallis testine göre gruplar arası anlamlılığı temsil etmektedir.

Ortalama $\pm$	Biyokimya Parametreleri				
SS	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)
Kontrol	47,50 $\pm$ 7,12 ^{a,b,c}	0,538 $\pm$ 0,061 ^{l,U}	40,50 $\pm$ 7,39 ^{s,ş,t,u}	90,16 $\pm$ 17,66 ^{F,G,H,I,I,U}	90 $\pm$ 16,69 ^O
Ambroksol	31,83 $\pm$ 3,25 ^{a,ç,d,e,f,g,V}	0,551 $\pm$ 0,047 ^{m,Y}	45,33 $\pm$ 12,30 ^{ü,v}	174,33 $\pm$ 75,76 ^F	83,50 $\pm$ 18,76 ^P
Kefir	37,16 $\pm$ 6,91 ^{b,ğ,h,Z}	0,530 $\pm$ 0,044 ^{n,Aa}	51,66 $\pm$ 11,50 ^{y,z}	106,66 $\pm$ 25,07 ^{J,K,L,M,N,Ab}	101 $\pm$ 26,59 ^R
KoQ10	42,66 $\pm$ 6,28 ^{ç,i,Aç}	0,550 $\pm$ 0,037 ^{o,Aç}	33,50 $\pm$ 3,67 ^{s,ü,y,A,B,C,Ad}	150,66 $\pm$ 35,60 ^{G,J,O,Ae}	77,33 $\pm$ 32,65 ^S
Cisplatin	586,83 $\pm$ 135,62 ^{c,d,ğ,i,j,k,Af}	6,608 $\pm$ 1,27 ^{l,m,n,o,ö,p,r,Ag}	91,83 $\pm$ 16,50 ^{s,v,z,A,Ç,D,E,Ağ}	218 $\pm$ 82,09 ^{Ğ,K}	182,83 $\pm$ 29,67 ^{Ö,P,R,S,Ş,T,Aı,Ah}
Cis+Amb	71,83 $\pm$ 49,04 ^{e,i}	0,850 $\pm$ 0,513 ^ö	54,33 $\pm$ 5,75 ^{t,B,Ç}	167,83 $\pm$ 20,89 ^{H,L}	102,83 $\pm$ 30,77 ^S
Cis+Kef	77 $\pm$ 47,32 ^{f,j}	0,803 $\pm$ 0,310 ^P	48 $\pm$ 15,82 ^D	176,50 $\pm$ 18,28 ^{I,M}	102,33 $\pm$ 51,58 ^T
Cis+Kef30	106,83 $\pm$ 95,50 ^{V,Z,Ac,Af}	1,028 $\pm$ 0,706 ^{U,Y,Aa,Aç,Ag}	48,66 $\pm$ 13,63 ^{Ad,Ağ}	215 $\pm$ 53,71 ^{Ü,Ab,Ae}	72 $\pm$ 31,67 ^{Ah}
Cis+KoQ10	100,50 $\pm$ 81,93 ^{g,h,k}	1,001 $\pm$ 0,689 ^r	50,83 $\pm$ 3,86 ^{u,C,E}	211,83 $\pm$ 44,97 ^{l,N,O}	96,16 $\pm$ 26,66 ^{Aı}
P Değerleri	0,000***	0,002**	0,000***	0,000**	0,011*

Tablo 4’deki böbrek fonksiyonlarını gösteren üre ve kreatinin değerlerine baktığımızda $31,83 \pm 3,25$ mg/dL üre değeri ile ambroksol grubu ve $0,530 \pm 0,044$ mg/dL kreatin değeri ile kefir grubu en az ortalama değerlerine sahip oldukları gözlemlendi. Cisplatin grubundaki deneklerin ise $586,83 \pm 135,62$ mg/dL üre ve $6,608 \pm 1,27$ mg/dL kreatinin değerleri ile en yüksek ortalama değerlerine sahip olduğu saptandı. Standart sapma sonuçlarına baktığımızda ambroksol grubunun $31,83 \pm 3,25$ mg/dL üre; koenzim Q10 grubunun $0,550 \pm 0,037$ mg/dL kreatinin ile en düşük değerlere sahip oldukları; ayrıca cisplatin grubunun $586,83 \pm 135,62$ mg/dL üre ve $6,608 \pm 1,27$ mg/dL kreatinin değerleri ile en yüksek standart sapmaya sahip grup olduğu saptandı. Cisplatin grubundaki deneklerin ortalama ve standart sapma değerlerinin diğer grublardan fazla olması hem bu gruptaki bireylerin diğer gruplara göre daha fazla hasara uğradığını, hem de denekler arasındaki farklılığın fazla olduğunu göstermektedir.

Karaciğer fonksiyonlarının bir göstergesi olan ALT, AST, ALP düzeylerine baktığımızda $33,50 \pm 3,67$ U/L ALT ile koenzim Q10 grubu, $90,16 \pm 17,66$ U/L AST ile kontrol grubu ve $72 \pm 31,67$ U/L ALP ile Cis+Kef30 grubu en düşük ortalama değerlerine sahip grup oldukları gözlemlendi. Cisplatin grubu $91,83 \pm 16,50$ U/L ALT, $218 \pm 82,09$ U/L AST ve $182,83 \pm 29,67$ U/L ALP değerleri ile en yüksek ortalama değerlerine sahip grup olduğu saptandı. ALT parametresi için standart sapma değerlerine baktığımızda $33,50 \pm 3,67$ U/L ile koenzim Q10 grubunun en düşük ve $91,83 \pm 16,50$ U/L ile cisplatin grubunun en yüksek değere sahip olduğu görüldü. AST açısından baktığımızda kontrol grubunun $90,16 \pm 17,66$ U/L ile en düşük ve cisplatin grubunun $218 \pm 82,09$ U/L ile en yüksek standart sapmaya sahip olduğu gözlemlendi. ALP parametresi bakımından kontrol grubu $90 \pm 16,69$ U/L ile en düşük ve Cis+Kef grubu $102,33 \pm 51,58$ U/L ile en yüksek grup içi bireysel farklılığa sahip olduğu saptandı.

Tablo 5. Deneklerin Üre, Kreatinin, ALT, AST ve ALP Sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

*Mann Whitney U Test’ine göre grupların birbirleriyle olan karşılaştırması sonucu istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir (anlamlılık değeri $p < 0,05$ ’dir.)

İstatistiksel Karşılaştırma	Biyokimya Parametreleri				
	Üre	Kreatinin	ALT	AST	ALP
Kontrol ile Amb	0,005*	0,687	0,575	0,006*	0,749
Kontrol ile Kefir	0,024*	0,936	0,092	0,200	0,470
Kontrol ile KoQ10	0,336	0,630	0,043*	0,006*	0,262
Kontrol ile Cis	0,004*	0,004*	0,004*	0,006*	0,004*
Kont ile Cis+Amb	0,377	0,423	0,016*	0,004*	0,522
Kont ile Cis+Kef	1,000	0,261	0,470	0,004*	1,000
Kont ile Cis+Kef30	0,054	0,016*	0,228	0,004*	0,197
Kont ile Cis+KoQ10	0,227	0,065	0,037*	0,004*	0,423
Amb ile Kefir	0,127	0,470	0,378	0,055	0,423
Amb ile KoQ10	0,010*	1,000	0,036*	0,810	0,422
Amb ile Cisplatin	0,004*	0,004*	0,004*	0,337	0,004*
Amb ile Cis+Amb	0,008*	0,575	0,078	0,522	0,337
Amb ile Cis+Kef	0,030*	0,377	1,000	0,336	0,630
Amb ile Cis+Kef30	0,004*	0,025*	0,521	0,261	0,261
Amb ile Cis+KoQ10	0,005*	0,128	0,108	0,262	0,262
Kefir ile KoQ10	0,173	0,520	0,010*	0,045*	0,150
Kefir ile Cisplatin	0,004*	0,004*	0,004*	0,010*	0,004*
Kefir ile Cis+Amb	0,054	0,470	0,575	0,006*	0,936
Kefir ile Cis+Kefir	0,519	0,199	0,470	0,004*	0,748
Kefir ile Cis+Kef30	0,004*	0,013*	0,630	0,004*	0,147
Kefir ile Cis+KoQ10	0,030*	0,065	0,872	0,004*	0,749
KoQ10 ile Cisplatin	0,004*	0,004*	0,004*	0,150	0,004*
KoQ10 ile Cis+Amb	0,200	0,575	0,004*	0,262	0,173
KoQ10 ile Cis+Kef	0,748	0,423	0,053	0,127	0,336
KoQ10 ile Cis+Kef30	0,010*	0,020*	0,012*	0,037*	0,748
KoQ10 ile Cis+KoQ10	0,127	0,148	0,004*	0,030*	0,262
Cisplatin ile Cis+Amb	0,004*	0,004*	0,004*	0,337	0,004*
Cisplatin ile Cis+Kef	0,004*	0,004*	0,006*	0,423	0,010*
Cisplatin ile Cis+Kef30	0,004*	0,004*	0,006*	0,873	0,004*
Cisplatin ile Cis+KoQ10	0,004*	0,004*	0,004*	1,000	0,004*

Tablo 5 (Devam)

Cis+Amb ile Cis+Kef	0,630	0,936	0,261	0,574	0,748
Cis+Amb ile Cis+Kef30	0,575	0,470	0,197	0,109	0,127
Cis+Amb ile Cis+KoQ10	0,296	0,631	0,261	0,055	0,749
Cis+Kef ile Cis+Kef30	0,574	0,470	0,748	0,199	0,335
Cis+Kef ile Cis+KoQ10	0,630	0,872	0,375	0,127	0,688
Cis+Kef30 ile Cis+KQ10	0,873	0,522	0,332	0,873	0,199

Tablo 5’deki veriler dikkate alınarak üre düzeyleri, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile ambroksol ($p=0,005$), kefir ($p=0,024$) ve cisplatin ($p=0,004$) grupları arasında; ambroksol grubu ile koenzim Q10 ($p=0,010$), cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,008$), Cis+Kef ($p=0,030$), Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,005$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,030$) grupları arasında; koenzim Q10 grubu ile cisplatin ($p=0,004$) ve Cis+Kef30 ($p=0,010$) grupları arasında anlamlılık saptandı. İstatistiksel olarak cisplatin ile Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$), Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Cisplatin grubundaki deneklerin üre değerleri, koruyucu ile birlikte cisplatin verilenlere göre, daha yüksekti ve bu koruyucu olarak verilen ajanların olumlu etkilerini görmemize neden oldu.

Kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kontrol, grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,016$) grupları arasında; ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,025$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,013$) grupları arasında ve koenzim Q10 grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,020$) grupları arasında istatistiksel fark saptandı. Kontrol gruplarının kreatinin değerlerinin diğer gruplara göre düşük olması bu farka neden oldu. Cisplatin ile Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında anlamlılık saptandı. Cisplatin ile birlikte verilen tüm koruyucu ajanlar, tek başına cisplatin verilen gruba göre kreatinin miktarını azalttıkları gözlemlendi.

Tablo 5’deki veriler doğrultusunda, ALT değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığı zaman, kontrol grubu ile koenzim Q10 ($p=0,043$), cisplatin

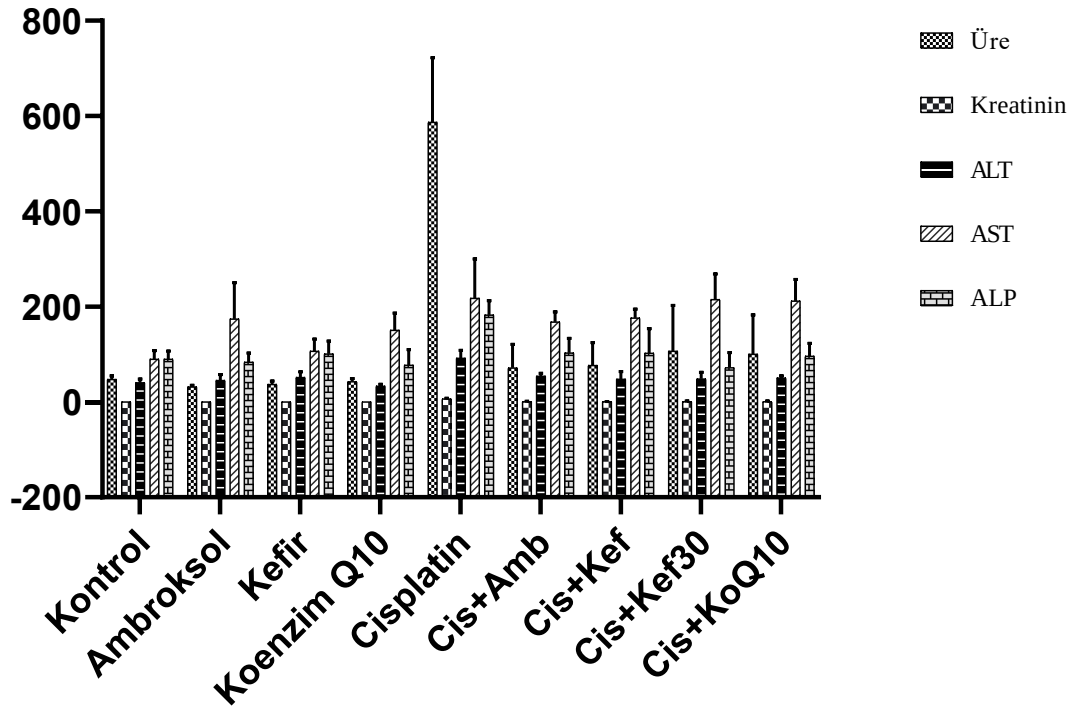
($p=0,004$), Cis+Amb($p=0,016$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,037$) grupları arasında anlamlılık olduğu saptandı ve koenzim Q10 grubunun, kontrol grubuna göre, kontrol grubunun ise cisplatin, Cis+Amb ve Cis+KoQ10 gruplarına göre daha az ALT değerlerine sahip oldukları gözlemlendi. Ambroksol ve koenzim Q10 grupları ($p=0,036$) ile cisplatin ($p=0,004$) grubu arasında; kefir grubu ile koenzim Q10 ($p=0,010$) ve cisplatin ($p=0,004$) grupları arasında istatistiksel fark saptandı. Ambroksol, kefir ve cisplatin grupları koenzim Q10 grubuna göre ve cisplatin grubu ise, ambroksol grubuna göre daha fazla ALT değerine sahip oldukları gözlemlendi. Koenzim Q10 grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,012$), Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında anlamlı fark saptandı. Cisplatin grubu ile Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,006$), Cis+Kef30 ($p=0,006$), Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Cisplatin ile birlikte kullanılan koruyucu ajanlar, cisplatin grubuna göre, ALT değerinin anlamlı bir şekilde düşmesine neden oldukları saptandı.

AST değeri için tablo 5'deki istatistiksel karşılaştırma sonuçlarına göre, kontrol grubu ile ambroksol ($p=0,006$), koQ10 ($p=0,006$), cisplatin ($p=0,006$), Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$), Cis+KoQ10($p=0,004$) grupları arasında ve kefir grubu ile KoQ10 ($p=0,045$), cisplatin ($p=0,010$), Cis+Amb ($p=0,006$), Cis+Kef ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$), Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında anlamlı fark gözlemlendi. Kontrol ve kefir grupları AST değeri açısından cisplatin ile koruyucuların birlikte verildiği tüm gruplara göre daha az AST değerine sahip oldukları saptandı. Ayrıca kontrol grubunun ambroksol grubuna göre, kefir grubunun ise koenzim Q10 grubuna göre daha az AST değerine sahip olduğu gözlemlendi. KoQ10 grubu ise, Cis+Kef30 ve Cis+KoQ10 gruplarına göre daha az AST değerine sahipti ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($p<0,05$).

ALP değerlerinin tablo 5'de istatistiksel olarak karşılaştırılmasına baktığımızda, cisplatin grubu ile, kontrol ($p=0,004$), ambroksol ($p=0,004$), kefir ($p=0,004$), koenzim Q10 ($p=0,004$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. Cisplatin grubunun bu gruplara göre daha fazla ALP değerine sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca cisplatin ile Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,010$), Cis+Kef30 ($p=0,004$), Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında istatistiksel fark

saptandı. Cisplatin grubuna göre, tüm koruyucu ajanlar ile birlikte verilen cisplatin gruplarının, ALP değerini düşürmede etkili oldukları gözlemlendi.

Şekil 16. Deneklerin Deney Sonrası Üre, Kreatinin, ALT, AST, ALP Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.



Serum TNF- α ve MDA Analiz Bulguları

Deney sonrası deneklerin serumlarından analiz edilen TNF- α ve MDA değerlerinin, ortalama ve standart sapma değerleri tablo 6 ve şekil 17’de gösterilmektedir. Bu değerler için gruplar arası karşılaştırma ise tablo 7’de sunulmaktadır.

Tablo 6. Deneklerin Serum TNF- α ve MDA Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve p Sonuçları.

abcçdefgğhijklmnoöprştuüvyzABCÇDEFG harfleri ile serum TNF- α ve MDA değerlerinin, gruplara göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmiştir. (İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ ’tir).

* Kruskal Wallis testine göre gruplar arası anlamlılığı temsil etmektedir.

Ortalama $\pm$ SS	Serum TNF- α ve MDA Parametreleri	
	Serum TNF- α (pg/ml)	Serum MDA (nmol/ml)
Kontrol	1253,60 $\pm$ 234,42 ^a	41,41 $\pm$ 17,61 ^{k,l,m,n,o}
Ambroksol	1265,90 $\pm$ 377,91 ^b	39,41 $\pm$ 19,18 ^{ö,p,r,s,ş}
Kefir	1518,86 $\pm$ 457,07 ^{c,ç}	67,05 $\pm$ 25,90 ^{t,u,ü,v,y}
Koenzim Q10	1038,03 $\pm$ 222,98 ^{c,d,e,f,g,ğ}	50,38 $\pm$ 22,26 ^{z,A,B,C,Ç}
Cisplatin	3124,01 $\pm$ 441,71 ^{a,b,ç,d,h,i,j}	240,77 $\pm$ 22,16 ^{k,ö,t,z,D,E,F,G}
Cis+Amb	1633,03 $\pm$ 437,04 ^{e,h}	185 $\pm$ 22,26 ^{l,p,u,A,D}
Cis+Kef	1608,71 $\pm$ 611,70 ^{f,i}	161,92 $\pm$ 21,44 ^{m,r,ü,B,E}
Cis+Kef30	1651,83 $\pm$ 408,97 ^{g,i}	151,66 $\pm$ 49,58 ^{n,s,v,C,F}
Cis+KoQ10	1877,41 $\pm$ 6 ^{ğ,j}	181,79 $\pm$ 33,67 ^{o,ş,y,Ç,G}
P Değerleri	0,001**	0,000***

Tablo 6'daki TNF- α analiz sonuçlarına göre, en düşük ortalama değerine sahip grubun 1038,03 $\pm$ 222,98 pg/ml ile koenzim Q10 grubu olduğu görülmektedir. Cispatin grubu 3124,01 $\pm$ 441,71 pg/ml ortalama değeri ile en fazla inflamasyonun görüldüğü gruptu. TNF- α için standart sapma değerleri göz önüne alındığında yine koenzim Q10 grubunun 1038,03 $\pm$ 222,98 pg/ml ile en düşük ve Cis+Kef grubunun 1608,71 $\pm$ 611,70 pg/ml ile en yüksek grup içi farklılığa sahip oldukları görülmektedir.

Serum MDA analiz sonuçlarını gösteren tablo 6'ya baktığımızda, ambroksol grubunun 39,41 $\pm$ 19,18 nmol/ml ile en düşük, cisplatin grubunun ise 240,77 $\pm$ 22,16 nmol/ml ortalama değeri ile en yüksek peroksidasyonun görüldüğü grup oldu. Standart sapma değerlerine göre, 41,41 $\pm$ 17,61 nmol/ml ile kontrol grubu en düşük; 151,66 $\pm$ 49,58 nmol/ml ile Cis+Kef30 grubu en yüksek değere sahip oldukları saptandı.

Tablo 7. Deneklerin Serum TNF- α ve MDA analiz sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

*Mann Whitney U Test'ine göre grupların birbirleriyle olan karşılaştırması sonucu istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir (anlamlılık değeri $p < 0,05$ 'dir.)

İstatistiksel Karşılaştırma	Serum TNF- α ve MDA Analizleri	
	TNF- α	MDA
Kontrol ile Amb	0,631	0,748
Kontrol ile Kefir	0,336	0,090
Kontrol ile KoQ10	0,200	0,573
Kontrol ile Cis	0,004*	0,004*
Kont ile Cis+Amb	0,078	0,004*
Kont ile Cis+Kef	0,337	0,004*
Kont ile Cis+Kef30	0,078	0,004*
Kont ile Cis+KoQ10	0,128	0,004*
Amb ile Kefir	0,336	0,092
Amb ile KoQ10	0,229	0,423
Amb ile Cisplatin	0,004*	0,004*
Amb ile Cis+Amb	0,150	0,004*
Amb ile Cis+Kef	0,262	0,004*
Amb ile Cis+Kef30	0,150	0,004*
Amb ile Cis+KoQ10	0,055	0,004*
Kefir ile KoQ10	0,037*	0,198
Kefir ile Cisplatin	0,004*	0,004*
Kefir ile Cis+Amb	0,630	0,004*
Kefir ile Cis+Kefir	0,873	0,004*
Kefir ile Cis+Kef30	0,470	0,004*
Kefir ile Cis+KoQ10	0,336	0,004*
KoQ10 ile Cisplatin	0,004*	0,004*
KoQ10 ile Cis+Amb	0,010*	0,004*
KoQ10 ile Cis+Kef	0,045*	0,004*
KoQ10 ile Cis+Kef30	0,010*	0,004*
KoQ10 ile Cis+KoQ10	0,025*	0,004*
Cisplatin ile Cis+Amb	0,004*	0,005*
Cisplatin ile Cis+Kef	0,004*	0,004*
Cisplatin ile Cis+Kef30	0,004*	0,025*
Cisplatin ile Cis+KoQ10	0,004*	0,010*

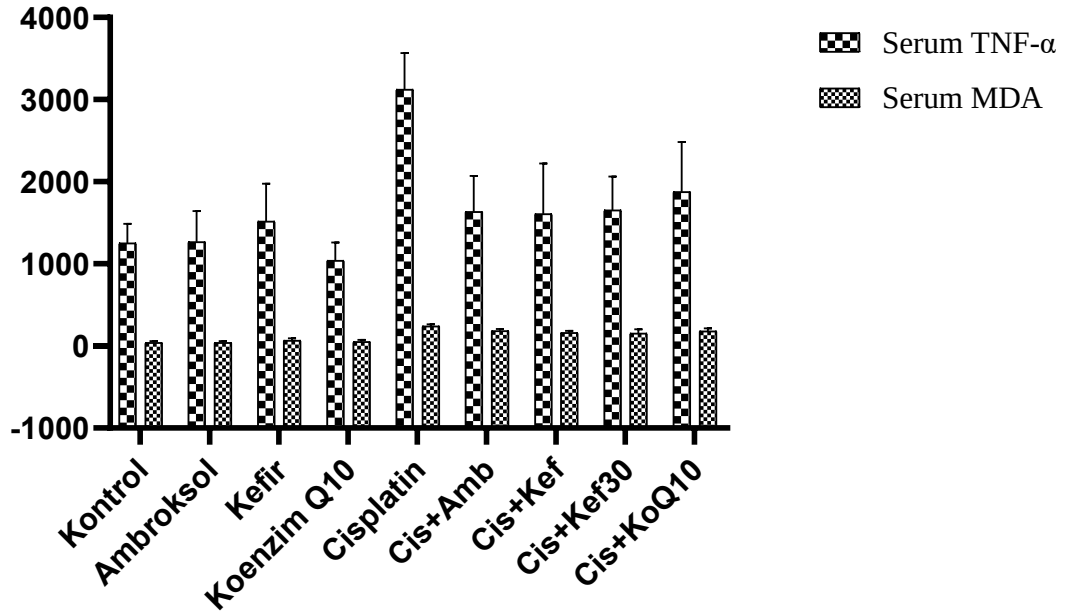
Tablo 7 (Devam)

Cis+Amb ile Cis+Kef	0,688	0,095
Cis+Amb ile Cis+Kef30	0,873	0,065
Cis+Amb ile Cis+KoQ10	0,631	0,688
Cis+Kef ile Cis+Kef30	0,631	0,297
Cis+Kef ile Cis+KoQ10	0,337	0,227
Cis+Kef30 ile Cis+KQ10	0,522	0,199

Serum TNF- α analiz sonuçlarının istatistiksel açıdan karşılaştırılması sonuçlarını gösteren tablo 7'ye baktığımızda, cisplatin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel fark olduğu görülmektedir ($p=0,004$). Cisplatin grubu kontrol gruplarına göre daha fazla inflamasyona maruz kalmıştır. Ayrıca cisplatin ile birlikte verilen koruyucu ajanlarında cisplatinin neden olduğu inflamasyonu azaltmada etkili oldukları gözlemlenmiştir. Koenzim Q10 grubu $1038,03 \pm 222,98$ pg/ml ile en düşük ortalama ve standart sapma değerine sahip grup olması nedeni ile diğer bazı gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. Koenzim Q10 grubu ile kefir ($p=0,037$), cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,010$), Cis+Kef ($p=0,045$), Cis+Kef30 ($p=0,010$) ve Cis+KoQ10($p=0,025$) grupları arasında istatistiksel fark olduğu gözlemlendi.

Tablo 7'deki serum MDA analiz sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, tüm kontrol grupları ile cisplatin, Cis+Amb, Cis+Kef, Cis+Kef30 ve Cis+KoQ10 grupları arasında istatistiksel fark olduğu saptandı ($p=0,004$). Kontrol grupları cisplatin ve cisplatin ile birlikte verilen koruyuculara göre daha az MDA değerlerine sahip olmalarından dolayı bu farklılıklar gözlemlenmiştir. En yüksek lipid peroksidasyonunun görüldüğü cisplatin grubu ile Cis+Amb ($p=0,005$), Cis+Kef ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,025$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,010$) grupları arasında anlamlılık olduğu gözlemlendi. Cisplatin ile birlikte verilen koruyucu ajanlar lipid peroksidasyonunu cisplatin grubuna göre azaltmışlardır.

Şekil 17. Deneklerin Deney Sonrası Serum TNF- α ve MDA Analiz Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.



Böbrek ve Karaciğer Dokularının TNF- α ve MDA Analiz Bulguları

Böbrek ve karaciğer dokularından analiz edilerek saptanan TNF- α ve MDA değerlerinin ortalama ve standart sapmaları tablo 8 ve şekil 18’de sunulmaktadır. Her iki parametre için gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar ise tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 8. Deneklerin Karaciğer Böbrek Dokularından Saptanan TNF- α ve MDA Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.

abcçdefgğhijklmnoöprştuüvyzABCÇDEFGĞHIİJKLMNOÖPRŞTUÜVYZAaAbAcAçAdAeAfAgAğAhAiAjAkAlAmAnAoAöApArAsAşAtAuAüAvAyAzAAAB₁ harfleri ile karaciğer böbrek dokularından saptanan TNF- α ve MDA değerlerinin, grublara göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmiştir. (İstatistiksel olarak anlamlılık değeri p<0,05'tir).

* Kruskal Wallis testine göre gruplar arası anlamlılığı temsil etmektedir.

Ortalama $\pm$	TNF- α ve MDA Parametreleri			
SS	Böbrek TNF- α (pg/mg)	Böbrek MDA (nmol/mg)	Karaciğer TNF- α (pg/mg)	Karaciğer MDA (nmol/mg)
Kontrol	20,14 $\pm$ 16,73 ^{a,b,c,ç,d}	2,15 $\pm$ 1,05 ^{o,ö,p,r,s}	48,14 $\pm$ 27,63 ^{J,K,L}	1,91 $\pm$ 0,42 ^{Ag,Ağ,Ah,Aı,Aı}
Amb	38,97 $\pm$ 19,47 ^{e,f}	4,03 $\pm$ 2,06 ^{s,t,u,ü,v}	28,04 $\pm$ 16,58 ^{M,N,O,O,P,R}	1,48 $\pm$ 0,70 ^{Aj,Ak,Al,Am,An}
Kefir	20,08 $\pm$ 8,85 ^{g,ğ,h,i,i}	2,44 $\pm$ 1,51 ^{y,z,A,B,C}	23,26 $\pm$ 10,38 ^{S,Ş,T,U,U,V}	1,41 $\pm$ 0,39 ^{Ao,Aö,Ap,Ar,As}
KoQ10	45,23 $\pm$ 40,09 ^j	4,52 $\pm$ 2,86 ^{C,D,E,F,G}	67,53 $\pm$ 13,69 ^{M,S,Y,Z,Aa}	1,39 $\pm$ 0,84 ^{Aş,At,Au,Aü,Av}
Cis	207,95 $\pm$ 67,33 ^{a,e,g,j,k,l,m,n}	18,45 $\pm$ 5,00 ^{o,ş,y,Ç,G,H,I,I}	314,42 $\pm$ 47,34 ^{J,N,Ş,Y,Ab,Ac,Aç,Ad}	12,08 $\pm$ 3,51 ^{Ag,Aj,Ao,Aş,Ay,Az,AA,AB}
Cis+Amb	86,33 $\pm$ 34,40 ^{b,f,ğ,k}	10,08 $\pm$ 3,80 ^{ö,t,z,D,G}	107,08 $\pm$ 74,20 ^{K,O,T,Z,Ab,Ae,Af}	7,63 $\pm$ 2,10 ^{Ağ,Ak,Aö,At,Ay}
Cis+Kef	97,92 $\pm$ 65,37 ^{c,h,l}	10,86 $\pm$ 2,56 ^{p,u,A,E,H}	165,70 $\pm$ 48,25 ^{L,O,U,Aa,Ac}	6,89 $\pm$ 1,25 ^{Ah,Al,Ap,Au,Az}
Cis+Kef30	64,43 $\pm$ 35,78 ^{ç,i,m}	8,07 $\pm$ 1,55 ^{r,ü,B,F,I}	202,21 $\pm$ 52,98 ^{P,U,Aç,Ae}	6,11 $\pm$ 1,42 ^{Aı,Am,Ar,Aü,AA}
Cis+KoQ10	59,20 $\pm$ 31,98 ^{d,i,n}	11,24 $\pm$ 4,73 ^{s,v,C,G,I}	98,33 $\pm$ 63,43 ^{R,V,Ad,Af}	7,35 $\pm$ 2,01 ^{Ai,An,As,Av,AB}
P Değerleri	0,000***	0,002**	0,000***	0,000***

Tablo 8'deki böbrek dokusundan izole ettiğimiz TNF- α değerlerine göre kefir grubunun $20,08 \pm 8,85$ pg/mg ile en düşük, cisplatin grubunun ise $207,95 \pm 67,33$ pg/mg ile en yüksek ortalama değerine sahip oldukları görülmektedir. Standart sapma değerlerine baktığımızda ise kefir grubunun $20,08 \pm 8,85$ pg/mg ile en düşük ve cisplatin grubunun $207,95 \pm 67,33$ pg/mg ile en yüksek değere sahip oldukları gözlemlendi.

Böbrek dokularından elde ettiğimiz, tablo 8'deki MDA sonuçlarına baktığımızda, en düşük ortalama değerine sahip grubun $2,15 \pm 1,05$ nmol/mg ile kontrol grubuna; en yüksek değer ise $18,45 \pm 5,00$ nmol/mg ile cisplatin grubuna ait olduğu saptandı. Grup içi farklılığı gösteren standart sapma değerleri açısından $2,15 \pm 1,05$ nmol/mg ile kontrol grubunun en düşük ve $18,45 \pm 5,00$ nmol/mg ile cisplatin grubunun en yüksek değere sahip oldukları gözlemlendi.

Karaciğer dokusundan analiz ederek saptamış olduğumuz, tablo 8'deki TNF- α sonuçlarına baktığımızda, kefir grubunun $23,26 \pm 10,38$ pg/mg ortalama değeri ile en az ve cisplatin grubunun $314,42 \pm 47,34$ pg/mg ile en fazla inflamasyona maruz kaldığı görülmektedir. Standart sapma değerlerine göre ise kefir grubunun $23,26 \pm 10,38$ pg/mg ile en düşük, Cis+Amb grubunun $107,08 \pm 74,20$ pg/mg ile en yüksek değere sahip olduğu gözlemlenmektedir.

Karaciğer dokusundan saptamış olduğumuz, tablo 8'deki MDA analiz sonuçlarına göre, koenzim Q10 grubu $1,39 \pm 0,84$ nmol/mg ortalama değeri ile en az ve cisplatin grubu $12,08 \pm 3,51$ nmol/mg ile en fazla lipid peroksidasyonunun görüldüğü grup oldu. Kefir grubu $1,41 \pm 0,39$ nmol/mg standart sapma değeri ile en düşük ve cisplatin grubu $12,08 \pm 3,51$ nmol/mg ile en yüksek grub içi farklılığa sahip grup olduğu gözlemlendi.

Tablo 9. *Deneklerin Karaciğer Böbrek Dokularından Saptanan TNF- α ve MDA Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırılması.*

*Mann Whitney U Test'ine göre grupların birbirleriyle olan karşılaştırması sonucu istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir (anlamlılık değeri $p < 0,05$ 'dir.)

İstatistiksel Karşılaştırılması	Dokudan TNF- α ve MDA Analizi			
	Böb. TNF- α	Böb. MDA	KC TNF- α	KC MDA
Kontrol ile Amb	0,150	0,109	0,150	0,149
Kontrol ile Kefir	0,873	0,748	0,078	0,077
Kontrol ile KoQ10	0,262	0,150	0,150	0,199
Kontrol ile Cis	0,004*	0,004*	0,004*	0,004*
Kont ile Cis+Amb	0,004*	0,004*	0,109	0,004*
Kont ile Cis+Kef	0,037*	0,004*	0,004*	0,004*
Kont ile Cis+Kef30	0,037*	0,004*	0,004*	0,004*
Kont ile Cis+KoQ10	0,010*	0,004*	0,109	0,004*
Amb ile Kefir	0,078	0,109	0,748	0,936
Amb ile KoQ10	1,000	0,873	0,004*	0,631
Amb ile Cisplatin	0,004*	0,004*	0,004*	0,004*
Amb ile Cis+Amb	0,010*	0,016*	0,025*	0,004*
Amb ile Cis+Kef	0,150	0,006*	0,004*	0,004*
Amb ile Cis+Kef30	0,200	0,010*	0,004*	0,004*
Amb ile Cis+KoQ10	0,262	0,016*	0,025*	0,004*
Kefir ile KoQ10	0,521	0,199	0,004*	0,423
Kefir ile Cisplatin	0,004*	0,004*	0,004*	0,004*
Kefir ile Cis+Amb	0,004*	0,006*	0,010*	0,004*
Kefir ile Cis+Kefir	0,016*	0,004*	0,004*	0,004*
Kefir ile Cis+Kef30	0,025*	0,004*	0,004*	0,004*
Kefir ile Cis+KoQ10	0,010*	0,006*	0,010*	0,004*
KoQ10 ile Cisplatin	0,006*	0,004*	0,004*	0,004*
KoQ10 ile Cis+Amb	0,150	0,016*	0,423	0,004*
KoQ10 ile Cis+Kef	0,109	0,010*	0,004*	0,004*
KoQ10 ile Cis+Kef30	0,423	0,037*	0,004*	0,004*
KoQ10 ile Cis+KoQ10	0,337	0,025*	0,423	0,004*
Cisplatin ile Cis+Amb	0,006*	0,016*	0,004*	0,016*
Cisplatin ile Cis+Kef	0,025*	0,037*	0,004*	0,010*
Cisplatin ile Cis+Kef30	0,006*	0,004*	0,010*	0,004*
Cisplatin ile Cis+KoQ10	0,006*	0,037*	0,004*	0,016*

Tablo 9 (Devam)

Cis+Amb ile Cis+Kef	0,631	0,631	0,200	0,423
Cis+Amb ile Cis+Kef30	0,262	0,109	0,025*	0,150
Cis+Amb ile Cis+KoQ10	0,109	0,522	1,000	0,749
Cis+Kef ile Cis+Kef30	0,337	0,055	0,262	0,337
Cis+Kef ile Cis+KoQ10	0,423	0,631	0,055	0,337
Cis+Kef30 ile Cis+KQ10	0,873	0,200	0,025*	0,150

Tablo 9'daki böbrek TNF- α analiz sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılmasında, kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,037$), Cis+Kef30 ($p=0,037$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,010$) grupları arasında; Ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,004$) ve Cis+Amb ($p=0,010$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,016$), Cis+Kef30 ($p=0,025$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,010$) grupları arasında; koenzim Q10 grubu ile cisplatin grubu ($p=0,006$) arasında; cisplatin grubu ile Cis+Amb ($p=0,006$), Cis+Kef ($p=0,025$), Cis+Kef30 ($p=0,006$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,006$) grupları arasında istatistiksel fark saptandı. Cisplatin grubu böbrek dokusunda, cisplatin ile birlikte koruyucu verilen gruplara göre daha fazla inflamasyona maruz kalmış ve bu da bu gruplar arasında istatistiksel farklılığa neden olmuştur. Koruyucular cisplatine bağlı olarak artan TNF- α değerini azaltmada etkili olmuşlardır.

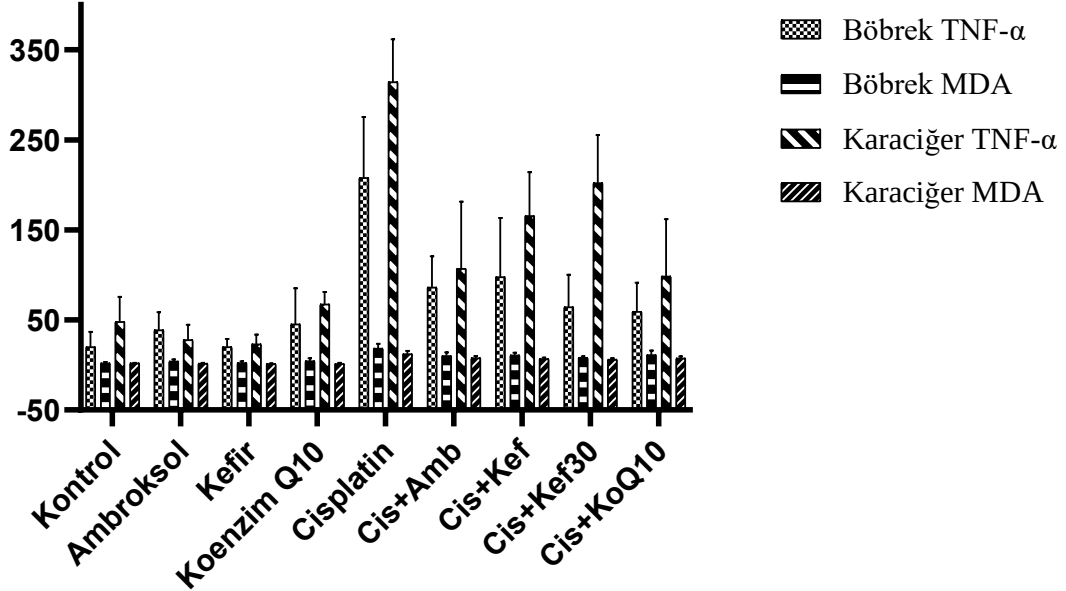
Böbrek dokusundan elde edilen MDA değerlerinin, tablo 9'da istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, kontrol gruplarının tümü ile cisplatin, Cis+Amb, Cis+Kef, Cis+Kef30 ve Cis+KoQ10 grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ($p<0,05$). Cisplatin grubu en fazla MDA değerine sahip grubdu ve bu grub ile Cis+Amb ($p=0,016$), Cis+Kef ($p=0,037$), Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,037$) grupları arasında istatistiksel fark olduğu gözlemlendi. Koruyucu olarak kullanmış olduğumuz tüm ajanların böbrek dokusunda lipid peroksidasyonunu azalttığı görüldü.

Tablo 9'daki karaciğer TNF- α sonuçlarının istatistiksel açıdan karşılaştırılmasında, kontrol ve koenzim Q10 grupları ile cisplatin grubu ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,004$) ve Cis+Kef30 ($p=0,004$) grupları arasında; ambroksol grubu ile

koQ10 ($p=0,004$), cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,025$), Cis+Kef ($p=0,004$) Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,025$) grupları arasında; kefir grubu ile koQ10 ($p=0,004$), cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,010$), Cis+Kef ($p=0,004$) Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,010$) grupları arasında; cisplatin grubu ile Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,004$) Cis+Kef30 ($p=0,010$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında istatistiksel fark saptandı. Cis+Kef30 grubu ile Cis+Amb ($p=0,025$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,025$) grupları arasında istatistiksel anlamlılık gözlemlendi. Cisplatinden sonra kullanılan koenzim Q10 ve ambroksol cisplatin öncesi 30 gün süreyle kullanılan kefire göre karaciğer dokusunda inflamasyonu azaltmada daha etkili oldukları saptandı.

Karaciğer MDA sonuçlarının, tablo 9'daki istatistiksel karşılaştırılmasına baktığımız zaman tüm kontrol grupları ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında istatistiksel fark olduğu saptandı. Kontrol grupları cisplatin ve cisplatin ile birlikte verilen koruyuculara göre daha az lipid peroksidasyonuna maruz kaldılar. Cisplatin grubu ile Cis+Amb ($p=0,016$), Cis+Kef ($p=0,010$), Cis+Kef30 ($p=0,004$), ve Cis+KoQ10 ($p=0,016$) grupları arasında anlamlılık gözlemlendi. Cisplatin ile birlikte verilen koruyucuların karaciğer dokusunda MDA seviyesini düşürmede etkili oldukları gözlemlendi.

Şekil 18. Deneklerin Deney Sonrası karaciğer - böbrek TNF- α ve MDA Analiz Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.



Histomorfolojik Bulgular

Hematoksilen & Eozin Boyamasına Ait Bulgular

Doku kesitlerinin H&E ile boyanması sonucunda böbrek dokusu için tubuler hasar, glomerular hasar ve mononükleer hücre infiltrasyonu bulgularının ortalama ve standart sapma değerlerini tablo 10 ve şekil 19 içermektedir. Grublar arasındaki karşılaştırmalar ise tablo 11’de sunulmaktadır. Karaciğer dokusu için ise eozinofilik sitoplazmalı hepatositler, nekroz, konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri tablo 12 ve şekil 20’de sunulmaktadır. Karaciğer H&E bulguları için grublar arası istatistiksel karşılaştırmaları tablo 13 içermektedir.

Tablo 10. Deneklerin Tubuler Nekroz, Glomerular Hasar ve Böbrekte Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.

abcçdefgğhijklmnoöprştuüvyzABCÇDEFGĞHIİJKLMNOÖPRŞTUÜVYZ

harfleri ile tubuler nekroz,

glomerular hasar ve böbrekte mononükleer hücre infiltrasyonu değerlerinin, grublara göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmiştir. (İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ ’tir).

* Kruskal Wallis testine göre gruplar arası anlamlılığı temsil etmektedir.

Böbreğin Histomorfolojik Skorumla Kriterleri			
Ortalama ±	Böbrekte		
SS	Tubuler Nekroz	Glomerular Hasar	Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu
Kontrol	0,033±0,051 ^{a,b,c,ç,d}	0,033±0,051 ^{r,s,ş,t}	0,167±0,0408 ^{H,I,I,J}
Ambroksol	0,050±0,054 ^{e,f,g,ğ,h}	0,000±0,000 ^{u,ü,v,y,z,A}	0,050±0,054 ^{K,L,M,N}
Kefir	0,033±0,051 ^{i,j,k,l}	0,033±0,051 ^{B,C,Ç,D}	0,033±0,081 ^{O,O,P,R}
Koenzim Q10	0,066±0,051 ^{m,n,o,ö}	0,083±0,075 ^{u,E}	0,050±0,083 ^{S,Ş,T,U}
Cisplatin	0,783±0,440 ^{a,e,i,m,p}	0,633±0,294 ^{r,ü,B,E,F,G,G}	0,366±0,242 ^{H,K,O,S,U}
Cis+Amb	0,266±0,136 ^{b,f,i,n,p}	0,200±0,178 ^{v,F}	0,316±0,213 ^{L,L,O,Y,U}
Cis+Kef	0,333±0,196 ^{c,g,j,o}	0,200±0,126 ^{s,y,C,G}	0,083±0,075 ^{U,V,Y}
Cis+Kef30	0,466±0,560 ^{ç,ğ,k}	0,233±0,196 ^{ş,z,Ç,G}	0,383±0,365 ^{I,M,P,Ş,Z}
Cis+KoQ10	0,500±0,340 ^{d,h,l,ö}	0,283±0,306 ^{t,A,D}	0,333±0,081 ^{J,N,R,T,V,Z}
P Değerleri	0,000***	0,000***	0,000***

Böbreğin histomorfolojik skorumla kriterlerinden tubuler nekroz için tablo 10'a baktığımızda, en düşük ortalama değerine sahip grupların, 0,033±0,051 ile kontrol ve kefir gruplarına ait olduğu gözlemlendi. Aynı kriter için en yüksek ortalama değerine sahip grup ise 0,783±0,440 ile cisplatin grubu olarak saptandı. Tubuler nekroz açısından, kontrol ile kefir grubu 0,033±0,051 ve koenzim Q10 grubu 0,066±0,051 ile en düşük, cisplatin grubu ise 0,783±0,440 ile en yüksek standart sapmaya sahip grup olduğu gözlemlendi. Cisplatin grubu hem ortalama değerinin yüksek olmasından dolayı en fazla tubuler nekroza maruz kalan, hem de standart sapma değerinin yüksek olması nedeni ile denekler arası farklılığın diğer gruplara göre fazla olduğu grubdu. Glomerular hasar açısından en düşük ortalama değerine sahip grubun 0,000±0,000 ile ambroksol grubu olduğu ve en yüksek ortalama değerine sahip grubun ise 0,633±0,294 ile cisplatin grubu olduğu gözlemlendi. Cisplatin grubu diğer gruplara göre en fazla, ambroksol grubu ise en az, glomerular hasara uğrayan gruplardı. Gruplar içerisindeki bireysel farklılık durumuna baktığımız zaman, ambroksol grubunun 0,000±0,000 ile en düşük, Cis+KoQ10 grubunun ise 0,283±0,306 ile en yüksek değere sahip olduğu

görülmektedir. Gruplar arasındaki böbrek dokularında mononükleer hücre infiltrasyonunun azlık veya çokluk durumlarına baktığımız zaman, $0,033 \pm 0,081$ ortalama değeri ile kefir grubunun en düşük; $0,383 \pm 0,365$ ortalama değeri ile Cis+Kef30 grubunun en yüksek değere sahip olduğu gözlemlendi. Standart sapma sonuçlarına baktığımızda, kontrol grubunun $0,167 \pm 0,0408$ ile en düşük; Cis+Kef30 grubunun ise $0,383 \pm 0,365$ ile en yüksek bireysel farklılığa sahip sonuçların elde edildiği grup olduğu gözlemlendi.

Tablo 11. *Deneklerin Tubuler Nekroz, Glomerular Hasar ve Böbrekte Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu İstatistiksel Karşılaştırılması.*

*Mann Whitney U Test'ine göre grupların birbirleriyle olan karşılaştırması sonucu istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir (anlamlılık değeri $p < 0,05$ 'dir.)

İstatistiksel Karşılaştırma	Böbreğin Histomorfolojik Skorlama Kriterleri		
	Tubuler Nekroz	Glomerular Hasar	Böbrekte Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu
Kontrol ile Amb	0,575	0,138	0,241
Kontrol ile Kefir	1,000	1,000	0,902
Kontrol ile KoQ10	0,269	0,212	0,461
Kontrol ile Cis	0,005*	0,003*	0,004*
Kont ile Cis+Amb	0,018*	0,086	0,004*
Kont ile Cis+Kef	0,019*	0,028*	0,083
Kont ile Cis+Kef30	0,030*	0,042*	0,004*
Kont ile Cis+KoQ10	0,008*	0,042*	0,003*
Amb ile Kefir	0,575	0,138	0,386
Amb ile KoQ10	0,575	0,021*	0,784
Amb ile Cisplatin	0,007*	0,002*	0,007*
Amb ile Cis+Amb	0,024*	0,022*	0,007*
Amb ile Cis+Kef	0,026*	0,007*	0,423
Amb ile Cis+Kef30	0,046*	0,007*	0,012*
Amb ile Cis+KoQ10	0,012*	0,007*	0,003*
Kefir ile KoQ10	0,269	0,212	0,598

Tablo 11 (Devam)

Kefir ile Cisplatin	0,005*	0,003*	0,007*
Kefir ile Cis+Amb	0,018*	0,086	0,007*
Kefir ile Cis+Kefir	0,019*	0,028*	0,176
Kefir ile Cis+Kef30	0,030*	0,042*	0,012*
Kefir ile Cis+KoQ10	0,008*	0,042*	0,003*
KoQ10 ile Cisplatin	0,008*	0,003*	0,011*
KoQ10 ile Cis+Amb	0,030*	0,246	0,011*
KoQ10 ile Cis+Kef	0,032*	0,097	0,382
KoQ10 ile Cis+Kef30	0,066	0,181	0,021*
KoQ10 ile Cis+KoQ10	0,016*	0,209	0,004*
Cisplatin ile Cis+Amb	0,034*	0,021*	0,806
Cisplatin ile Cis+Kef	0,054	0,007*	0,017*
Cisplatin ile Cis+Kef30	0,261	0,042*	0,870
Cisplatin ile Cis+KoQ10	0,226	0,052	0,934
Cis+Amb ile Cis+Kef	0,342	1,000	0,017*
Cis+Amb ile Cis+Kef30	0,934	0,744	0,870
Cis+Amb ile Cis+KoQ10	0,191	0,744	0,457
Cis+Kef ile Cis+Kef30	0,809	0,419	0,872
Cis+Kef ile Cis+KoQ10	0,808	0,742	0,044*
Cis+Kef30 ile Cis+KQ10	0,295	1,000	0,004*

Tubuler nekroz açısından tablo 11’deki gruplar arası istatistiksel karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda, kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,005$), Cis+Amb ($p=0,018$), Cis+Kef ($p=0,019$), Cis+Kef30 ($p=0,030$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,008$) grupları arasında; ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,007$), Cis+Amb ($p=0,024$), Cis+Kef ($p=0,026$), Cis+Kef30 ($p=0,046$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,012$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,005$), Cis+Amb ($p=0,018$), Cis+Kef ($p=0,019$), Cis+Kef30 ($p=0,030$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,008$) grupları arasında ve koenzim Q10 grubu ile cisplatin (0,008), Cis+Amb (0,030), Cis+Kef (0,032) ve Cis+KoQ10 ($p=0,016$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Cisplatin ile birlikte verilen ambroksol, kefir ve koenzim Q10 gruplarındaki deneklerde, kontrol,

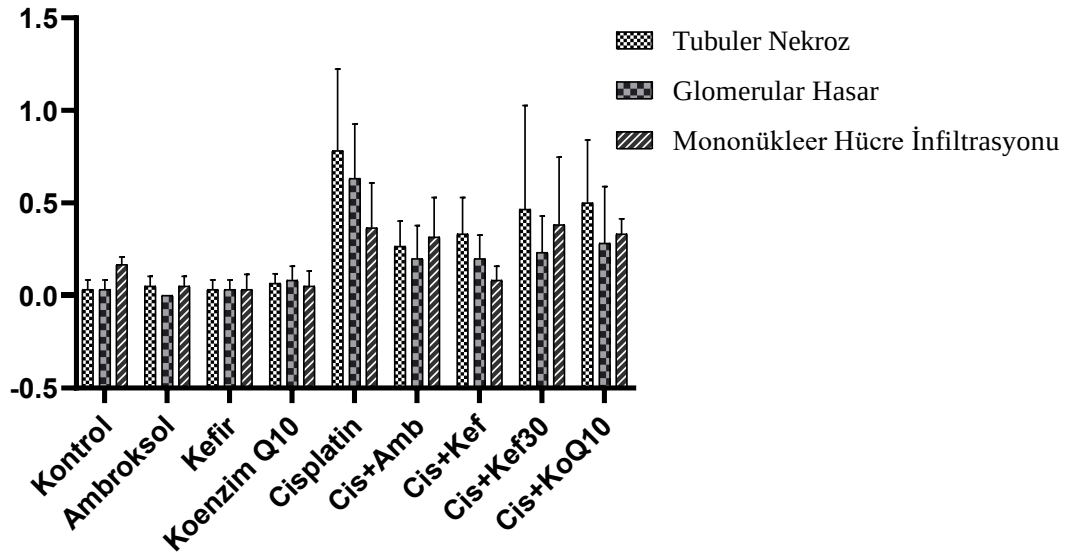
ambroksol, kefir ve koenzim Q10 gruplarındakilere göre daha fazla tubuler hasar gözlemlendi. Cisplatin ile verilen tüm koruyucu ajanlar tubuler nekrozu cisplatin grubuna göre azaltmış olsalarda, sadece Cis+Amb ile cisplatin grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0,034$).

İstatistiksel olarak glomerular hasar miktarlarını karşılaştırdığımızda, kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,003$), Cis+Kef ($p=0,028$), Cis+Kef30 ($p=0,042$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,042$) grupları; ambroksol ile koenzim Q10 ($p=0,021$), cisplatin ($p=0,002$), Cis+Amb ($p=0,002$), Cis+Kef ($p=0,007$), Cis+Kef30 ($p=0,007$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,007$) grupları; kefir ile cisplatin ($p=0,003$), Cis+Kef ($p=0,028$), Cis+Kef30 ($p=0,042$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,042$) grupları ve koenzim Q10 ile cisplatin ($p=0,003$) grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. Tek başına koruyucu vermiş olduğumuz grublarda, diğer gruplara göre istatistiksel anlamlılıklara bakılmaksızın, glomerular hasar miktarlarının az olduğu görülmektedir. Cisplatin ile koruyucu verdiğimiz grublarda, cisplatin grubuna göre glomerular hasar miktarının azaldığı saptandı. Ancak istatistiksel açıdan sadece cisplatin ile Cis+Amb ($p=0,021$), Cis+Kef ($p=0,007$) ve Cis+Kef30 ($p=0,042$) grupları arasında anlamlı fark saptandı (tablo 11).

Böbrekte mononükleer hücre infiltrasyonu için tablo 11'deki istatistiksel karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda, kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Amb ($p=0,004$), Cis+Kef30 ($p=0,004$), Cis+KoQ10 ($p=0,003$) grupları arasında; ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,007$), Cis+Amb ($p=0,007$), Cis+Kef30 ($p=0,012$), Cis+KoQ10 ($p=0,003$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,007$), Cis+Amb ($p=0,007$), Cis+Kef30 ($p=0,012$), Cis+KoQ10 ($p=0,003$) grupları arasında ve koenzim Q10 grubu ile cisplatin ($p=0,011$), Cis+Amb ($p=0,011$), Cis+Kef30 ($p=0,021$), Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında anlamlı fark saptandı. Ancak istatistiksel açıdan sadece tüm koruyucular ile Cis+Kef grubu arasında anlamlılık saptanmadı. Tek başına koruyucu verilen grublarda diğer gruplara göre daha az mononükleer hücre infiltrasyon gözlemlendi. Cisplatin grubu ile Cis+Kef grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,017$). Ancak cisplatin ile Cis+Amb, Cis+Kef30 ve Cis+KoQ10 grupları arasında anlamlılık saptanmadı. Cis+Kef grubu ile Cis+Amb ($p=0,017$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,044$) grupları arasında istatistiksel fark olduğu saptandı. Bu gruplar arasındaki fark, mononükleer hücre

infiltrasyonu açısından cisplatin ile kefir verilmesinin, cisplatin ile koenzim Q10 veya ambroksol verilmesine göre daha etkili olduğunu gösterdi. Bir diğer istatistiksel fark ise Cis+Kef30 grubu ile Cis+KoQ10 grubu arasında saptandı ($p=0,004$). Cis+KoQ10 grubu, Cis+Kef30 grubuna göre daha az mononükleer hücre infiltrasyonuna sahip grup oldu. Burada anlaşılabileceği üzere cisplatin kullanımı sürecinde alınan kefir, cisplatinden önce alınan kefire göre daha fazla koruyucu etki sağladı.

Şekil 19. Deneklerin Tubuler Nekroz, Glomerular Hasar ve Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.



Tablo 12. Deneklerin Eozinofilik Sitoplazma, Nekroz, Konjesyon ve Karaciğerde Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.

abcçdefgğhijklmnoöprştuüvyzABCÇDEFGĞHIİJKLMNOÖPRŞŞTUÜVYZAaAbAcAçAdAe harfleri ile eozinofilik sitoplazma, nekroz, konjesyon ve karaciğerde mononükleer hücre infiltrasyonu değerlerinin, grublara göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmiştir. (İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p<0,05$ 'tir).

* Kruskal Wallis testine göre gruplar arası anlamlılığı temsil etmektedir.

Ortalama $\pm$ SS	Karaciğerin Histomorfolojik Skorlama Kriterleri			
	Eozinofilik Sitoplazma	Nekroz	Konjesyon	Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu
Kontrol	0,000 $\pm$ 0,000 ^{a,b,c,ç}	0,000 $\pm$ 0,000 ^{p,r}	0,016 $\pm$ 0,040 ^{Ç,D,E}	0,033 $\pm$ 0,051 ^{Ö,P,R}
Ambroksol	0,016 $\pm$ 0,040 ^{d,e,f,g}	0,000 $\pm$ 0,000 ^{s,ş}	0,066 $\pm$ 0,081 ^{F,G}	0,066 $\pm$ 0,051 ^{S,Ş}
Kefir	0,000 $\pm$ 0,000 ^{ğ,h,i}	0,000 $\pm$ 0,000 ^{t,u}	0,016 $\pm$ 0,040 ^{Ğ,H,I}	0,033 $\pm$ 0,051 ^{T,U,Ü}
Koenzim Q10	0,050 $\pm$ 0,054 ^{j,k,l,m}	0,000 $\pm$ 0,000 ^{ü,v}	0,083 $\pm$ 0,075 ^{İ,J}	0,050 $\pm$ 0,054 ^{V,Y,Z}
Cisplatin	0,283 $\pm$ 0,194 ^{a,d,ğ,j,n}	0,700 $\pm$ 0,268 ^{p,s,t,ü,y,z,A,B}	0,133 $\pm$ 0,136 ^{Ç,Ğ,K}	0,266 $\pm$ 0,081 ^{Ö,S,T,V,Aa,Ab}
Cis+Amb	0,066 $\pm$ 0,121 ^{n,o,ö}	0,000 $\pm$ 0,000 ^{y,C}	0,050 $\pm$ 0,054 ^{L,M}	0,066 $\pm$ 0,103 ^{Aa,Ac}
Cis+Kef	0,166 $\pm$ 0,121 ^{b,e,h,k}	0,050 $\pm$ 0,083 ^z	0,066 $\pm$ 0,081 ^{N,O}	0,066 $\pm$ 0,051 ^{Ab,Ad}
Cis+Kef30	0,216 $\pm$ 0,075 ^{c,f,i,l,o}	0,133 $\pm$ 0,103 ^{r,ş,u,v,A,C}	0,283 $\pm$ 0,132 ^{D,F,H,İ,L,N}	0,416 $\pm$ 0,147 ^{P,Ş,U,Y,Ac,Ad,Ae}
Cis+KoQ10	0,200 $\pm$ 0,063 ^{ç,g,i,m,ö}	0,100 $\pm$ 0,126 ^B	0,316 $\pm$ 0,116 ^{E,G,I,J,K,M,O}	0,166 $\pm$ 0,103 ^{R,Ü,Z,Ae}
P Değerleri	0,000***	0,000***	0,000***	0,000***

Karaciğer skorlama kriterlerine göre eozinofilik sitoplazma kriteri için $0,000 \pm 0,000$ ile kontrol ve kefir grupları en düşük, $0,283 \pm 0,194$ ile cisplatin grubu en yüksek ortalama ve standart sapma değerine sahip grup olduğu saptandı. Nekroz kriteri açısından kontrol, kefir, ambroksol, koenzim Q10 ve Cis+Amb grupları $0,000 \pm 0,000$ ile en düşük, cisplatin grubu ise $0,700 \pm 0,268$ ile en yüksek ortalama ve standart sapma değerine sahip grup olduğu gözlemlendi. Kontrol ve kefir grupları konjesyon kriteri için $0,016 \pm 0,040$ ile, mononükleer hücre infiltrasyonu kriteri için ise $0,033 \pm 0,051$ ile en düşük ortalama ve standart sapma değerine sahip gruplar olduğu saptandı. Konjesyon için en yüksek ortalama değerine sahip grubun $0,316 \pm 0,116$ ile Cis+KoQ10 grubuna, en yüksek standart sapma değerine sahip grubun ise $0,133 \pm 0,136$ ile cisplatin grubuna ait olduğu gözlemlendi. Cis+Kef30 grubu mononükleer hücre infiltrasyonu açısından $0,416 \pm 0,147$ ile en yüksek ortalama ve standart sapma değerine sahip grup olduğu saptandı.

Tablo 13. Deneklerin Eozinofilik Sitoplazma, Nekroz, Konjesyon ve Karaciğerde Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

*Mann Whitney U Test'ine göre grupların birbirleriyle olan karşılaştırması sonucu istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir (anlamlılık değeri $p < 0,05$ 'dir).

İstatistiksel Karşılaştırma	Karaciğerin Histomorfolojik Skorlama Kriterleri			
	Eozinofilik Sitoplazma	Nekroz	Konjesyon	Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu
Kontrol ile Amb	0,317	1,000	0,211	0,269
Kontrol ile Kefir	1,000	1,000	1,000	1,000
Kontrol ile KoQ10	0,056	1,000	0,083	0,575
Kontrol ile Cis	0,002*	0,002*	0,026*	0,003*
Kont ile Cis+Amb	0,140	1,000	0,241	0,702
Kont ile Cis+Kef	0,007*	0,140	0,211	0,269
Kont ile Cis+Kef30	0,002*	0,007*	0,003*	0,003*
Kont ile Cis+KoQ10	0,002*	0,059	0,003*	0,014*
Amb ile Kefir	0,317	1,000	0,211	0,269
Amb ile KoQ10	0,241	1,000	0,665	0,575

Tablo 13 (Devam)

Amb ile Cisplatin	0,004*	0,002*	0,337	0,003*
Amb ile Cis+Amb	0,461	1,000	0,789	0,727
Amb ile Cis+Kef	0,020*	0,140	1,000	1,000
Amb ile Cis+Kef30	0,003*	0,007*	0,011*	0,003*
Amb ile Cis+KoQ10	0,003*	0,059	0,006*	0,056
Kefir ile KoQ10	0,056	1,000	0,083	0,575
Kefir ile Cisplatin	0,002*	0,002*	0,026*	0,003*
Kefir ile Cis+Amb	0,140	1,000	0,241	0,702
Kefir ile Cis+Kefir	0,007*	0,140	0,211	0,269
Kefir ile Cis+Kef30	0,002*	0,007*	0,003*	0,003*
Kefir ile Cis+KoQ10	0,002*	0,059	0,003*	0,014*
KoQ10 ile Cisplatin	0,012*	0,002*	0,589	0,003*
KoQ10 ile Cis+Amb	0,784	1,000	0,423	1,000
KoQ10 ile Cis+Kef	0,075	0,140	0,665	0,575
KoQ10 ile Cis+Kef30	0,006*	0,007*	0,013*	0,003*
KoQ10 ile Cis+KoQ10	0,006*	0,059	0,006*	0,030*
Cisplatin ile Cis+Amb	0,026*	0,002*	0,171	0,011*
Cisplatin ile Cis+Kef	0,285	0,003*	0,337	0,003*
Cisplatin ile Cis+Kef30	0,679	0,004*	0,066	0,070
Cisplatin ile Cis+KoQ10	0,557	0,004*	0,027*	0,094
Cis+Amb ile Cis+Kef	0,129	0,140	0,789	0,727
Cis+Amb ile Cis+Kef30	0,038*	0,007*	0,006*	0,005*
Cis+Amb ile Cis+KoQ10	0,046*	0,059	0,003*	0,096
Cis+Kef ile Cis+Kef30	0,452	0,127	0,011*	0,003*
Cis+Kef ile Cis+KoQ10	0,613	0,473	0,006*	0,056
Cis+Kef30 ile Cis+KQ10	0,652	0,505	0,675	0,014*

Tablo 13'deki gruplar arası istatistik karşılaştırmalara baktığımızda eozinofilik sitoplazma kriteri için kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,002$), Cis+Kef ($p=0,007$), Cis+Kef30 ($p=0,002$), Cis+KoQ10 ($p=0,002$) grupları arasında; ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,004$), Cis+Kef ($p=0,020$), Cis+Kef30 ($p=0,003$), Cis+KoQ10 ($p=0,003$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,002$), Cis+Kef

($p=0,007$), Cis+Kef30 ($p=0,002$), Cis+KoQ10 ($p=0,002$) grupları arasında ve koenzim Q10 grubu ile cisplatin ($p=0,012$), Cis+Amb ($p=0,006$), Cis+Kef30 ($p=0,006$), Cis+KoQ10 ($p=0,026$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Kontrol, kefir, ambroksol, koenzim Q10 gruplarının bu gruplara göre daha az veya hiç eozinofilik sitoplazma içermediği gözlemlendi. Cis+Amb grubu ile Cis+Kef30 ($p=0,038$), Cis+KoQ10 ($p=0,046$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Cisplatin ile birlikte kullanılan ambroksolün, koenzim Q10 ve kemoterapotikden 30 gün önce kullanılan kefire göre karaciğer dokusunda eozinofilik sitoplazmayı azaltma kapasitesinin daha yüksek olduğu görüldü.

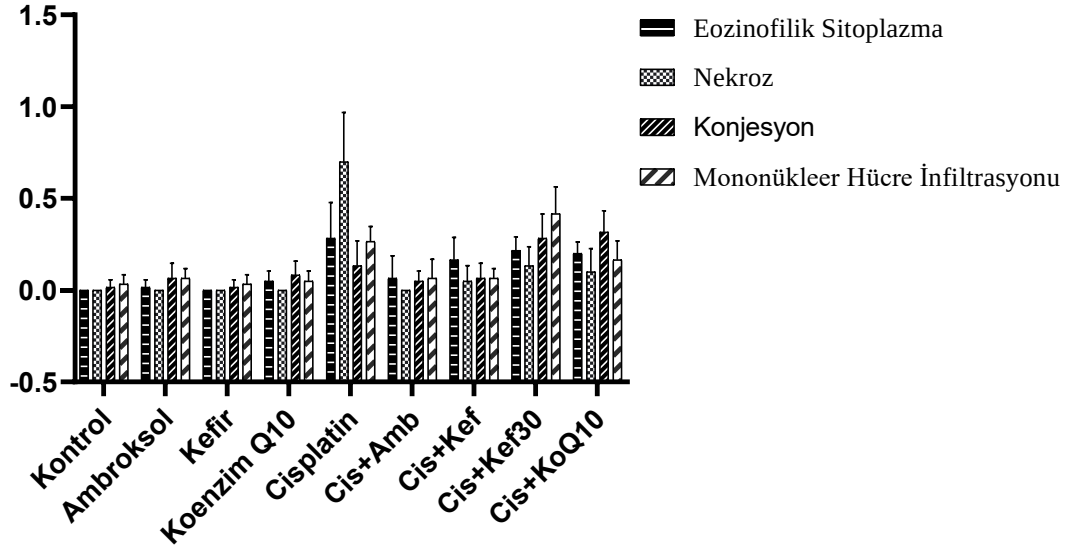
Nekroz kriterine açısından tablo 13'deki istatistiksel karşılaştırılmalara baktığımızda, kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,002$) ve Cis+Kef30 ($p=0,007$) grupları arasında; ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,002$) ve Cis+Kef30 ($p=0,007$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,002$) ve Cis+Kef30 ($p=0,007$) grupları arasında; koenzim Q10 ile cisplatin ($p=0,002$) ve Cis+Kef30 ($p=0,007$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Cisplatin ve Cis+Kef30 grupları, bu gruplara göre daha fazla nekroze karaciğer dokusuna sahip oldukları gözlemlendi. Cisplatin grubu ile Cis+Amb ($p=0,002$), Cis+Kef ($p=0,003$), Cis+Kef30 ($p=0,004$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,004$) grupları arasında anlamlılık saptandı. Cisplatin ile birlikte vermiş olduğumuz koruyucu ajanların, karaciğer dokusunda cisplatinin neden olduğu nekroz dokusunu azalttığı istatistiksel olarak ortaya kondu. Cisplatin ile birlikte verilen ambroksol ile kemoterapotik kullanımından 30 gün önce vermeye başlanan kefir arasında istatistiksel anlamlılık saptanmakla birlikte, nekroz dokusunun Cis+Amb grubunda hiç saptanmadığı tablo 4.8'de görülmektedir ($p=0,007$).

İstatistiksel olarak konjesyon kriterinin gruplar arası karşılaştırılmasına baktığımızda kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,026$), Cis+Kef30 ($p=0,003$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,003$) grupları arasında; ambroksol grubu ile Cis+Kef30 ($p=0,011$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,006$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,026$), Cis+Kef30 ($p=0,003$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,003$) grupları arasında ve koenzim Q10 grubu ile Cis+Kef30 ($p=0,013$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,006$) grupları arasında istatistiksel fark saptandı. Cisplatin ile birlikte verilen koenzim Q10 grubundaki deneklerin karaciğer dokusunda cisplatin grubundakilere göre daha fazla konjesyon gözlemlendi ve bu iki grub arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı

($p=0,027$). Cis+Kef grubu ile Cis+Kef30 ($p=0,011$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,006$) grupları arasında; Cis+Amb grubu ile de Cis+Kef30 ($p=0,006$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,003$) grupları arasında anlamlılık görüldü. Cisplatin ile birlikte verilen kefir ve ambroksol, karaciğer dokusunda daha az konjesyon oluşmasını sağlayarak, Cis+KoQ10 ve Cis+Kef30 grubundakilere göre daha fazla koruyucu etki oluşmasını sağladılar (tablo 13).

Karaciğer dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu kriterinin istatistiksel karşılaştırılması tablo 13’de görülmektedir. Buna göre, kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,003$), Cis+Kef30 ($p=0,003$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,014$) grupları arasında anlamlılık olduğu ve kontrol grubunda mononükleer hücre infiltrasyonunun, bu grublardan daha az saptandığı gözlemlendi. Ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,003$) ve Cis+Kef30 ($p=0,003$) grupları arasında; kefir grubu ile cisplatin ($p=0,003$), Cis+Kef30 ($p=0,003$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,014$) grupları arasında ve koenzim Q10 ile cisplatin ($p=0,003$), Cis+Kef30 ($p=0,003$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,030$) grupları arasında anlamlılık saptandı. Ambroksol, kefir ve koenzim Q10 gruplarındaki deneklerde, bu grubdakilere göre daha az mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edildi. Cisplatin ile birlikte ambroksol ve kefir verilen grublarda, mononükleer hücre infiltrasyonu sadece cisplatin verilen gruba göre, az olduğu görüldü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Cis+Kef30 grubu ile Cis+Amb ($p=0,005$); Cis+Kef ($p=0,003$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,014$) grupları arasında anlamlılık gözlemlendi. Cisplatin ile verilen ambroksol, kefir ve koenzim Q10 cisplatine bağlı olarak oluşan mononükleer hücre infiltrasyonunu, kemoterapotikden 30 gün öncesinde verilmeye başlanan kefire göre, daha çok azalttıkları görüldü.

Şekil 20. Deneklerin Eozinofilik Sitoplazma, Nekroz, Konjesyon ve Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.



İmmunohistokimyasal Kaspaz-3 Boyamasına Ait Bulgular

Böbrek ve karaciğer doku kesitlerine immunohistokimyasal kaspaz-3 boyaması yapıldı ve H-skor yöntemi ile kesitler değerlendirildi. Elde edilen ortalama ve standart sapma değerleri tablo 14 ve şekil 20’de sunulmuştur. Tablo 15’te ise gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalara yer verilmiştir.

Tablo 14. Deneklerin Böbrek ve Karaciğer H-Skor Değerlerinin Ortalama, Standart Sapma ve P Sonuçları.

abcdefgghhijklmnoöprstu harfleri ile böbrek ve karaciğer H-skor değerlerinin, gruplara göre Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmiştir. (İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ ’tir).

* Kruskal Wallis testine göre gruplar arası anlamlılığı temsil etmektedir.

Ortalama $\pm$ SS	Böbrek H-skor	Karaciğer H-skor
Kontrol	115 $\pm$ 21,213 ^a	103,40 $\pm$ 3,435 ^{h,i,j}
Ambroksol	113 $\pm$ 5,403 ^{b,c}	104 $\pm$ 3,391 ^{k,l,m,n}
Kefir	109,40 $\pm$ 17,227 ^c	103,40 $\pm$ 3,974 ^{o,p,r}
Koenzim Q10	118,60 $\pm$ 19,654 ^d	108,60 $\pm$ 6,188 ^s

Tablo 14 (Devam)

Cisplatin	222,60 ± 38,939 ^{a,b,ç,d,e,f,g,ğ}	150 ± 19,899 ^{h,k,o,s,ş,t,u}
Cis+Amb	118,20 ± 12,537 ^e	116,60 ± 7,436 ^{i,l,ö,ş}
Cis+Kef	127,40 ± 9,838 ^{c,f}	115 ± 6,892 ^{i,m,p,t}
Cis+Kef30	124,20 ± 12,949 ^g	123 ± 23,313
Cis+KoQ10	125 ± 17,102 ^ğ	118,40 ± 14,604 ^{j,n,r,u}
P Değerleri	0,001**	0,012*

Tablo 14’deki böbrek H-skor sonuçlarına göre, kefir grubunun 109,40 ± 17,227 ile en az ve cisplatin grubunun ise 222,60 ± 38,939 ortalama ile en fazla kaspaz-3 pozitif hücreye sahip grup olduğu gözlemlendi. Her grubdaki denekler arası farklılık sonuçlarına baktığımızda, ambroksol grubunun 113 ± 5,403 ile en az, cisplatin grubunun ise 222,60 ± 38,939 ile en fazla standart sapma değerine sahip olduğu görüldü.

Karaciğer H-skor sonuçlarına tablo 14’de baktığımız zaman, cisplatin grubunun 150 ± 19,899 ile en yüksek, kontrol grubunun ise 103,40 ± 3,435 ile en düşük ortalamaya sahip grup oldukları görüldü. Standart sapma değerlerine göre ise cis+kef30 grubu 123 ± 23,313 ile en yüksek ve kontrol grubu 103,40 ± 3,435 ile en düşük grup içi farklılığa sahipti.

Tablo 15. Deneklerin, Böbrek ve Karaciğer H-Skor Sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

*Mann Whitney U Test’ine göre grupların birbirleriyle olan karşılaştırması sonucu istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir (anlamlılık değeri p<0,05’dir).

İstatistiksel Karşılaştırma	Böbrek H-Score	Karaciğer H-Score
Kontrol ile Amb	0,528	0,832
Kontrol ile Kefir	0,665	0,914
Kontrol ile KoQ10	0,597	0,141
Kontrol ile Cis	0,009*	0,009*
Kont ile Cis+Amb	0,401	0,016*
Kont ile Cis+Kef	0,173	0,021*

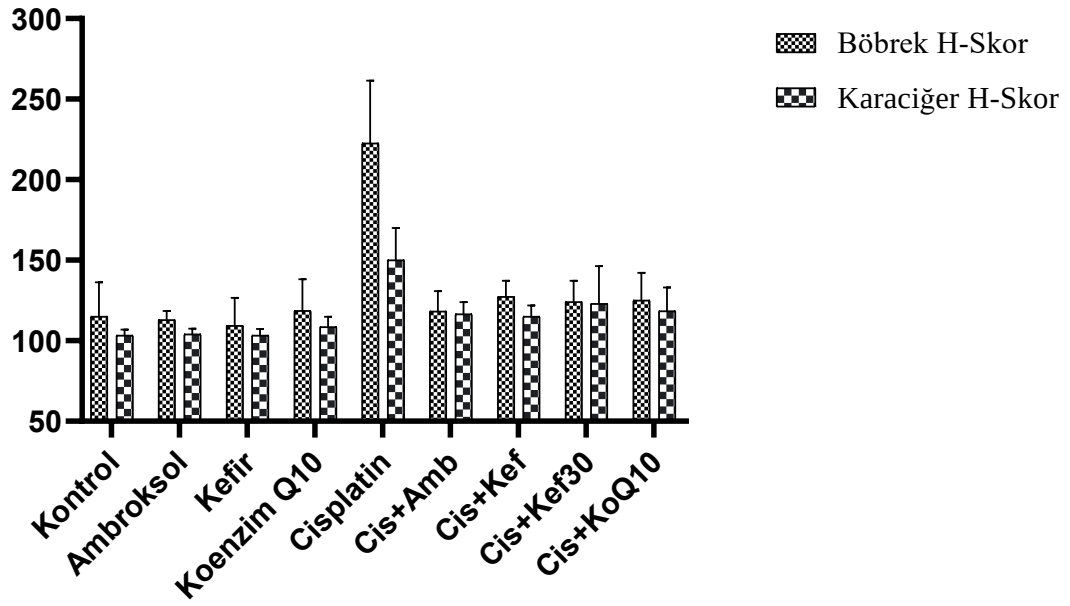
Tablo 15 (Devam)

Kont ile Cis+Kef30	0,249	0,093
Kont ile Cis+KoQ10	0,293	0,009*
Amb ile Kefir	0,116	0,671
Amb ile KoQ10	1,000	0,295
Amb ile Cisplatin	0,009*	0,009*
Amb ile Cis+Amb	0,402	0,021*
Amb ile Cis+Kef	0,047*	0,028*
Amb ile Cis+Kef30	0,117	0,094
Amb ile Cis+KoQ10	0,295	0,009*
Kefir ile KoQ10	0,245	0,171
Kefir ile Cisplatin	0,009*	0,009*
Kefir ile Cis+Amb	0,207	0,016*
Kefir ile Cis+Kefir	0,116	0,028*
Kefir ile Cis+Kef30	0,075	0,075
Kefir ile Cis+KoQ10	0,093	0,009*
KoQ10 ile Cisplatin	0,009*	0,009*
KoQ10 ile Cis+Amb	0,754	0,076
KoQ10 ile Cis+Kef	0,175	0,206
KoQ10 ile Cis+Kef30	0,530	0,402
KoQ10 ile Cis+KoQ10	0,530	0,207
Cisplatin ile Cis+Amb	0,009*	0,009*
Cisplatin ile Cis+Kef	0,009*	0,009*
Cisplatin ile Cis+Kef30	0,009*	0,076
Cisplatin ile Cis+KoQ10	0,009*	0,047*
Cis+Amb ile Cis+Kef	0,248	0,675
Cis+Amb ile Cis+Kef30	0,602	0,917
Cis+Amb ile Cis+KoQ10	0,465	0,674
Cis+Kef ile Cis+Kef30	0,347	1,000
Cis+Kef ile Cis+KoQ10	0,675	0,834
Cis+Kef30 ile Cis+KQ10	0,917	0,917

Böbrek H-skor sonuçlarına göre, istatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırma yapmak için tablo 15'e baktığımız zaman, cisplatin grubu ile kontrol ($p=0,009$), ambroksol ($p=0,009$), kefir ($p=0,009$), koenzim Q10 ($p=0,009$) grupları arasında istatistiksel fark olduğu saptandı. Cisplatin grubunun bu kontrol gruplarına göre daha fazla apoptotik hücre içerdiği gözlemlendi. Koruyucular ile birlikte cisplatin verilmesi, kaspaz-3 pozitif hücre sayısında azalmaya neden oldu ve bu gruplar ile cisplatin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,009$). Ambroksol grubu, Cis+Kef grubuna göre daha az kaspaz-3 pozitif hücreye sahip olduğu saptandı ve bu iki grubu arasında da anlamlılık saptandı ($p=0,047$).

Tablo 15'deki karaciğer H-skor sonuçlarına göre grup karşılaştırılmasında kontrol grubu ile cisplatin ($p=0,009$), Cis+Amb ($p=0,016$), Cis+Kef ($p=0,021$), Cis+KoQ10 ($p=0,009$) grupları arasında; ambroksol grubu ile cisplatin ($p=0,009$), Cis+Amb ($p=0,021$), Cis+Kef ($p=0,028$), Cis+KoQ10 ($p=0,009$) grupları arasında ve kefir grubu ile cisplatin ($p=0,009$), Cis+Amb ($p=0,016$), Cis+Kef ($p=0,028$), Cis+KoQ10 ($p=0,009$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ve kontrol, ambroksol ve kefir gruplarının bu gruplara göre daha az kaspaz-3 pozitif hücreye sahip oldukları saptandı. Cisplatin ile koenzim Q10 ($p=0,009$), Cis+Amb ($p=0,009$), Cis+Kef ($p=0,009$) ve Cis+KoQ10 ($p=0,047$) grupları arasında anlamlılık gözlemlendi. Cisplatin ile birlikte verilen koruyucu ajanlardan ambroksol, kefir ve koenzim Q10 karaciğer dokusundaki apoptotik hücre sayısında azalmaya neden olduğu görüldü.

Şekil 21. Deneklerin Böbrek ve Karaciğer H-Skor Sonuçlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.



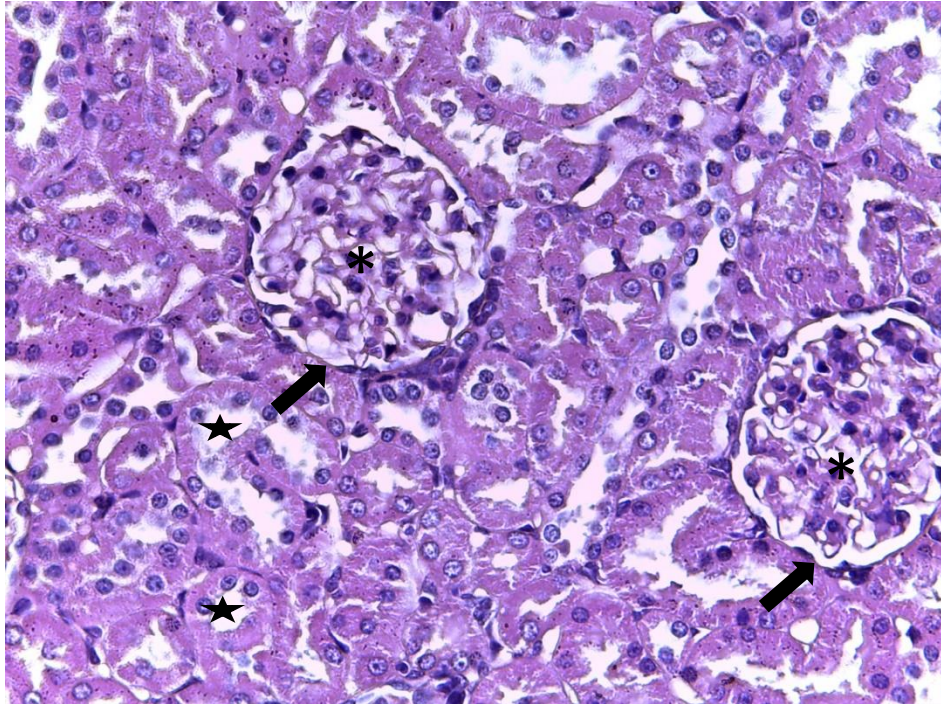
Işık Mikroskopik Bulgular

Deneklerin böbrek ve karaciğer dokularındaki histomorfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ve H-skor yöntemi ile kaspaz-3 pozitif hücrelerin sayımı x10 ve x40 objektif büyütmesi ile yapılmıştır.

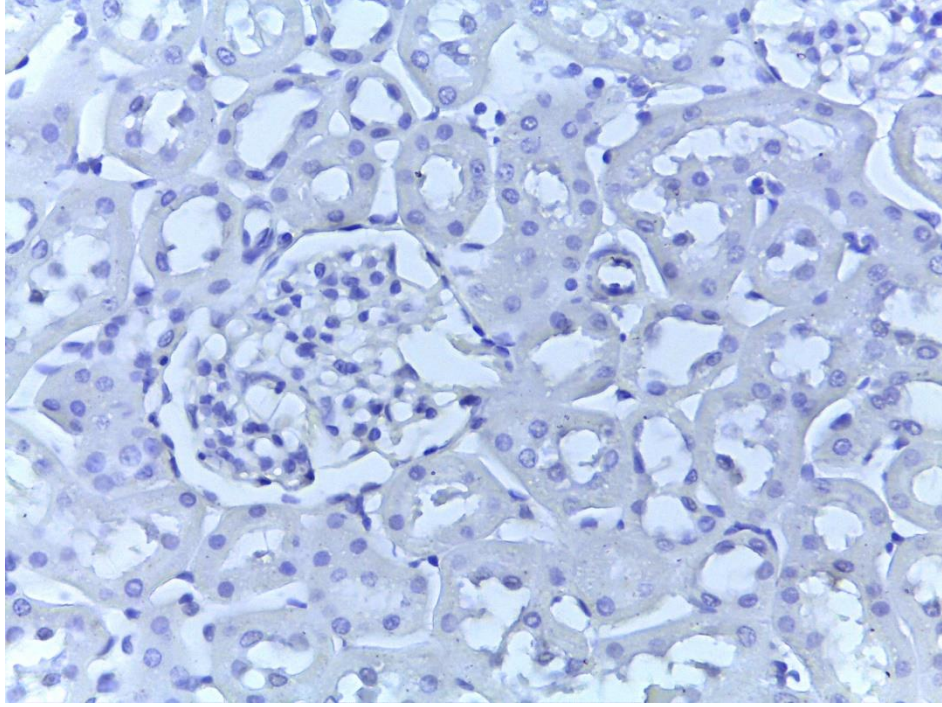
Böbrek Dokusuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Kontrol grublarına ait H&E ve IHC kaspaz-3 boyamaları sonucunda histomorfolojik değişiklikler saptanmadı. Cisplatin grubundaki böbrek dokularında hasar daha çok korteksteydi. Bowman boşluğunun daralması, intraglomerular ve intertubuler konjesyonlar, mononükleer hücre infiltrasyonları ve özellikle distal tubullerdeki genişlemeler ile birlikte buradaki tubul epitel hücrelerinin yoğun kaspaz-3 immun pozitiflik göstermesi cisplatinin neden olduğu böbrek hasarını öne çıkartmaktaydı. Cisplatin ile birlikte verilen koruyucular cisplatinin neden olduğu böbrek hasarını tamamen ortadan kaldıramasalarda, önemli derecelerde dokuda iyileşme sağlamışlardır.

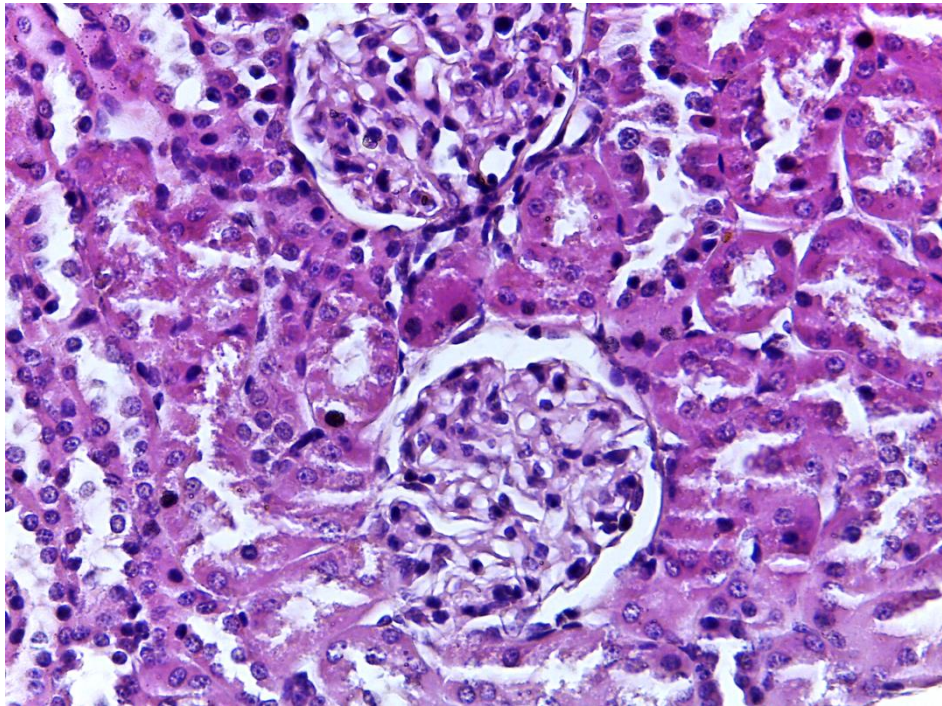
Şekil 22. Kontrol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Normal Glomerul (*), Bowman Kapsülü (→) ve Tübüller (★) Görülmektedir. H&E X40.



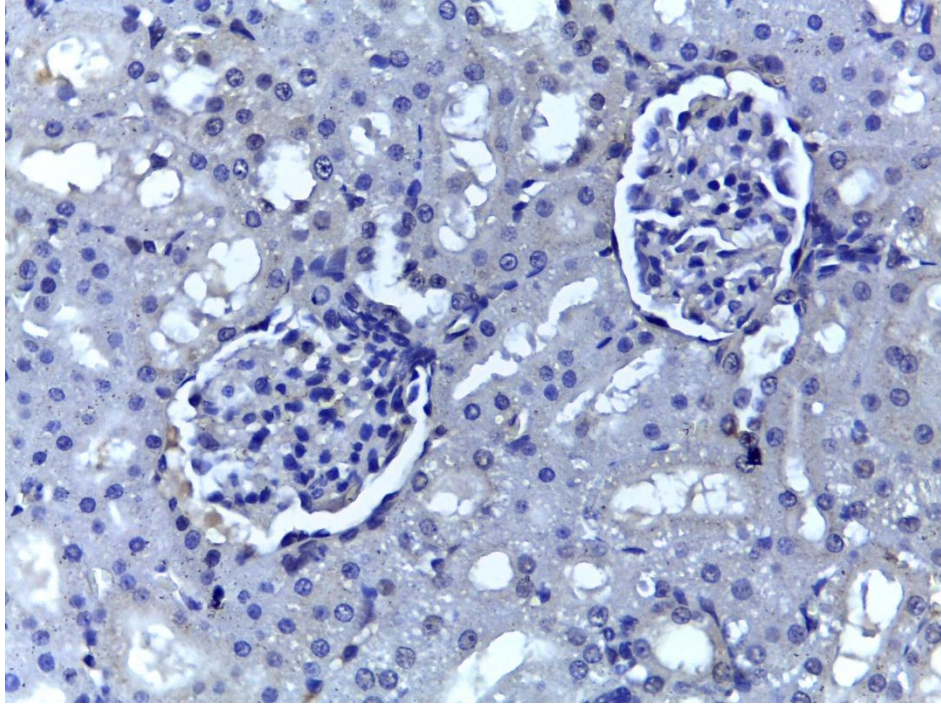
Şekil 23. Kontrol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Immunohistokimya X40.



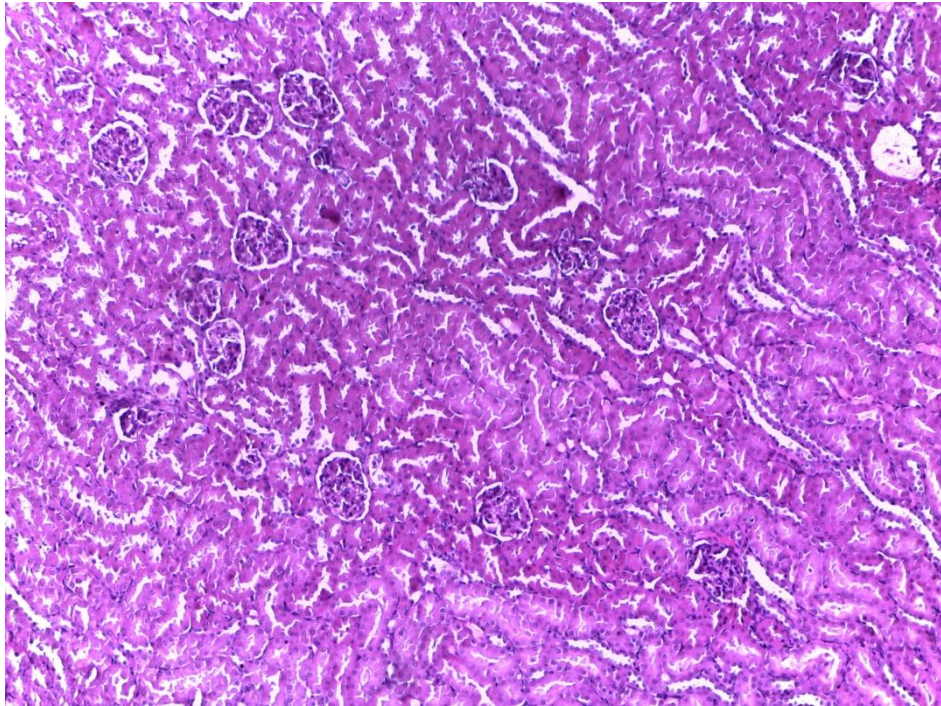
Şekil 24. Ambroksol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Normal Yapıdaki Glomerul, Bowman Kapsülü ve Tübüller Görülmektedir. H&E X40.



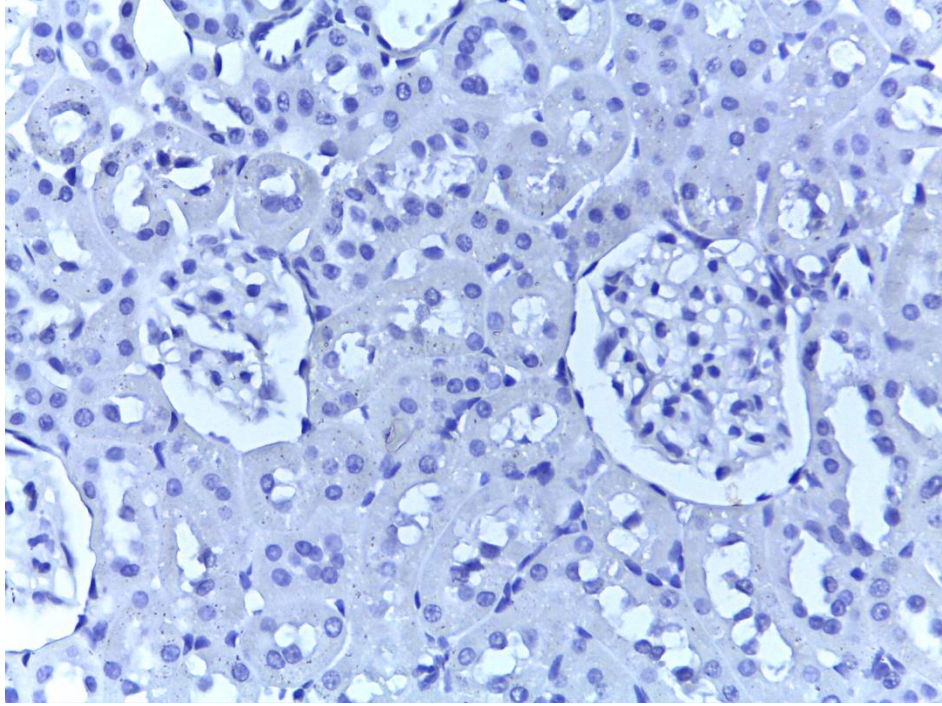
Şekil 25. Ambroksol Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Immunohistokimya X40.



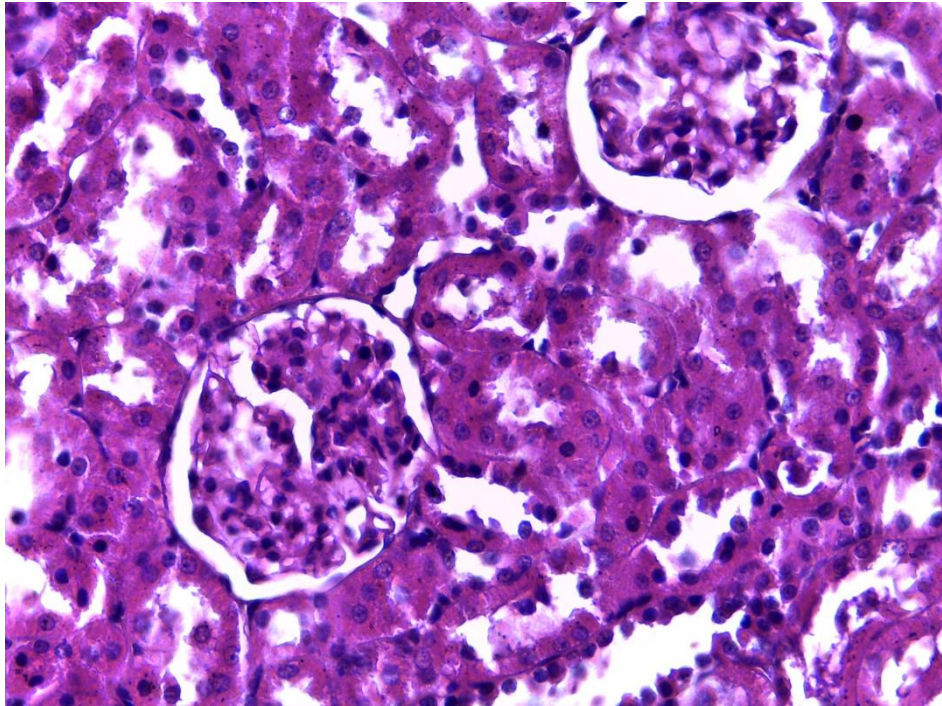
Şekil 26. Kefir Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Korteks ve Medulla Sınırındaki Normal Korpuskulum Renisler Ve Tübüller Görülmektedir. H&E X10.



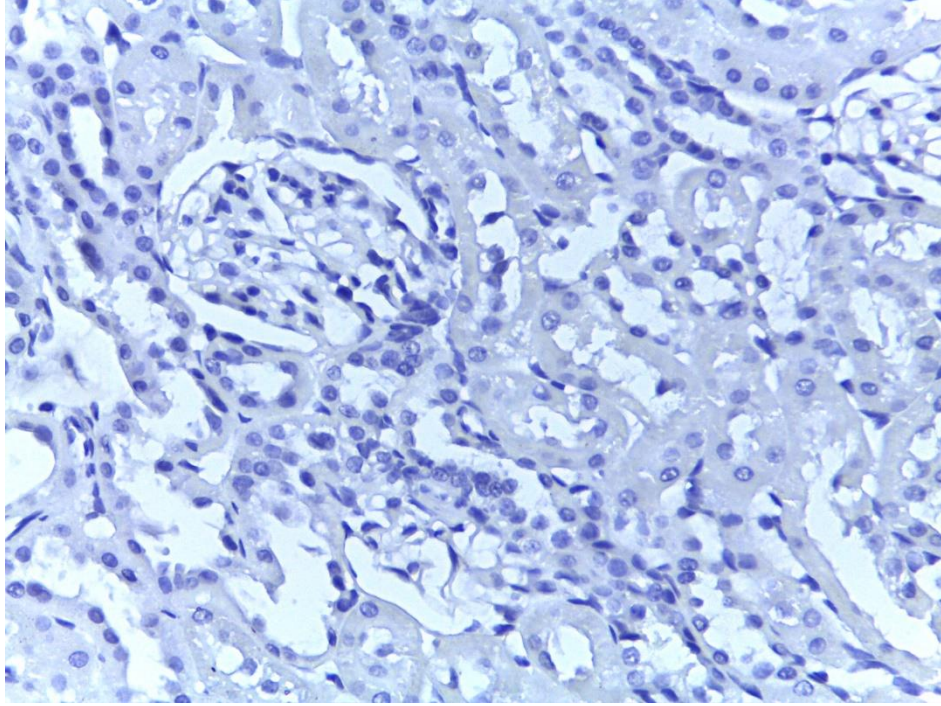
Şekil 27. Kefir Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Immunohistokimya X40.



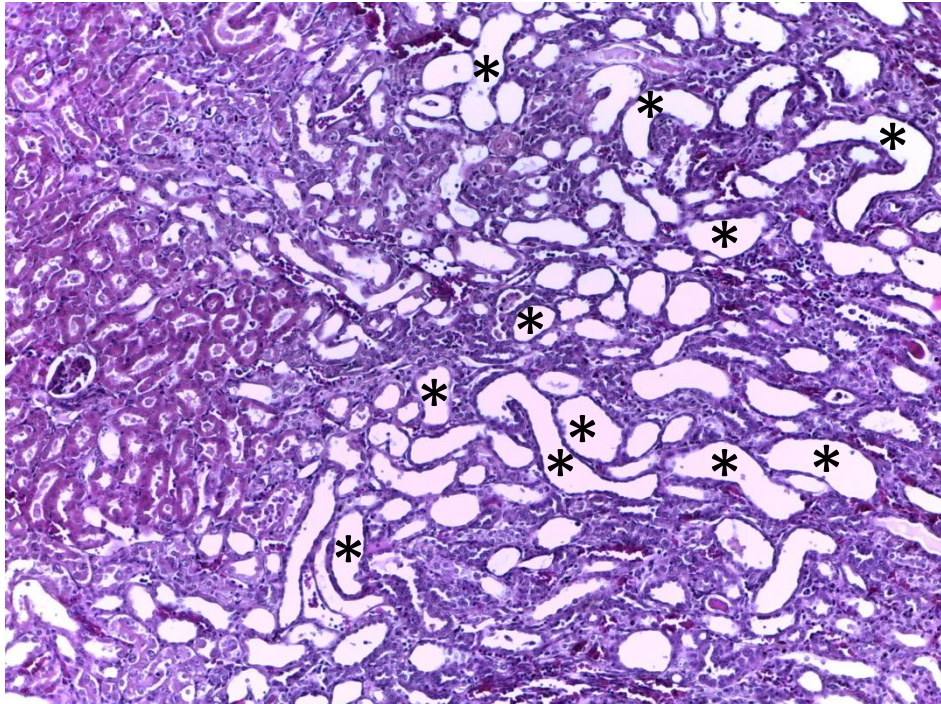
Şekil 28. Koenzim Q10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Normal Korpuskulum Renisler ve Tübüller Görülmektedir. H&E X40.



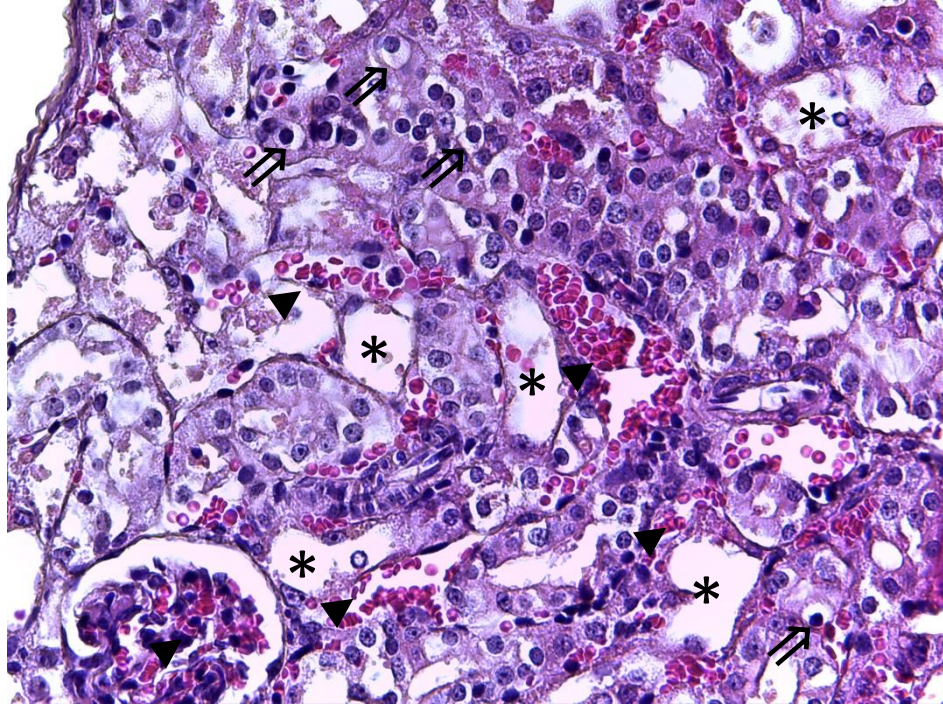
Şekil 29. Koenzim Q10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Olmadığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



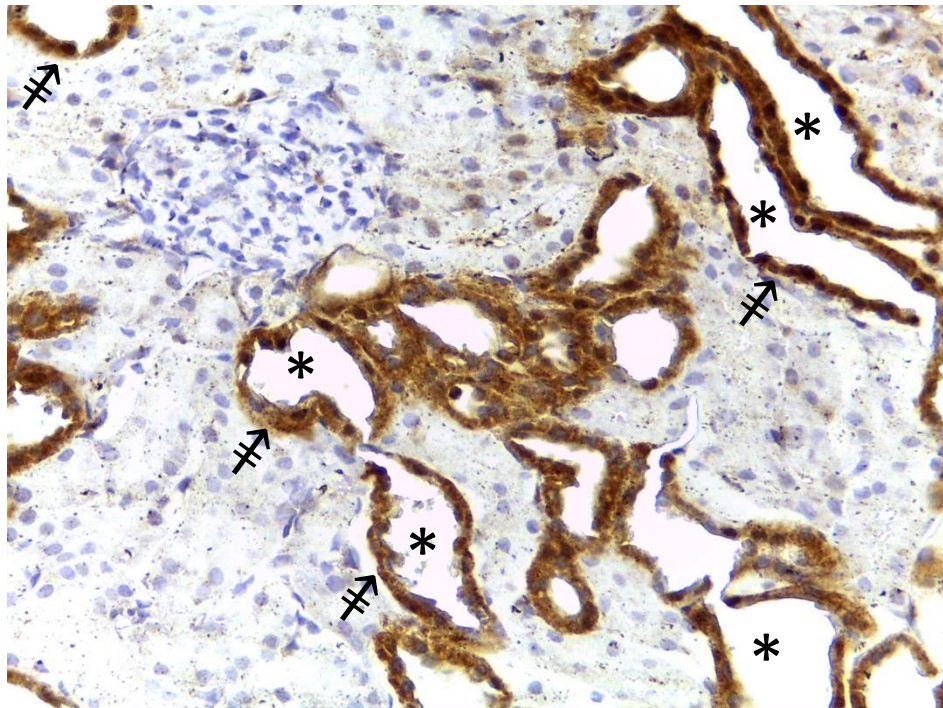
Şekil 30. Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerde Genişlemeler (*) Görülmektedir. H&E X10.



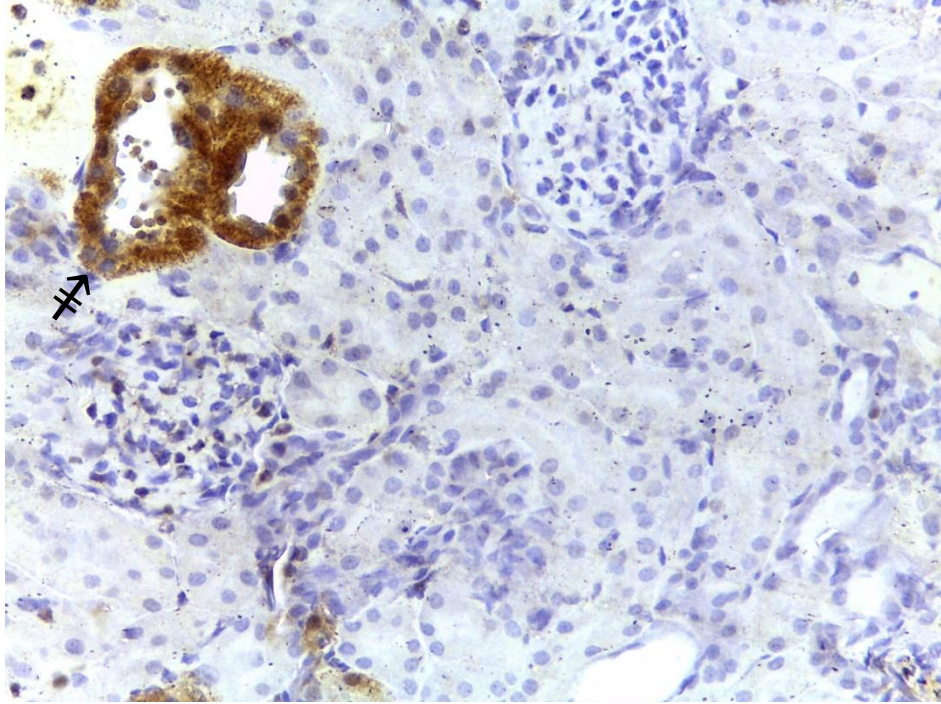
Şekil 31. Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Genişlemiş Distal Tübüller (*), Tubul Epitel Hücrelerinde Hipertrofi (⇒), İntertübüler ve İntraglomerular Konjesyon (▶) Görülmektedir. H&E X40.



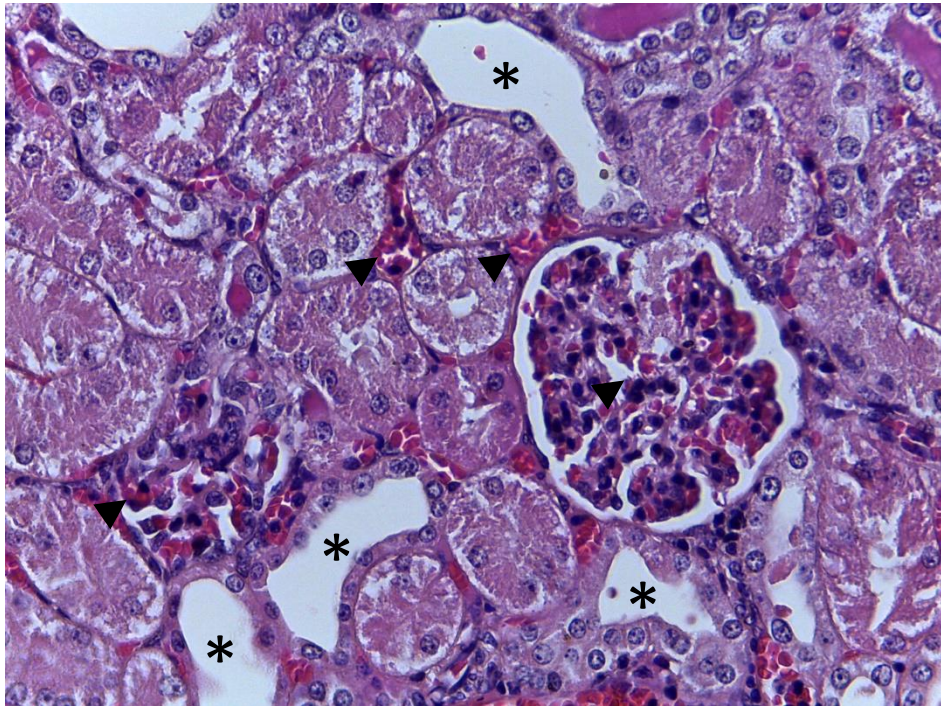
Şekil 32. Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerdeki Genişlemeler (*) İle Birlikte, Kaspaz-3 Pozitif Hücreler (⌘) Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



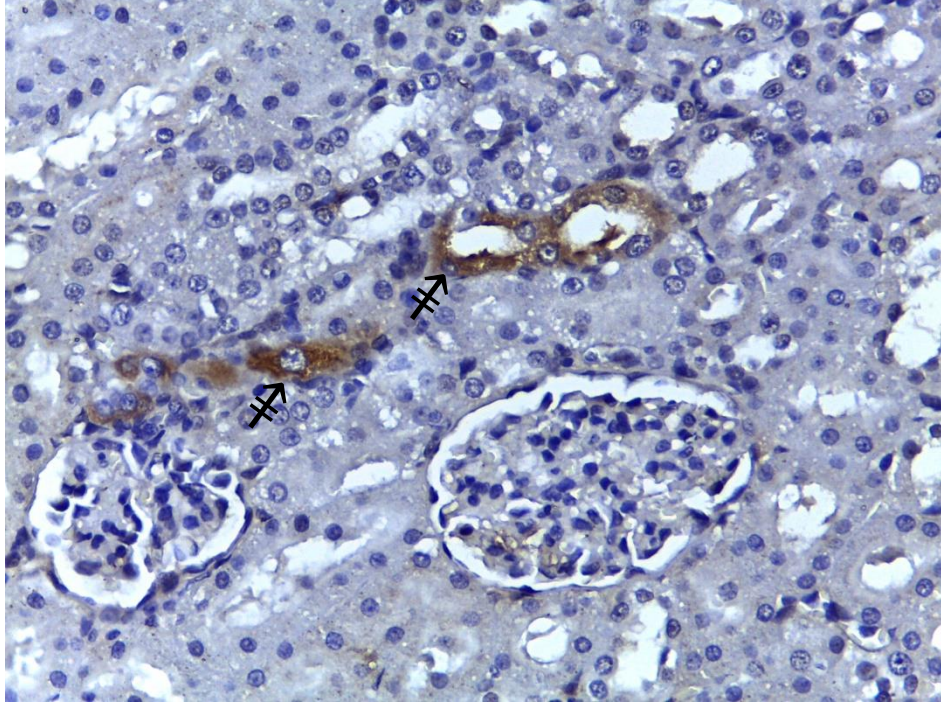
Şekil 33. Cisplatin Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Bowman Aralıklarının Kapandığı, Glomerül Sınırlarının Belirgin Olmadığı ve Distal Tübüllerdeki Kaspaz-3 Pozitif Hücreler (♂) Görülmektedir. Kas-3 Immunohistokimya X40.



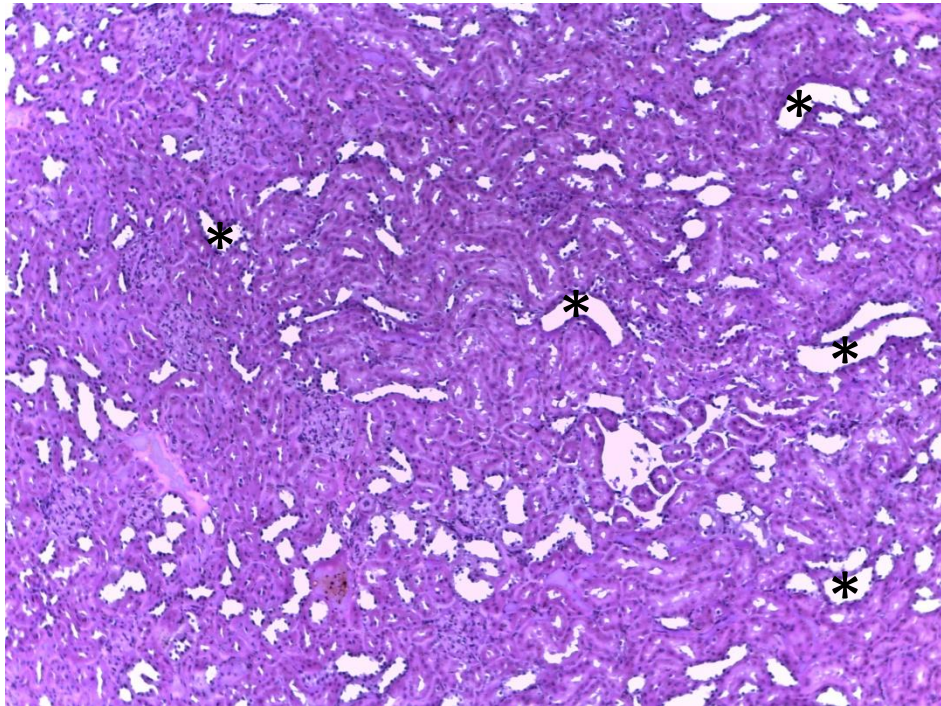
Şekil 34. Cis+Amb Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Az Sayıda Genişlemiş Distal Tübüller (*), İntertübüler ve İntraglomerular Konjesyon (►) Görülmektedir. H&E X40.



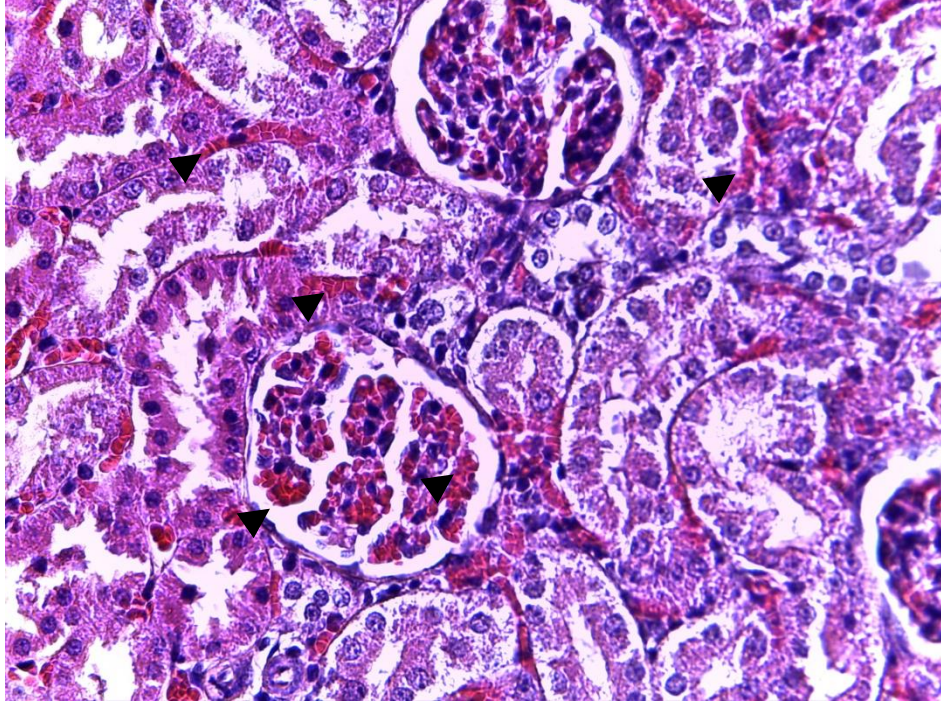
Şekil 35. Cis+Amb Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerdeki Kaspaz-3 Pozitif Hücre (♂) Sayısının ve Yoğunluğunun, Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



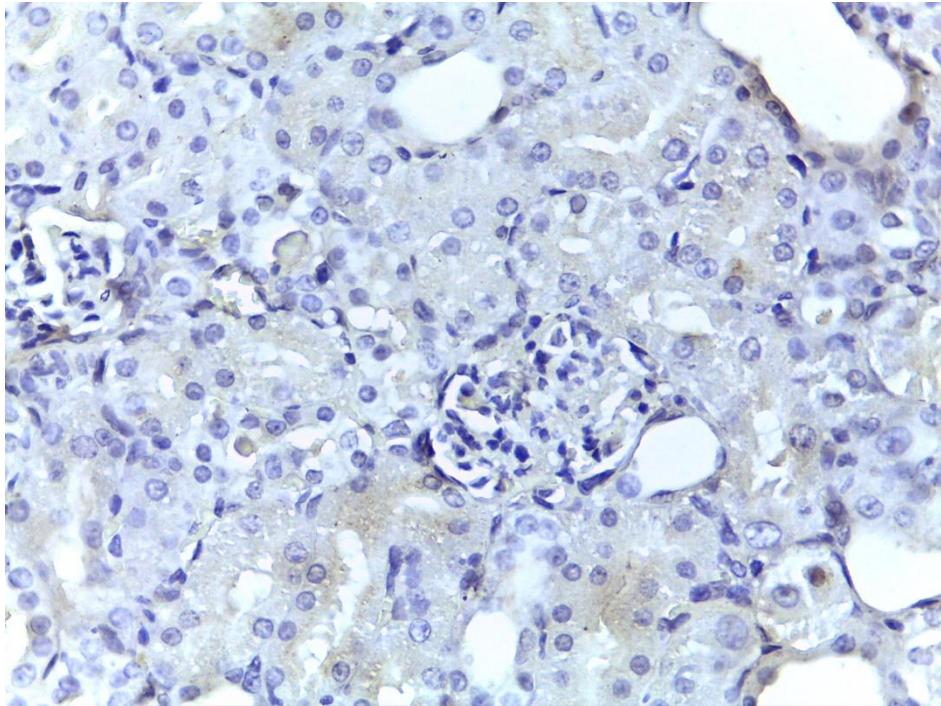
Şekil 36. Cis+Kef Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Azalmış Genişlemiş Distal Tübüller (*) Görülmektedir. H&E X40.



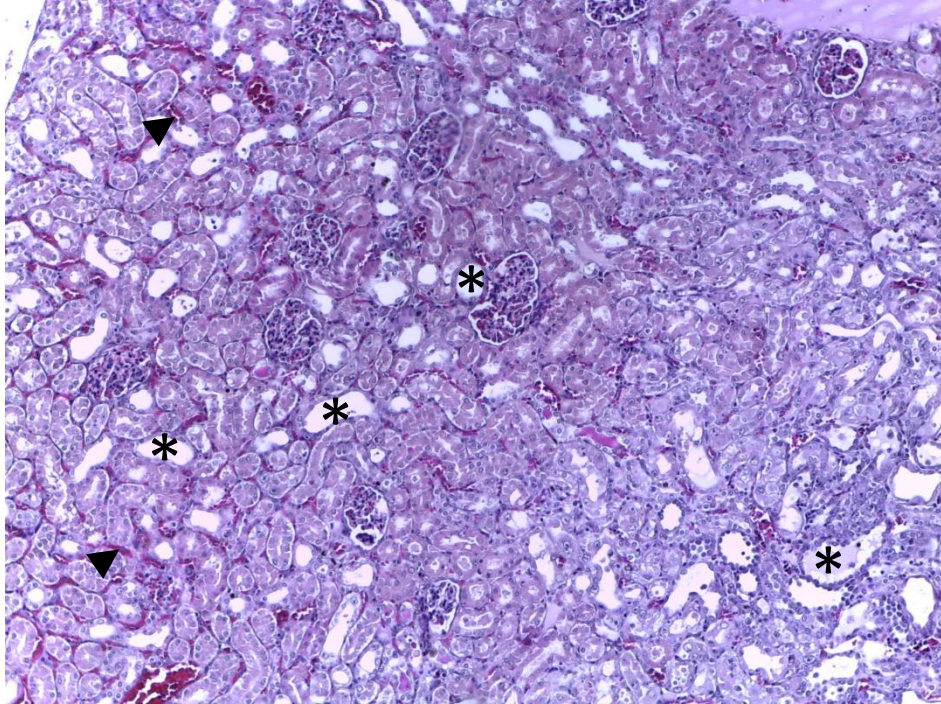
Şekil 37. Cis+Kef Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Azalmış Olmasına Rağmen İntertübüller, İntraglomerular Konjesyonun Yaygın Olarak (►) Devam Ettiği Görülmekte. H&E X40.



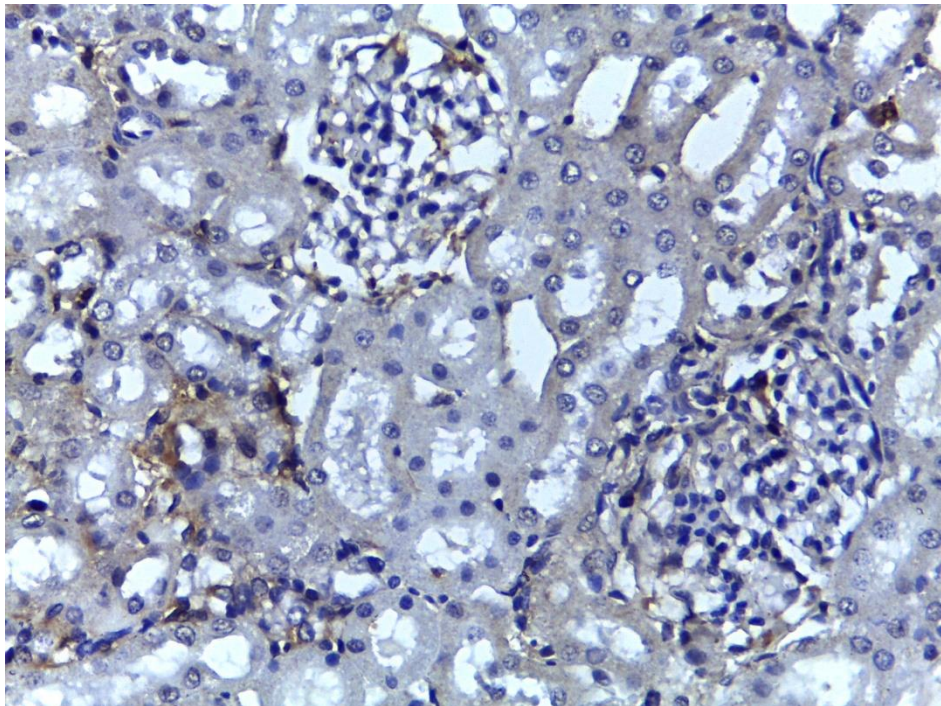
Şekil 38. Cis+Kef Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücrelerin, Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



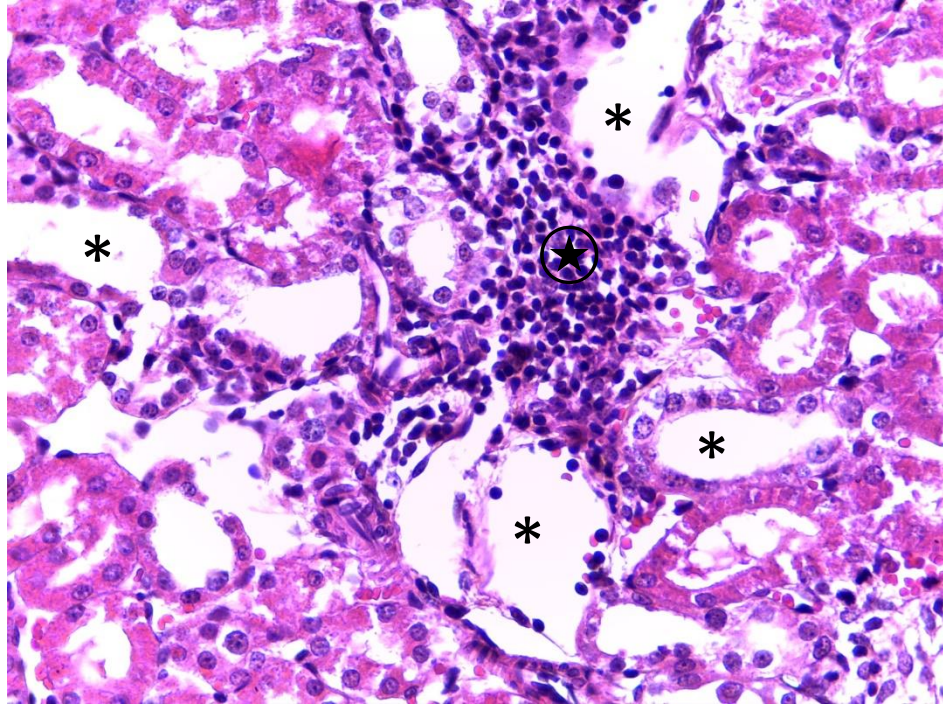
Şekil 39. Cis+Kef30 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Azalmış Genişlemiş Distal Tübüller (*) ve İntertubuler Konjesyon (►) Görülmektedir. H&E X10.



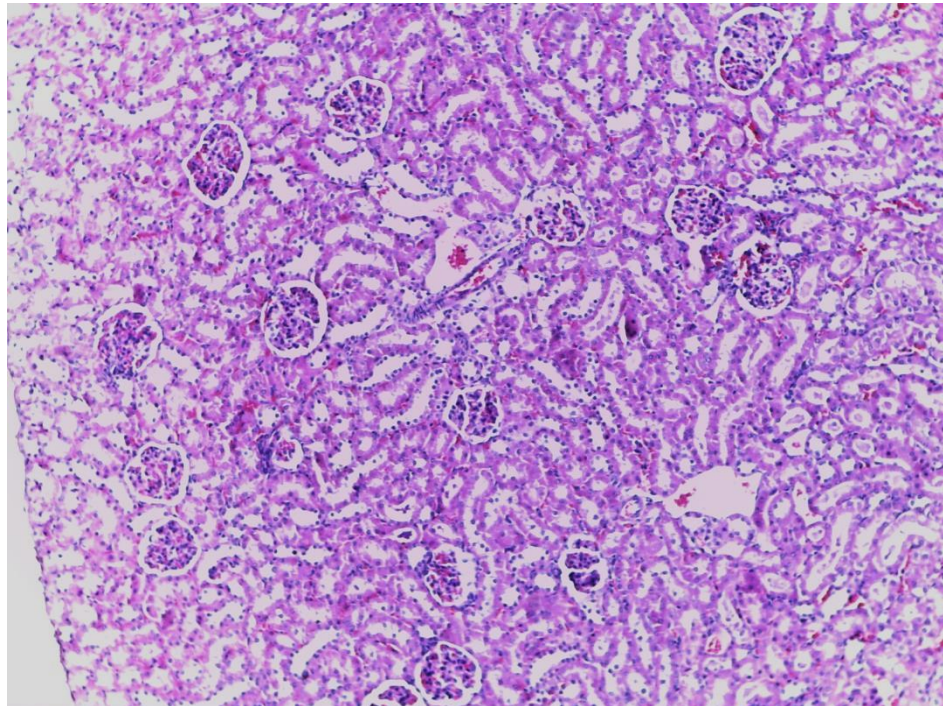
Şekil 40. Cis+Kef30 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücrelerin, Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



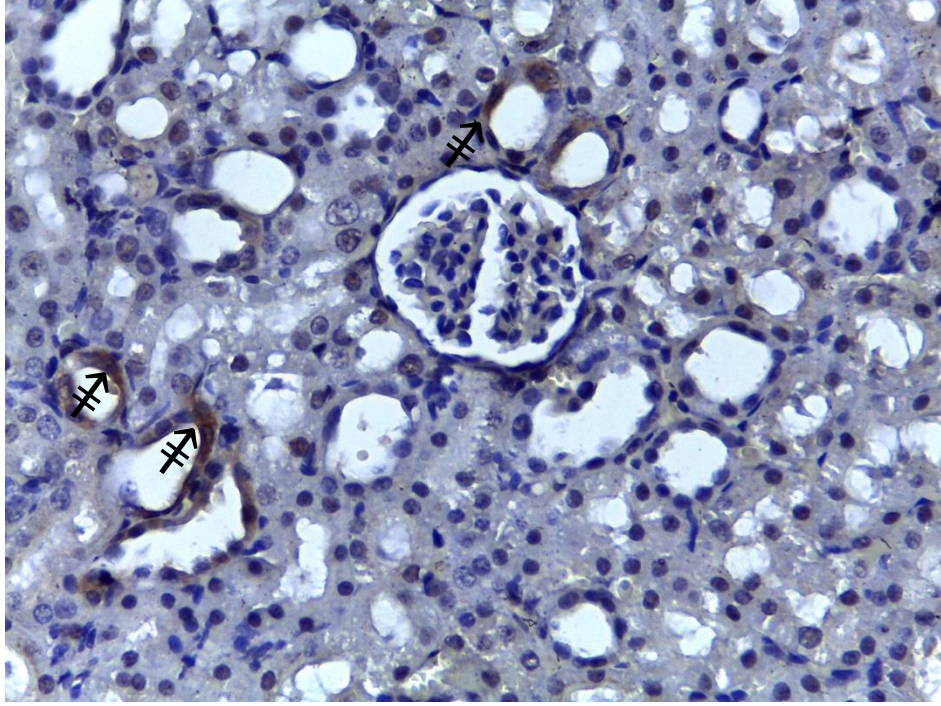
Şekil 41. Cis+KoQ10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerde Genişleme (*) Ve Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (⊕) Görülmektedir. H&E X40.



Şekil 42. Cis+KoQ10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Distal Tübüllerde Genişlemenin ve Konjesyonun Azaldığı Görülmektedir. H&E X10.



Şekil 43. Cis+KoQ10 Grubuna Ait Böbrek Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücrelerin (♂), Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



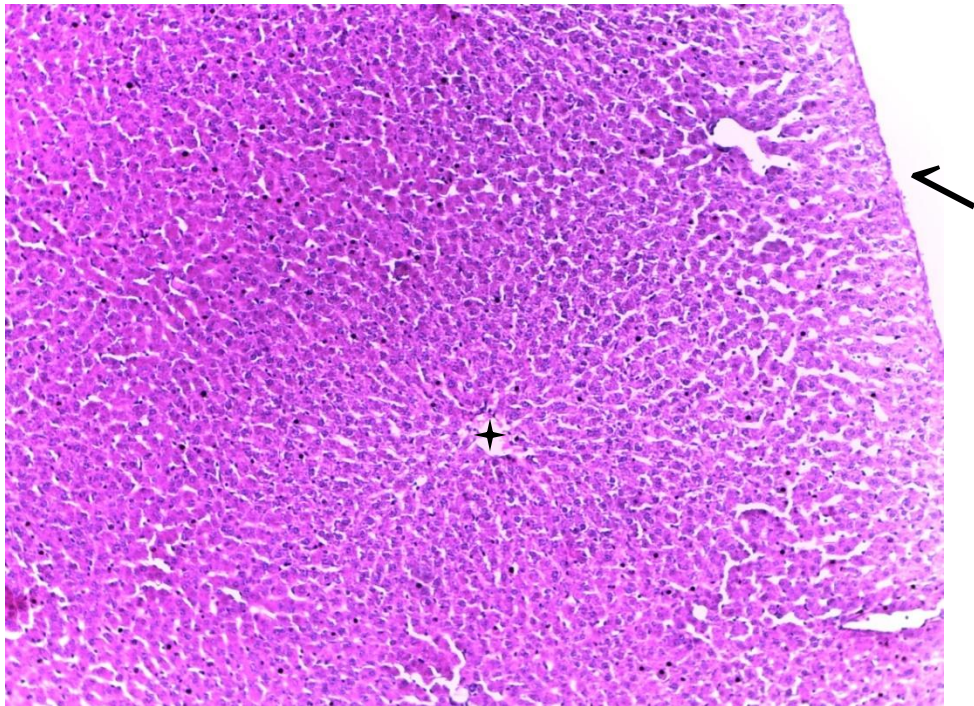
Kontrol grubuna ait böbrek dokusu (şekil 22), normal glomerul, bowman kapsülü ve tubuller ile birlikte kaspaz-3 pozitif hücre olmadığı görülmektedir (şekil 23). Sadece ambroksol (şekil 24), kefir (şekil 26) ve koenzim Q10 (şekil 28) verilen grubların böbrek yapılarının kontrol grubuna benzediği görülmektedir. Kaspaz 3 pozitif hücelere ambroksol (şekil 25), kefir (şekil 27) ve koenzim Q10 (şekil 29) grublarında saptanmadığı gözlemlendi. Sadece cisplatin verilen grubun böbrek dokularında, genişlemiş distal tubuller (şekil 30), distal tubul epitel hücrelerinde vakuolizasyon, intraglomerular ve intertubuler konjesyon görülmektedir (şekil 31). İmmunohistokimyasal boyamaya göre cisplatin grubunda, distal tubullerdeki genişlemeler ile birlikte kaspaz-3 pozitif hücre sayısının belirgin derecede yüksek olduğu görülmektedir (şekil 32 – şekil 33). Cis+Amb grubunda cisplatin grubuna göre azalmış tubuler genişlemeler ve konjesyon alanları görülmektedir (şekil 34). Ambroksol ile tedavi edilen grubda, cisplatin grubuna göre azalmış kaspaz-3 pozitif hücreler görülmektedir (şekil 35). Cis+Kef grubuna ait resimlerde, azalmış distal tubul genişlemeleri, konjesyon ve korpuskulum renislerin cisplatin grubuna göre daha iyi bir yapıya sahip oldukları gözlemlenmektedir (şekil 36 – şekil 37). Kefir ile tedavi edilen grubda kaspaz-3 pozitif hücre sayısının çok az olduğu görüldü (şekil

38). Cis+Kef30 grubunda, cisplatin grubuna göre azalmış genişlemiş tubuller, konjesyon ve kaspaz-3 pozitif hücreler görülmektedir (şekil 39 – şekil 40). Koenzim Q10 ile tedavi edilen gruba mononükleer hücre infiltrasyonu ile azalmış genişlemiş distal tubuller, hemoraji ve kaspaz-3 pozitif hücreler görülmektedir (şekil 41 – şekil 42 – şekil 43).

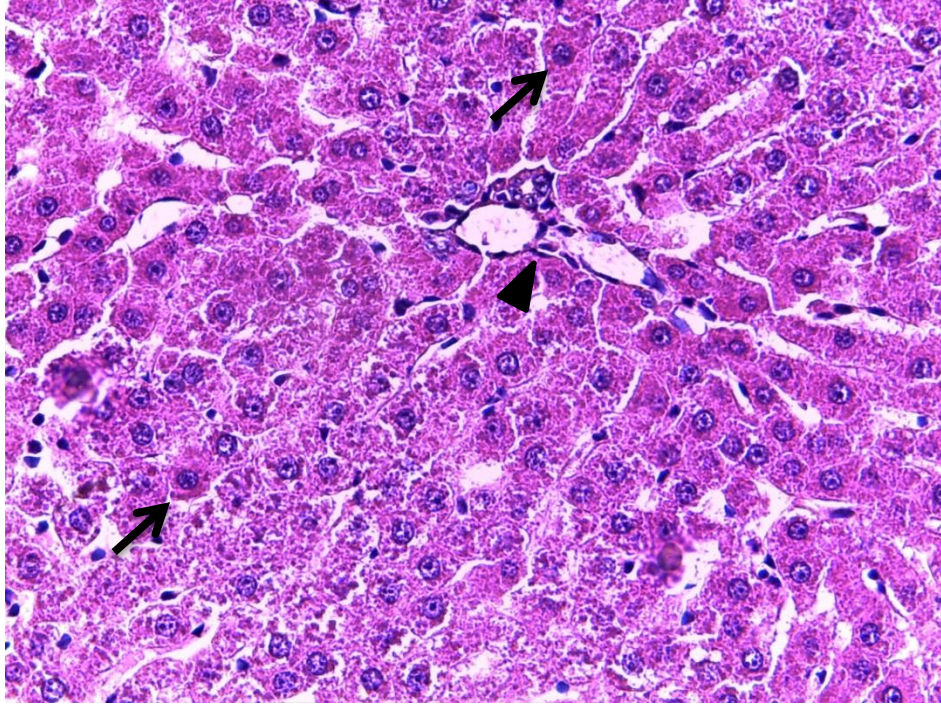
Karaciğer Dokusuna Ait Işık Mikroskopik Bulgular

Böbrek dokusundaki ışık mikroskopik bulgulara benzer şekilde kontrol gruplarına ait H&E ve IHC kaspaz-3 boyamaları sonucunda histomorfolojik değişiklikler karaciğer dokusunda da saptanmadı. Cisplatin grubundaki karaciğer dokularında hasar daha çok vena sentralis etrafındaydı. Özellikle eozinofilik sitoplazmalı hücreler, konjesyon alanları, mononükleer hücre infiltrasyonu ve kaspaz-3 immun pozitif hücreler vena sentralis çevresinde yoğunlu. Karaciğer dokusundaki hasarın bu bölgede yoğunlaşması, cisplatinin daha çok 3. zondaki hepatositleri etkilediğini göstermiştir. Bu bulgular dışında cisplatin grubunda geniş nekroz odakları da saptandı. Cisplatin ile birlikte verilen koruyucular cisplatinin neden olduğu karaciğer hasarını büyük ölçüde azalttılar.

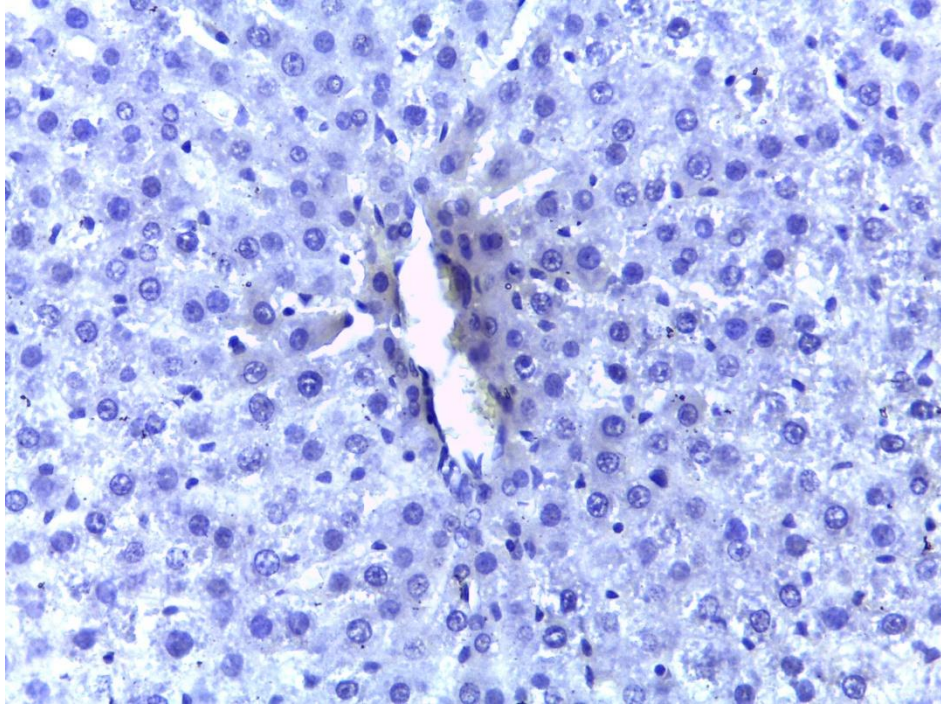
Şekil 44. *Kontrol Grubuna Ait Normal Karaciğer Dokusu. V. Sentralis (✧) ve Glisson's Kapsülü (→) Görülmektedir. H&E X10.*



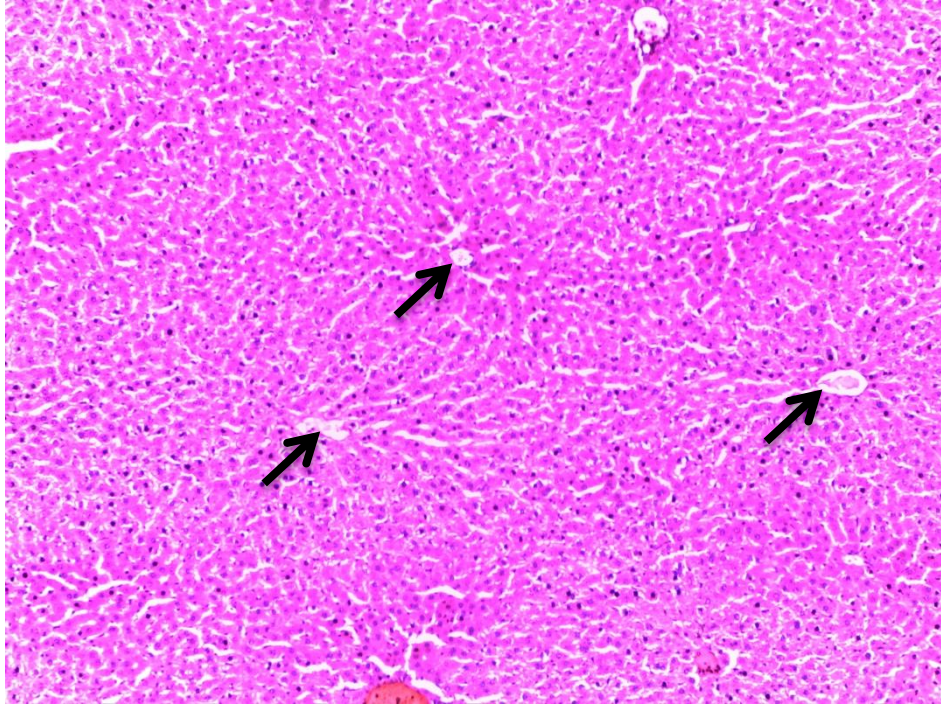
Şekil 45. Kontrol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler (↗) ve Kiernan Aralığı (▴) Görülmektedir. H&E X40.



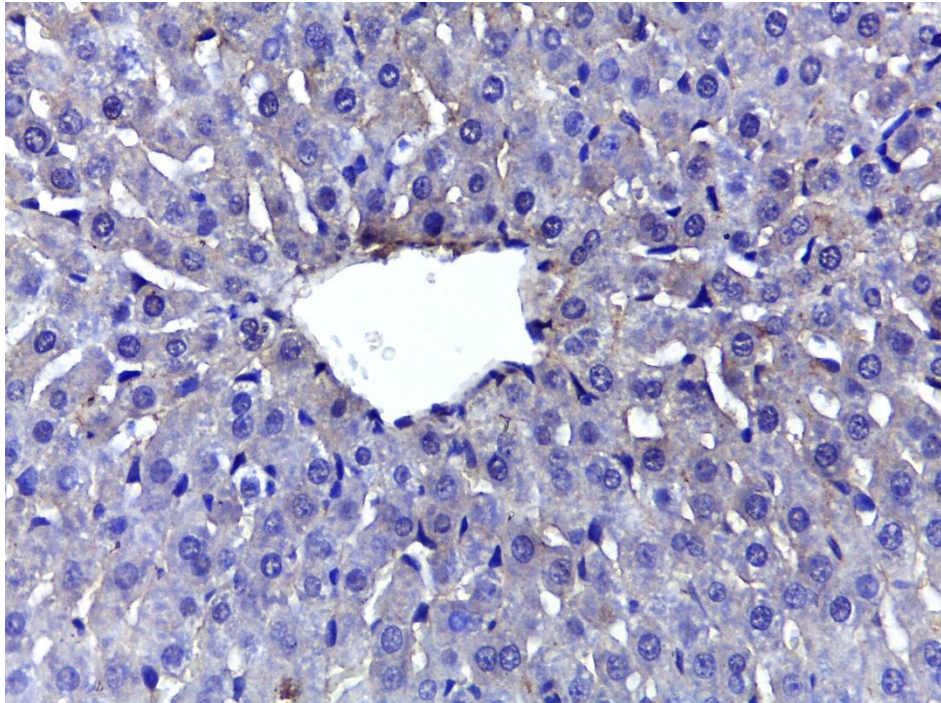
Şekil 46. Kontrol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



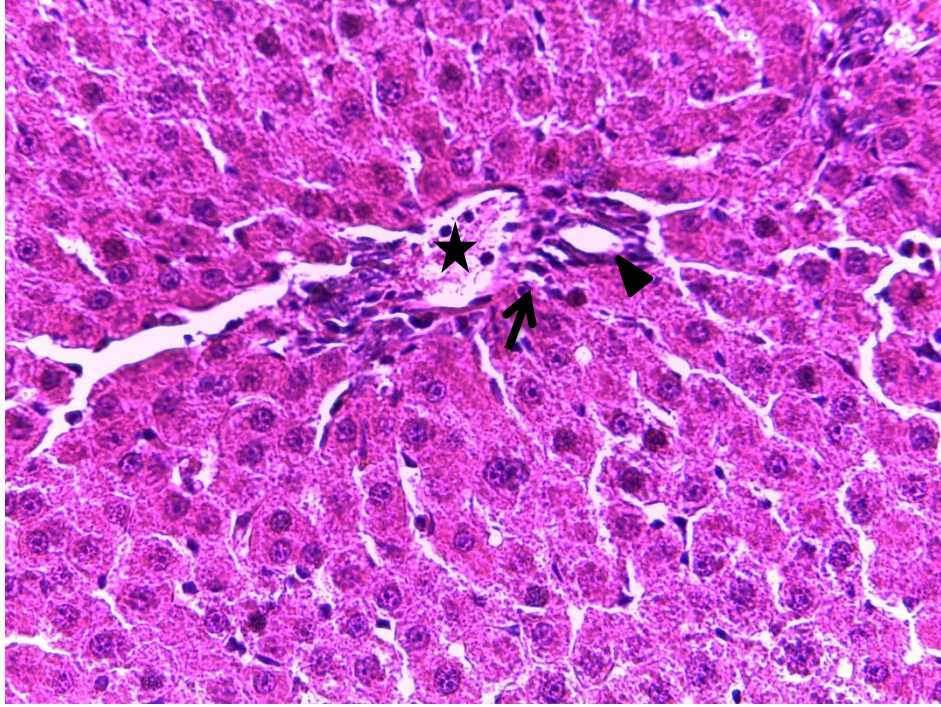
Şekil 47. Ambroksol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler ve Vena Sentralisler (↗) Görülmektedir. H&E X10.



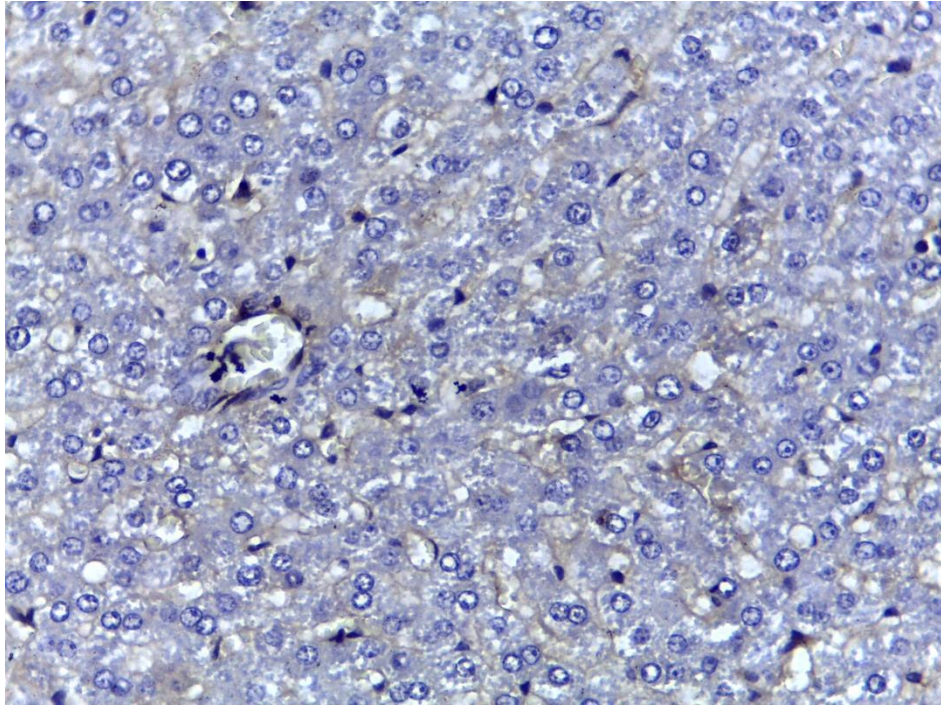
Şekil 48. Ambroksol Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



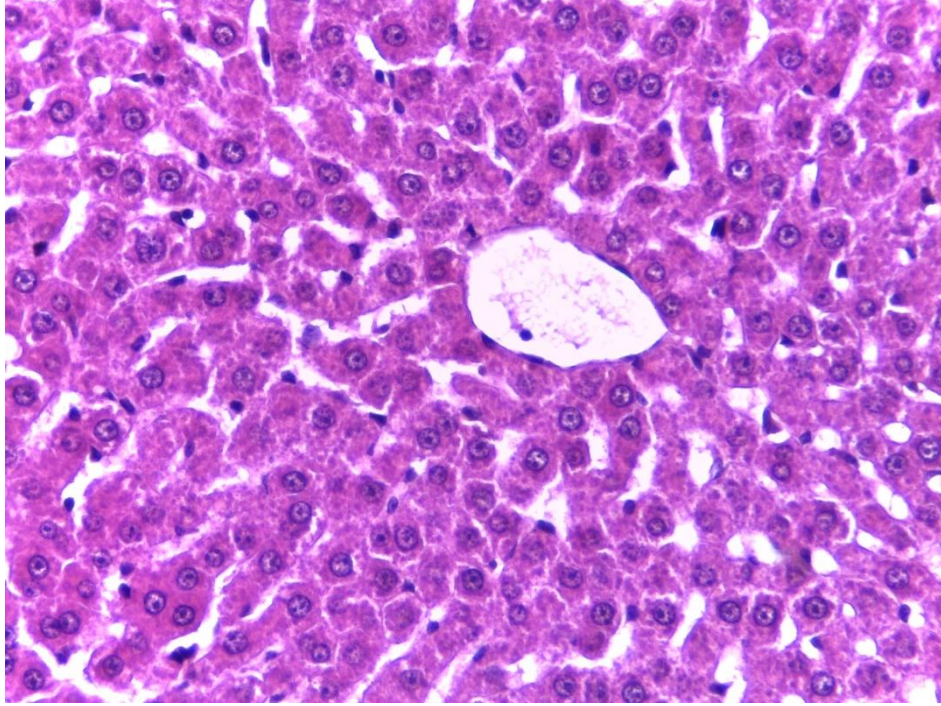
Şekil 49. Kefir Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler A. Hepatica (↗), V. İnterlobularis (★) ve D. Biliferus (▶) Görülmektedir. H&E X40.



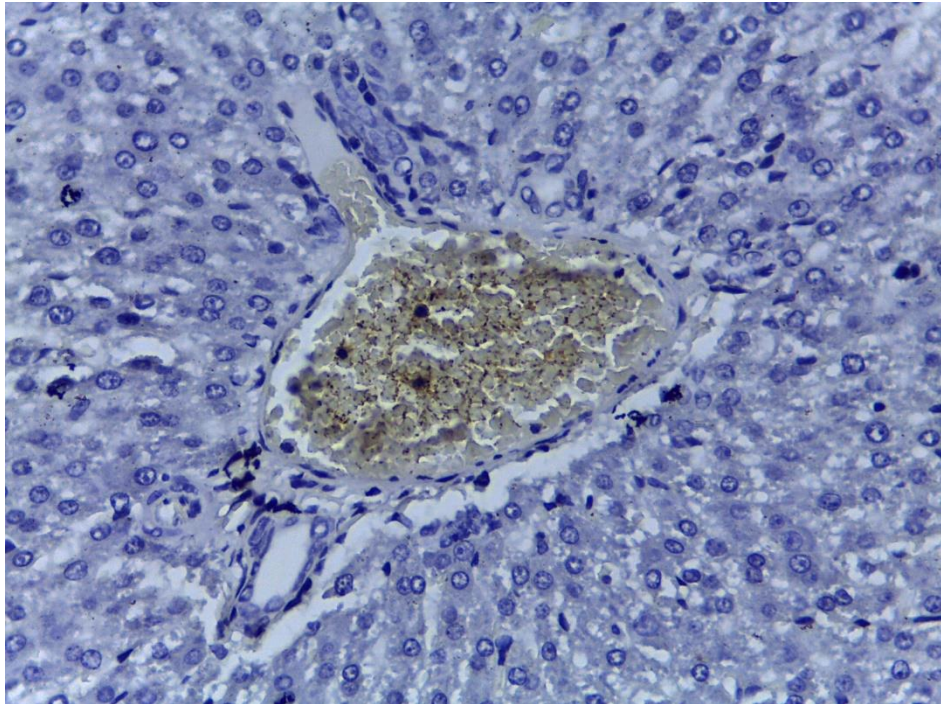
Şekil 50. Kefir grubuna ait karaciğer dokusu. Kas-3 immunohistokimya x40.



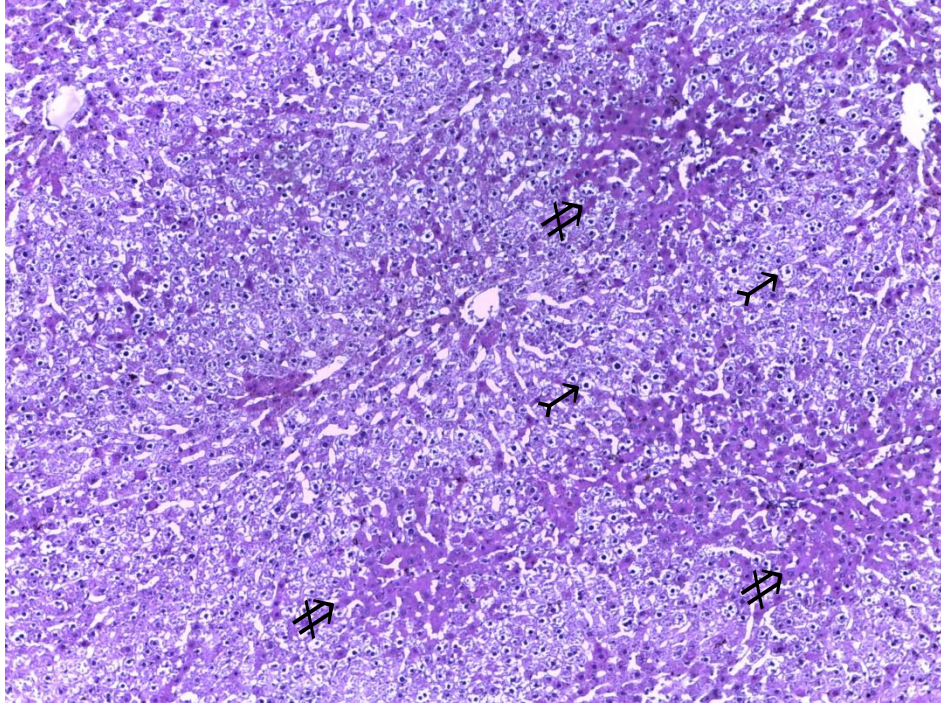
Şekil 51. *Koenzim Q10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Normal Hepatositler ve V. Sentralis Görülmektedir. H&E X40.*



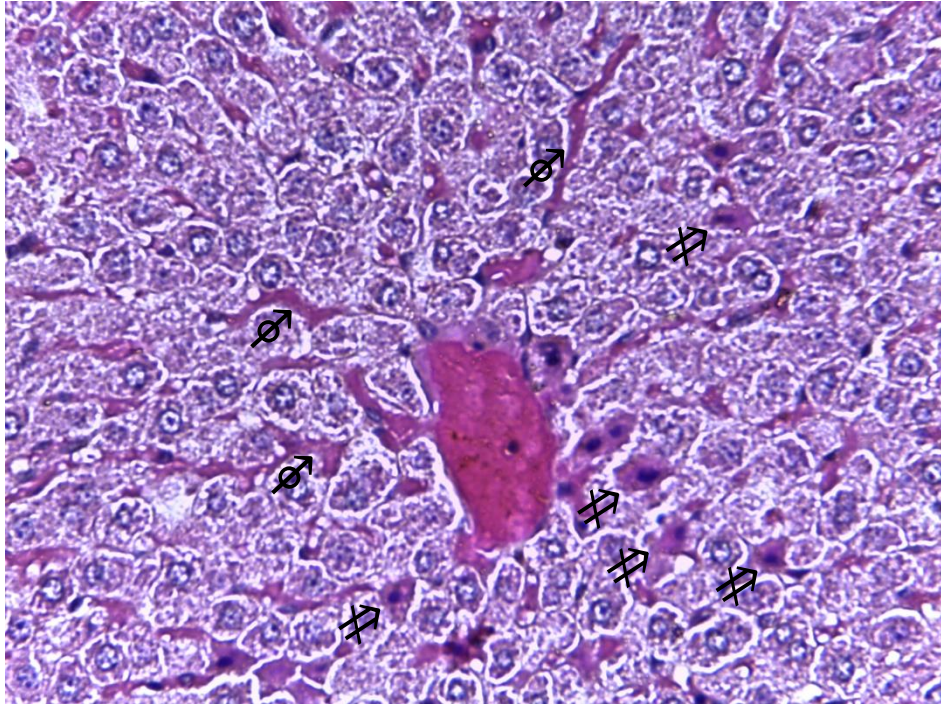
Şekil 52. *Koenzim Q10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre Bulunmadığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.*



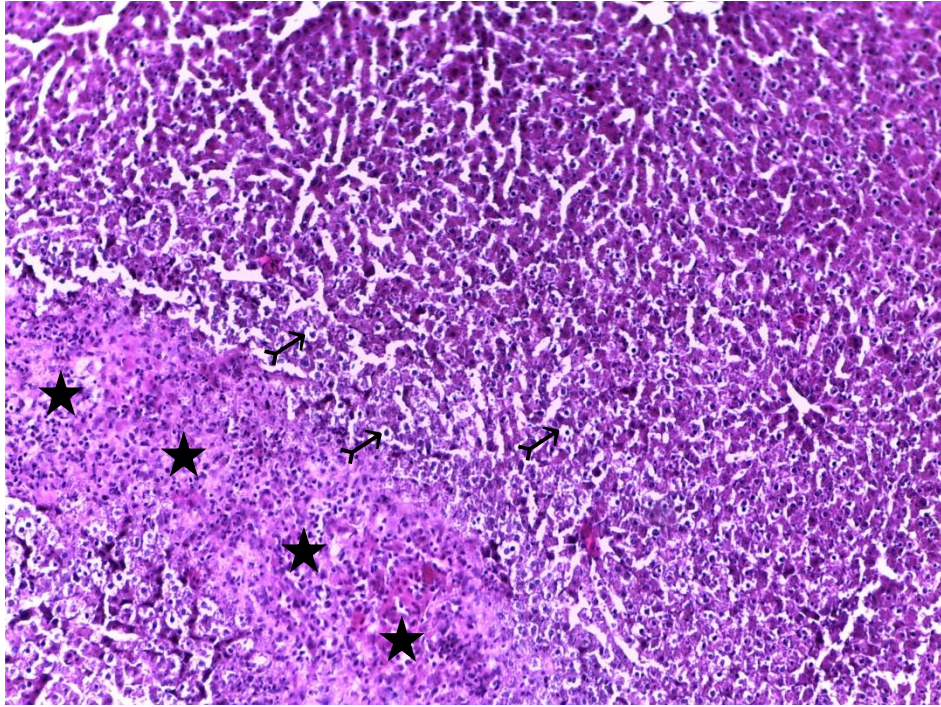
Şekil 53. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Hepatositlerde Hipertrofi (→) ve Karaciğer Dokusunda Eozinofilik Alanlar (≠) Görülmektedir. H&E X10.



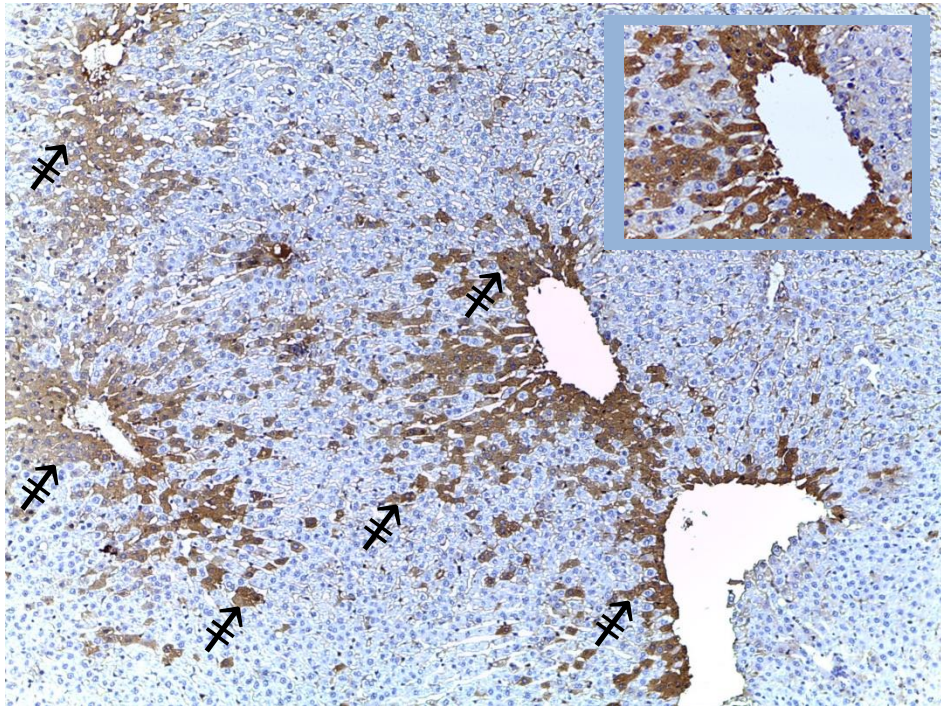
Şekil 54. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Eozinofilik Sitoplazmalı Hepatositler (≠) ve Sinüzoidlerde Konjesyon (⇨) Görülmektedir. H&E X40.



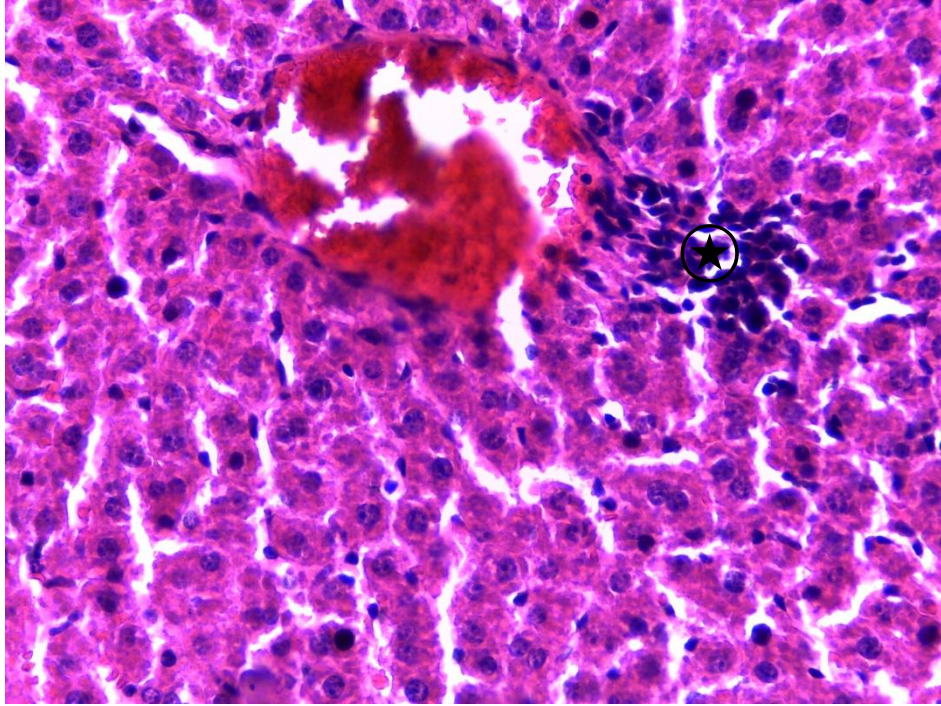
Şekil 55. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Geniş Nekroz Alanı (★) ve Hepatositlerde Hipertrofi (↗) Görülmektedir. H&E X10.



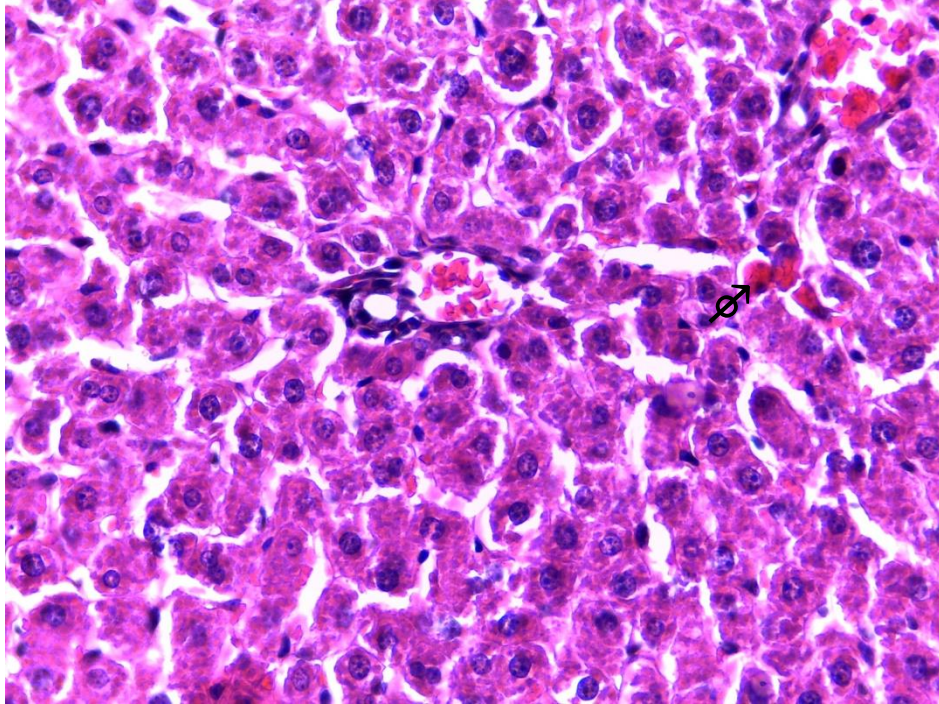
Şekil 56. Cisplatin Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (⚡) Sayısının Oldukça Fazla Olduğu Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X10.



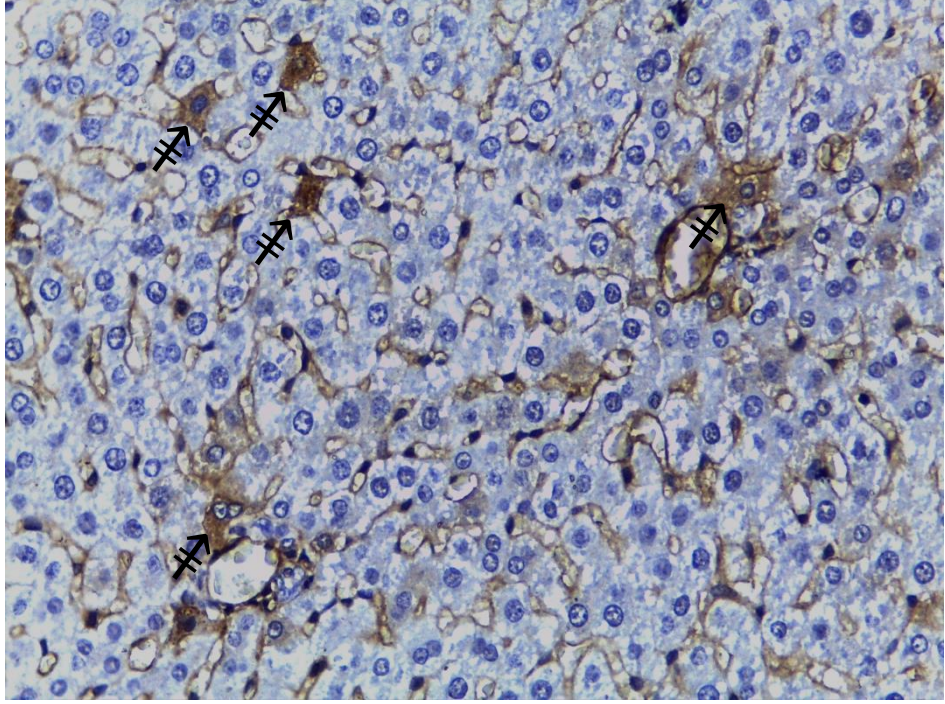
Şekil 57. Cis+Amb Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu (⊙) Görülmektedir. H&E X40.



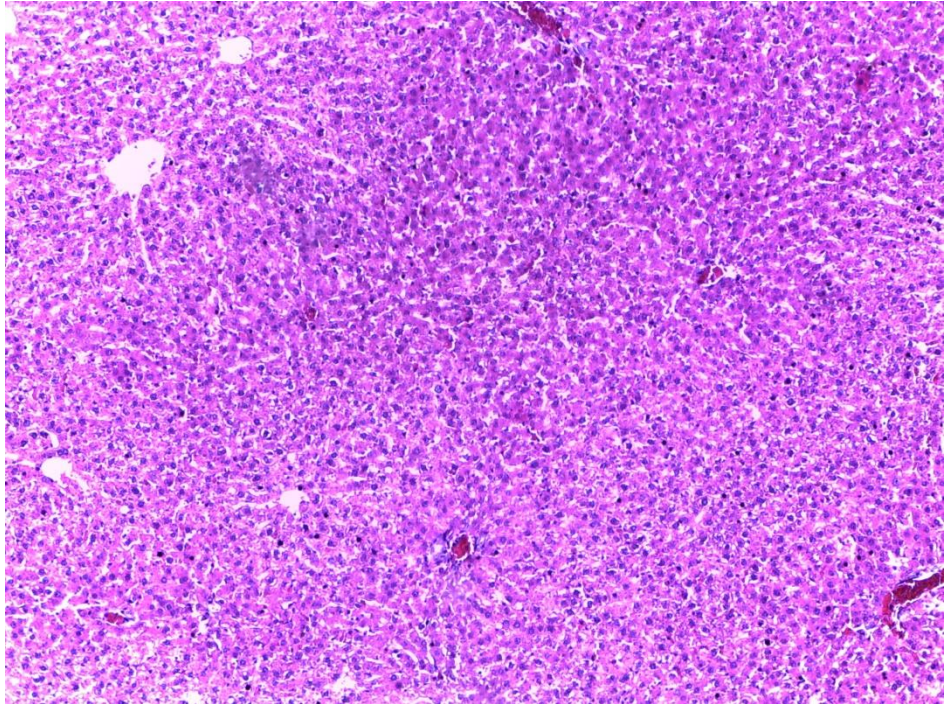
Şekil 58. Cis+Amb Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Cisplatin Grubuna Göre Konjesyonun Azaldığı (⇨) Görülmektedir. H&E X40.



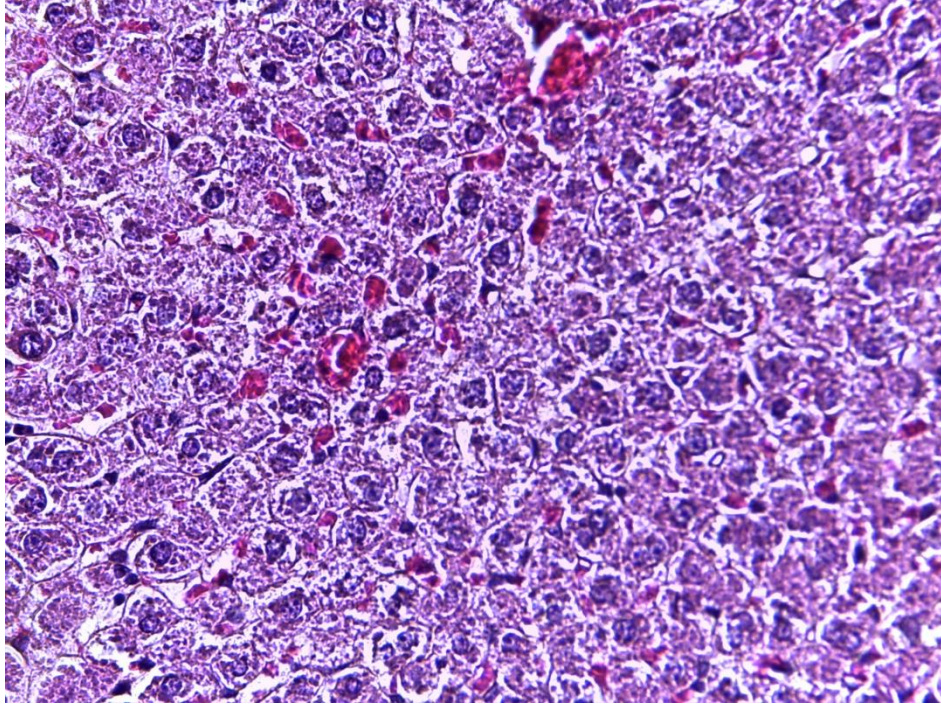
Şekil 59. Cis+Amb Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (♣) Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



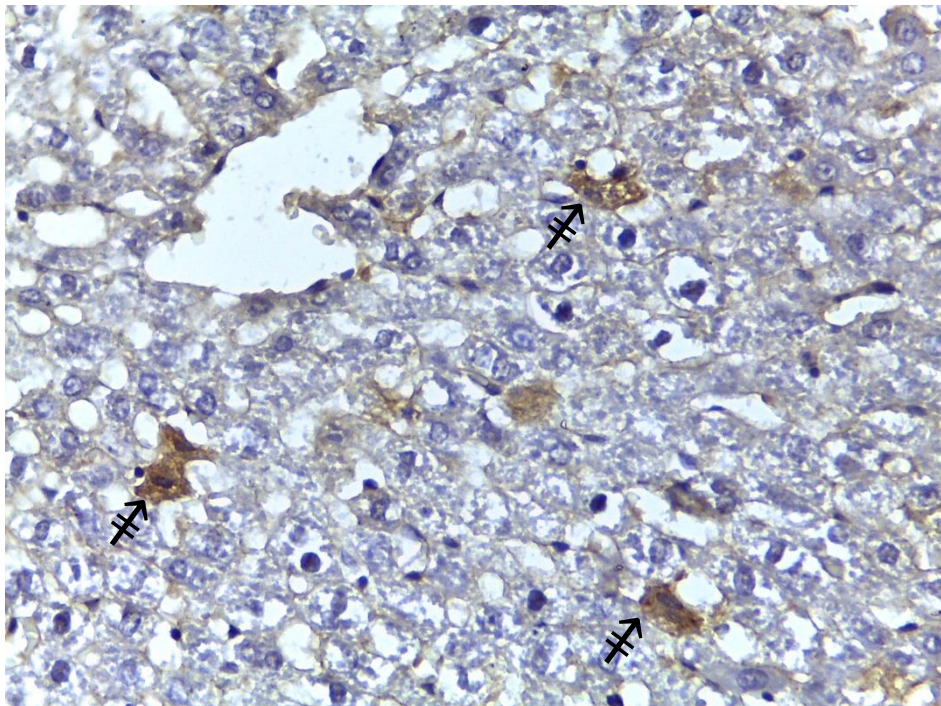
Şekil 60. Cis+Kef Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kontrol Grubuna Benzer Bir Yapıya Sahip Olduğu Görülmektedir. H&E X10.



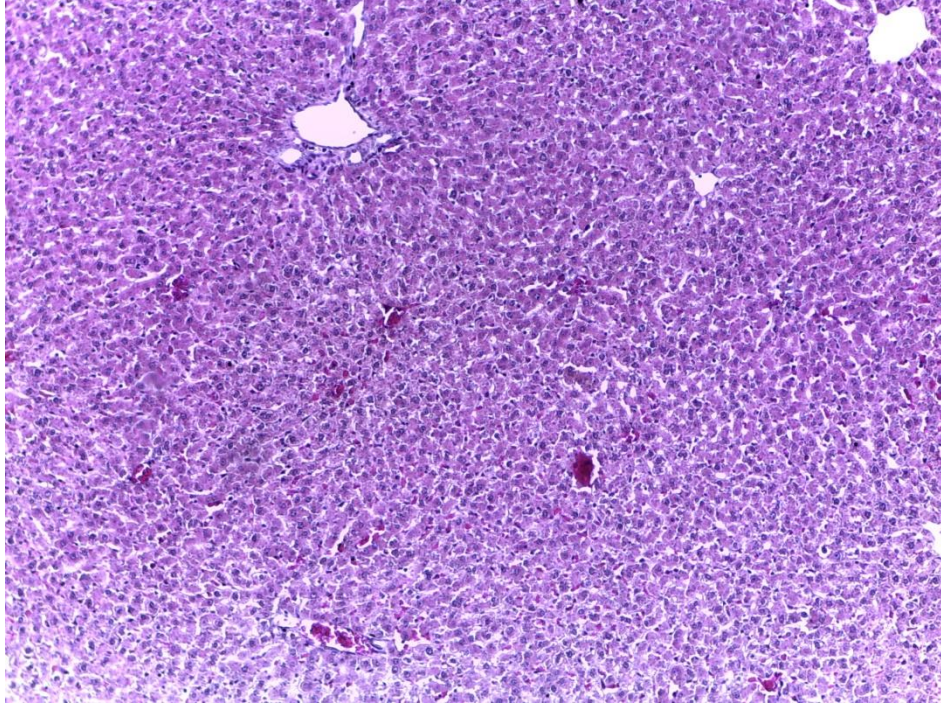
Şekil 61. Cis+Kef Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Sinüzoidlerdeki Konjesyon Alanlarının Azaldığı Görülmektedir. H&E X40.



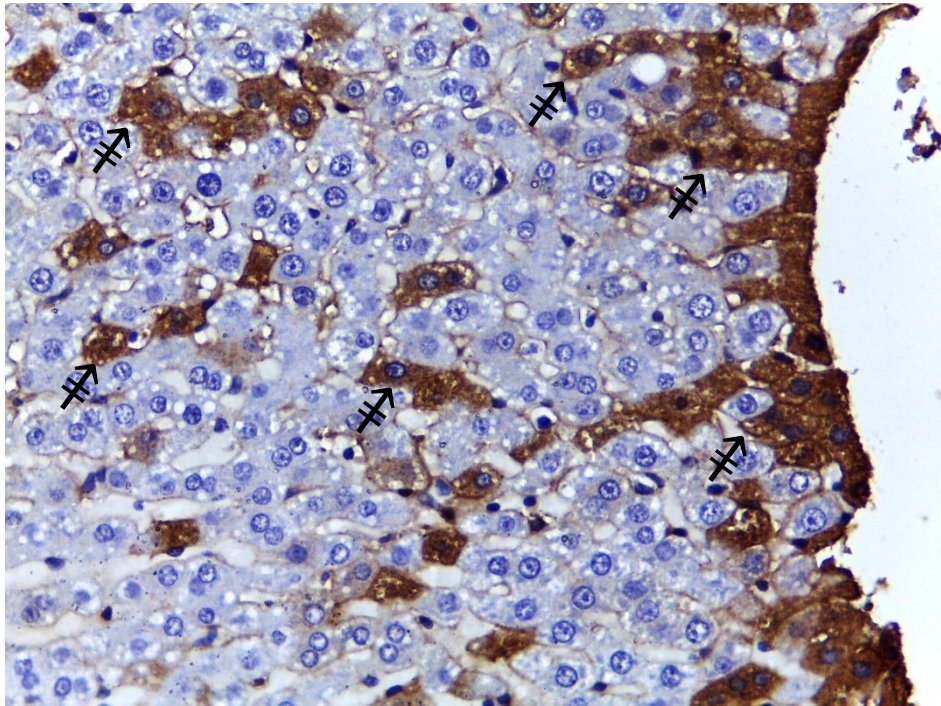
Şekil 62. Cis+Kef Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (¶) Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



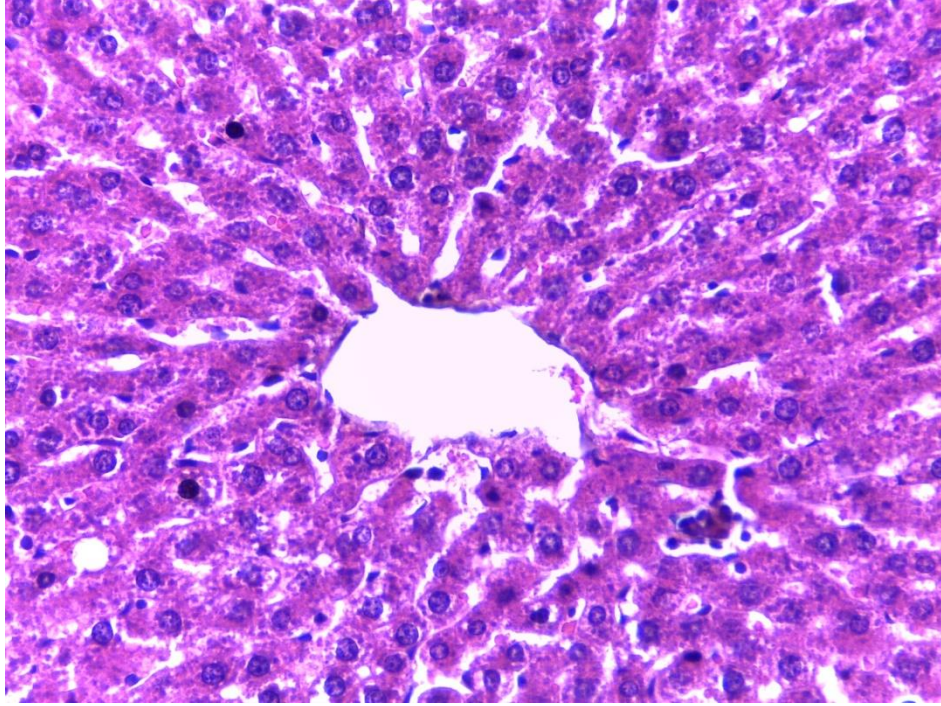
Şekil 63. Cis+Kef30 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Sinüzoidlerdeki Konjesyon Alanlarının Azda Olsa Devam Ettiği Görülmektedir. H&E X10.



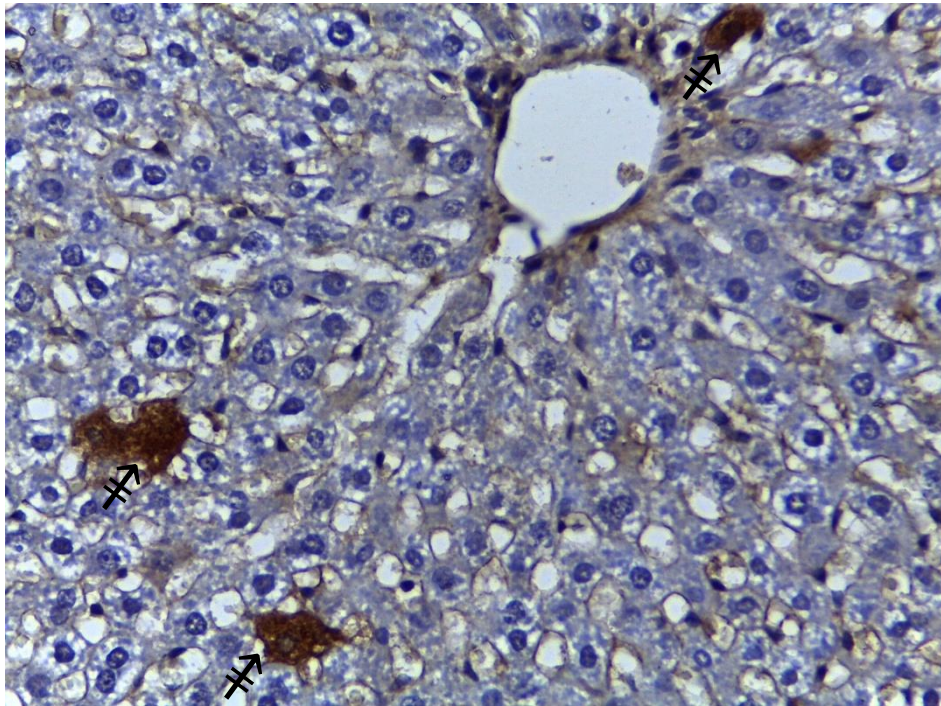
Şekil 64. Cis+Kef30 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (¶) Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



Şekil 65. Cis+KoQ10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Histomorfolojik Olarak Kontrol Grubuna Benzer Yapıya Sahip Olduğu Görülmektedir. H&E X40.



Şekil 66. Cis+KoQ10 Grubuna Ait Karaciğer Dokusu. Kaspaz-3 Pozitif Hücre (¶) Sayısının Cisplatin Grubuna Göre Azaldığı Görülmektedir. Kas-3 İmmunohistokimya X40.



Kontrol grubuna ait normal karaciğer dokusu (şekil 44 – şekil 45) ve immunohistokimyasal boyamada kaspaz-3 pozitif hücre saptanmadığı görülmektedir (şekil 43). Sadece ambroksol, kefir ve koenzim Q10 verilen grupların karaciğer dokularının kontrol grubunu benzediği ve hepatositlerin, vena centralislerin, arteria hepaticaların, vena interlobularislerin ve ductus biliferusların normal histolojik yapılarına sahip oldukları gözlemlendi (şekil 47 – şekil 49 – şekil 51). Ayrıca immunohistokimyasal olarak kaspaz-3 pozitif hücrelerin bu gruplarda saptanmadığı görüldü (şekil 48 – şekil 50 – şekil 52). Sadece cisplatin verilen grubda, karaciğer dokusu içerisinde lokal eozinofilik alanlar, hepatosit sitoplazmalarında eozinofilikleşme – vakuolizasyonlaşma, sinüzoidlerde konjesyon ve geniş nekroz odakları görülmektedir (şekil 53 – şekil 54 – şekil 55). Ayrıca cisplatin grubunda kaspaz-3 pozitif hücre sayısında belirgin artış olduğu görüldü (şekil 56). Cis+Amb grubunda mononükleer hücre infiltrasyonu ve cisplatin grubuna göre azalmış konjesyon ve kaspaz-3 pozitif hücreler görülmektedir (şekil 57 – şekil 58 – şekil 59). Kefir ile tedavi edilen grubun karaciğer dokusu kontrol grubuna benzemekte ve cisplatin grubuna göre daha az konjesyon alanları ve kaspaz-3 pozitif hücreleri görülmektedir (şekil 60 – şekil 61 – şekil 62). Cis+Kef30 grubuna ait karaciğer dokusunda az miktarda konjesyon alanları görülmektedir (şekil 63). Cis+Kef30 grubunda kaspaz-3 pozitif hücre yoğunluğunun, ambroksol, kefir ve koenzim Q10 ile tedavi edilen gruplara göre daha fazla olduğu görülmektedir (şekil 64). Cis+KoQ10 grubundaki karaciğer dokuları ise kontrol grubuna benzemekte ve az miktarda kaspaz-3 pozitif hücrelerin olduğu görülmektedir (şekil 65 – şekil 66).

BÖLÜM V

Tartışma

Kemoterapötik ajanların sağlık kazancı yanı sıra bildirilen bir çok yan etkileri de vardır (Iqbal, & diğ., 2017; Pérez-Herrero & Fernández-Medarde, 2015). Bu yan etkilerin başlıcaları miyelosüpresyon, nefrotoksisite, ototoksisite, neurotoksisite, periferik nöropati, hipersensitivite ve mide-barsak bozukluklarıdır (Hoshi, & diğ., 2010). Cisplatin de yaygın olarak kullanılan etkili bir kemoterapötik ajandır (Santabarbara, & diğ., 2016; Rosenberg, 1985). Bununla diğerkemoterapötikler gibi bazı yan etkileri olduğu bildirilmiştir (Kidera, & diğ., 2014). Özellikle böbrek toksisitesi, normal dozlarda kullanıldığında bile gerçekleşmekte ve bu ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır (Wang, & diğ., 2019). Böbrek üzerindeki toksik etki reaktif oksijen türlerinin, oksidatif stresin artması ve tübuler nekroz oluşumu ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra cisplatinin, böbreğin proximal tübül epitelinde, serumdan beş kat daha fazla birikmesi ve böbrekler ile atılımı renal toksisitenin gelişmesinde etkili olan faktörlerdir (Osama, & diğ., 2017). Cisplatine bağlı karaciğer toksisitesinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsada, antioksidan seviyesinin bu ajana bağlı olarak azalması ve apoptozisin hızlandırılması ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Bilgic, & diğ., 2018; Al-Malki & Sayed, 2014).

Deneklerin deney öncesi ve deney sonrası vücut ağırlıkları bulgularına göre, deney öncesi vücut ağırlıklarının deney sonrası ağırlıklarından daha fazla olduğu tespit edildi. Cisplatinin neden olduğu toksisite ve koruyucu olarak kullandığımız maddelerin deneklere verilmesi sırasında, oluşan strese dolaylı olarak vücut ağırlıklarında bir azalma tespit edildiğini düşünmekteyiz. Lin vd. (2018)'nin yapmış oldukları çalışmada da cisplatin ve diğerkontrol grublarındaki deneklerinde de ağırlık kaybı kaydettikleri bildirilmiştir.

Ambroksol özellikle akciğerler üzerinde mukolitik ve sürfaktan salınımını artırıcı etkilerinin yanında, antiinflamatuar ve antioksidan etkilere de sahip olduğu bildirilmektedir (Zhang, & diğ., 2016; Štětínová, & diğ., 2004). Ambroksolün parakuat zehirlenmesinde antiinflamatuar etki ve oksijen radikallerini ortadan kaldırarak sağkalım oranını artırdığı bildirilmiştir (Wang, & diğ., 2020). Karaciğer

üzerinde iskemi ve reperfüzyon oluşturulan bir çalışmada ambroksolün SOD ve CAT seviyelerini artırdığı, ayrıca proapoptotik gen ailesinden olan bax ve kaspaz-3 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Jiang, & diğ., 2013). Bir başka çalışmada septal defekli çocuklarda, kardiyopulmoner baypasın neden olduğu böbrek hasarının engellemede, ambroksol kullanımının etkili olduğu saptanmıştır (Liu, & diğ., 2009). Ambroksolun, cisplatinin karaciğer ve böbrek üzerinde istenmeyen yan etkileri azaltabileceğini çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz bulgular ile gözledik.

Günümüzde, kefir ile yapılan araştırmaların artış göstermesi ve kefirin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin gözlemlenmesi, kefir tüketimini giderek yaygınlaştırmaktadır. Kefir, kefir daneleri olarak isimlendirilen çeşitli bakteri ve mantar türlerinin sütü fermente etmesi ile oluşan probiyotik bir üründür. Kefirin antiinflamatuvar, antioksidan, antikanserojen, serum kolesterol seviyelerini düşürücü, mide-barsak sağlığını koruyucu ve hipertansiyona karşı etkili olduğu bilinmektedir (Slattery, & diğ., 2019). Kefir daneleri içerisinde bulunan bakterilerden *Lactobacillus* türleri çoğunluğu oluşturmaktadır. Laktik asit bakterileri proteinleri enzimatik olarak parçalayarak peptidlere ayırır. Oluşan bu peptidler antioksidan, immunmodilatör, antimikrobiyal, antihipertansif aktiviteler göstermektedir (de Lima, & diğ., 2018). Yapılan bir çalışmada inek ve deve sütü, *Lactobacillus rhamnosus* tarafından fermente edildikten sonra peptidlerin antioksidan ve antihipertansif aktiviteleri incelenmiş ve ürünün soğukta depolanmasına rağmen bakterinin proteolitik aktivitesinin ve antioksidan üretiminin devam ettiği bildirilmiştir (Moslehisad, & diğ., 2013). Ayrıca Laktik asit bakterileri barsakta kolonize olarak hem antioksidan, hem de reaktif oksijen radikallerinin temizleyici bir etkiyede neden olmaktadır (Tang, & diğ., 2018).

Çalışmamızda cisplatin bağlı olarak meydana gelen hem böbrek hasarından hem de karaciğer hasarından korumada kefir tüketiminin etkili olduğunu gösterdik. Bizim bulgularımızı destekler nitelikte sonuçlar birçok çalışmada bildirilmiştir. Çenesiz vd. (2008) azoksimetan hasarına karşı kefirin koruyuculuğunun bildirmişlerdir. Lee vd. (2020) cisplatin kaynaklı Lanyu domuz modelinde kritik bağırsak mikrobiyota cinsini modüle ederek kronik böbrek hastalığı ilerlemesini hafifletme olasılığına ilk kez dikkat çekmiştir. Çalışmamızda kullanılan ratlara 0,5 ml/gün kefir verilmiştir. Kefirin düşük miktarda verilmesinin amacı kontrol grubu ile

diğer gruplar arasında beslenme farkına neden olmamaktı. Her ne kadar bu çalışmada barsak mikroflorası veya barsak epitelinin yapısı incelenmedi ise de probiyotik bir gıda olan kefir mikroflorasından elde edilebilecek bir sağlık kazancı ile cisplatinin kan değerlerine etkileri araştırıldı. Aynı zamanda karaciğer ve böbrek dokularının sağlığını tespit etmek histolojik incelemeler yapıldı.

Koenzim Q10, özellikle enerji gereksinimi yüksek olan organlar tarafından sentezlenen, antioksidan etkiye sahip bir maddedir. Koenzim Q10 mitokondriyal elektron taşınımında görev alır ve elektron kaybını önleyerek, taşıma işini daha etkili hale getirir. Ayrıca yine antioksidan özelliğe sahip C ve E vitaminlerinde geri dönüşümüne katkı sağlar. Serbest radikaller ve/veya oksidanlar üzerine direk etki ederek, bu zararlı birleşikleri ortamdaki uzaklaştırır (Gutierrez-Mariscal, & diğ., 2020; Abdeen, & diğ., 2020). Yapılan bir çalışmada *Aspergillus* türü mantarlar tarafından üretilen okratoksin A'nın neden olduğu karaciğer ve böbrek toksisitesinde MDA değerlerinin her iki doku için arttığı gözlemlenmiş ve koenzim Q10 ile tedavi edilen grupta MDA seviyesi ile birlikte histomorfolojik değişiklikleride azaldığı gözlemlenmiştir (Sutken, & diğ., 2007). Çalışmamızda cisplatin MDA seviyelerini hem serumda hem de dokularda artırdı ve koruyucular, özellikle kefir grupları MDA seviyelerini azaltmada etkili oldular.

Cisplatinin hepatotoksik etkisine karşı trimetazidine kullanılan bir çalışmada ALT değerinin bu çalışmaya göre, cisplatin uygulanan grupta yüksek değerlerde olduğu gözlemlenmektedir (Ateyya, & diğ., 2016). Bizim çalışmamızda ALT değerleri açısından bakıldığında cisplatin grubundaki değerlerin diğer gruplara göre yüksek olduğu, ancak cisplatin ile ambroksol, kefir ve koenzim Q10 verdiğimiz gruplarda bu değerlerin kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu gözlemlenmiştir. Cisplatin maddesi karaciğerde hasarı artırdığı için dokuyu işlevsiz kılmakta ve serum ALT miktarlarını artırmaktadır. Cisplatin ile ambroksol, kefir ve koenzim Q10 verdiğimiz gruplarda bu değerlerin kontrol grubuna yakın değerlerde olması ambroksol, kefir ve koenzim Q10 maddelerinin cisplatine bağlı hasarı en aza indirdiklerini göstermektedir. Bununla birlikte kefirin ALT değerini düşürmede ambroksol ve koenzim Q10'a göre daha etkili olduğu gözlemlendi. Umar vd. (2020) yaptıkları çalışmada AST değerlerinin gruplara göre farklılık gösterdiği ve cisplatin grubunun en yüksek AST değerine sahip olduğu, cisplatin ve koruyucuyu (casticin) birlikte

verdikleri grubun ise daha düşük değerde olduğunu gözlemişlerdir. Bishr vd. (2019) ambroksolun cisplatinin neden olduğu ALT ve AST artışını azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki AST analiz sonuçlarının gruplara göre dağılımı, bu çalışmadaki sonuçlarla benzerdir. AST değerleri açısından koenzim Q10 ve kemoterapotik alımından önce 30 gün kefir tüketiminin AST değerini düşürmede yetersiz kaldığı; ambroksol ve kefir kullanımının ise AST değerini düşürmede daha etkili olduğu görüldü.

Cisplatin diğer karaciğer enzimleri gibi ALP seviyesini artırmaktadır. Un vd. (2020)'nın yapmış oldukları çalışma bu bulguyu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda cisplatinin neden olduğu ALP artışını koruyucu olarak verdiğimiz maddeler azaltmıştır. Bülbül vd. (2018) farklı maddeler kullanarak benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Cisplatin ile kemoterapotik öncesi 30 gün kefir verilen grubun ALP değerini düşürmede diğer koruyuculara göre daha etkili olduğu saptandı. Farklı çalışmalarda koruyucu olarak kullanılan ambroksol, kefir ve koenzim Q10 maddelerinin ALT ve AST değerlerini düşürmede etkili oldukları saptanmıştır (Jiang, & diğ., 2013; El Golli-Bennour, & diğ., 2019; Eftekhari, & diğ., 2017).

Abdel-Daim vd. (2020), cisplatinin hepatorenal toksisitesine karşı sarımsak yağı kullanarak yaptıkları çalışmada kontrol grubundaki deneklerin kreatinin değerlerinin bizim çalışmamıza göre iki katı kadar yüksek değerlerde olduğu saptandı. Cisplatin grubundaki deneklerin kreatinin değerleri ise bizim çalışmamızdaki kreatin değerinin yarısı kadardı. Bunun nedeninin bizim çalışmamızda uygulanan cisplatin dozunun daha yüksek olması ve dolayısıyla, maruz kalınan cisplatin miktarının artmasından kaynaklı hepatorenal toksisitenin de artırdığını düşünmekteyiz. Cisplatin ile birlikte verdiğimiz ambroksol, kefir ve koenzim Q10'un kreatinin değerinin düşürmede etkili olduklarını gösterdik. Abdel-Daim vd. (2020)'da cisplatinin nefrotoksik etkisine karşı başka bir koruyucu kullanarak benzer sonuçlar elde ettiklerini gözlemledik. Karafakioğlu vd. (2017) yaptıkları çalışmada koruyucu ile birlikte cisplatin uygulamış oldukları grupta üre ve kreatinin değerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ve üre-kreatinin değerlerinin düşürülmesinde safaranalın etkisiz olduğunu saptadılar. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda, ambroksol, kefir ve koenzim Q10 maddelerinin üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir düşüşe sebep oldukları görülmüştür. Liu vd. (2009)

septal defekli çocuklarda, kardiyopulmoner baypasın neden olduğu böbrek hasarının engellemede, ambroksol kullanımının üre ve kreatinin değerlerini düşürmede etkili olduğu saptamıştır. Ustuner vd. (2017) gentamisin renal toksisitesine karşı koenzim Q10 kullanmışlar ve üre kreatinin değerleri üzerine koenzim Q10'un etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Gliserola bağlı rabdomiyoliz ile akut böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda koruyucu olarak kefir denenmiş fakat üre ve kreatinin değerlerini düşürmede kefirin etkili olmadığı saptanmıştır (Karabacak, & diğ., 2016). Bizim çalışmamızda ise cisplatinin böbrek toksisitesine karşı ambroksol, kefir ve koenzim Q10'un üre ve kreatinin değerlerini düşürmede etkili oldukları gözlemlendi.

Cisplatin kaynaklı inflamasyon hepatorenal toksisite nedenleri arasında bulunmaktadır (Tripathi & Alshahrani, 2021). TNF- α başlıca aktive edilmiş makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir sitokindir (El-Gizawy & diğ., 2020). Ayrıca, inflamasyon ve apoptoza aracılık ettiği bildirilen transkripsiyon faktörleri arasında da yer almaktadır (Bishr & diğ., 2018). Cisplatin hücre içi reaktif oksijen türlerini artırarak, makrofajları aktive eder ve karaciğer böbrek dokularında TNF- α düzeyinin yükselmesine neden olur (El-Gizawy & diğ., 2020; Hagar ve diğ., 2019). Çalışmamızda cisplatin grubunun serum, karaciğer ve böbrek dokularından saptanan TNF- α düzeyinin kontrol gruplarından oldukça yüksek olduğu gözlemlendi. Cisplatinin karaciğer ve böbrek dokuları üzerinde TNF- α düzeylerini artırdığını bildiren birçok çalışma vardır (Bilgic & diğ., 2018; Ali & diğ., 2020; Man & diğ., 2020; Al-Malki & diğ., 2014). Çalışma sonuçlarımızda cisplatin grubunun serumda, karaciğer ve böbrek dokularında saptanan TNF- α düzeyinin kontrol gruplarından oldukça yüksek olduğu tespit edildi. Ambroksol, kefir ve koenzim Q10 maddelerinin anti inflamatuvar etkisi TNF- α seviyelerini hem serumda hem de dokularda azalttığını saptadık. Su vd. (2021); Senol vd. (2015) ve Kennedy vd. (2020)'nin yaptıkları çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımıza benzemektedir.

Cisplatin hücre içi serbest radikallerin aşırı oluşmasına neden olarak, lipid peroksidasyonunun artmasına ve antioksidanların tükenmesine yol açmaktadır (Huang & diğ., 2017). MDA, lipid peroksidasyonunun ana ürünüdür ve dolaylı olarak serbest radikal ve antioksidan dengesinin bir göstergesidir (Kang & diğ., 2016). Çalışmamızda cisplatinin serum ve dokularda MDA seviyelerini artırdığı tespit edildi. Huang vd. (2017)'nin yapmış oldukları çalışmada benzer bulgular elde

etmişlerdir. Koruyucu olarak kullandığımız ambroksol, kefir ve koenzim Q10 MDA seviyelerini düşürmede etkili olmuşlardır. Nowak vd. (1995) ambroksolun, doksorubisinin neden olduğu lipid peroksidasyonunu, Zhao vd. (2004)'nin yaptıkları çalışmada da ambroksolün MDA seviyesini azalttığını bildirmişlerdir. Cenesiz vd. (2008) azoksümetan toksisitesine karşı kefir kullanarak benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Ayrıca koenzim Q10 bileşiğinin, cisplatinin neden olduğu lipid peroksidasyonu azalttığı Karakaya vd. (2015) tarafından bildirildi.

Çalışma sonuçlarımızda ışık mikroskopik olarak, cisplatin grubuna ait karaciğer dokusunda damar ve sinüzoidlerde yaygın konjesyon tespit edilmiştir. Cisplatinin toksik etkisine bağlı hepatositlerde granüler dejenerasyon, eozinofilik sitoplazmalı hepatositlerde artış, portal alan çevresinde belirgin olmak üzere lokal nekroz alanları ve mononükleer hücre infiltrasyonları saptanmıştır. Cisplatinin bu hepatotoksik etkilerini destekleyen çalışmalar vardır (Abdel-Daim, & diğ., 2019; El-Sayed, & diğ., 2009). Cisplatin ile birlikte verilen ambroksol, kefir ve koenzim Q10 maddeleri cisplatin grubuna göre karaciğer dokusunun hasar görmesini engellemiş olsa da, kemoterapotikden önce 30 gün boyunca verilen kefir, konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonunu; koenzim Q10 ise konjesyon oluşumunu yeterince önleyemediği gözlenmiştir. Cisplatinin hepatotoksik etkisine karşı başka koruyucu kullanarak benzer histomorfolojik bulgular elde eden çalışmalar mevcuttur (Çiftci, & diğ., 2017; Bhattacharyya & Mehta 2012). Li vd. (2020)'nin akut sepsis kaynaklı karaciğer hasarında koenzim Q10'un koruyucu etkisini gösterdikleri çalışmalarında koenzim Q10'un hasara karşı etkili olduğu göstermişlerdir.

Çalışma sonuçlarımızda, böbrekteki değişiklikler incelendiğinde cisplatin grubundaki bireylerin doku kesitlerinde diğer grublara oranla daha fazla mononükleer hücre infiltrasyonu tubuler ve glomerular hasar görülmüştür. Cis+Amb, Cis+Kef, Cis+Kef30, ve Cis+KoQ10 gruplarında cisplatin grubuna göre daha az hasarın olduğu saptanmıştır. Abdel Moneim vd. (2019) ve Abdel-Daim vd. (2020)'nin yaptıkları çalışmaların sonuçları bizim bulularımız ile benzerlik göstermektedir. Farklı olarak cisplatin verilen grupta yaygın olarak bowman boşluğun ortadan kalktığı saptanmıştır. Bowman aralığının cisplatine bağlı olarak böbrek dokusunda oluşturduğu fibrozisten daraldığını düşünmekteyiz ve Li vd.

(2018) ile Queseda vd. (2018) yaptıkları çalışmalar sonucunda cisplatine bağlı fibrozisi tanımlamışlardır.

Cisplatin, hücrelerde DNA hasarına bağlı olarak serbest oksijen radikallerini artırır ve apoptozu indükler (Li, & diğ., 2018; Ateyya, & diğ., 2016). Çalışmamızda apoptoz belirteçlerinden kaspaz-3'ün, karaciğer hepatositlerinde, ve böbrek tübüler hücrelerinde, yaygın ve yoğun boyanması, cisplatinin apoptotik hücre ölümünü artırdığını göstermiştir. Cisplatin ile ambroksol, kefir ve koenzim Q10 verilen grupların, karaciğer ve böbrek dokularında kaspaz-3 pozitif hücre sayısında önemli bir azalma olduğu bulunmuştur. Ambroksol, kefir ve koenzim Q10 maddelerinin, kaspaz-3 miktarını azaltarak, antiapoptotik etkilerini gösteren çalışmalar vardır ve bizim bulgularımız bu çalışmalar ile uyumludur (Jiang , & diğ., 2013; Güven, & diğ., 2015; Fouad & Jresat. 2012). Cisplatin vücuda alındıktan hemen sonra serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırmaktadır. Cisplatin bu etkisine karşı antioksidan sisteminin yetersiz olması özellikle karaciğer ve böbrek dokularında hücre ölümlerine ve daha ileri safhada organ yetmezliklerine neden olmaktadır. Bu bağlamda cisplatin kullanımı sırasında ambroksol, kefir ve koenzim Q10 bileşiklerinin destekleyici olarak kullanımının vücutta antioksidan miktarını artırdığı ve apoptoz oluşumunu azalttığı bu organlara ve daha da önemlisi vücuda fayda sağladığı bu çalışma sonuçları ile gösterilmiştir.

BÖLÜM VI

Sonuç ve Öneriler

Bu bölümde araştırmanın amaç ve alt amaçları doğrultusunda ulaşılan sonuçlara ve bu sonuçlardan yola çıkarak geliştirilen önerilere yer verilmiştir.

1. Cisplatin, 7 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandığında hem karaciğer hem de böbrek dokularına zarar verdiği saptandı.
2. Cisplatinin karaciğer, böbrek enzimlerini, TNF- α seviyelerini ve lipid peroksidasyonunu artırdığı tespit edilmiştir.
3. Cisplatin karaciğer dokusunda, yaygın konjesyona, eozinofilik sitoplazmalı hepatositlerin sayıca artışına, lokal nekroza ve mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olduğu; böbrek dokusunda ise tubullerde genişlemeye, tubul hücrelerinde vakuolizasyona ve dejenerasyona, glomerüllerde konjesyona, bowman boşluğun daralmasına ve bazı glomerüllerde tamamen yok olmasına ve mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olduğu; ambroksol, kefir ve koenzim Q10'un verilen grublarda dejeneratif değişikliklerin azaldığı saptanmıştır.
4. Cisplatin karaciğer ve böbrek dokusunda kaspaz-3 immünpozitif apoptotik hücre sayısında artışa neden olduğu, Ambroksol, kefir ve koenzim Q10'un apoptotik hücreleri azalttığı tespit edilmiştir.
5. Cisplatin, serum ve karaciğer ve böbrek dokularında TNF- α ve MDA düzeylerini artırdığı, Ambroksol, kefir ve koenzim Q10'un bu belirteçlerin seviyesini azalttığı saptandı.
6. Bulgularımıza göre, vermiş olduğumuz maddelerin etkinlik dereceleri (en yüksekten, en düşüğe) şöyledir; ambroksol, kefir, koenzim Q10 ve kefir 30.
7. Toksik maddelerin karaciğer ve böbrekteki dejenerasyonuna karşı koruyucu olarak ambroksol ve koenzim Q10 verilmiş çalışmalar mevcuttur. Ancak kefirin cisplatin toksisitesine karşı koruyucu etkisi konusunda yapılmış bir çalışma bulunmadığından bu sonuçlar ilk olarak gözlenmiştir. Ayrıca ambroksol, koenzim Q10 ve kefir kombinasyonlarının da etkileri değerlendirilmiştir.

8. Bu sonuçlar, cisplatin tedavisine bağlı ortaya çıkan yan etkilere karşı antioksidan ve bağışıklık güçlendirici olan ambroksol, kefir ve koenzim Q10 bileşiklerinin destekleyici tedavide kullanılabileceği göstermektedir.

9. Bununla birlikte, hayvan modelinde uygulanan dozların insan çalışmaları için her zaman doğrulayıcı olmayabileceği dikkate alınmalıdır, farklı dozlarda ve sürelerde ve daha detaylı biyokimyasal ve mikroskopik teknikler kullanılarak yapılacak çalışmaların sonuçları elde edilen bu bulguların desteklenmesinde çok yararlı olacaktır.

10. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bu konu ile ilgili yapılacak diğer çalışmalara kaynak oluştıracaktır.

Kaynakça

- Abdeen, A., Abdelkader, A., Elgazzar, D., Aboubakr, M., Abdulah, O. A., Shoghy, K., Abdel-Daim, M., El-Serehy, H. A., Najda, A., & El-Mleeh, A. (2020). Coenzyme Q10 supplementation mitigates piroxicam-induced oxidative injury and apoptotic pathways in the stomach, liver, and kidney. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 130, 110627. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110627>
- Abdel-Daim, M. M., Abdel-Rahman, H. G., Dessouki, A. A., El-Far, A. H., Khodeer, D. M., Bin-Jumah, M., Alhader, M. S., Alkahtani, S., & Aleya, L. (2020). Impact of garlic (*Allium sativum*) oil on cisplatin-induced hepatorenal biochemical and histopathological alterations in rats. *The Science of the total environment*, 710, 136338. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136338>
- Abdel-Misih, S. R., & Bloomston, M. (2010). Liver anatomy. *The Surgical clinics of North America*, 90(4), 643–653. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.04.017>
- Abdel Moneim, L. M., Helmy, M. W., & El-Abhar, H. S. (2019). Co-targeting of endothelin-A and vitamin D receptors: a novel strategy to ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity. *Pharmacological reports : PR*, 71(5), 917–925. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.018>
- Alderden, R. A., Hall, M. D., & Hambley, T. W. (2006). *The Discovery and Development of Cisplatin*. *Journal of Chemical Education*, 83(5), 728. doi:10.1021/ed083p728
- Ali, B. H., Al Salam, S., Al Suleimani, Y., Al Za'abi, M., Ashique, M., Manoj, P., Sudhadevi, M., Al Tobi, M., & Nemmar, A. (2020). Ameliorative effect of sesamin in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by suppressing inflammation, oxidative/nitrosative stress, and cellular damage. *Physiological research*, 69(1), 61–72. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934142>

- Ali, M. K., Liu, Q., Liang, K., Li, P., & Kong, Q. (2020). Bacteria-derived minicells for cancer therapy. *Cancer letters*, 491, 11–21.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.07.024>
- Al-Malki, A. L., & Sayed, A. A. (2014). Thymoquinone attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity via nuclear factor kappa- β . *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 282. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-282>
- Anthony R. (2001). Digestive System. Robert Anthony (Edt.), Essential Histology. (2. edition., pp. 314-355) USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ.(2017). Böbrek Fizyopatolojisi. 1. baskı. Türkiye: Türk Nefroloji Derneği. Böbrek Fizyopatolojisi 10.5.2017.indb (nefroloji.org.tr)
- Astolfi, L., Simoni, E., Valente, F., Ghiselli, S., Hatzopoulos, S., Chicca, M., & Martini, A. (2016). Coenzyme Q10 plus Multivitamin Treatment Prevents Cisplatin Ototoxicity in Rats. *PloS one*, 11(9), e0162106.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162106>
- Ateyya, H., Yosef, H., & Nader, M. A. (2016). Ameliorative effect of trimetazidine on cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 94(2), 225–230. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0304>
- Bakır, S., Yazgan, Ü. C., İbiloğlu, İ., Elbey, B., Kızıl, M., & Kelle, M. (2015). The protective effect of pomegranate extract against cisplatin toxicity in rat liver and kidney tissue. *Archives of physiology and biochemistry*, 121(4), 152–156.
<https://doi.org/10.3109/13813455.2015.1068336>
- Bhattacharyya, S., & Mehta, P. (2012). The hepatoprotective potential of Spirulina and vitamin C supplementation in cisplatin toxicity. *Food & function*, 3(2), 164–169. <https://doi.org/10.1039/c1fo10172b>

- Bilgic, Y., Akbulut, S., Aksungur, Z., Erdemli, M. E., Ozhan, O., Parlakpinar, H., Vardi, N., & Turkoz, Y. (2018). Protective effect of dextran against cisplatin-induced hepatotoxicity. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(5), 4049–4057. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6683>
- Bishr, A., Sallam, N., Nour El-Din, M., Awad, A. S., & Kenawy, S. A. (2019). Ambroxol attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via inhibition of p-JNK/p-ERK. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 97(1), 55–64. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0528>
- Blanchard, P., Gunn, G. B., Lin, A., Foote, R. L., Lee, N. Y., & Frank, S. J. (2018). Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Seminars in radiation oncology*, 28(1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.08.004>.
- Bülbül, G. Y., Miş, L., Şengül, E., Yıldırım, S., Çelebi, F., Çınar, A. (2018). Protective Effects of Naringin on Liver Enzymes (AST, ALT, ALP) and Histopathology in Cyclophosphamide-Induced Rats. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 13(2): 182-190. DOI: 10.17094/ataunivbd.360839
- Cepeda, V., Fuertes, M. A., Castilla, J., Alonso, C., Quevedo, C., & Pérez, J. M. (2007). Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 7(1), 3–18. <https://doi.org/10.2174/187152007779314044>
- Cihan, G., (2010). Etanolün Rat Karaciğer Parankimi ve Vitamin A Depolanması Üzerine Etkilerinin Işık ve Elektron Mikroskopik Olarak İncelenmesi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Levent Ergün).
- Ciftci, O., Onat, E., & Cetin, A. (2017). The Beneficial Effects of Fish Oil Following Cisplatin-Induced Oxidative and Histological Damage in Liver of Rats. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 16(4), 1424–1431. [ijpr-16-1424.pdf](#)

(nih.gov).

Çenesiz, S., Devrim, A. K., Kamber, U., & Sozmen, M. (2008). The effect of kefir on glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels in mice with colonic abnormal crypt formation (ACF) induced by azoxymethane (AOM). *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 115(1), 15–19. The effect of kefir on glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels in mice with colonic abnormal crypt formation (ACF) induced by azoxymethane (AOM) - PubMed (nih.gov).

Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>

Daugaard, G., Abildgaard, U., Larsen, S., Holstein-Rathlou, N. H., Amtorp, O., Olesen, H. P., & Leyssac, P. P. (1987). Functional and histopathological changes in dog kidneys after administration of cisplatin. *Renal physiology*, 10(1), 54–64. <https://doi.org/10.1159/000173114>

de Lima, M., da Silva, R. A., da Silva, M. F., da Silva, P., Costa, R., Teixeira, J., Porto, A., & Cavalcanti, M. (2018). Brazilian Kefir-Fermented Sheep's Milk, a Source of Antimicrobial and Antioxidant Peptides. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10(3), 446–455. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9365-8>

Doguc, D. K., Gurbuz, N., Aylak, F., Savik, E., Gultekin, F. (2012). The effect of different doses of Juniper Oil on the antioxidant enzymes in rat liver. *SSU J Heal Sci Inst*, 3(2):77-81.

Dursun N. (2008). Veteriner Anatomi II. Nejdet Dursun (Edt.), (12. baskı 5-20). Ankara: Medisan.

Eftekhari, A., Ahmadian, E., Azami, A., Johari-Ahar, M., & Eghbal, M. A. (2018).

Protective effects of coenzyme Q10 nanoparticles on dichlorvos-induced hepatotoxicity and mitochondrial/lysosomal injury. *Environmental toxicology*, 33(2), 167–177. <https://doi.org/10.1002/tox.22505>

- El-Gizawy, M. M., Hosny, E. N., Mourad, H. H., & Abd-El Razik, A. N. (2020). Curcumin nanoparticles ameliorate hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(10), 1941–1953. doi:10.1007/s00210-020-01888-0
- El Golli-Bennour, E., Timoumi, R., Annaibi, E., Mokni, M., Omezzine, A., Bacha, H., & Abid-Essefi, S. (2019). Protective effects of kefir against deltamethrin-induced hepatotoxicity in rats. *Environmental science and pollution research international*, 26(18), 18856–18865. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05253-4>
- El-Sayyad, H. I., Ismail, M. F., Shalaby, F. M., Abou-El-Magd, R. F., Gaur, R. L., Fernando, A., Raj, M. H., & Ouhtit, A. (2009). Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *International journal of biological sciences*, 5(5), 466–473. <https://doi.org/10.7150/ijbs.5.466>
- Farag, M. A., Jomaa, S. A., El-Wahed, A. A., & El-Seedi, A. (2020). The Many Faces of Kefir Fermented Dairy Products: Quality Characteristics, Flavour Chemistry, Nutritional Value, Health Benefits, and Safety. *Nutrients*, 12(2), 346. <https://doi.org/10.3390/nu12020346>
- Farooq, M. A., Aquib, M., Farooq, A., Haleem Khan, D., Joelle Maviah, M. B., Sied Filli, M., Kesse, S., Boakye-Yiadom, K. O., Mavlyanova, R., Parveen, A., & Wang, B. (2019). Recent progress in nanotechnology-based novel drug delivery systems in designing of cisplatin for cancer therapy: an overview. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 1674–1692. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1604535>

- Fouad, A. A., Al-Sultan, A. I., Refaie, S. M., & Yacoubi, M. T. (2010). Coenzyme Q10 treatment ameliorates acute cisplatin nephrotoxicity in mice. *Toxicology*, 274(1-3), 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.05.007>
- Fouad, A. A., & Jresat, I. (2012). Hepatoprotective effect of coenzyme Q10 in rats with acetaminophen toxicity. *Environmental toxicology and pharmacology*, 33(2), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.12.011>
- Galluzzi, L., Senovilla, L., Vitale, I., Michels, J., Martins, I., Kepp, O., Castedo, M., & Kroemer, G. (2012). Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*, 31(15), 1869–1883. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.384>
- Gómez-Ruiz, S., Maksimović-Ivanić, D., Mijatović, S., & Kaluđerović, G. N. (2012). On the discovery, biological effects, and use of Cisplatin and metallocenes in anticancer chemotherapy. *Bioinorganic chemistry and applications*, 2012, 140284. <https://doi.org/10.1155/2012/140284>
- Göktürk, H. (2012). Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda β - Blokerlerin Böbrek Dokusuna Etkilerinin Yapısal Düzeyde İncelenmesi. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Belgin Can).
- Gutierrez-Mariscal, F. M., Arenas-de Larriva, A. P., Limia-Perez, L., Romero-Cabrera, J. L., Yubero-Serrano, E. M., & López-Miranda, J. (2020). Coenzyme Q₁₀ Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 7870. <https://doi.org/10.3390/ijms21217870>
- Gürsoy, E., Koptagel, E. (1997) Embriyoloji Atlası (1. baskı., pp. 110-130) Esnaf Ofset Matbaacılık. İstanbul.

- Hagar, H., Husain, S., Fadda, L. M., Attia, N. M., Attia, M. M. A., & Ali, H. M. (2019). Inhibition of NF- κ B and the oxidative stress -dependent caspase-3 apoptotic pathway by betaine supplementation attenuates hepatic injury mediated by cisplatin in rats. *Pharmacological Reports*. doi:10.1016/j.pharep.2019.06.003
- Hassa, O., Aştı, R.N. (2010). Embriyoloji. Osman Hassa and Reşat N. Aştı (Edt.), (1. baskı., pp. 56-77) Yorum Basın Yayın Sanayi LTD. ŞTİ. Ankara.
- Hecer, C., Ulusoy, B., Kaynarca, D. (2019). Effect of Different Fermentation Conditions on Composition of Kefir Microbiota. *International Food Research Journal*, 26(2), 401–9. (05).pdf (upm.edu.my).
- Hoshi, I., Watanabe, H., Nakai, Y., Yamasaki, K., & Kameyama, M. (2010). Efforts of pharmacists in regimen management for safe cancer chemotherapy. *Gan to kagaku ryoho*, 37(2), 363–367. [Efforts of pharmacists in regimen management for safe cancer chemotherapy] - PubMed (nih.gov).
- Huang, H., Shen, Z., Geng, Q., Wu, Z., Shi, P., & Miao, X. (2017). Protective effect of Schisandra chinensis bee pollen extract on liver and kidney injury induced by cisplatin in rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 95, 1765–1776. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.083>
- Iqbal, J., Anwar, F., & Afridi, S. (2017). Targeted Drug Delivery Systems and Their Therapeutic Applications in Cancer and Immune Pathological Conditions. *Infectious disorders drug targets*, 17(3), 149–159. <https://doi.org/10.2174/1871526517666170606102623>
- Jiang, K., Wang, X., Mao, X., Lao, H., Zhang, J., Wang, G., Cao, Y., Tong, I., & Zhang, F. (2013). Ambroxol alleviates hepatic ischemia reperfusion injury by antioxidant and antiapoptotic pathways. *Transplantation proceedings*, 45(6), 2439–2445. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.04.007>

- Kang, L., Zhao, H., Chen, C., Zhang, X., Xu, M., & Duan, H. (2016). Sappanone A protects mice against cisplatin-induced kidney injury. *International immunopharmacology*, 38, 246–251.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.05.019>
- Karabacak, P., Solmaz, F.A., Gultekin, F., Oncu, M., Yuksel, O., Ozgoçmen, M., Ilhan, I. (2016). The effectiveness of kefir in acute renal failure due to glycerol-induced rhabdomyolysis. *Int J Clin Exp Med*, 9(9), 17919-17925.
[ijcem0027784.pdf](https://doi.org/10.1016/j.ijcem.2016.05.019)
- Karafakioğlu, Y. S., Bozkurt, M. F., Hazman, Ö., & Fidan, A. F. (2017). Efficacy of safranal to cisplatin-induced nephrotoxicity. *The Biochemical journal*, 474(7), 1195–1203. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160971>
- Karakaya, K., Barut, F., Hanci, V., Can, M., Comert, M., Ucan, H. B., Cakmak, G. K., Irkorucu, O., Tascilar, O., & Emre, A. U. (2015). Gastroprotective effects of CoQ10 on ethanol-induced acute gastric lesions. *Bratislavske lekarske listy*, 116(1), 51–56. https://doi.org/10.4149/bll_2015_010
- Kennedy, C., Okanya, P., Nyariki, J. N., Amwayi, P., Jillani, N., & Isaac, A. O. (2020). Coenzyme Q₁₀ nullified khat-induced hepatotoxicity, nephrotoxicity and inflammation in a mouse model. *Heliyon*, 6(9), e04917.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04917>
- Khalifa, E. A., Nabil Ahmed, A., Hashem, K. S., & Allah, A. G. (2020). Therapeutic Effects of the Combination of Alpha-Lipoic Acid (ALA) and Coenzyme Q10 (CoQ10) on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *International journal of inflammation*, 2020, 5369797. <https://doi.org/10.1155/2020/5369797>
- Kidera, Y., Kawakami, H., Sakiyama, T., Okamoto, K., Tanaka, K., Takeda, M., Kaneda, H., Nishina, S., Tsurutani, J., Fujiwara, K., Nomura, M., Yamazoe, Y.,

- Chiba, Y., Nishida, S., Tamura, T., & Nakagawa, K. (2014). Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PloS one*, 9(7), e101902.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101902>
- Kim, D. H., Kim, H., Jeong, D., Kang, I. B., Chon, J. W., Kim, H. S., Song, K. Y., & Seo, K. H. (2017). Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargted community analysis with correlation of biomarkers. *The Journal of nutritional biochemistry*, 44, 35–43.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.014>
- Koyu, E.B., Demirel, Z.B. (2018). A Functional Food: Kefir. *Journal of Nutrition and Dietetics*. 46(2), 166–75. DOI: 10.33076/2018.BDD.301
- Lee, M. Y., Ahn, K. S., Kwon, O. K., Kim, M. J., Kim, M. K., Lee, I. Y., Oh, S. R., & Lee, H. K. (2007). Anti-inflammatory and anti-allergic effects of kefir in a mouse asthma model. *Immunobiology*, 212(8), 647–654.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.05.004>
- Lee, Y. J., Li, K. Y., Wang, P. J., Huang, H. W., & Chen, M. J. (2020). Alleviating chronic kidney disease progression through modulating the critical genus of gut microbiota in a cisplatin-induced Lanyu pig model. *Journal of food and drug analysis*, 28(1), 103–114. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.10.001>
- Li, H. Y., Yang, S., Li, J. C., & Feng, J. X. (2018). Galectin 3 inhibition attenuates renal injury progression in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Bioscience reports*, 38(6), BSR20181803. <https://doi.org/10.1042/BSR20181803>
- Li, Q. W., Yang, Q., Liu, H. Y., Wu, Y. L., Hao, Y. H., & Zhang, X. Q. (2020). Protective Role of Coenzyme Q10 in Acute Sepsis-Induced Liver Injury in BALB/c Mice. *BioMed research international*, 2020, 7598375.

<https://doi.org/10.1155/2020/7598375>

Lin, M. T., Ko, J. L., Liu, T. C., Chao, P. T., & Ou, C. C. (2018). Protective Effect of D-Methionine on Body Weight Loss, Anorexia, and Nephrotoxicity in Cisplatin-Induced Chronic Toxicity in Rats. *Integrative cancer therapies*, 17(3), 813–824. <https://doi.org/10.1177/1534735417753543>

Liu, J.H., Xie, C.J., Li, L. (2009). Effects of ambroxol on renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 11(8), 656-8. [Effects of ambroxol on renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass] - PubMed (nih.gov)

Long, D. F., & Repta, A. J. (1981). Cisplatin: chemistry, distribution and biotransformation. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 2(1), 1–16. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510020102>

LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L., & RANDALL, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, 193(1), 265–275.

Ma, J. Q., Ding, J., Zhang, L., & Liu, C. M. (2015). Protective effects of ursolic acid in an experimental model of liver fibrosis through Nrf2/ARE pathway. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 39(2), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.09.007>

Man, Q., Deng, Y., Li, P., Ma, J., Yang, Z., Yang, X., Zhou, Y., & Yan, X. (2020). Licorice Ameliorates Cisplatin-Induced Hepatotoxicity Through Antiapoptosis, Antioxidative Stress, Anti-Inflammation, and Acceleration of Metabolism. *Frontiers in pharmacology*, 11, 563750. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.563750>

Matuszewicz, L., Czogalla, A., & Sikorski, A. F. (2020). Attempts to use statins in

cancer therapy: An update. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 42(7), 1010428320941760. <https://doi.org/10.1177/1010428320941760>

Mescher, A.L. (2010). Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas. Edited by AL Mescher. The McGraw-Hill Companies. 12th ed. United states.

Mir, M., Arab, M.R., Shahraki, M.R., Mashhadi, M.A., Salar, M.S., Aval, F.S., Karimfar, M.H. (2015). Toxic Effects of Cisplatin on Hepatocytes and Liver Enzymes of Rats. *Anatomical Sciences*, 12(4), 171–76. article-1-130-en.pdf (anatomyjournal.ir)

Moslehishad, M., Ehsani, M. R., Salami, M., Mirdamadi, S., Ezzatpanah, H., Naslaji, A. N., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2013). *The comparative assessment of ACE-inhibitory and antioxidant activities of peptide fractions obtained from fermented camel and bovine milk by Lactobacillus rhamnosus PTCC 1637. International Dairy Journal*, 29(2), 82–87. doi:10.1016/j.idairyj.2012.10.015

Mostafa, R.E., Saleh, D.O., Mansour, D.F. (2018). Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats: Modulatory Role of Simvastatin and Rosuvastatin against Apoptosis and Inflammation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(4), 43-50. doi: 10.7324/JAPS.2018.8406

Murray, I., Paolini, M.A. (2020). Histology, Kidney and Glomerulus. StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119431>.

Nowak, D., Pierscinski, G., & Drzewoski, J. (1995). Ambroxol inhibits doxorubicin-induced lipid peroxidation in heart of mice. *Free radical biology & medicine*, 19(5), 659–663. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)00028-v](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00028-v)

Oh, G. S., Kim, H. J., Shen, A., Lee, S. B., Khadka, D., Pandit, A., & So, H. S. (2014). Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving

Treatment Strategies. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*, 12(2), 55–65.
<https://doi.org/10.5049/EBP.2014.12.2.55>

Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351–358.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)

Osama, H., Abdullah, A., Gamal, B., Emad, D., Sayed, D., Hussein, E., Mahfouz, E., Tharwat, J., Sayed, S., Medhat, S., Bahaa, T., & Abdelrahim, M. (2017). Effect of Honey and Royal Jelly against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients with Cancer. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(5), 342–346.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1292157>

Ostrander, E. A., Dreger, D. L., & Evans, J. M. (2019). Canine Cancer Genomics: Lessons for Canine and Human Health. *Annual review of animal biosciences*, 7, 449–472. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-030117-014523>

Oun, R., & Rowan, E. (2017). Cisplatin induced arrhythmia; electrolyte imbalance or disturbance of the SA node?. *European journal of pharmacology*, 811, 125–128. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.063>

Özcan, P., Fıçıcıoğlu, C., Kizilkale, O., Yesiladali, M., Tok, O. E., Ozkan, F., & Esrefoglu, M. (2016). Can Coenzyme Q10 supplementation protect the ovarian reserve against oxidative damage?. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(9), 1223–1230. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0751-z>

Özkaral, A. (1988). Böbreğin Histolojik Yapısı. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*, 20 (4), 655–69. 16.pdf (ejm.org)

Palipoch, S., & Punsawad, C. (2013). Biochemical and histological study of rat liver and kidney injury induced by Cisplatin. *Journal of toxicologic pathology*, 26(3), 293–299. <https://doi.org/10.1293/tox.26.293>

- Palipoch, S., Punsawad, C., Koomhin, P., & Suwannalert, P. (2014). Hepatoprotective effect of curcumin and alpha-tocopherol against cisplatin-induced oxidative stress. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 111. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-111>
- Parris, T. Z., Aziz, L., Kovács, A., Hajizadeh, S., Nemes, S., Semaan, M., Chen, C. Y., Karlsson, P., & Helou, K. (2014). Clinical relevance of breast cancer-related genes as potential biomarkers for oral squamous cell carcinoma. *BMC cancer*, 14, 324. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-324>
- Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 93, 52–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>
- Perše, M., & Večerić-Haler, Ž. (2018). Cisplatin-Induced Rodent Model of Kidney Injury: Characteristics and Challenges. *BioMed research international*, 2018, 1462802. <https://doi.org/10.1155/2018/1462802>
- Quesada, A., O'Valle, F., Montoro-Molina, S., Gómez-Morales, M., Caba-Molina, M., González, J. F., de Gracia, M. C., Osuna, A., Vargas, F., & Wangenstein, R. (2018). 5-aminoisoquinoline improves renal function and fibrosis during recovery phase of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Bioscience reports*, 38(2), BSR20171313. <https://doi.org/10.1042/BSR20171313>
- Rosenberg B. (1985). Fundamental studies with cisplatin. *Cancer*, 55(10), 2303–16. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850515\)55:10<2303::aid-cncr2820551002>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850515)55:10<2303::aid-cncr2820551002>3.0.co;2-l)
- Ross, Michael, H., and Wojciech, Pawlina. (2011). *Histology : A Text and Atlas :*

With Correlated Cell and Molecular Biology. Edited by Michael H. Ross. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.

Sadler T.W. (2017). Langman Medikal Embriyoloji. Edited by A.Can Başaklar. 13th ed. Ankara: Palme Yayıncılık.

Sampaio F. J. (2000). Renal anatomy. Endourologic considerations. *The Urologic clinics of North America*, 27(4), 585–vii. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70109-9](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70109-9)

Santabarbara, G., Maione, P., Rossi, A., & Gridelli, C. (2016). Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of Cisplatin chemotherapy. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 17(4), 561–570. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1122757>

Santos, N. A., Catão, C. S., Martins, N. M., Curti, C., Bianchi, M. L., & Santos, A. C. (2007). Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Archives of toxicology*, 81(7), 495–504. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0173-2>

Sedletska, Y., Giraud-Panis, M. J., & Malinge, J. M. (2005). Cisplatin is a DNA-damaging antitumour compound triggering multifactorial biochemical responses in cancer cells: importance of apoptotic pathways. *Current medicinal chemistry. Anti-cancer agents*, 5(3), 251–265. <https://doi.org/10.2174/1568011053765967>

Senol, A., Isler, M., Sutcu, R., Akin, M., Cakir, E., Ceyhan, B. M., & Kockar, M. C. (2015). Kefir treatment ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *World journal of gastroenterology*, 21(46), 13020–13029. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i46.13020>

Slattery, C., Cotter, P. D., & O'Toole, P. W. (2019). Analysis of Health Benefits

Conferred by *Lactobacillus* Species from Kefir. *Nutrients*, 11(6), 1252.
<https://doi.org/10.3390/nu11061252>

Soyder, A. (2008) Anti-TNF α Monoklonal Antikor Tedavisinin Karaciğer Rezeksiyonu Sonrası Rejenerasyon Sürecine Etkisi. T. C. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Aydın. (Danışman: Doç. Dr. M. Hakan Çevikel).

Stetinová, V., Herout, V., & Kvetina, J. (2004). In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clinical and experimental medicine*, 4(3), 152–158.
<https://doi.org/10.1007/s10238-004-0050-3>

Stordal, B., & Davey, M. (2007). Understanding cisplatin resistance using cellular models. *IUBMB life*, 59(11), 696–699.
<https://doi.org/10.1080/15216540701636287>

Sunkari, S., Thatikonda, S., Pooladanda, V., Challa, V. S., & Godugu, C. (2019). Ambroksolün sedef hastalığında cilt iltihabı gibi koruyucu etkileri: Olası mekanizmaların araştırılması. *Uluslararası immünopharmakoloji*, 71, 301–312.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.035>

Sutken, E., Aral, E., Ozdemir, F., Uslu, S., Alatas, O., & Colak, O. (2007). Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney. *International journal of toxicology*, 26(1), 81–87.
<https://doi.org/10.1080/10915810601122893>

Tang, W., Li, C., He, Z., Pan, F., Pan, S., & Wang, Y. (2018). Probiotic Properties and Cellular Antioxidant Activity of *Lactobacillus plantarum* MA2 Isolated from Tibetan Kefir Grains. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10(3), 523–533. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9349-8>

Tanyolaç, A. (1999). Özel Histoloji. Edited by Attila Tanyolaç. 1st ed. Ankara:

Yorum Basın Yayın Sanayi LTD. ŞTİ.

- Tomar, O. , Çağlar, A. & Akarca, G. (2017). Kefir ve Sağlık Açısından Önemi .
Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 17(2) , 834-853 . Retrieved from
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akufemubid/issue/43399/528878>
- Tripathi, P., & Alshahrani, S. (2021). Mitigation of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and markers of apoptosis by ursolic acid against cisplatin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology*, S397–S405.
<https://doi.org/10.1177/09603271211045953>
- Türker, A., Dizdar, Ö. (2005). “Kemoterapotikler.” *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 73–85. <http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/mised/eylul05/7.pdf>.
- Kadıoğlu, B.U. (2017). The Role of Kefir as a Probiotic Dairy Products in Healthy Dieting. *The Journal of Academic Social Sciences*, 5(60), 135–45. (18) (PDF)
 THE ROLE OF KEFIR AS A PROBIOTIC DAIRY PRODUCTS IN
 HEALTHY DIETING (researchgate.net)
- Umar Ijaz, M., Ashraf, A., Ahmed, A., Ismail, H., Muzzamil, S., Samad, A., Al-Ghanim, K.A., Al-Misned, F.A., Ahmed, Z., Mahboob, S. (2019). Remedial effects of casticin as an antioxidant on cisplatin induced oxidative damage in rat liver. *Journal of King Saud University - Science*. doi:10.1016/j.jksus.2019.10.009
- Ustuner, M. A., Kaman, D., & Colakoglu, N. (2017). Effects of benfotiamine and coenzyme Q10 on kidney damage induced gentamicin. *Tissue & cell*, 49(6), 691–696. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2017.10.001>
- Wang, R., Hassan, W., Ahmad, F., Jabeen, Q., Ahmed, H., & Iqbal, O. (2019). *Citrus aurantium* Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *BioMed research*

international, 2019, 3960908. <https://doi.org/10.1155/2019/3960908>

Wang, J., Yu, W., Wu, N., Gitonga, E. N., & Shen, H. (2020). Efficacy of high-dose ambroxol for paraquat poisoning: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 25, 67.
https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_484_19

Wilmes, A., Bielow, C., Ranninger, C., Bellwon, P., Aschauer, L., Limonciel, A., Chassaing, H., Kristl, T., Aiche, S., Huber, C. G., Guillou, C., Hewitt, P., Leonard, M. O., Dekant, W., Bois, F., & Jennings, P. (2015). Mechanism of cisplatin proximal tubule toxicity revealed by integrating transcriptomics, proteomics, metabolomics and biokinetics. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 30(1 Pt A), 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.10.006>

World Health Organization (WHO). (2018). International Agency for Research on Cancer. France. <http://gco.iarc.fr/>.

World Health Organization (WHO). (2008). World Health Statistics 2008. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 1–110.
https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS08_Full.pdf.

Yener, A. U., Sehitoglu, M. H., Ozkan, M. T., Bekler, A., Ekin, A., Cokkalender, O., Deniz, M., Sacar, M., Karaca, T., Ozcan, S., & Kurt, T. (2015). Effects of kefir on ischemia-reperfusion injury. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(5), 887–896.

Yin, C., Evason, K. J., Asahina, K., & Stainier, D. Y. (2013). Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *The Journal of clinical investigation*, 123(5), 1902–1910. <https://doi.org/10.1172/JCI66369>

- Yoshida, S., Yokohira, M., Yamakawa, K., Nakano-Narusawa, Y., Kanie, S., Hashimoto, N., & Imaida, K. (2018). Effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on chemically induced lung inflammatory and neoplastic lesions in rodents. *Journal of toxicologic pathology*, 31(4), 255–265. <https://doi.org/10.1293/tox.2018-0012>
- Zahr, N. M., Luong, R., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2010). Measurement of serum, liver, and brain cytokine induction, thiamine levels, and hepatopathology in rats exposed to a 4-day alcohol binge protocol. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 34(11), 1858–1870. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01274.x>
- Zhang, S. J., Jiang, J. X., Ren, Q. Q., Jia, Y. L., Shen, J., Shen, H. J., Lin, X. X., Lu, H., & Xie, Q. M. (2016). Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. *European journal of pharmacology*, 775, 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.030>
- Zık, B. (2008). Üriner Sistem. A. Özer (Ed.). *Veteriner Özel Histoloji* (s. 197-218). Bursa, Nobel.

Ekler

Ek 1.



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 27/11 /2020
Toplantı No : 2020/11

Kurulumuz tarafından 27.02.2019 tarihli toplantıda değerlendirilip 27.02.2019/60 no ile onay verilen Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi'nden, sorumlu araştırmacı Prof Dr. Nurhayat Gülmez ' in yürütücüsü olduğu " Kemoterapotik Bir Ajan Olan Cisplatin'in Yan Etkilerine Karşı Ambroksol, Kefir ve Koenzim Q10 Kullanımının Koruyuculuğunun Araştırılması" konulu araştırmaya, Prof. Dr. Nurhayat Gülmez'in kurumdan ayrılması nedeniyle araştırma yürütücüsü olarak Prof Dr: Aysel Kükner 'in dahil edilmesi kurulumuzca kabul edilmiştir.

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Prof. Dr. Emine KOÇ | (BAŞKAN)  |
| 2. Prof. Dr. Tamer YILMAZ | (ÜYE)  |
| 3. Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIGİL | (ÜYE)  |
| 4. Prof. Dr. Aysel KÜKNER | (ÜYE) (Galişmaya dahil/) |
| 5. Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT | (ÜYE) |
| 6. Doç. Dr. Dilek ARSOY | (ÜYE) |
| 7. Dr. Gizem MORRİS | (ÜYE)  |
| 8. Vet. Hek. Umut SAYILI | (ÜYE) |
| 9. Avukat Burak NOLAN | (ÜYE)  |
| 10. Vet. Hek. Meliha TEMİZEL | (ÜYE) |

Ek 2.

HÜSEYİN ŞAH TEZ

ORJİNALLİK RAPORU

%8	%7	%4	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
2	www.science.gov İnternet Kaynağı	%1
3	neu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
5	Paul Posadzki, Holger Cramer, Adrian Kuzdzal, Myeong Soo Lee, Edzard Ernst. "Yoga for hypertension: A systematic review of randomized clinical trials", Complementary Therapies in Medicine, 2014 Yayın	<%1
6	José Ignacio Gonzalez Solari, Eduardo Filippi-Chiela, Emily Salles Pilar, Vitória Nunes et al. "Damage-associated molecular patterns (DAMPs) related to immunogenic cell death are differentially triggered by clinically	<%1

relevant chemotherapeutics in lung
adenocarcinoma cells", BMC Cancer, 2020

Yayın

7	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.turkjbiochem.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	jwpr.science-line.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	6e9ed515-8cbf-4760-8640- 9a7779db5794.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.pharmtao.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	ikc.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	edergi.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

- | | | |
|-------|---|------|
| 17 | P. Moriel, V. Nayigihugu, B. I. Cappellosa, E. P. Gonçalves, J. M. Krall, T. Foulke, K. M. Cammack, B. W. Hess. "Camelina meal and crude glycerin as feed supplements for developing replacement beef heifers1", Journal of Animal Science, 2011
Yayın | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 18 | dergipark.org.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 19 | www.gau.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 20 | agrariacad.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 21 | www.turkiyeklinikleri.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 22 | "Sözlü Sunum Özetleri / Abstracts Of Oral Presentations", Turkish Journal of Biochemistry, 2015
Yayın | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 23 | Wei-De Zhong, Qing-Biao Chen, Yong-Kang Ye, Zhao-Dong Han et al. "Extracellular matrix metalloproteinase inducer expression has an impact on survival in human bladder cancer", Cancer Epidemiology, 2010
Yayın | <% 1 |
| <hr/> | | |
| 24 | altinbasdis.com
İnternet Kaynağı | |

		<% 1
25	bsdwebstorage.blob.core.windows.net İnternet Kaynağı	<% 1
26	Neslihan Pınar, Gökhan Çakırca, Sibel Hakverdi, Mahir Kaplan. "Protective effect of alpha lipoic acid on cisplatin induced hepatotoxicity in rats", Biotechnic & Histochemistry, 2019 Yayın	<% 1
27	TOMAR, Oktay, ÇAĞLAR, Abdullah and AKARCA, Gökhan. "Kefir ve Sağlık Açısından Önemi", Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2017. Yayın	<% 1
28	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
29	tur.bioconus.com İnternet Kaynağı	<% 1
30	avesis.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.acibadem.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
32	www.poultrymeatcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	link.springer.com İnternet Kaynağı	

		<% 1
34	nootropicsexpert.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	person.zirve.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
36	ubyo.klu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.hindawi.com İnternet Kaynağı	<% 1
38	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
39	hemsirelik.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	GÜRKÖK, Sedat, KAVAKLI, Kuthan, ÇAYLAK, Hasan, YÜCEL, Orhan, SAPMAZ, Ersin, ÇUBUK, Sezai, GAMSIZKAN, Mehmet and GENÇ, Onur. "İnsan amniyon sıvısının pektus cerrahisinde kullanılan sternotominin iyileşmesi üzerindeki etkileri: Deneysel çalışma", TUBITAK, 2011. Yayın	<% 1
41	fedorabg.bg.ac.rs İnternet Kaynağı	<% 1
42	mafiadoc.com İnternet Kaynağı	<% 1

43	tur.techweb24.com İnternet Kaynağı	<% 1
44	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2016 Yayın	<% 1
45	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
46	K. Jiang, X. Wang, X. Mao, H. Lao, J. Zhang, G. Wang, Y. Cao, I. Tong, F. Zhang. "Ambroxol Alleviates Hepatic Ischemia Reperfusion Injury by Antioxidant and Antiapoptotic Pathways", Transplantation Proceedings, 2013 Yayın	<% 1
47	Nurhayat Gulmez, Huseyin Sah. " The relationships between the myocardial bridge and characteristics in lamb and sheep ", Anatomia, Histologia, Embryologia, 2020 Yayın	<% 1
48	bmccomplementalternmed.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<% 1
49	lux.leuphana.de İnternet Kaynağı	<% 1
50	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
51	www.jove.com İnternet Kaynağı	<% 1

52	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
53	"Abstract", Virchows Archiv, 2009 Yayın	<% 1
54	Thayara Bittencourt Morgenstern Carlos. "Avaliação do estado nutricional, ingestão alimentar, atividade inflamatória e prevalência de sintomas em pacientes idosos com câncer em cuidados paliativos", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2020 Yayın	<% 1
55	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
56	cdn.bartın.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
57	mobt3ath.com İnternet Kaynağı	<% 1
58	www.gecekitapligi.com İnternet Kaynağı	<% 1
59	www.iyimiboyle.com İnternet Kaynağı	<% 1
60	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

- 61 Mahmut Cerkez Ergoren, Elena Manara, Stefano Paolacci, Hawa Cobanogullari et al. "The Biennial report: The collaboration between MAGI Research, Diagnosis and Treatment Center of Genetic and Rare Diseases and Near East University DESAM Institute", The EuroBiotech Journal, 2020
Yayın <%1
-
- 62 Stanley N. Wiemeyer, Christine M. Bunck, Charles J. Stafford. "Environmental contaminants in bald eagle eggs?1980?84?and further interpretations of relationships to productivity and shell thickness", Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 1993
Yayın <%1
-
- 63 hdl.handle.net
İnternet Kaynağı <%1
-

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Üzerinde

Ek 3.**Özgeçmiş**

1. **Adı Soyadı** : Hüseyin ŞAH
2. **Doğum Tarihi** : 12.03.1993
3. **Ünvanı** : Araştırma Görevlisi
4. **Öğrenim Durumu** : Lisans Üstü (Doktora devam)
5. **Çalıştığı Kurum** : Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Veteriner Fakültesi	Yakın Doğu Üniversitesi	2012-2017
Doktora	Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı (Şu an devam etmekte)	Yakın Doğu Üniversitesi	2017- Halen

6. Akademik Ünvanlar

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Araştırma Görevlisi	Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	2017- Halen

7. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri

--

8. Yayınlar

8.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Ergören, M. C., Söyler, G., **Sah, H.**, & Becer, E. (2019). Investigation of potential genomic biomarkers for obesity and personalized medicine. *International journal of biological macromolecules*, 122, 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.059>
2. Erdogmus, S.Z., Gülmez, N., Findik, A., **Sah, H.**, & Gülmez, M. (2019). Efficacy of Probiotics on Health Status and Growth Performance of *Eimeria tenella* Infected Broiler Chickens. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25 (3): 311-320. DOI: 10.9775/kvfd.2018.20889
3. Gulmez, N., & **Sah, H.** (2021). The relationships between the myocardial bridge and ramus interventricularis paraconalis characteristics in lamb and sheep. *Anatomia, histologia, embryologia*, 50(2), 260–265. <https://doi.org/10.1111/ahe.12623>
4. Tuncel, G., Ergoren, M.Ç., Baddal, B., Tulay, P., Arikan, A., Guler, E., Ozverel, C.S., Suer, H.K., Sayan, M., Sanlidag, T. & **DESAM Institute COVID-19 PCR Laboratory** (2021). Comparison of RT-qPCR results of different gene targets for SARS-CoV-2 in asymptomatic individuals during COVID-19 pandemic. *The EuroBiotech Journal*, 5 (1): 26-31. <https://doi.org/10.2478/ebtj-2021-0018>

8.2. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. Sayiner, S., Şehirli, A. Ö., **Şah, H.**, Gençosman S. (2019). The Protective Effect of Ambroxol in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. 2. Uluslararası Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi, Ankara (Sözlü Bildiri).

2. Erdoğan, Z., Gülmez, N., Fındık, A., **Şah, H.**, Gülmez, M. (2019). Investigation of a Probiotic as an Alternative for Salinomycin Against Coccidiosis in Broilers. 5. Uluslararası Beyaz Et Kongresi, Antalya (Poster Bildiri).
3. **Şah, H.**, Sanlıdag, B., Manara, E., Teralı, K., Paolacci, S., Mocan, G., Temel, S.G., Dirik, E., Bertelli, M., Ergoren, M. Ç. (2018). Phenotype does not necessarily follow genotype: Identification of an incompletely penetrant novel POLR1D variant as a likely cause of Treacher Collins syndrome. 43. FEBS Kongresi, Prag (Poster Bildiri).
4. Ergoren, M. Ç., **Şah, H.**, Soyler, G., Becer, E. (2018). The Association Between FTO rs9939609 and ADIPOQ rs 2241766 Gene Variants and Obesity in Turkish Cypriots. 2. Uluslararası Biyomedikal Mühendisliği (IBMEC 2018) Kongresi, K.K.T.C. (Sözlü Bildiri).

8.3. Yazılan ulusal kitaplar veya kitaplardaki bölümler

--

8.4. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

--

8.5. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

--

8.6. Diğer yayınlar

--

9. Projeler

1. Kemoterapotik Bir Ajan Olan Cisplatin'in Yan Etkilerine Karşı Ambroksol, Kefir ve Koenzim-Q10 Kullanımının Koruyuculuğunun Araştırılması. Proje No: SAG-2019-02-27, Yakın Doğu Üniversitesi (BAP Koordinasyon Birimi). Araştırmacı. 2021

10. İdari Görevler

--

11. Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

1. Türk Biyokimya Derneği

12. Ödüller

1. Genç Araştırmacı Ödülü (2020)
2. Fakülte Birincilik Ödülü (YDÜ Veteriner Fakültesi - 2017)