

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALI

**ETANOL UYGULAMASININ BÖBREK DOKUSUNDA
OLUŞTURDUĞU HASAR ve BU HASARA KARŞI OMEGA-3 YAĞ
ASİTLERİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Hamza Malik OKUYAN

Danışmanlar

Doç. Dr. Ayşe YILDIRIM
Doç. Dr. Ahmet NACAR

HATAY / 2011

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALI

**ETANOL UYGULAMASININ BÖBREK DOKUSUNDA
OLUŞTURDUĞU HASAR ve BU HASARA KARŞI OMEGA-3 YAĞ
ASİTLERİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Hamza Malik OKUYAN

Danışmanlar

Doç. Dr. Ayşe YILDIRIM

Doç. Dr. Ahmet NACAR

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
1005 Y 0101 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

HATAY / 2011

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALI

**ETANOL UYGULAMASININ BÖBREK DOKUSUNDA
OLUŞTURDUĞU HASAR ve BU HASARA KARŞI OMEGA-3 YAĞ
ASİTLERİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi
Hamza Malik OKUYAN

Bu tez, aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 15.07.2011 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi Jüri başkanı: Doç. Dr. Ahmet NACAR.....
Üye: Doç.Dr. Ayşe YILDIRIM.....
Üye: Doç.Dr. Mehmet AYDIN.....
Üye: Yrd. Doç.Dr. Murat TUTANÇ
Üye: Yrd. Doç.Dr. Zafer YÖNDEN

Bu tez, Enstitümüz Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

15.07.2011

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Tıp Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren desteğini her zaman yanımda hissettiğim, akademik bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarına büyük bir özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım aynı zamanda anabilim dalı başkanımız değerli hocam sayın Doç.Dr. Ahmet NACAR'a

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Doç.Dr. Ayşe YILDIRIM'a

Akademik bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarına katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Mehmet AYDIN, Yrd.Doç.Dr. Oktay Hasan ÖZTÜRK ve Yrd.Doç.Dr. Fatih SEFİL'e

Deneysel uygulamalardaki tecrübelerinden faydalandığım hocam sayın Yrd.Doç.Dr. Murat TUTANÇ'a

Deneylerin gerçekleştirilmesinde ve laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr. Nebihat KAPLAN SEFİL, Dr. Metin ER ve Uzm. Bio. İhsan KARABOĞA'ya

Büyük bir fedakârlık ve anlayışla her konuda olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca da beni destekleyen aileme, yakınlarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Boşaltım Sistemi.....	3
2.1.1. Böbrek Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Böbrek Anatomisi.....	5
2.1.3. Böbrek Histolojisi.....	11
2.1.4. Böbrek Fizyolojisi.....	18
2.2. Alkol Kullanımı.....	19
2.3. Etanol	20
2.3.1. Moleküler Özellikleri.....	20
2.3.2. Emilimi.....	21
2.3.3. Dağılımı.....	21
2.3.4. Metabolizması	21
2.3.4.1. Alkol Dehidrogenaz Yolağı(ADH).....	22
2.3.4.2. Mikrozomal Etanol Okside Edici Sistem(MEOS).....	23
2.3.4.3. Katalaz Yolağı	24
2.3.4.4. Nonoksidatif Yol.....	24
2.3.5. Alkolün Farmakolojik Etkileri	24
2.3.5.1. Davranış üzerine etkiler	24
2.3.5.2. Kardiyovasküler Etkiler	25
2.3.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	25
2.3.5.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri.....	25
2.3.5.5. Metabolizma Üzerine Etkiler.....	26
2.3.5.6. Endokrin Sistem Üzerine Etkiler	26
2.3.5.7. Teratojenik Etki	26
2.4. Omega-3 Yağ Asitleri	27
2.4.1. Yağ asitlerinin Yapısal Özellikleri	27
2.4.2. Omega-3 Yağ Asitlerinin Metabolizması.....	28
2.4.3. Omega-3 Yağ Asitlerinin Kaynağı.....	30
2.4.4. Omega-6 ve Omega-3 Yağ Asitlerinin Oranı	31
2.4.5. Omega-3 Yağ Asitlerinin Uygulanması	31
2.4.6. Omega-3 Yağ Asitlerinin Eksikliğinin Sonuçları	31
2.4.7. Omega-3 Yağ Asitlerinin Metabolik Etkileri	32
2.4.11. Nefrolojide Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkileri	33

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar.....	35
3.2. İlaçlar ve Uygulama Yolları.....	36
3.3. Dokuların Alınması	37
3.4. Histolojik Tekniklerin Uygulanması	37
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi.....	39
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ.....	70
7. KAYNAKLAR.....	71
ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Böbrek Embriyolojisi (Ovale ve Nahirney 2009).....	4
Şekil 2.2. Böbreklerin Konumu (Ovale ve Nahirney 2009)	6
Şekil 2.3. Böbrek (Sobotto 1994)	9
Şekil 2.4. Böbrek Sagittal Kesit (Sobotto 1994).....	10
Şekil 2.5. Böbrek Histolojik Görünümü (Eroschenko 2000).....	12
Şekil 2.6. Böbrek Cisimciği Histolojisi (Ovale ve Nahirney 2009).....	13
Şekil 2.7. Böbrek Cisimciği Elektron Mikroskop Görüntüsü (Ovale ve Nahirney 2009)	14
Şekil 2.8. Böbrek Histolojisi (Eroschenko 2000)	18
Şekil 2.9. Yağ asitlerinin sentezi	29
Şekil 3.1. Deney hayvanları, oragastrik uygulama ve teknik ekipmanlar.....	36
Şekil 3.2. Ölçüm Programı(Olympus DP2-BSW)	41
Şekil 4.1. Akut kontrol grubu, genel görüntü HE	42
Şekil 4.2. Akut kontrol grubu, glomerül ve tübüller HE.....	43
Şekil 4.3. Akut omega-3 grubu, normal tübüller HE	44
Şekil 4.4. Akut omega-3 grubu, glomerül ve tübüller HE	44
Şekil 4.5. Akut etanol grubu, böbrek dokusu görüntüsü HE	45
Şekil 4.6. Akut etanol grubu, normal tübüller HE	46
Şekil 4.7. Akut etanol+omega-3 grubu, glomerül ve tübüller HE	47
Şekil 4.8. Kronik kontrol grubu, genel doku görüntüsü HE	48
Şekil 4.9. Kronik kontrol grubu, normal glomerül ve tübüller HE	49
Şekil 4.10. Kronik kontrol grubu, normal tübül yapıları HE	49
Şekil 4.11. Kronik kontrol grubu, normal glomerül ve tübüller PAS	50
Şekil 4.12. Kronik kontrol grubu, normal tübül yapıları PAS	50
Şekil 4.13. Kronik omega-3 grubu, genel doku görünümü HE	51
Şekil 4.14. Kronik omega-3 grubu, normal glomerül ve tübüller HE.....	52
Şekil 4.15. Kronik omega-3 grubu, glomerül ve tübüller PAS.....	52
Şekil 4.16. Kronik etanol grubu, tübüllerde yaygın vakuolizasyon HE.....	53
Şekil 4.17. Kronik etanol grubu, glomerül ve tübül hasarı HE.....	54
Şekil 4.18. Kronik etanol grubu, tübül hasarı & epitel hücre dökülmesi HE.....	54
Şekil 4.19. Kronik etanol grubu, tübüllerde vakuolizasyon HE	55
Şekil 4.20. Kronik etanol grubu, glomerüler Konjesyon ve şişme HE	55
Şekil 4.21. Kronik etanol grubu, tübüllerde dilatasyon ve konjesyon HE.....	56
Şekil 4.22. Kronik etanol grubu, epitel hücre dökülmesi ve tübül hasarı HE.....	56
Şekil 4.23. Kronik etanol grubu, vakuolizasyon ve glomerülde şişme PAS.....	57
Şekil 4.24. Kronik etanol grubu, hiperselülerite HE.....	57
Şekil 4.25. Kronik etanol+omega-3 grubu, genel görünüm HE	58
Şekil 4.26. Kronik etanol+omega-3 grubu, tübüllerde hafif dejenerasyon HE.....	59
Şekil 4.27. Kronik etanol+omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller HE	59
Şekil 4.28. Kronik etanol+omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller PAS	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 2.1. Bazı Balık Türlerindeki Yağ ve Yağ Asitlerinin Miktarları	30
Çizelge 2.2. Tamıda Omega-3 yağ asitlerinin eksikliklerinde görülen semptomlar (Endres ve ark. 1989, Bjerve 1989)	31
Çizelge 3.1. Deney grupları ve ilaç uygulama yolları.....	36
Çizelge 3.2. Histolojik takip aşamaları ve kesit alma	38
Çizelge 3.3. Hematoksilen-Eozin boyama (SIGMA-ALDRICH MHS 128- HT110180)	38
Çizelge 3.4. PAS boyama (SIGMA-ALDRICH 395B)	39
Çizelge 4.1. Histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması.....	61
Çizelge 4.2. Akut grupların bowman aralık değerleri.....	62
Çizelge 4.3. Bowman Aralığındaki Değişimin Gruplara Göre ANOVA Sonuçları	62
Çizelge 4.4. Kronik grupların bowman aralık değerleri	62
Çizelge 4.5. Bowman Aralığındaki Değişimin Gruplara Göre ANOVA Sonuçları	62
Çizelge 4.6. Post-hoc sonuçları	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: araşidonik asit
ADH	: alkol dehidrogenaz
ALA	: alfa-linolenik asit
ALDH	: asetaldehit dehidrogenaz
CsA	: siklosporin A
DGLA	: dihomogama linolenik asit
DHA	: dokozaheksanoik asit
EPA	: eikozapentaenoik asit
EYA	: esansiyel yağ asidi
GFR	: glomerül filtrasyon hızı
GLA	: gama-linolenik asit
HE	: Hematoksilen Eozin
IL-1	: interlökin-1
LA	: linolenik asit
LTB4	: lökotrien B4
LTB5	: lökotrien B5
PAS	: Periyodik Asit-schiff
PGE2	: protoglandin E2
PGE3	: prostoglandin E3
PUFA	: çoklu doymamış yağ asitleri
TNF	: tümör nekrozis faktör
TXA2	: tromboksan A2
TXA3	: tromboksan A3
µm	: mikrometre
±	: standart sapma

ÖZET

Etanol Uygulamasının Böbrek Dokusunda Oluşturduğu Hasar ve Bu Hasara Karşı Omega-3 Yağ Asitlerinin Koruyucu Etkisinin İncelenmesi

Çalışmada, etanolün böbrek dokusunda oluşturduğu hasar ve bu hasara karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi histolojik metotlarla incelenmiştir.

Deneyleerde, 250±20 ağırlığında 56 adet *wistar albino* erkek erişkin sıçan kullanıldı. Deney hayvanları rastgele 8 gruba ayrıldı. Gruplar; akut kontrol grubu (n=7), akut omega-3 grubu (n=7), akut etanol grubu (n=7), akut etanol + omega-3 grubu (n=7), kronik kontrol grubu (n=7), kronik omega-3 grubu (n=7), kronik etanol grubu (n=7) ve kronik etanol + omega-3 grubudur (n=7). Serum fizyolojik, etanol (3 g/kg/gün) ve omega-3 yağ asidi (400 mg/kg/gün) akut gruplara 3 gün kronik gruplara ise 15 gün boyunca oral yolla uygulandı. Deneyleerin sonunda böbrek dokuları ışık mikroskopik inceleme için çıkarıldı.

Böbrek dokularının fiksasyonu %10 tamponlanmış nötral formaldehit ile yapıldıktan sonra rutin histolojik teknikler uygulandı ve dokular Hematoksilen-Eosin (H&E) ve Periodik Asit-Schiff (PAS) boyama metoduyla görüntüledi. Rastgele sistematik örnekleme yapıldıktan sonra preparatlar skorlama yapılarak değerlendirildi. Bowman aralığının değerlendirilmesinde ise her gruptan 100 farklı böbrek cisimciği ölçüm yapılarak incelendi. Yapılan bu incelemeler one way ANOVA ile değerlendirildi.

Elde edilen bulgulara göre; kronik etanol grubu dokularında konjesyon, Bowman aralığında daralma, hiperselülerite, tübül hasarı, glomerül hasarı ve vakuolizasyon histopatolojik bulguları tespit edildi. Kronik etanol+omega-3 grubunda ise histopatolojik bulgular azalmıştı. Akut gruplarda belirgin bir histopatolojik değişiklik yoktu. Histolojik incelemeler istatistiksel sonuçlar ile uyumluydu.

Sonuç olarak omega-3 yağ asitlerinin etanolün oluşturduğu nefrotoksisiteyi önlediği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Etanol, Omega-3 yağ asidi, Böbrek, Nefrotoksisite

ABSTRACT

The Protective Effect of Omega-3 Fatty Acid Against Ethanol-Induced Injury in Kidney Tissue

In the present study, the protective effect of omega-3 fatty acid against ethanol-induced injury in kidney tissue was investigated with histological methods.

In the experiments, 56 *wistar albino* adult male rats weighing 250 ± 20 g were used. The rats were randomly divided into eight groups; Acute control (n=7), acute omega-3 (n=7), acute ethanol (n=7), acute ethanol + omega-3 (n=7), chronic control (n=7), chronic omega-3 (n=7), chronic ethanol (n=7) and chronic ethanol + omega-3 (n=7). Saline, ethanol (3 g/kg/day) and omega-3 fatty acid (400 mg/kg/day) were orally given for 3 days to the rats in the acute groups, and given for 15 days to rats in the chronic groups. At the end of the experiments, kidney tissues were removed for light microscopic analysis.

After kidney tissues were fixed in formalin % 10 buffered neutral solution, routine histological processes were applied and tissue sections were stained by Hematoxylin-Eosin (H&E) and Periodic Acid-Schiff (PAS) stain methods. Randomly selected sections were evaluated by scoring. For the estimation of Bowman space 100 renal corpuscles were assessed in each group. The data was analysed with one way ANOVA.

According to the acquiring data in chronic ethanol group, histopathological findings involving congestion, narrowing in Bowman spaces, hypercellularity, tubular injury, vacuolisation and glomerular damage were determined. In chronic ethanol + omega-3 group, histopathological changes also decreased. There were no significant histopathological differences in the acute groups. Histological examination was consistent with the statistical results.

As a result, ethanol-induced nephrotoxicity was prevented by the omega-3 fatty acids.

Key words: Ethanol, Omega-3 fatty acid, kidney, Nephrotoxicity

1. GİRİŞ

Kimyasal formülü C_2H_5OH olan ve etil alkol olarak da bilinen etanol tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde oldukça yaygın olarak tüketilen alkollü içeceklerin primer aktif komponentidir. Etanolün zararlı etkileri çok sayıda faktöre bağlıdır. Bu faktörler kullanım miktarı, kullanım süresi, kullananlardaki genetik, cinsiyet, yaş ve diğer etkenlerdir. Alkol alımının neredeyse vücudun bütün sistemlerinde doğrudan ya da dolaylı olarak çeşitli hasarlara yol açtığı alkol alan insanların üzerinde yapılan çalışmalarda ve hayvan deneylerinde belirtilmiştir (Chen ve ark. 1992, Deitrich ve ark. 1989, Nordman ve ark. 1992, Reyes ve ark. 1993, Sivapiriya ve ark. 2006). Alkolün fazla miktarda serbest oksijen radikali oluşturduğu bilinmektedir (Bondy ve ark. 1992, Kessova ve ark. 2005, Osna ve ark. 2004). Alkol kullanımına bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin lipid, protein ve nükleik asitleri tahrip ederek dokularda olumsuz değişiklere neden olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (Cigremis ve ark. 2006, Greene ve Paller 1991, Freeman ve Crapo 1982, Thamilselvan ve ark. 2000).

Vücudumuzda alkolün etkilediği organlardan biri de böbrektir. Etanolün indüklediği reaktif oksijen türleri ve nitrik oksitin böbrek toksisitesinde de rolü vardır (Cigremis ve ark. 2006, Greene ve Paller 1991, Radrigo ve Bosco 2006, Jurczuk ve ark. 2006, Ozturk ve ark. 2006). Alkol alımının akut tübüler nekroza, renal tübüler işlev bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir (Hrisch ve ark. 1994, De MArchis ve ark. 1994). Yine yapılan çalışmalarda kronik alkol kullanımında glomerülonefrit oluşumunun alkolizmle ilgili olduğu belirtilmiştir (Keller ve ark. 1994).

Tüm alkollü içeceklerde farklı konsantrasyonlarda bulunan etanol çeşitli meyvelerden elde edildiği gibi kimyasal yöntemlerle de üretilebilmektedir (Yöntem ve ark. 1993). Alkol kullanımı, toplumun dini ve kültürel özelliklerinden etkilense de günümüzde dünyanın hemen her yerinde kullanımı artmaktadır. Ülkemizde alkol tüketimi ile ilgili duruma bakıldığında ise nüfus artışı hızı, hayat şartlarının giderek zorlaşmasına bağlı yoğun mesai ve stresli yaşam tarzı, gençlerdeki bireysel ekonomik özgürlük, gelenekçi aile yapısının değişmesi ve pek çok psikolojik sebeplerden dolayı alkol kullanımı ülkemizde de hızla artmaktadır (Sencer 1988, Aktuna 1993).

Omega-3 yağ asitleri vücut için gerekli olan fakat vücutta üretilmediğinden hazır olarak alınması gereken çoklu doymamış yağ asitleridir. Dokozaheksanoik asit (*DHA*, 22:6*n*-3), eikozapentaenoik asit (*EPA*, 20:5*n*-3) insan beslenmesinde önem arz eden omega-3 yağ asitleridir (Wikipedia.com). Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri balık yağlarında bol miktarda bulunmalarından dolayı balık yağı olarak da bilinmektedir (Mantzioris ve ark. 2000, Norday 1991). Literatüre bakıldığında da balıkyağı ile ilgili çalışmaların özellikle başta renal ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere inflammatuar, otoimmün, hiperlipidemi, respiratuar, onkolojik, nörolojik hastalıklar (Alzheimer hastalığı), psöriazis ve endokrinolojik bozukluklar (diabetes mellitus) üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (Penny ve ark. 2002).

Omega-3 yağ asitlerinin böbrek üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalardan biri Donadio JV Jr ve arkadaşlarının (2001) yılındaki çalışmalarıdır ki bu çalışmada yüksek doz (3.76 g EPA+ 2.94 g DHA) ile standart doz (1.88g EPA+ 1.47 g DHA/ gün) omega-3 kullanımının IgA nefropatili hastalarda renal fonksiyonlardaki kaybı azatlığı saptanmıştır. Omega-3 yağ asitlerinin böbrek koruyucu etkisi çeşitli nefrolojik ajanlarla yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir. Örneğin immüsupresif bir ajan olarak otoimmun hastalıklarda ve böbrek transplantasyonlarında kullanılan siklosporinin meydana getirdiği renal hasarı önlemede omega-3 yağ asitlerinin etikili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Rogers ve ark. 1988, Elzinga ve ark. 1987). Böbrek taşı oluşumuna neden olan metabolik anormallikleri omega-3 yağ asitlerinin düzeltebileceği de bildirilmiştir (Buck ve ark. 1991).

Bu çalışma ile insan sağlığına, ekonomisine ve sosyalliğine son derece zararlı etkileri olan ve kullanımı tüm dünyada giderek artan alkolün sıçan böbrek dokusunda oluşturduğu hasara karşı, pek çok böbrek hastalığının tedavisinde olumlu etkileri olan omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisinin histolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Boşaltım Sistemi

Vücut sıvılarının kimyasal bakımdan değişmez tutulabilmesi hayatın sürekliliği için son derece önemlidir. Bunun için canlının metabolizma atıklarının, organizmada depolanmaması, uzaklaştırılması zorunludur. Canlı için gereksiz ve toksik maddelerin vücuttan atılması işinin bir kısmını üriner sistem organları yürütür. Bu organlar; idrarın üretildiği bir çift böbrek, idrarı ileten bir çift üreter, idrarın depolandığı mesane ve mesanedeki idrarın dışarı atılmasında kanal görevi gören uretradır.

Çalışmada hedef organ böbrek olduğundan dolayı sadece böbrekler detaylı olarak incelendi (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

2.1.1. Böbrek Embriyolojisi

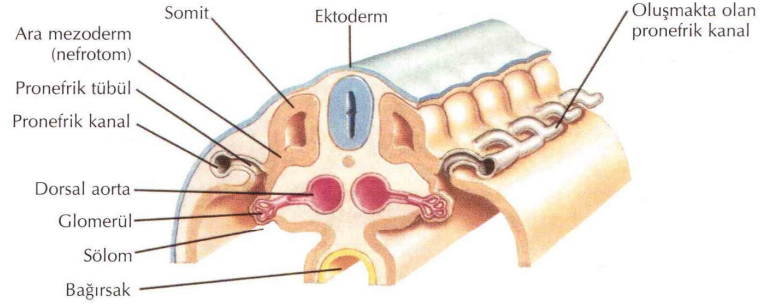
Üriner ve genital sistem embriyoda yakın ilişki içinde gelişirler ve her iki sistemde mezodermden köken alır. Üriner sistem genital sistemden önce gelişmeye başlar. Embriyonun laterale katlanması sonucunda ara mezodermin somitlerle olan bağlantısı kesilir. Böylece dorsal aortun her iki yanında ürogenital kabarıntı olarak bilinen longitudinal mezoderm kabarıntısı oluşur. Bu kısımdan Üriner ve genital sistemler gelişir. Üriner sistem oluşturacak olan kısım nefrojenik kordon ve kabarıntı, genital sistemi oluşturacak olan kısım ise genital kabarıntı olarak bilinir.

Üriner sistem gelişiminde ardı ardına pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç böbrek sistemi gelişir (Sadler 2002, Moore 2002, Ovale ve Nahirney 2009).

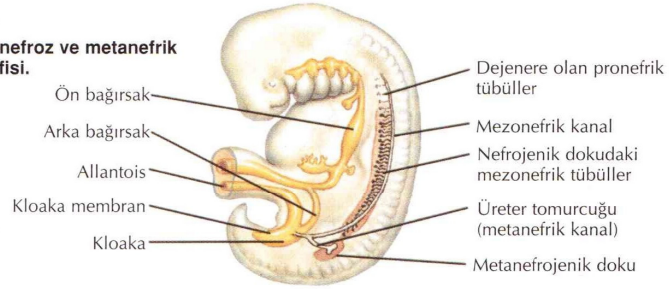
Pronefroz:

Geçici rudimenter pronefrozlar, gelişimin dördüncü haftasının başlarında ara mezodermin kranial ucunda gelişir. Boyun bölgesinde 7-10 adet hücre kümesi ile tanınırlar. Pronefrozlar kısa bir süre sonra dejenerer ve pronefrik kanalların büyük bir kısmı kalır. Bu kanal mezonefrik kanalın kranial uc bölgesini yapar (Sadler 2002, Moore 2002, Ovale ve Nahirney 2009).

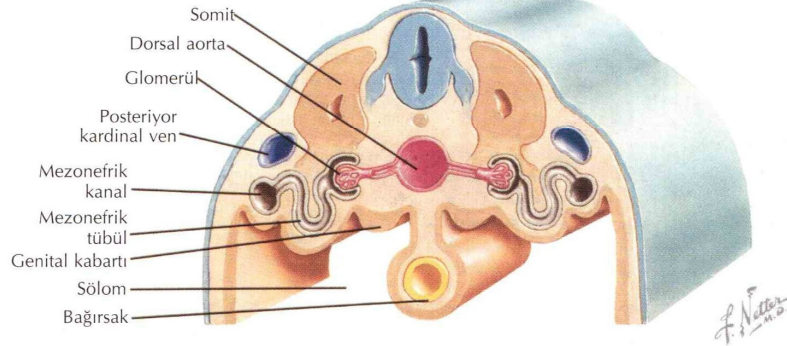
► **Pronefrozan kesit.**



► **Pronefroz, mezonefroz ve metanefrik tasıların topografisi.**



► **Mezonefrozan kesit.**



Şekil 2.1. Böbrek Embriyolojisi (Ovale ve Nahirney 2009)

Mezonefroz:

Mezanefrozar, dördüncü haftanın sonuna doğru pronefrozarın kaudalinde izlenirler. Mezanefrozlar, glomerüller ve mezonefrik tübüllerden oluşur ve kalıcı böbrek oluşana kadar işlev görürler. Mezonefrik kanallar kloakaya açılır ve birinci trimesterin sonuna doğru mezonefrozar dejenere olurlar fakat tübülleri testislerin efferent kanalcıklarına dönüşür (Sadler 2002, Moore 2002, Ovale ve Nahirney 2009).

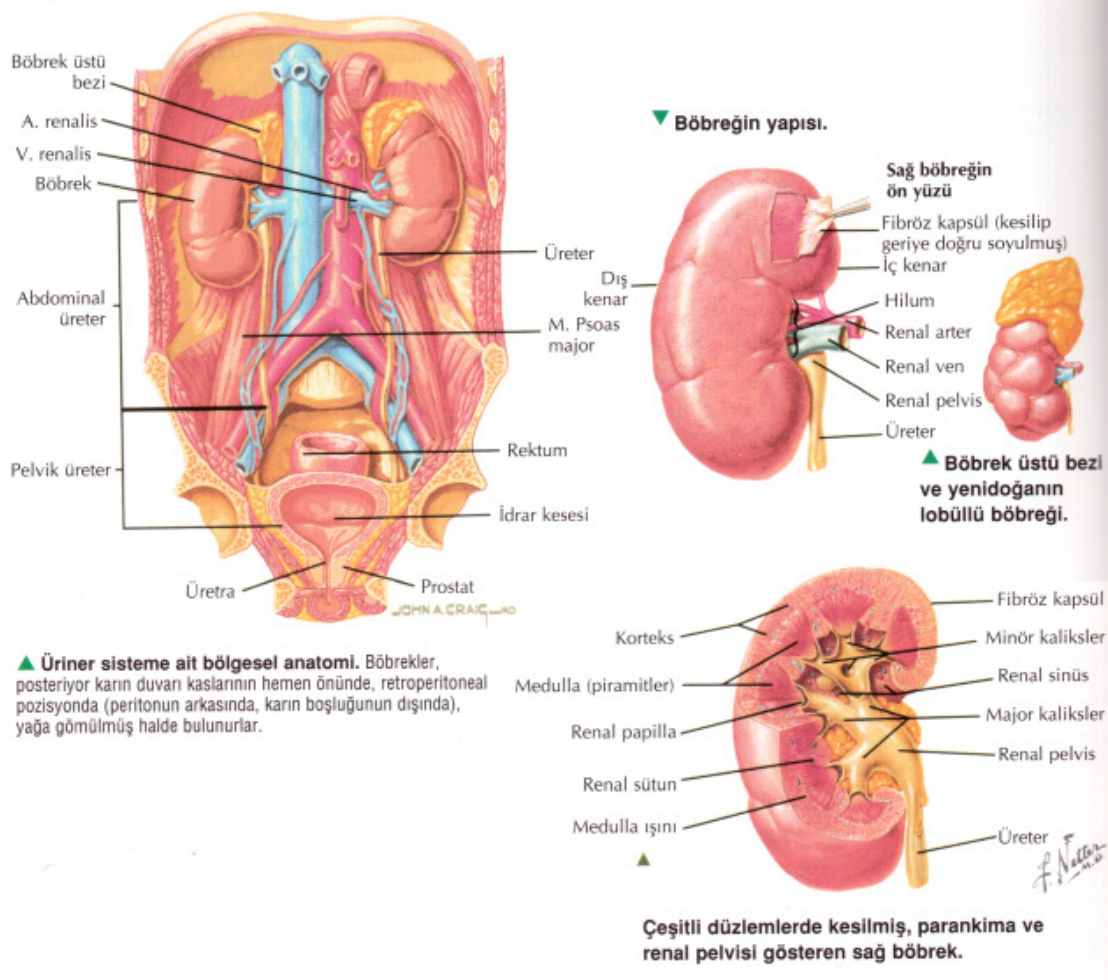
Metanefrozlar:

Metanefrozlar beşinci haftanın başında gelişmeye başlarlar. Bundan yaklaşık dört hafta sonra da işlev görmeye başlar. Metanefrozlar kalıcı böbreği yaparlar. Son böbrekler iki kaynaktan gelişirler. Bunlar metanefrik divertikül ve ara mezodermin metanefrik kitlesidir. Metanefrozların her iki yapısında mezoderm kökenlidir. Metanefrik divertikül, mezonefrik kanalın kloakaya giriş yerine yakın dışa doğru yapmış olduğu bir çıkıntıdır ve bu kısım ureterler, renal pelvis, renal kaliksler, toplayıcı kanallar ve toplayıcı tübülleri oluşturur. Ara mezodermin kaudalindeki metanefrojenik doku, proksimal ve distal tübüller Henle kulpu ve böbrek cisimciğinin Bowman kapsülünü oluşturur. Toplayıcı tübüllerin son dallarının distal uçları ilk olarak metanefrojenik dokunun hücre toplulukları ile sarılmıştır. Bu hücre toplulukları, merkezinde bir lümen olan ilkel tübülleri oluşturur ve daha sonra nefronları yapacak olan içi boş veziküllere dönüşür. Tübüller tek katlı epitel ile döşelidir ve dıştan sürekli bazal membran ile çevrilirler ve sonunda kıvrımlı erişkin yapısına ulaşırlar. Tübüllerin distal uçlarını örten epitel böbrek cisimciğini oluşturmak için yassılaştır ve glomerüler kapiller kümesi tarafından doldurulur. İlkel nefron ile toplayıcı tübül yan yana sıralanır ve bu iki yapı idrar yolu oluşturmak için kaynaşır (Sadler 2002, Moore 2002, Ovale ve Nahirney 2009).

2.1.2. Böbrek Anatomisi

Böbrekler bir çift organ olup, karın boşluğunun üst ve arka tarafında, retroperitoneal bölgede, columna vertebralis'in iki yanında ve sağ böbrek T12- L3, sol böbrek T11-L2 omurları hizasında yer alır. Karın boşluğunun sağ-üst kısmındaki karaciğerin yerleşiminden dolayı sağ böbrek sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır. Yetişkin böbrekler kırmızı- kahverengi renkli olup uzunluğu 10 cm, genişliği 5 cm, kalınlığı 2.5 cm'dir. Böbreklerin ağırlığı yetişkin erkeklerde 125-170 gr, kadınlarda ise 115-155 gr arasındadır. Sol böbrek, sağ böbreğe göre biraz daha uzun ve dar görünümündedir.

Böbrekler şekil olarak fasulyeye benzerler. Facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis diye iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki ucu bulunmaktadır (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).



Şekil 2.2. Böbreklerin Konumu (Ovale ve Nahirney 2009)

Böbreklerin Yüzleri

Facies anterior: böbreklerin ön yüzü, öne ve biraz dışa bakar. Ön yüz komşuluğu sağ ve sol böbrek için birbirinden farklıdır.

Sağ böbrek ön yüz komşuluğu: ön yüzün yukarıda ve iç yanda kalan küçük bir bölümü sağ böbrek üstü bezi ile geride kalan alan karaciğerin sağ lob alt yüzü ile komşuluk yapar. Alt ucun dış yarısı flexura coli dextra ile, medial yarısı ise ince bağırsak kıvrımları ile komşuluk yapar. Ön yüzün medialdeki dar alanı ve hilum renale duodenum ikinci parçası ile komşuluk yapar (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

Sol böbrek ön yüz komşuluğu: böbreğin üst ucunun medialde kalan dar bir alanı sol böbreküstü bezi ile komşuluk yapar. Üst uç laterale doğru sırasıyla mide, dalak ile komşuluk yapar. Alt ucun medial yarısı ince bağırsak kıvrımları ile lateral yarısı flexura coli sinistra ile komşuluk yapar. Orta kısım hilum renaleden laterale kadar pankreas ile komşudur. Böbreğin ön yüzü mide, dalak ve ince bağırsaklarla peritoneum aracılığı ile komşudur. Diğer organlar komşu olduğu alanlarda ise periton yoktur (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

Facies posterior: böbreklerin arka yüzü arkaya ve biraz içe bakmaktadır. Arka yüzlerde reroperitoneal organlar bulunması nedeniyle peritoneum bulunmaz. Her iki böbreğin arka yüzleri, üst yarıda diafram ile alt yarıda içten dışa doğru sırasıyla m. Psoas major, m. quadratus lumborum ve m. Transversus abdominis ile komşuluk yapar. Bu kaslar ile böbreklerin arka yüzü arasında, yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla n. Subcostalis, n. İliohypogastricus ve ilioinguinalis yer almaktadır. Sağ böbrek arka yüzü üst yarıda diaphragma aracılığıyla recessus costodiaphragmaticus ve 12. costa ile komşuluk yapar. Sol böbrek ise biraz daha yüksekte yer almasından dolayı 11. ve 12. costa'lar ile komşuluk yapar (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

Böbreklerin Kenarları

Margo lateralis: biraz arkaya ve yukarıya bakar. Margo lateralis, margo medialis'e göre daha kalındır.

Margo medialis: bu kenarın orta bölümünde vertikal olarak bulunan yarığa hilumrenale denir. Hilum renale'den böbreğin içindeki sinus renalis denilen boşluğa geçilir (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

Böbreklerin Uçları

Extremitas superior: alt uca göre daha kalın ve birbirlerine daha yakındır.

Extremitas inferior: üst uca göre daha ince ve birbirlerine daha uzaktadırlar.

Böbrekleri Saran Kılıflar

Böbrekleri içten dışa doğru capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarmaktadır.

Capsula fibrosa: böbreğe parlak bir görüntü verir. İnce fakat sağlam bir fibröz kılıftır. Bu kılıf normal bir böbrekten kolayca sıyrılabilir. Hilumrenaleye gelince iki yaprağa ayrılır. Dış yaprak tunica adventisyayı oluştururken iç yaprak ise hilum renaleden içeri girerek papillalar hariç sinus renalis'in iç yüzünü ve kalikslerin duvarını döşer.

Capsula adiposa: capsula fibrosa'yı saran ve kişinin şişmanlık durumuna göre değişen zengin yağ dokusudur. Böbreğin arka ve yan yüzlerinde daha zengin fakat ön yüzünde az miktarda bulunmaktadır.

Fascia renalis: Böbrekleri c. fibrosa, c. adiposa ve glandula suprarenalis ile birlikte en dıştan saran fasyadır (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

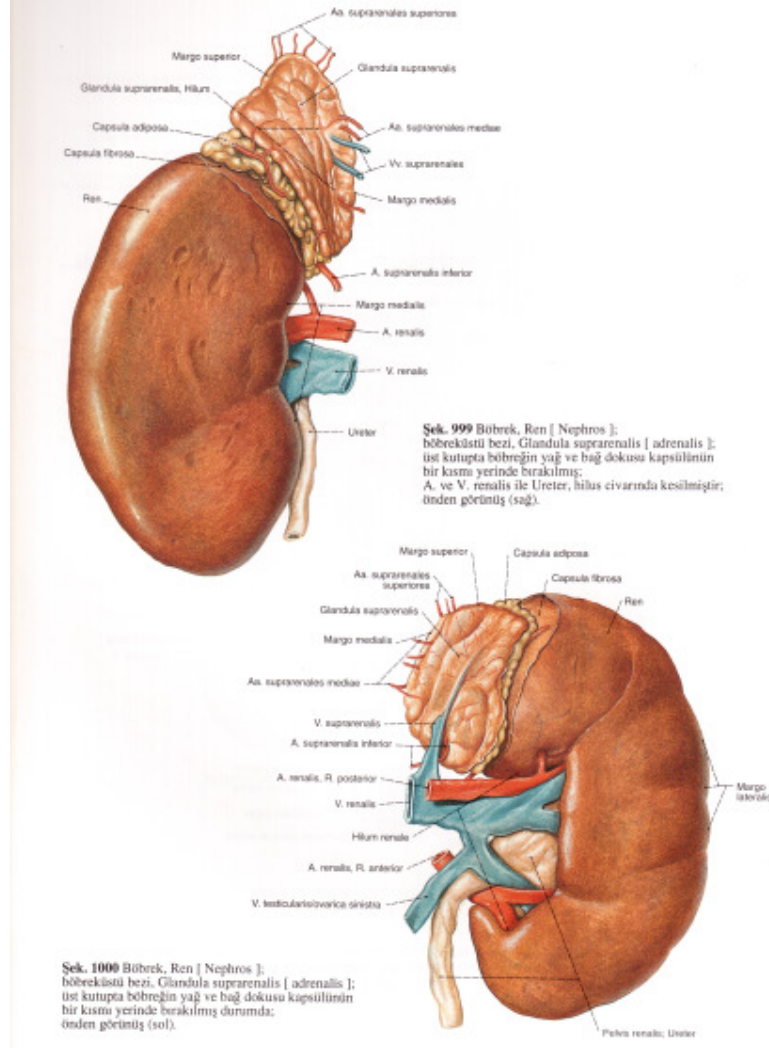
Böbrekleri Yerinde Tutan Yapılar

Fascia renalis ve damarları böbrekleri yerinde tutan oluşumlardır. Capsula adiposa ve pararenal yağ tabakası da böbreklerin karın arka duvarında bulunmasına yardımcı olurlar (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

Böbreklerin Yapısı

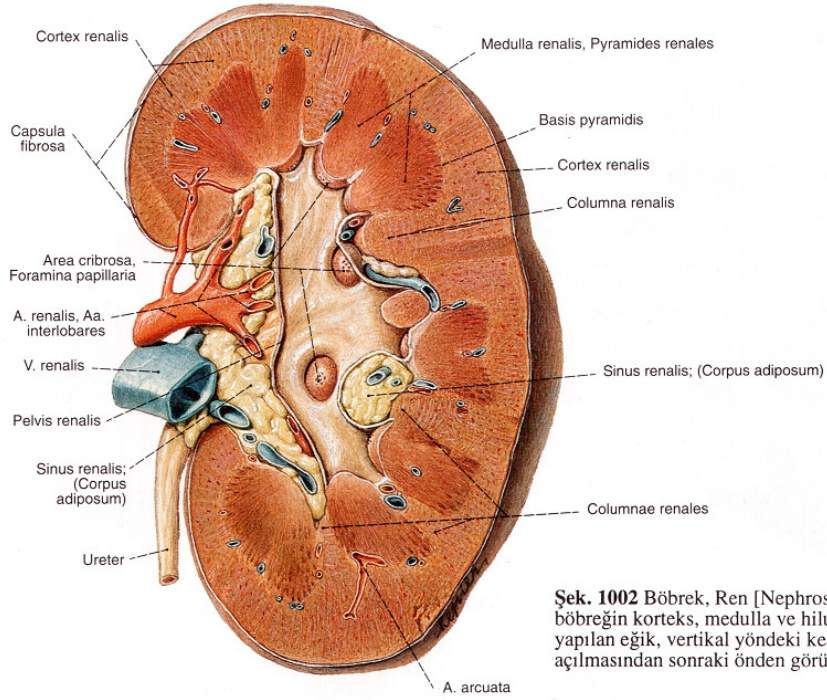
Taze bir böbrek vertikal kesitle ikiye ayrıldığında renk olarak farklı iki bölümden oluştuğu görülür. Daha açık renkli olan dış kısmı cortex renalis denir. Daha koyu renkli ve çizgili görümlü iç kısmına da medulla renalis denir. Hilum renale'ye açılan boşluğa ise sinus renalis adı verilir (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

Medulla renalis: idrarı ileten toplayıcı kanallardan oluşur. Medulla renalisi, pyramis renalis olarak bilinen sayıları 12-15 arasında değişen koni şeklindeki oluşumlar yapar. Bu piramitlerin basis pyramidis olarak bilinen taban kısmı böbreğin dış kısmına, papilla renalis olarak bilinen tepe kısmı ise sinus renalis'e bakar. Pyramis renalisler, sinus renalisler etrafında birbirine değmeyecek şekilde düzenlenmişlerdir. Pyramis renalisler arasında columna renalis olarak bilinen kortikal cevher uzantıları vardır. Her bir calyx minor'a 1-3 tane papilla renalis açılmaktadır (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).



Şekil 2.3. Böbrek (Sobotto 1994)

Cortex renalis: Böbrekte fonksiyonel olarak idrarı yapan kısımdır. Bu kısımda arterio glomerulus afferens ve arterio glomerulus efferens'in oluşturduğu damar yumağına glomerulus ve bunu saran yapıya bowman kapsülü denir. Her bir malpighi cisimciği ve buna ait idrar kanalcığı kandan idrarı süzen nefron diye adlandırılan birimi oluşturur. Her bir böbrekte bu nefron denilen yapılardan yaklaşık bir milyon tane bulunmaktadır. Her bir idrar kanalcığı kısa bir parça ile toplayıcı kanallara açılır. Bu toplayıcı kanallarda birleşerek daha büyük toplayıcı kanalları oluşturur ve sonunda papilla renalis'de bulunan deliklerle calix renalis minor'a açılırlar (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).



Şek. 1002 Böbrek, Ren [Nephros]; böbreğin korteks, medulla ve hilusunun gösterilebilmesi için yapılan eğik, vertikal yöndeki kesitinde, Pelvis renalis'in açılmasından sonraki önden görünüşü (sol).

Şekil 2.4. Böbrek Sagittal Kesit (Sobotto 1994)

Böbreklerin Damar ve Sinirleri

Böbreğin hem fonksiyonel hem de besleyici damarları olan A. renalis'ler L1-L2 vertebralar arası diskus seviyesinde, aorta abdominalis'ten ayrılırlar. A.renalis'ler hilum renaleye gelince 5 segmental dala ayrılmaktadır. Bu dalların dördü pelvis renalisin önünden biri de pelvis renalisin arkasından geçer. A. segmentalis'ler sinus renalis'te tekrar dallara ayrılmaktadır. A. interlobaris olarak adlandırılan bu dallar calix minor'ların çevresinde columna renlise giriş yaparlar. Bu A. interlobaris'ler columna renalis'de kortikomedullar birleşim yerine kadar ilerler ve yana kıvrılarak a. arcuata'yı yaparlar. A. arcuata'lardan dik olarak kortikal cevher içine doğru ayrılan dallara a. interlobularis denmektedir. A. interlobularis'lerden ayrılan dalcıklara arteriola glomerularis afferens denir. Bu yapılar bowman kapsülünün damar kutbundan girerek kapiller yumağı oluştururlar. Bu kapiller yumak yeniden birleşerek arteriola glomerularis efferens'i yaparlar. Arteriola glomerularis efferens kortikal cevherde idrar kanalcıkları arasında peritubular kapiller pleksusu oluştururlar. Bu kapiller pleksusdan sonra venöz dönüş başlar. İlk olarak v. İnterlobularis'ler sonrasında sırasıyla v. arcuata, v. interlobaris, v. segmentalis

ve son olarak v. renalis olarak vena cava inferior'a açılırlar (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

A. interlobularis'lerin uç kısımlarından ayrılan ince dallara a. capsullaris denir ve bu dallar böbrek dokusundan çıkarak c. fibrosa ve c. adiposa'yı beslerler.

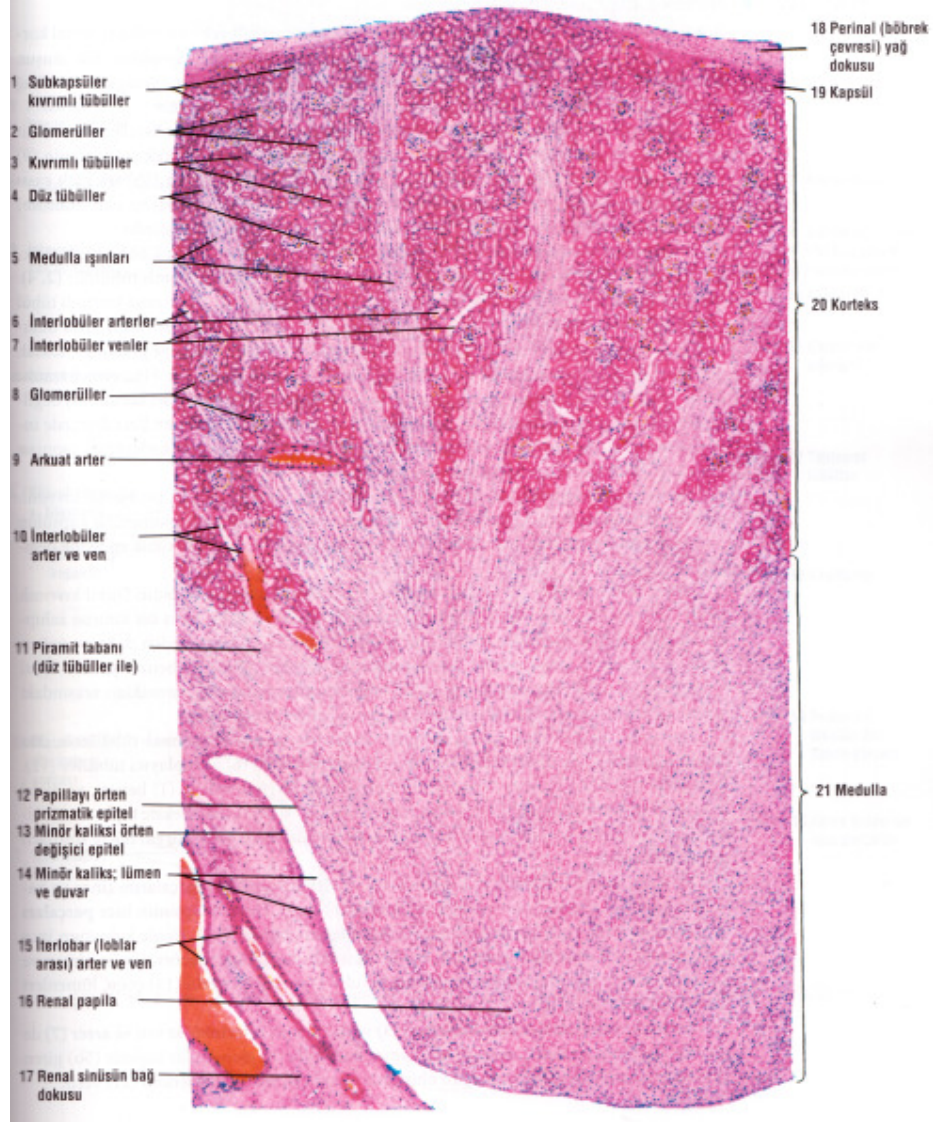
Lenf damarları venleri takip ederek nodi lymphatici lumbales'e açılmaktadırlar.

Böbrekler, sempatik liflerini n. Splanchnicus minor ve n. Splanchnicus minimus'dan alırlar. Parasempatiklerini ise n. vagus'dan alırlar. Preganglionik sempatik ve parasempatik lifler a. renalis etrafındaki plexus renalis içindeki ganglionik nöronlarla sinaps yapmaktadırlar. Postganglionik sempatik lifler a.renalis'in böbrek içindeki dillerinde dağılmaktadırlar. Sempatiklerin vazokonstriktör etkisi, A. renalis'lerin dalları boyunca dağılan postganglionik parasempatik liflerin ise vazodilatör etkisi olduğu düşünülmektedir (Standrind 2005, Gövsa Gökmen 2003, Ovale ve Nahirney 2009).

2.1.3. Böbrek Histolojisi

Böbrek Korteksinin Histolojisi

Böbreğin ince, sert ve sıkı fibröz bağ dokusu yapısında bir dış kapsülü bulunmaktadır. Bu kapsül belirli bir düzen içerisinde bulunan kollojen liflerden ve bu liflerin arasında bulunan fibroblastlardan oluşur. Kapsül kolayca soyulabilen ve gerilmeye dirençli bir yapıdır. Böbreğin parankiması sıkıca paketlenmiş, uzun ve kıvrımlı tübüllerden oluşmuştur. Korteks, böbrek cisimcikleri ve ünifer tübüllerden dolayı koyu ve granüler gözükmektedir. Korteksteki böbrek cisimcikleri ünifer tübüllerin diğer parçaları arasına dağılmış olarak bulunmaktadır. Her Böbrek cisimciği renal tübül ile birlikte nefron adını almaktadır. Kortikal nefronların cisimciklerinin büyüklükleri aynıdır bununla beraber jukstamedüller nefronlar ise kortikal nefronlara nazaran biraz daha geniştir (Ovale ve Nahirney 2009, Eroschenko 2000).

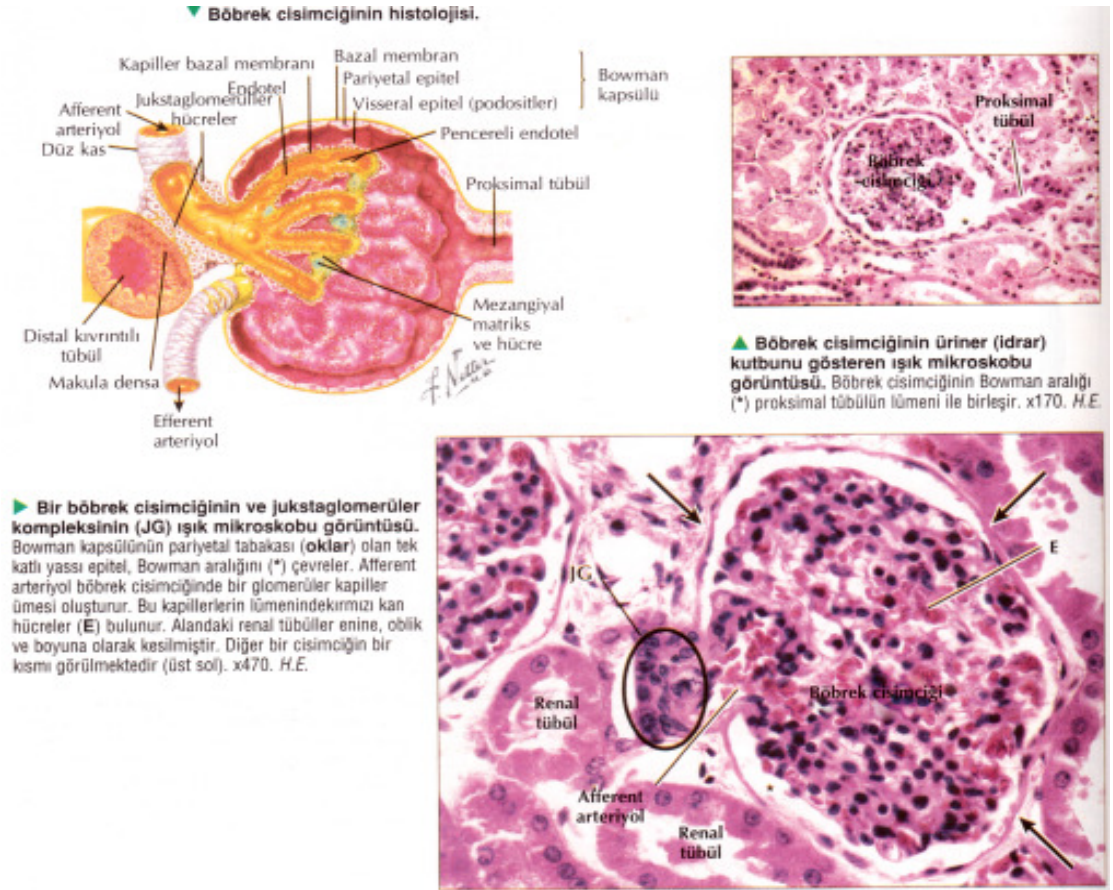


Şekil 2.5. Böbrek Histolojik Görünümü (Eroschenko 2000)

Böbrek Cisimciklerinin Histolojisi

Böbreğin yalnızca korteksinde bulunan bu yapılar renal korpüskül veya malpighi cisimciği olarak da bilinir (Abraham ve Kierszen 2006, Eroschenko 2000). Çapları 200-250 μm arasında değişen bu cisimcikler çıplak gözle de görülebilmektedir. Böbrek cisimciği, glomerül adı verilen bir kapiller yumaktan ve bu kapiller yumağı kuşatan glomerüler kapsül denen bir çift epitelyum tabakasından meydana gelir. Glomerüler (Bowman) kapsülün visseral yaprağı, ileri derecede özelleşmiş podosit denilen epitel hücrelerinden oluşur. Bu hücreler glomerüler kapillerlerin bazal membranı ile temas

halindedir. Podositler, yassı ve ayakçıklı hücrelerdir (Tekelioğlu 2002). Kapsülün dış pariyetal yaprağı iyi ayırt edilemeyen bir bazal membran üzerine yerleşmiş tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur. Böbrek cisimcikleri nefronun başlangıç bölümünü oluşturmaktadır. Bu cisimcikleri, arteriyol kan damarlarının girip çıktığı bir damar kutbuna ve glomerüller tarafından yapılan filtratın cisimciği terk ettiği idrar kutbuna sahiptir (Ovale ve Nahirney 2009).

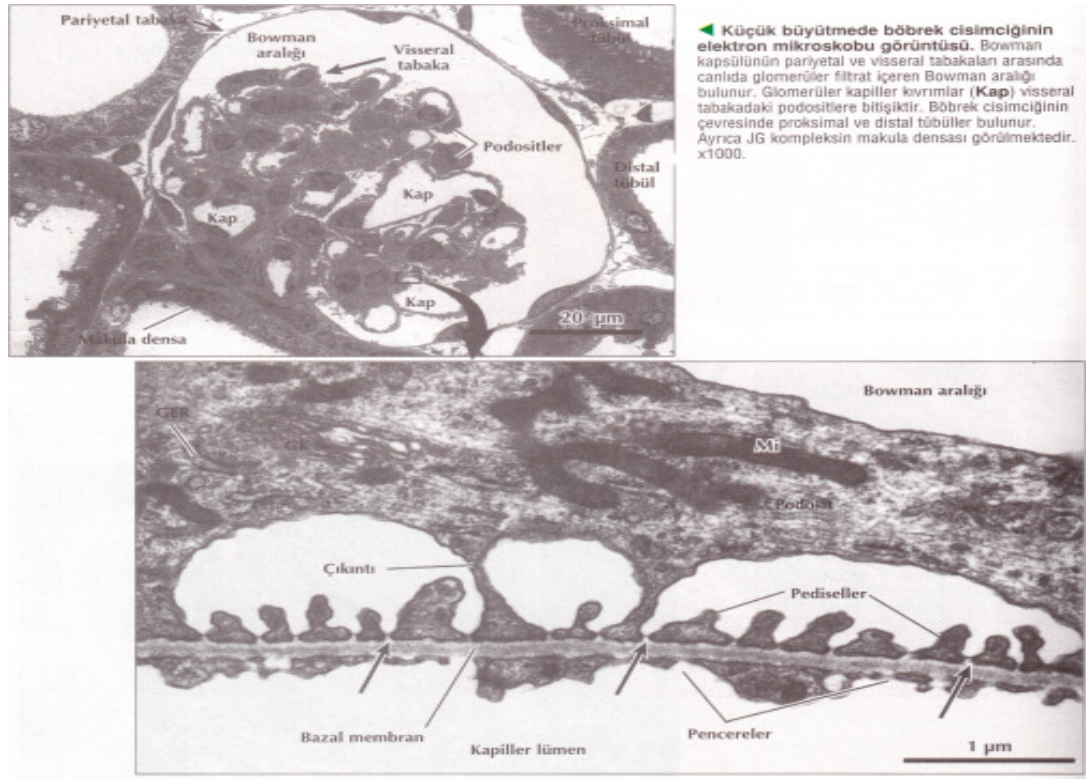


Şekil 2.6. Böbrek Cisimciği Histolojisi (Ovale ve Nahirney 2009)

Böbrek Cisimciklerinin İnce Yapısı

Böbrek cisimciklerinde, kanın glomerüler yumaktan bowman boşluğuna doğru süzüldüğü kompleks filtre üç kısımdan oluşmaktadır. Bu kısımlar glomerüler kapiller endotel, arada bulunan bazal membran ve glomerüler kapsülün visseral tabakasıdır (Ovale ve Nahirney 2009, Abraham ve Kierszen 2006). Glomerüler kapillerleri ortalama 70 nm

çapında çok sayıda pencerele incelmış endotel döşer. Bu pencereler, vücuttaki diğer pencereleli kapillerlerden tipik olarak daha geniş, düzensiz şekilli ve büyük oranda geçirgendirler. İncelmış endotel hücrelerinin çekirdekleri kapiller tabanındaki mezangiyuma yakın yerleşimlidir. Mezangiyumda mezangiyal hücreler bulunmaktadır. Endotelin altında, glomerüler kapiller endotel hücreleri ve podositler tarafından yapılan sürekli bir bazal membran bulunmaktadır (Ovale ve Nahirney 2009). Podositler bowman kapsülünün visseral tabakasını oluştururlar. Bu hücreler glomerüler kapiller yüzeyini bütünüyle çevreleyen uzun ve dallanan hücre uzantılarına sahiptirler. Podosit çıkıntılarının sonlanmaları olan pediseller bazal membranı kaplamak için birbiri arasına geçerek 20-25 nm genişliğinde filtrasyon yarıkları oluştururlar (Ovale ve Nahirney 2009, Abraham ve Kierszen 2006)



Şekil 2.7. Böbrek Cisimciği Elektron Mikroskop Görüntüsü (Ovale ve Nahirney 2009)

Böbrek Filtrasyon Bariyerinin İnce Yapısı

Üç kısımdan oluşan renal filtrasyon bariyeri su ve iyonların kapiller lümeninden bowman aralığına geçişine izin verirken büyük moleküller ve hücreleri tutarak geçişlerine izin vermez (Ovale ve Nahirney 2009). Pediseller arasındaki filtrasyon yarıkları silt membran ile örtülüdür. Bu membran, 7-10 nm kalınlığında ve filamentöz ağ yapısına sahiptir. Podositlerin sitoplazmalarında aktin mikrofilamanlar bulunur ve böylelikle kasılarak filtrasyon yarıklarını daraltıp genişletebilirler. Kapiller kıvrımları arasında bulunan mezangiyal hücreler, bazal membranı destekleyici ve kasılabilen özelliklerinden dolayı kan akımını düzenleyici görevleri vardır (Ovale ve Nahirney 2009, Abraham ve Kierszen 2006, Roose 1995).

Proksimal Tübüllerin Histolojisi

Kortekste Proksimal tübülün çok sayıda oblik ve enine kesitleri gözlenmektedir. Nefronun en uzun ve en geniş parçası olan Proksimal tübül böbrek cisimciğinin idrar kutbundan başlar (Tekelioğlu 2002, Eşrefoğlu 2009). Bowman kapsülünün pariyetal yaprağı idrar kutbunda tek katlı yassı epitelden Proksimal tübülün tek katlı kübik yada prizmatik epiteline dönüşür (Eşrefoğlu 2009). Proksimal tübüllerin enine kesitlerinde genellikle 6-12 adet epitel hücresi bulunur. Bu epitel hücrelerinin alt kısmında bazal membran vardır. Hücrelerin ortasında yuvarlak nükleus ve belirgin bir nukleolus vardır. Abzorbsiyonun çoğu proksimal tübülde olduğundan bu tübül hücreleri distal tübülün hücrelerinden daha fazla sitoplazmik organel ve inklüzyon çeşitleri içerir (Ovale ve Nahirney 2009). Proksimal tübül hücrelerinin apikal yüzeyinde çok sayıda mikrovilluslar nedeniyle fırçamsı kenar gözlenir. Fırçamsı kenarı oluşturan mikrovillusların yüzeyini glikokaliks tabakası örter. Glikokaliksten dolayı bu kısımlar PAS pozitif boyanır. Bu özellik Proksimal tübülün diğer tübüllerden ayrımını sağlar (Tekelioğlu 2002, Eşrefoğlu 2009). Proksimal tübül hücreleri arasında zonula okludens, zonula adherens ve seyrek de olsa dezmosomlar bulunmaktadır (Tekelioğlu 2002, Roose 1995).

Proksimal tübülün kıvrımlı parçası kortekste seyrederken düz parçası ise medulla da izlenir (Eşrefoğlu 2009). Proksimal tübülün kıvrımlı ve düz kısımları birbirine benzer fakat düz kısımdaki hücreler daha kısa ve fırçamsı kenar daha az gelişmiştir (Tekelioğlu 2002). Proksimal tübülün inen düz kısmından sonra gelen medulladaki bölüm İnce parça olarak bilinir. Tübüldeki tek katlı kübik epitel hücreleri ince parçaya gelindiğinde birden

tek katlı yassı epitele dönüşür. Proksimal tübülün inen parçasındaki lümen çapı 60 mikrometre iken ince parçada yaklaşık 20 mikrometre olur. İnce parçayı döşeyen epitel hücrelerinin çekirdeği merkeze lokalizedir. Buradaki hücrelerde sitoplâzma az organel içerir. Hücreler, bağlantı kompleksleriyle birbirlerine tutunurlar ve orta kalınlıkta bir bazal lamina üzerine otururlar. Bu yapıları parafin kesitlerde kılcal damarlardan ayırt etmek zordur (Tekelioğlu 2002, Roose 1995).

Henle Kulpu

Proksimal ve distal tübüller arasındaki kısımdır. Henle kulpu proksimal tübülün düz kısmı, ince (ara) parça ve distal tübülün düz parçasından ibarettir (Tekelioğlu 2002). Henle, kortekste başlar ve medullanın derinliklerine doğru devam eder. En iyi medulla kesitlerinde izlenir. Uzunluğu Nefronun tipine göre değişmektedir. Örneğin jukstameduller nefronlarda uzun, kortikal nefronlarda ise kısadır (Eşrefoğlu 2009). Buradaki hücreler sıkı bağlantılar ve dezmozomlarla birbirlerine bağlanırlar (Ovale ve Nahirney 2009, Roose 1995).

Distal Tübüllerin Histolojisi

Medullanın dış zonunda proksimal tübülün inen düz parçası birdenbire ince (ara) parçaya dönüşür. İnce parçadan distal tübülün düz parçasına geçiş de aniden olur. Burada ince parçanın tek katlı yassı epiteli, tek katlı kübik epitele dönüşür. Distal tübül proksimal tübülden daha kısa ve ince olmakla beraber üç kısımdan oluşur. Bu kısımlar, henlenin yapısına katılan distal tübülün düz kısmı, maküla densa ve kıvrımlı parçadan oluşur. Distal tübülün düz ve kıvrımlı kısımları birbirine benzer ve epiteli fırçasmsı kenar içermeyen tek katı kübik epiteldir. Bu tübüldeki epitel hücreleri proksimal tübül hücrelerine nazaran daha soluk boyanırlar. Distal tübülden farklı olarak proksimal tübül hücrelerinde fırçasmsı kenar bulunur ve hücreler asidofiliktir. Distal tübülün lümeni proksimal tübüle göre daha geniştir.

Distal tübülün düz kısmı Henle kulpunun çıkan kalın kolunu oluşturur. Kortekse giren distal tübül böbrek cisimciğine ulaştığında afferent arteriyol ile yakın ilişki kurar. Tübülün arteriyole değdiği kısım maküla densa denilen bir grup özelleşmiş hücre içerir. Bu hücreler tübülün diğer hücrelerinden daha dar ve uzundur. Bundan dolayı çekirdekleri daha

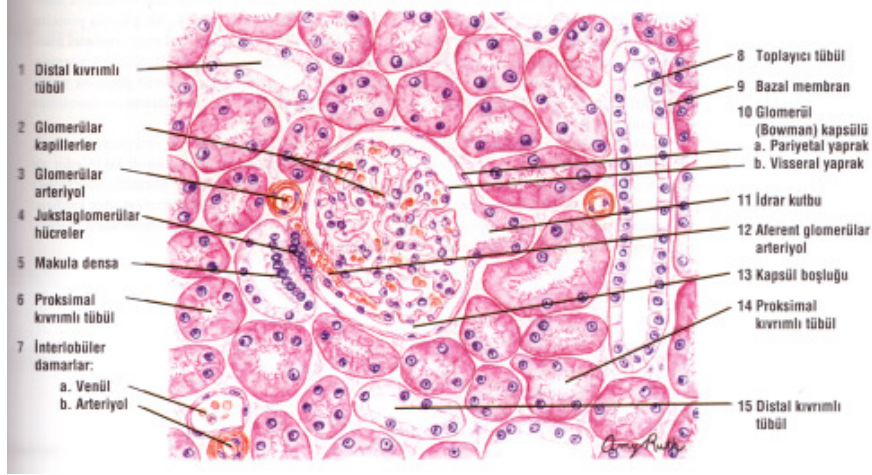
sık ve ovaldır. Maküle densa yoğun bölge olarak bilinir çünkü bu bölgede çekirdekler daha sık bulunur (Ovale ve Nahirney 2009, Abraham ve Kierszen 2006, Roose 1995).

Juksta Glomerüler Kompleks

Jukstaglomerüler kompleks, makula densa, jukstaglomerüler hücreler ve ekstraglomerüler mezangiyal hücreler'den oluşan küçük bir endokrin yapıdır (Abraham ve Kierszen 2006). Distal tübülün afferent arteriyole komşu epitel hücreleri değişikliğe uğrayarak makula densesayı oluşturur. Yine bu bölgede afferent arteriyolün duvarındaki düz kas hücreleri değişikliğe uğrayarak jukstaglomerüler hücreleri oluşturur. Yuvarlak çekirdekli bu hücreler PAS pozitif boyanırlar. Jukstaglomerül hücreleri renin salgılayarak kan basıncını düzenlerler. Afferent ve efferent arteriyol arasında bulunan ekstra glomerüler mezangiyal hücreler işlevleri iyi açıklanamamış açık renkte boyanan hücrelerdir. Bu hücrelerin fagositozda rol aldığı düşünülmektedir (Tekelioğlu 2002, Eşrefoğlu 2009).

Toplayıcı Kanalların Histolojisi

Distal tübüller toplayıcı tübül ve kanal olarak devam ederler. Toplama tübülleri ile korteksteki toplama kanalları yassı veya kübik tek katlı epitel ile dşşeliyken medullanın toplama kanalları kübik ya da prizmatik epitelle dşşelidir. Bu toplama kanallarındaki hücrelerin arasındaki sınırın belirgin olması bu kanalları proksimal ve distal tübüllerden ayırımı kolaylaştırır. Toplayıcı tübüller esas hücreler ve interkalar hücreler olmak üzere iki hücre tipinden oluşurlar. Esas hücreler soluk boyanan hücrelerdir. Bu hücrelerin bazal katlantıları, bir adet monosilyaları ve birkaç adet mikrovillusları bulunur. İnterkalar hücreler ise apikal bölgelerinde mikrovilluslar ve mikroplikalara sahiptir. Bu hücrelerin bazal membran katlantıları yoktur (Tekelioğlu 2002, Eşrefoğlu 2009, Roose 1995).



Şekil 2.8. Böbrek Histolojisi (Eroschenko 2000)

Böbrek Ara Dokusu

Tübüller arasındaki yerleri doldurur. Kortekste kan damarlarının çevresi dışında interstisyel doku azdır. Bu bağ doku medullada daha fazladır. Korteks bağ dokusunda kollojen telcikler, makrofajlar ve fibroblastlar bulunur. Fibroblastlar, tübüller ve kapillerler çevresinde yer alırlar. Medulladaki interstisyumun hücreleri tübülün eksenine paralel yerleşimlidir (Tekelioğlu 2002, Eşrefoğlu 2009, Roose 1995).

2.1.4. Böbrek Fizyolojisi

Böbrekler görevlerini Filtrasyon, reabsorpsiyon ve sekresyon gibi üç temel fonksiyon sayesinde gerçekleştirerek homeostazı korurlar.

Filtrasyon: kanın süzülmesi olayına denir. Kan afferent arteriyolden glomerulusa doğru akarken yüksek basınçtan dolayı plazma, kan hücreleri ve büyük proteinler hariç glomerule geçer. Hücreler ve büyük proteinler endotelial membrandan geçemeyecek kadar büyüktürler bu yüzden glomerulusta kalırlar. Bu olaya aynı zamanda glomeruler Filtrasyon, süzülen sıvıya da filtrat denir.

Reabsorpsiyon: kandan süzülen filtratın boşa akıp gitmesini önleyen olaya denir. Bu olay vücutta su ve madde kaybını en aza indiren çok önemli bir mekanizmadır. Glukoz, amino asitler, sodyum ve benzeri iyonlar aktif yada pasif taşıma yoluyla kana tekrar geri emilirler. Reabsorpsiyon olayı filtratın böbrek cisimciği terk edip tübüllere geçmesi ile

başlar. Homeostazın korunmasında önemli olan bir diğer olay ise suyun reabsorpsiyonudur. Bu olay da osmoz yoluyla gerçekleşir.

Sekresyon: Vücuttaki istenmeyen iyonlar ve maddeler kandan filtrata geçirilir bu sayede atık maddelerin uzaklaştırılmış veya homeostaz korunmuş olur (Guyton ve Hall 2001, Aktümsek 2006).

Böbreklerin homeostazı korumasında üre, kreatinin ve ürik asit gibi organik atık maddelerini uzaklaştırması oldukça önemlidir. Bu maddelerden üre amino asitlerin yıkımından oluşan ve en bol bulunan organik atıktır. İnsanda yaklaşık her gün 21 g üre oluşur. Kreatinin, genellikle kaslarda enerji eldesinde kreatin fosfatın yıkımından meydana gelir. Günlük yaklaşık 1,8 g oluşur ve bunun tamamı idrarla atılır. Ürik asit ise nükleik asitlerin katabolizmasından günlük yaklaşık 480 mg kadar oluşur (Guyton ve Hall 2001, Aktümsek 2006).

Böbrekler vücutta bulunan suyun durumuna göre dilüe ya da konsantre idrar üretirler. Böbrekler bu özelliği sayesinde 50-1400 mOsm/L arasındaki yoğunlukta idrar oluşturabilirler. Böbreklerin bu özelliği insanın farklı şartlarda hayatta kalabilmesinde oldukça önemli bir özellik teşkil etmektedir. Vücuttaki suyun fazla olduğu durumlarda 50 mOsm/L kadar sulu idrar çıkartılırken, suyun az olduğu durumlarda ise 1200-1400 mOsm/L kadar yoğun idrar üretilir. Böbreklerin bu özelliği vücuttaki su kaybını minimuma indirir (Aktümsek 2006).

2.2. Alkol Kullanımı

İnsanlık eski çağlardan beri bazı keyif verici maddeler kullanmıştır. Bu maddelerden en bilindik olanı alkoldür (Sencer 1988). Alkol kullanımı taş devrinde başladığı düşünülmektedir. Milattan önce (M.Ö.) eski insanların biraya benzer içki yaptıkları bilinmektedir. Atinalı'ların Dionssas ve Romalı'ların Bacehus adında içki ve şarap tanrılarının olduğu diğer bir bilgidir. Alkol anlam olarak 18. yüzyılda şarapla eşdeğer tutulmuş fakat günümüzde etil alkol içeren maddeler için kullanılmaya başlanmıştır (Kubat 2007). Yapılan araştırmalarda da insanların zevk almak için en çok içki tükettiğini göstermektedir ki eğlence yerlerinin içkili olması bu savın önemli göstergelerindendir (alkol.gen.tr 2011). Modernleşmenin alkol kullanımına etkisi diyebileceğimiz gelişen teknoloji ile birlikte gerek kalitesi gerek ilgi çekici ambalajları ile alkol tüketiciye daha

cazip bir şekilde sunulmaktadır. Alkol kullanımı, toplumun dini ve kültürel özelliklerinden etkilense de günümüzde dünyanın hemen her yerinde kullanımı artmaktadır. Ülkemizde alkol tüketimi ile ilgili duruma bakıldığında ise nüfus artışı hızı, hayat şartlarının giderek zorlaşmasına bağlı yoğun mesai ve stresli yaşam tarzı, gençlerdeki bireysel ekonomik özgürlük, aile baskısının azalması ve pek çok psikolojik sebeplerden dolayı alkol kullanımı ülkemizde de hızla artmaktadır (Sencer 1988, Aktuna 1993).

2.3. Etanol

Etanol tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde oldukça yaygın olarak tüketilen alkollü içeceklerin primer aktif komponentidir. Etanolün neredeyse vücudun bütün sistemlerinde doğrudan ya da dolaylı etkileri olduğu bilinmektedir. Etanolün zararlı etkileri kullanım miktarı, kullanım süresi, kullananlardaki genetik, cinsiyet, yaş ve diğer faktörlere bağlıdır (Chen ve ark. 1992, Deitrich ve ark. 1989, Nordman ve ark. 1992, Reyes ve ark. 1993, Sivapiriya ve ark. 2006). Alkolün uzun süreli ve sık kullanımlarında bağımlılık yapıcı etkisi vardır. Alkolizm denilen bu etki çeşitli kişisel, sosyal ve tıbbi problemlere neden olmaktadır (Reynaud ve ark. 2001, Rice ve ark. 1991).

2.3.1. Moleküler Özellikleri

Antoine Lavoisier, 1808 yılında etanolün karbon, hidrojen ve oksijenden oluşan bir bileşik olduğunu tanımlamıştır. Etanolün kimyasal formülünü ise Nicolas Theodore de Saussure tespit etmiştir. 1858 yılında Archibald Scott Couper etanolün yapısal formülünü yayınlamak kimyasal bileşik olarak duyurulmasına olanak sağlamıştır. Etil alkol, bitkisel alkol, hidroksitan olarak da bilinen etanolün moleküler formülü C_2H_6O veya C_2H_5OH 'dir. Molekül ağırlığı 46,06844 g/mol olan etanolün erime noktası $-114.3\text{ }^{\circ}C$ (158.8 K), kaynama noktası $78.4\text{ }^{\circ}C$ (351.6 K)' dir. Sıvı yoğunluğu 0.789 g/cm^3 olan etanol renksiz görünümde, tamamıyla suda çözünebilen, sıvı, yanıcı ve toksik bir maddedir. Etanol antiseptik olarak da yaygın kullanılmaktadır. Etanol %70'lik solüsyonlarında antiseptik olarak maksimum etkiyi gösterirken % 16'nın altındaki solüsyonlarda ise bakterilere karşı koruyucu değildir (Nelson ve Cox 2004). Tüm alkollü içeceklerde farklı konsantrasyonlarda bulunan etanol çeşitli meyvelerden elde edildiği gibi kimyasal yöntemlerle de üretilebilmektedir (Yöntem ve ark. 1993).

2.3.2. Emilimi

Ağız yoluyla alınan alkol, mide barsak kanalında pasif difüzyonla hızlı ve tam olarak absorbe edilir. Etanolün emiliminin hızlı olması, sıvı olmasına, molekülün küçük olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır. Aç karnına alınan miktarın yaklaşık % 20'si mideden geri kalanı ise ince bağırsaktan emilir (Hitzemann ve ark. 1986, Nagatomo ve ark. 1997, Kayaalp 1995).

2.3.3. Dağılımı

Etanol alımından beş dakika sonra kanda belirir. Emilimi ile birlikte vücuttaki tüm sıvı kompartmanlarına geçer. Tek doz alımından 40–60 dakika sonra normal bir kişide kandaki konsantrasyonu maksimumdur (Nagatomo ve ark. 1997). Etanol kapillerler, hücre ve organel membranlarından kolaylıkla geçer. Yüksek konsantrasyonları membran yüzeyinin moleküler yapısını bozarak zararlı etki gösterir (Hitzemann ve ark. 1986).

2.3.4. Metabolizması

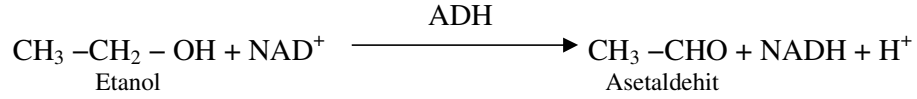
Etanolün metabolizması kompleks süreçler içerir. Bireysel özelliklerden etkilendiğinden dolayı emilimi, metabolizması ve atılımı kişiden kişiye değişmektedir. Normal bir insanda saatte ortalama 150 mg/kg alkol metabolize edilir ve bir gram alkolün metabolize edilmesi sonucunda 7 kkal enerji meydana gelir. Bu durumda alkolün kalori değeri protein ve karbonhidratlara göre daha yüksek fakat yağlara göre daha düşüktür (Kayaalp 1995). Etanolün büyük bir kısmı (% 90-98) karaciğerde geri kalan kısmı ise böbrek, akciğer, mide ve diğer dokularda metabolize edilir (Lieberman ve ark. 2007).

Karaciğerde alkol metabolizması ile ilgili başlıca üç yolak bulunur;

1. ADH yolağı: Sitozolde yer alan alkol dehidrogenaz(ADH)
2. MEOS yolağı: Endoplazmik retikulumda lokalize mikrozomal etanol okside edici sistem
3. Katalaz yolağları: Peroksizomlarda lokalize katalaz

2.3.4.1. Alkol Dehidrogenaz Yolağı(ADH)

Karaciğerde etanol metabolizması, etanolü asetaldehite yükseltgeyen sitozolik bir enzim olan alkol dehidrogenaz (ADH) aracılığıyla gerçekteşir (Dolar 2002, You ve ark. 2004). ADH enzimi karaciğerde dimerik çınko bağımlı bir enzimdir. ADH enzimini ADH1, ADH2 ve ADH3 diye bilinen üç gen kodlamaktadır. ADH1 enziminin alfa, beta ve gamma olmak üzere üç alt birimi vardır (Nelson ve Cox 2004). ADH enziminin vücudun farklı bölgelerinde lokalize izoformları bulunduğu tespit edilmiştir (Caballeria 2003).



Bu reaksiyon sonucunda oluşan asetaldehit, metabolizma ile ortamdan uzaklaştırılmazsa karaciğerde toksik etki yapabilir ve kan yoluyla diğer dokulara geçerek onlarda da toksik etkiler gösterebilir (Lieberman ve ark. 2007, Caballeria 2003).

ALDH

Mitokondrial bir enzim olan asetaldehit dehidrogenaz (ALDH2) aracılığıyla asetaldehit asetata dönüştürülür. ALDH' ı iki sınıfa ayrılır bunlardan ALDH1 sitozolde lokalizedir ve asetaldehit için yüksek Km değerine sahiptir.ALDH2 ise mitokondride bulunur ve düşük Km değerine sahiptir (Lieberman ve ark. 2007, Caballeria 2003).



Sonuç olarak etanolün metabolizması iki basamakta gerçekteşir. Bunlardan birincisi etanol, alkol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla reaktif ve toksik bir metabolit olan asetaldehite dönüşür. İkinci basamakta ise asetaldehit, aldehit dehidrogenaz enzimi aracılığıyla asetata dönüşür. Bu sistemde her iki basamakta da bir molekül NADH oluşur. Alkol metabolizmasından dolayı NADH/ NAD⁺ oranı değişir (Kayaalp 1995).

Gastrik ADH

İnsan midesinde düşük ve yüksek km değerine sahip sınıf I, III ve IV ADH izoenzimlerinin varlığı bildirilmiştir (hernandez ve ark. 1990, Moreno ve Pares 1991, Caballeria 2003, Lieber 2000). Alkol oral yolla alındığında bir kısmı midede ilk geçiş metabolizması ile metabolize edilir. Gastrik ADH cinsiyet ve etnik farklılıklar gösterir. Gastrik ADH, beyaz ırkın büyük bölümünde bulunurken Asyalılarda aktivitesi çok azdır. Aynı dozda alkol verilen erkeklerde kadınlardan daha düşük serum alkol düzeyleri belirlenmiştir. Bu durum kadınlardaki düşük Gastrik ADH aktivitesine bağlı olduğu bildirilmiştir (Caballeria 2003, Dohmen ve ark 1996).

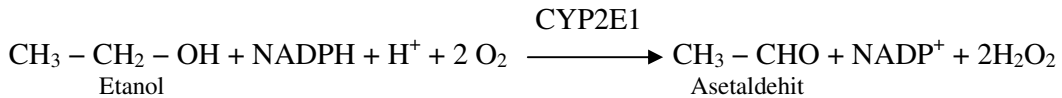
Bakteriyel ve Kolonik ADH

İnsan ve rat kolon mukozasında ADH varlığı tespit edilmiştir. Kolonda yer alan bakteriler alkol metabolizmasında rol oynarlar. Normal insan florasındaki bakterilerin bazıları yüksek ADH aktivitesine sahiptir ve bunlar mikroaerobik koşullarda etanol den asetaldehit oluşumuna neden olurlar. Bu yolla etanol bakteriyel ADH aracılığıyla metabolize olur. Oluşan asetaldehit bakteriyel ALDH aracılığıyla asetata dönüştürülür. İntrakolonik asetaldehit ayrıca portal ven aracılığıyla absorbe edilir ve sonrasında karaciğerde metabolize olur (Caballeria 2003, Salaspuro 1996, Seitz ve ark. 2005).

2.3.4.2. Mikrozomal Etanol Okside Edici Sistem(MEOS)

MEOS, karaciğerde etanol oksidasyonunda rol alan diğer bir mekanizmadır. Diğer ilaçlar gibi etanol de karaciğer endoplazmik retikulumda yer alan mikrozomal enzimler aracılığıyla metabolize edilir. MEOS daha sonraları CYP2E1 (sitokrom P4502E1) olduğu anlaşılmıştır (Montgomery 1996, Lieberman ve ark. 2007).

Etanol CYP2E1 enzimi ile de asetaldehite dönüştürülür.

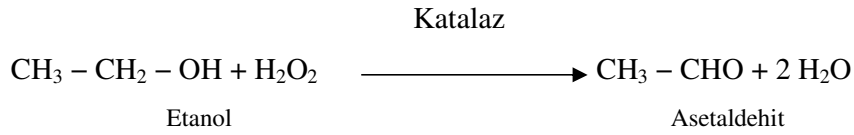


Bu reaksiyonlar sonucunda hücre membranının kalsiyum geçirgenliği artar ve dolayısıyla hücre içerisinde kalsiyum birikir. Bu olaylar sonucunda yağlanmış karaciğerde inflasmasyon ve fibröz doku oluşumu başlar, bu durum siroza kadar gidebilir (Dolar 2002,

You ve ark. 2004). Mikrozomal etanol okside edici sistemin etanole olan ilgisi ADH'tan daha azdır ve bu yolak orta derecede alkol alan kişilerde etanol metabolizmasının %10–20 sinden sorumludur (Lieberman ve ark. 2007).

2.3.4.3. Katalaz Yolağı

Etanolün metabolize edilmesinde bilinen üçüncü yolaktır. Bu yolakta işlev gören enzim karaciğer peroksizomlarında yer alan katalaz'dır.



Katalaz yolağı fizyolojik şartlarda alkol metabolizmasında çok az rol alan bir sistemdir. Bu yolak, invitro olarak H₂O₂ varlığında etanolü okside eder ve bu yolun sonunda da asetaldehit oluşur (Caballeria 2003, İlter ve Tekin 2005, Dolar 2002, Lindi ve ark. 1998).

2.3.4.4. Nonoksidatif Yol

Etanol metabolizmasındaki diğer bir yolaktır. Yağ asid etil ester (fatty acid ethyl ester: FAEE) kinaz tarafından katalizlenen ve yağ asid etil ester oluşumuna yol açan yolaktır. Yağ asid etil esterler karaciğer ve pankreas ta yüksek konsantrasyonlarda bulunur. FAEE, mitokondri ve lizozom gibi organellerin membranlarında birikir ve organellerin fonksiyonlarını negatif yönde etkiler (Caballeria 2003, Nagy 2004).

2.3.5. Alkolün Farmakolojik Etkileri

2.3.5.1. Davranış üzerine etkiler

Alkolün az miktarda alımını sedasyon yapar. Kişide anksiyete, endişe, sıkılganlık ve sorumluluk duygusunu azaltır. Öforiye neden olur. Baskı altında tutulan içgüdülerin, isteklerin ve eğilimlerin eyleme dönüşümünü kolaylaştırır. Kişide kendini kontrol etme ve

özeleştiriyi yeteneğini azaltır. Alkol alımının etkisiyle bilişsel yeteneklerde azalma, zihinden aritmetik işlem yapılması ve beceri gerektiren işlerin hatasız yapılması zorlaşır. Alkolün afrodisyak etkisi de olduğu öne sürülmüştür. Moral inhibisyonu ve çekingenliği ortadan kaldırdığı için cinsel arzuyu artırabilir. Fakat erkeğin seksüel anlamda performansını artırmaz ve fazlaca miktarda alındığında cinsel performansı düşürür (Kayaalp 1995).

2.3.5.2. Kardiyovasküler Etkiler

Alkol alımıyla cilt damar yatağında genellikle belirgin vazodilatasyon meydana gelir. Periferik damar rezistansı azalır. Ciltte kızarma ve terleme olur. Son çalışmalar alkolün yaptığı vazodilatasyonun aslında ondan oluşan asetaldehite bağlı olduğunu göstermiştir. Cilt damarlarında oluşan vazodilatasyon nedeniyle kişide ısınma duygusu oluşur. Fakat vazodilatasyon ciltte ısı kaybını artırır ve alkol alımıyla birlikte soğukta kalındığında da hipotermi oluşur bu durumda donmayı kolaylaştırır.

Düşük ya da aşırı dozda alkol alındığında kalp atım hızı azalabilir. Orta ya da yüksek miktarlarda alkol uzun süre alındığında myokard kontraktilesinin de azalma olur (Kayaalp 1995).

2.3.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Az ve orta dozdaki alkol oluşturduğu asetaldehite bağlı olarak solunum merkezini stimüle eder solunumu hızlandırır. Aşırı dozda alındığında ise solunumu belirgin derecede deprese eder. Akut alkol zehirlenmelerinde başta gelen ölüm nedeni solunum durmasıdır (Kayaalp 1995).

2.3.5.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Alkol kullanımı iştahı artırır. Bu durumun oluşmasında alkollü içkinin lezzeti, öfori hali, inhibisyonun kurtulma gibi etkenlerin rolü vardır. Alkol midede gastrin salgılanmasını artırır. Yüksek konsantrasyonlu alkollü içecekler sulandırılmadan fazla miktarlarda alınırsa midede şiddetli iritasyona neden olur. Buna ek olarak motilitede ve asid salgısında azalma, pilor spazmı, mukus salgısında artma, mide boşalma sürecinde uzama ve bir süre sonra bulantı ve kusma meydana gelir. Alkol alımı pankreasın dış

salgısını artırır bu organda da mukoza bariyerini bozabildiği için fazla miktarda alkol alınması akut pankreatite sebep olabilir (Kayaalp 1995).

2.3.5.5. Metabolizma Üzerine Etkiler

Kronik olarak alkollü içki kullananlarda plazmadaki yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinin arttığı, düşük dansiteli lipoprotein düzeyinin ise düştüğü belirlenmiştir. Alkol plazma trigliserid düzeyini daima artırır. Alkol alımı karbonhidrat metabolizmasını da etkiler. Beslenme bozukluğu sonucu ya da iyi beslenenlerde 1-2 gün yiyecek alınmaması ile birlikte karaciğer glikojen düzeyi düştüğünde, alkol alınması hipoglisemiye neden olur. Beslenme sorunu olmayan kişilerde ise aşırı doz da alkol alımı hiperglisemi oluşturabilir (Kayaalp 1995).

2.3.5.6. Endokrin Sistem Üzerine Etkiler

Alkol adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Prolaktin salgılanmasını artırır. Hipofiz arka lobundan hormon salgılanmasını inhibe eder. Alkol erkeklerde plazma testosteron düzeyini azaltır. Kanda testosteron düzeyinin azalması seks dürtüsünü azaltır ve impotens gelişmesine neden olur. Alkol bilinmeyen bir mekanizma ile erkeklerde östrojen düzeyini artırır. Erkek alkoliklerin % 70-80'inde libido azalması, impotens ve kısırlıktan şikâyet ettikleri belirtilmiştir (Kayaalp 1995).

2.3.5.7. Teratojenik Etki

Gebelik esnasında sık alkol alınması fötusta morfolojik bozukluklara sebep olabilir. Alkol fötusta somatik ve mental fonksiyonların gelişmesini kapsayan intrauterin büyüme gecikmesine neden olur. Yeni doğanda görülen belirtiler düşük vücut ağırlığı, mikrosefali, palpebra aralığının darlığı, burun basıklığı, üst dudak ve kalp damar anomalileri ve bazı nörolojik bozukluklardır (Kayaalp 1995).

2.4. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri vücut için gerekli olan fakat vücutta üretilmediğinden hazır olarak alınması gereken çoklu doymamış yağ asitleridir. Dokozaheksanoik asit (*DHA*, 22:6n-3), eikozapentaenoik asit (*EPA*, 20:5n-3) insan beslenmesinde önem arz eden omega-3 yağ asitleridir.(Wikipedia.com) Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri balık yağlarında bol miktarda bulunmalarından dolayı balık yağı olarak da bilinmektedir(Mantzioris ve ark. 2000, Norday 1991). İnsanda Omega-3 ihtiyacı anne karnında başlar, çocukluk, ergenlik, yetişkinlik ve yaşlılık boyunca devam eder(Newlife.com). Balık yağlarının yağ asidi kompozisyonu üzerine ilk çalışmalar 1950'lerde başlamıştır. Daha sonraları yapılan çalışmalar balık yağlarının yapısının daha iyi anlaşılmasını sağlamış son olarak da bu yağların insan sağlığı üzerine olan olumlu etkileri balık lipitlerine olan ilgiyi artırmıştır(danoneenstitü.org, Besler ve Olcay 2011).

2.4.1. Yağ asitlerinin Yapısal Özellikleri

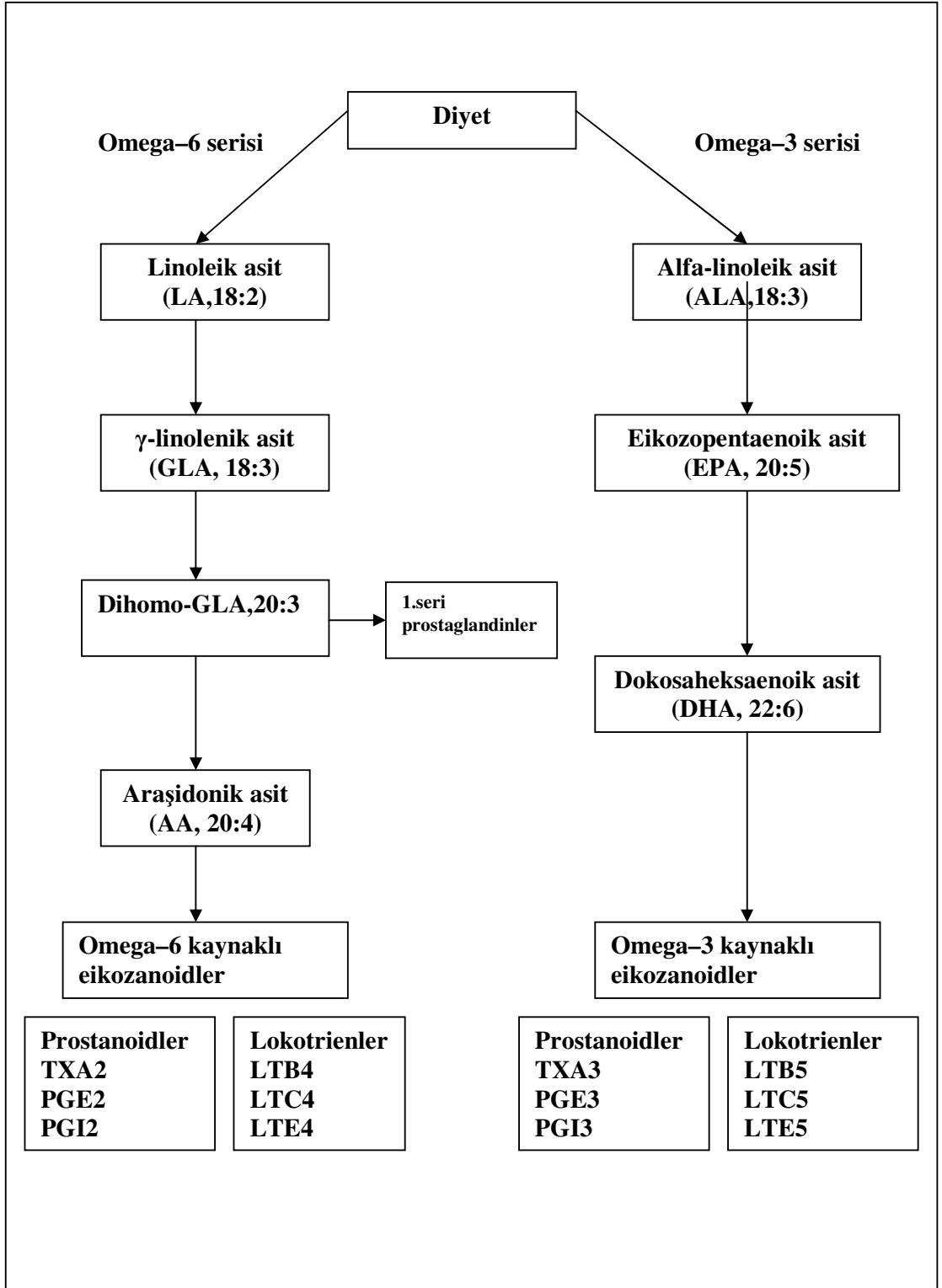
Organik bir bileşik olan yağlar karbon, hidrojen ve oksijenden meydana gelirler ve içerdikleri yağ asitleri ile birbirinden farklılaşırlar. Karbon sayılarına göre kısa(C2-4), orta (C6-10), uzun (C12-20) ve çok uzun (C>22) olarak adlandırılan yağ asitleri, yapılarında çift bağ içermiyorsa doymuş, çift bağ içeriyorsa doymamış yağ asitleri olarak adlandırılırlar. Doymamış yağ asitleride çift bağlarının sayısına göre tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak ikiye ayrılır. Yağ asidi moleküllerinin, bir karboksil birde metil karbon içeren iki uç bölgesi bulunur. Metil karbonuna Omega karbonu denir.

Esansiyel yağ asitleri (EYA), insan vücudunun üretmediği ama hazır olarak alınması gereken çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)'dir. İnsanda iki tip EYA vardır. Bunlar Omega-3 ve Omega-6'dır. Omega-3 serisi α -linolenik asit (ALA, 18:3)'ten Omega-6 serisi ise linolenik asit (LA, 18:2)'ten oluşur. EYA, vücutta eikozanoid ve ürünlerinin öncüsüdür. Eikozanoidler, üreme, sindirim ve immün sistemlerinin düzenlenmesinde rol oynarlar (Das 2006, Haris ve ark. 2007).

2.4.2. Omega-3 Yağ Asitlerinin Metabolizması

Diyetle alınan LA (18:2), Δ -6 desaturaz enzimiyle γ -linolenik asit (GLA, 18:3)' e dönüştürülür. GLA'de zincir uzunluğu artırılarak dihomo- γ -linolenik asit (DGLA, 20:3) oluşur. Bundan sonra DGLA'dan 1.seri prostaglandinler sentezlenir. DGLA'dan Δ -5 desaturaz enzimi ile araşidonik asit (AA, 20:4) meydana gelir. AA, 2.seri prostanooidler ve 4.seri lokotrienlerin öncüsüdür. Diyetle alınan ALA'dan Δ -6 desaturaz, zincir uzatma ve Δ -5 desaturaz reaksiyonları ile eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5) sentezlenir. EPA, 3.seri prostanooidler, 5.seri Lokotrienler ile dokosahekzoenoik asid (DHA, 22:6)'in öncüsüdür. EYA' nin sentezinde rol alan desaturaz enzimleri bazı faktörlerden etkilenir. Alkol, doymuş yağlar, kolesterol, adrenalin, trans- yağ asitleri ve glukokortikoidler desaturaz enzimlerinin aktivitelerini inhibe ederler. Yaşlanma, açlık ve protein eksikliği Δ -6 desaturaz aktvitesini azaltır. Yağdan fakir beslenme ve özellikle kalori kısıtlaması Δ -6 desaturaz aktivitesini artırırken, glikozdan zengin beslenme Δ -6 desaturaz aktivitesini azaltır. Δ -6 desaturaz aktivitesi için çinko ve magnezyum gibi iyonlara da gereksinim vardır (Das 2006, Nakamura ve Nara 2004, Tang ve ark. 2003, Das 2005).

EYA, etkilerini çoğunlukla sentezledikleri eikozanooidler aracılığıyla gerçekleştirir. Omega-3 ve Omega-6 yağ asitlerinde EPA ve AA'dan oluşan türevler yapı ve biyolojik aktivite açısından birbirinden farklıdır. AA'dan oluşan tromboksan A2 (TXA2), protoglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) eikozanooidlerin güçlü inflamatuvar etkileri vardır. TXA2, trombosit agregasyonunu ve düz kas kontraksiyonunu artırır. PGE2, süperoksit oluşumuna yardım eder ve tümör büyümesini artırır. LTB4 ise güçlü bir kimyasal uyarandır. Sonuç olarak Omega-6 yağ asitleri inflamasyonu uyaran ajanların üretimini artırır, vazokonstriksiyon yapar ve immün sistemin performansını inhibe eder. (Alexander ve ark. 1986, Alexander 1986). EPA'dan türevlenen protoglandin E3 (PGE3), tromboksan A3 (TXA3) ve Lökotrien B5 (LTB5) aktiviteleri AA'dan oluşan eikozanooidlerden %90 daha azdır. Sentezleri vazodilatasyon yapar. Omega-3 alımındaki artması sitokin üretimi ve fonksiyonlarını etkiler. Omega-3 aynı zamanda tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) üretimini azaltır(Endres ve ark. 1989).



Şekil 2.9. Yağ asitlerinin sentezi

2.4.3. Omega-3 Yağ Asitlerinin Kaynağı

EPA ve DHA gibi uzun zincirli omega-3 yağ asitleri, algler ve planktonlar gibi bitkilerde ve bunlarla beslenen balıklarda bulunmaktadır. Ringa ve somon gibi derin deniz balıkları ve bunlardan üretilen balık yağları insanlar için başlıca Omega-3 yağ asidi kaynağını oluşturur (DeGomez ve Brenner 1975, Diboune ve ark. 1993). Balık yağı ürünlerinin sadece belli bir oranı Omega-3'tür. Balıklardaki yağ oranı türlere, bireylere, cinsiyete ve çeşitli çevre faktörlerine bağlı olarak değişebilir (Çizelge 2.1). Omega-3 yağ asidi miktarları özellikle derin denizlerde yaşayan balıklarda yüksektir. Somon, sardalye ve ton balığı gibi balıklar Omega-3 yönünden zengin iken kültür balıklarında Omega-3 miktarı düşüktür (danoneenstitü.org, Besler ve Olcay 2011). Bunlara ek olarak; keten tohum yağı, kanola yağı, soya fasulyesi yağı, bal kabağı çekirdeği, ceviz, kenevir tohumu yağı, semiz otu gibi yeşil bitkiler ve kuru baklagiller ALA'dan zengindir (Meyer ve ark. 2003, Sanders 1988).

Çizelge 2.1. Bazı Balık Türlerindeki Yağ ve Yağ Asitlerinin Miktarları

Balık Türü	Yağ (g/100g)	Doymuş (g/100g)	Tekli doymamış (g/100g)	Çoklu Doymamış (g/100g)	EPA (g/100g)	DHA (g/100g)
Sazan	4.8	1.3	1.2	1.6	0.5	0.9
Yayın balığı	4.3	1.0	1.6	1.0	0.1	0.2
Morina	0.7	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2
Berlam	1.6	0.3	0.3	0.6	0.2	0.2
Ringa	9.0	2.0	3.7	2.1	0.7	0.9
Uskumru	13.0	2.5	5.9	3.2	1.0	1.2
Gökkuşuğu	3.4	0.6	1.0	1.2	0.1	0.4
Kefal	8.4	1.5	1.2	1.6	0.6	0.5
Pollak	1.0	0.1	0.1	0.5	0.1	0.4
Orkinoz	6.6	1.7	2.2	2.0	0.4	1.2
Yengeç	1.3	0.2	0.1	0.5	0.2	0.2
Karides	1.1	0.2	0.1	0.4	0.2	0.1
Hamsi	4.8	1.3	1.2	1.6	0.5	0.9
İstiridyeye	2.5	0.6	0.2	0.7	0.2	0.2

2.4.4. Omega-6 ve Omega-3 Yağ Asitlerinin Oranı

Hem omega-6 hemde omega-3 yağ asitleri insan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Ancak önemli ve dikkat edilmesi gereken husus bu yağ asitlerinin belirli bir oranda alınması ve aralarındaki dengenin sağlanmasıdır. Bu yağ asitlerinin diyetle hangi oranda alınması gerektiği, ideal oranın ne olduğu hala tartışmalıdır. Dünya sağlık örgütü bu oranın 5:1-10:1 arasında olması gerektiğini önermektedir ama gerçekte sağlıklı oran 1:1-4:1 arasındadır (Simopoulos ve ark. 2000)

2.4.5. Omega-3 Yağ Asitlerinin Uygulanması

Omega-3 yağ asitlerinin metabolik kinetiği açısından oral ve parenteral uygulama arasındaki farklar hala tartışma konusudur. Omega-3 yağ asitlerinin oral yolla alınmasında birkaç hafta süreli diyetten sonra hücre membranlarına dahil olup metabolize edilirlerken parenteral alınmasında ise birkaç gün içinde hücre membranlarına dahil olup metabolize edilirler (Grimminger ve ark. 1993).

2.4.6. Omega-3 Yağ Asitlerinin Eksikliğinin Sonuçları

Çizelge 2.2. Tanıda Omega-3 yağ asitlerinin eksikliklerinde görülen semptomlar (Endres ve ark. 1989, Bjerve 1989)

EKSİKLİK	SEMPTOMLAR
Omega-3 yağ asidi	Nörolojik semptomlar,
	Deri lezyonları,
	Görme keskinliğinde azalma,
	Büyümede gecikme
	Öğrenme yeteneğinde azalma,
	Anormal elektroretinogram

2.4.7. Omega-3 Yağ Asitlerinin Metabolik Etkileri

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, anne karnından başlayarak çocukluk, ergenlik, yetişkinlik ve yaşlılık boyunca insan vücudundaki hücrelerin önemli yapı taşlarını oluştururlar. Hücre mebranlarının vazgeçilmez unsurları olan bu çoklu doymamış yağ asitleri zarlardaki fosfolipidlerin komponentidirler. Omega-3 yağ asitleri hücre zarındaki fosfolipid yapısına katılarak omega-6 yağ asitleri ile yer değiştirir, hücre mebran akışkanlığını artırır, membran reseptörlerini, iyon kanallarını ve transporterleri etkiler. Bunlara ek olarak, omega-3 yağ asitleri membranla ilişkili enzim sistemlerinin fonksiyonlarını, sinyal iletimini ve reseptör fonksiyonlarını modifiye eder (Koch ve Heller 2005). EYA eksikliğine bağlı olarak gelişen membran sertliği transport fonksiyonlarını, reseptör etkileşimini ve sayısını olumsuz yönde etkiler. Buna örnek olarak membran akışkanlığındaki artış insülin reseptörlerini artırırken, membranın katılaşması reseptör sayısındaki azalmaya yol açarak insülin direncine sebep olabilir (Bona ve ark. 1992, Riserus 2008).

Daha önce yapılan birçok araştırmaya göre esansiyel yağ asitinden zengin diyetlerin LDL kolesterol oranını düşürürken, HDL kolesterolde ideal sınırları sağladığı belirtilmiştir. Kalp krizinde etkili olan Trigliserit seviyesi omega-3 yağ asitlerinin etkisi ile birlikte azaldığı araştırmacılarca belirtilmiştir. Böylelikle damarlarda yağ birikimi, aterosklerosis ve tromboz önlenmektedir (Donzel ve ark. 1993, Aguilera ve ark. 2002, Balk ve ark. 2006).

Üç farklı kaynaktan sentezlenen prostaglandinler, kan pıhtılaşması, böbreklerden su atılımının ayarlanması, böbrek kan akışı, reproduksiyon, gastrointestinal motilite, endokrin fonksiyon, immun fonksiyon ve nöro transmitterlerin salınımı gibi pek çok metabolik aktivitede rol alır (Başpınar ve Kurtoğlu 2003).

Omega-3 yağ asitleri, PGI₃ ve LTB₅ eikozanoidleri sentezleyerek anti-inflamatuar, analjezik, anti-trombotik, vazodilatatör, antimitojenik etki göstermelerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklar, kanser, ülseratif kolit, romatoid artrit, lupus eritramatos, multipl skleroz, migren, kistik fibroz, psoriasis, görme bozuklukları, artrit ateroskleroz, diabet, alzheimer, alerji, akne ve depresyonun önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Granström 1990, Simopoulos 2002).

2.4.11. Nefrolojide Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkileri

IgA Nefropatisi:

IgA nefropatisinde Omega-3 yağ asitlerinin kullanımı, anti-inflamatuar, antiatherojenik, anti-trombotik ve glomerüloskleroza azaltıcı etkileri nedeniyledir. Grande ve arkadaşlarının (2000) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada DHA'nın mezengial proliferatif glomerülo nefrit modelinde, renal mezenşimde anti-proliferatif etkileri olduğunu göstermişlerdir (Hamazaki ve ark. 1984, Bennett ve ark. 1989, Pettersson ve ark. 1994, Donadio ve ark.1994).

Omega-3 yağ asitlerinin IgA nefropatisinde kullanımı ile ilgili önemli çalışmalardan biri Avustralya ve İsveç'te yapılmıştır. Burada yapılan çalışmalarda renal fonksiyonlarda düzelme görüldüğü tespit edilmiştir. Diğer bir önemli çalışma ise Japonya ve Kuzey Amerika da yapılmıştır. Bu çalışmada ise renal fonksiyonlarda anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir (Donadio ve Grande 2002).

Donadio ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar 1.8 g EPA + 1.2 DHA/ gün dozda verilerek iki yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonunda kreatinin artış riskinin %82 azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi ile son dönem böbrek yetmezliği ve ölüm riski de %67 azalmıştır. Omega-3 yağ asitlerinin böbrek üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalardan bir diğeri yine Donadio JV Jr ve arkadaşlarının (2001) yılındaki çalışmalarıdır. bu çalışmada yüksek doz (3.76 g EPA+ 2.94 g DHA) ile standart doz (1.88g EPA+ 1.47 g DHA/ gün) Omega-3 kullanımı IgA nefropatili hastalarda renal fonksiyonlardaki kayıp hızının azatlığını tespit etmişlerdir (Donadio ve ark. 2001).

Lupus Nefriti:

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda balık yağının proteinnüri ve renal morfolik hasarı azalttığı gösterilmiştir. Clark ve arkadaşlarının 1989 yılındaki lupus hastalarındaki çalışmalarında düşük (6g/gün) ve yüksek (18g/gün) dozlarda balıkyağı alımının iyi tolere edildiği, inflamatuvar mekanizmaları inhibe ettiği ve sadece yüksek dozun dislipidemiye düzelttiği tespit edilmiştir.

Siklosporin A (CsA) Toksikitesi:

Siklosporin immünesupresif ajan olarak birçok otoimmün hastalıkta ve transplantasyonlarda kullanılmaktadır. CsA'nin toksik etkileri renal arteriollerin hiperplazisi, vazokonstriksiyon ve endotel harabiyeti ile ilişkili olarak hipertansiyon ve renal disfonksiyondur. Hayvan deneylerinde Siklosporin kullanımındaki renal hasarı önlemede balık yağının etkili olduğu belirtilmiştir (Rogers ve ark. 1988, Elzinga ve ark. 1987). CsA kullanımında, Omega-3 yağ asitlerinin hipertansiyonu azalttığı tespit edilmiştir (Elzinga ve ark. 1987).

Psöriazis nedeniyle CsA kullanılan hastalarda GFR'deki azalma ve renal plazma akışındaki düşüş Omega-3 yağ asidi kullanımı ile önlenmiştir (Stoof ve ark. 1989). CsA kullanılan renal transplantasyon hastalarında balık yağı eklenmesiyle GFR'de progresif artış, renal plazma akımında artma ve kan basıncında orta derece düzelme olduğu tespit edilmiştir (Homan ve ark. 1990)

Idiopatik Kalsiyum Nephrolithiazisi:

Buck ve arkadaşlarının (1991) hayvan deneylerinde sekiz hafta boyunca diyetle ekledikleri Omega-3 yağ asidi ile idrar kalsiyum ve oksalat atılımının azaldığı gözlemlenmiştir. Böylelikle Omega-3 yağ asitlerinin böbrek taşı oluşumuna neden olan metabolik anormallikleri düzeltebileceğini gösterilmiştir.

Diğer Kullanımlar:

Kronik glomerüler hastalığı olan 14 kişide yapılan bir çalışmada, etil ester formunda omega-3 yağ asidi kullanımı ile serum trigliserid düzeyinde düşüş, proteinüride azalma belirlenmiştir. Kan basıncında hafif azalma gözlenmiş ancak bu durum proteinüri ile korele bulunmamıştır (De Caterina ve ark. 1993). Polikistik böbrek hastalarındaki yapılan çalışmalarda renal kist sıvısında protoglandin E2 (PGE2)'nin fazla miktarlarda bulunması, bu grup hastalarda da omega-3 kullanımı üzerinde durulmasına yol açmıştır. Fare modellerinde polikistik böbrek hastalığındaki diyet etkisini araştıran bir çalışmada omega-6 yağ asidi yerine omega-3 yağ asidi kullanılması ile renal fosfolipidlerde belirgin değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiş ancak sağkalım üzerine etkisi görülememiştir. Polikistik böbrek hastalığında omega-3 yağ asidi kullanımı ile ilgili bilgiler yeterli değildir (Gardner ve ark. 1991, Aukema ve ark. 1999)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Hayvanları ve Gruplar

Bu deneysel çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneysel Yönelim Kurumu (MKUHDEK) tarafından etik kurul yönergesine uygun bulunarak onaylanmıştır. Deneysel hayvanlar Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Hayvan deneysel, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde (MKUDAM) yapıldı. Dokuların histolojik takip, fotoğraflama ve incelenme aşamaları ise Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada, 56 adet 250 ± 20 ağırlığında *wistar albino* erkek erişkin sıçan kullanıldı. Deneysel hayvanlar MKUDAM'a getirildikten sonra hayvanların ortama adaptasyonu için 5 gün süreyle bekletildi. Bu beş günün sonunda hayvanlar yedişerli olarak sekiz gruba ayrıldı. Deneysel süresince hayvanlar, ışık düzeni 12 saat gündüz 12 saat gece (07.00–19.00 saatleri arası aydınlık, 19:00–07:00 saatleri arası karanlık), ortam sıcaklığı 21 C ve her kafeste 7 hayvan olacak şekilde barındırıldı. Deneysel hayvanlarının tamamının ticari yem ve şehir şebeke suyu ile ad libitum beslenmesi sağlandı.

Deneysel düzeneği iki şekilde oluşturuldu. Bunlardan birincisi 3 gün boyunca uygulama yaptığımız akut gruplar;

I. Grup (Akut kontrol)

II. Grup (Akut omega-3)

III. Grup (Akut etanol)

IV. Grup (Akut etanol+omega-3)

İkincisi ise 15 gün boyunca uygulama yaptığımız kronik gruplardır;

V. Grup (Kronik kontrol),

VI. Grup (Kronik omega-3),

VII. Grup (Kronik etanol)

VIII. Grup (Kronik etanol+omega-3).

Deneysel süresince sıçanlar ve barındırıldığı kafes, orgastrik uygulama ve histolojik tekniklerin uygulandığı laboratuardan fotoğraf şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Deney hayvanları, orogastrik uygulama ve teknik ekipmanlar

3.2. İlaçlar ve Uygulama Yolları

Çizelge 3.1. Deney grupları ve ilaç uygulama yolları

Gruplar	Uygulanan madde	Uygulama yolu	Uygulama dozu
Akut kontrol	Serum fizyolojik	Orogastrik	2.3 ml
Akut omega-3	Omega-3 yağ asiti	Orogastrik	400 mg/kg/gün
Akut etanol	Etanol	Orogastrik	3 g/kg/gün
Akut etanol + omega-3	Etanol + Omega-3 yağ asiti	Orogastrik	3 g/kg/gün 400 mg/kg/gün
Kronik kontrol	Serum fizyolojik	Orogastrik	2.3 ml
Kronik omega-3	Omega-3 yağ asiti	Orogastrik	400 mg/kg
Kronik etanol	Etanol	Orogastrik	3 g/kg 2.3 ml
Kronik etanol + omega-3	Etanol + Omega-3 yağ asiti	Orogastrik	3 g/kg 2.3 ml 400 mg/kg

Sıçanlara uygulanan maddeler serum fizyolojik, etanol ve omega-3 yağ asitidir. Bu maddeler deney düzeneğindeki tüm gruplara her gün aynı saate uygulanmıştır.

Kontrol grubundaki hayvanlara serum fizyolojik özofagial-prob aracılığıyla oragastrik olarak 2.3 ml hacimde verilmiştir.

Etanol, özofagial-prob aracılığıyla oragastrik yoldan %99,8'lik etanolün %50'lik çözeltisinden 3g/kg dozda 2,3 mL hacimde verilmiştir.

Omega-3, marincap kapsül'den 400 mg/kg dozda özofagial-prob aracılığıyla oragastrik olarak verilmiştir (Çizelge 3.1).

3.3. Dokuların Alınması

Deneylerin sonunda ketamin (90 mg/kg)- xylazin (10 mg/kg) anestezisi altında hayvanlar ön orta hattan açılarak sağ böbrek dokuları hassas bir şekilde alındı. Alınan böbreklerin daha iyi tespit edilebilmesi için orta hattan sagittal ve transvers şekilde kesilerek dört parçaya ayrıldı. Doku örnekleri önce serum fizyolojikte yıkandı ardından formaldehite alındı. Hayvanlarda ötenazi, aort kesilerek ani kan kaybı sonucu gerçekleştirildi.

3.4. Histolojik Tekniklerin Uygulanması

Alınan doku örnekleri % 10' luk nötral formalin solüsyonunda 48 saat süreyle tespit edildi. Bu süre sonunda her grup için alınan dokular 1 gece boyunca çeşme suyu altında bekletildi. Ardından dokular sırasıyla alkol ve ksilol serilerinden geçirildi. Bundan sonraki aşamada dokular sıvı parafine alındı ve vakumlu etüvde 2 saat süreyle vakumlama işlemine tabi tutuldu. Vakumlama işleminin ardından dokular bloklandı. Sonrasında değerlendirme aşamasında aynı glomerülü tekrar incelemek için 200 mikron arayla 5 mikronluk kesitler alındı ve ardından etüvde 3 saat süreyle bekletildi.

Alınan bu kesitler tekrar ksilol ve alkol serilerinden geçirilip Hematoksilen-Eozin ve PAS boyama yapıldı. Boyama sonunda lamalar entellan kullanılarak kapatıldı. Elde edilen preparatlar kamera ataçmanlı ışık mikroskobunda (Olympus CX41) değerlendirilerek resimleri çekildi.

Bu çalışmada kullanılan temel doku takip protokolü aşağıdaki çizelgelerde ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Çizelge 3.2, 3.3 ve 3.4).

Çizelge 3.2. Histolojik takip aşamaları ve kesit alma

Aşama	Uygulama	Süre
1	Formaldehit	48 saat
2	Çeşme suyu altında	12-16 saat
3	% 70'lik alkol	1 saat
4	% 80'lik alkol	1 saat
5	% 90'lık alkol	1 saat
6	% 96'lık alkol	1 saat
7	absolü alkol	1/2 saat
8	absolü alkol	1/2 saat
9	Ksilol I	1 saat
10	Ksilol II	1 saat
11	Ksilol + Parafin	1 saat
12	Sıvı parafin	2 saat
13	Katı parafin	
14	Bloklama ve kesit alma	
15	Kesitleri etüvde bekletme	5 saat

Çizelge 3.3. Hematoksilen-Eozin boyama (SIGMA-ALDRICH MHS 128- HT110180)

Aşama	Uygulama	Süre
1	Ksilol I	5 dakika
2	Ksilol I	5 dakika
3	Kurutma	1 dakika
4	Absolü alkol	3 dakika
5	Absolü alkol	3 dakika
6	% 96'lık alkol	3 dakika
7	% 80'lik alkol	3 dakika
8	% 70'lik alkol	3 dakika
9	Çeşme suyu	2 dakika
10	Mayer's hematoksilen	15 dakika
11	Çeşme suyu	2 dakika
12	Eozin	75 saniye
13	% 96'lık alkol	30 saniye
14	Absolü alkol	30 saniye
15	Kurutma	1 dakika
16	Ksilol	30 dakika

Çizelge 3.4. PAS boyama (SIGMA-ALDRICH 395B)

Aşama	Uygulama	Süre
1	Ksilol I	5 dakika
2	Ksilol I	5 dakika
3	Kurutma	1 dakika
4	Absolü alkol	3 dakika
5	Absolü alkol	3 dakika
6	% 96'lık alkol	3 dakika
7	% 80'lik alkol	3 dakika
8	% 70'lik alkol	3 dakika
9	Çeşme suyu	2 dakika
10	Periyodik asit çözeltisi	5 dakika
11	Distile suya bir kez daldırıp çıkarma	
12	Schiff ayracı	10 dakika
13	Çeşme suyunda yıkama	5 dakika
14	Hematoksilen	90 saniye
15	Çeşme suyu yıkama	3 dakika
16	% 96'lık alkol	30 saniye
17	% 100'lük alkol	30 saniye
18	Ksilol	45 dakika
19	Entellan kapatma	

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Histolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla Hematoksilen-Eozin boyama yapılan preparatlarda, konjesyon, tübül hasarı, hiperselüerite, vakuolizasyon, glomerül hasarı ve Bowman aralığındaki daralma ve genişleme bulguları değerlendirildi. Periodic Acid-Schiff (PAS) boyama yapılan preparatlarda ise bazal membrandaki değişiklikler incelendi.

Elde edilen kesitlerden sistematik rastgele örnekleme yapıldıktan sonra her hayvandan 200 mikron arayla alınmış 4 farklı her gruptan ise 28 farklı preparat incelendi. Bu uygulama ile daha objektif sonuç elde etme adına örnekleme sayısı artırılmıştır. Tüm gruplardaki konjesyon, tübül hasarı, hiperselüerite, vakuolizasyon ve glomerül hasarı bulguları skorlama yapılarak değerlendirildi.

Skorlamaya konu olan histopatolojik değişiklikler aşağıdaki tanımlamalara uygun olarak değerlendirildi.

Konjesyon: Kanama alanları

Tübül hasarı: tübül bütünlüğünde bozulma, epitel hücre dökülmesi, tübülde dilatasyon ve nekroz

Hiperselülerite: enflamatuvar, mezangiyal ve glomerüler hücre artışı

Vakuolizasyon: hücre sitoplazmalarındaki vakuolleşme

Glomerül hasarı: glomerüler bozulma, nekroz, kanama, hücre artışı

Skorlama yapılırken histolojik değişiklikler ise aşağıdaki gibi derecelendirildi.

Derece 0: histopatolojik değişiklik yok

Derece 1: tüm alanın %25'den daha az bir alanda hafif histopatolojik değişiklikler

Derece 2: tüm alanın %25 ile %50'si arasındaki alanda meydana gelen orta derecede histopatolojik değişiklikler

Derece 3: tüm alanın %50'den daha fazla bir alanda meydana gelen ağır histopatolojik değişiklikler

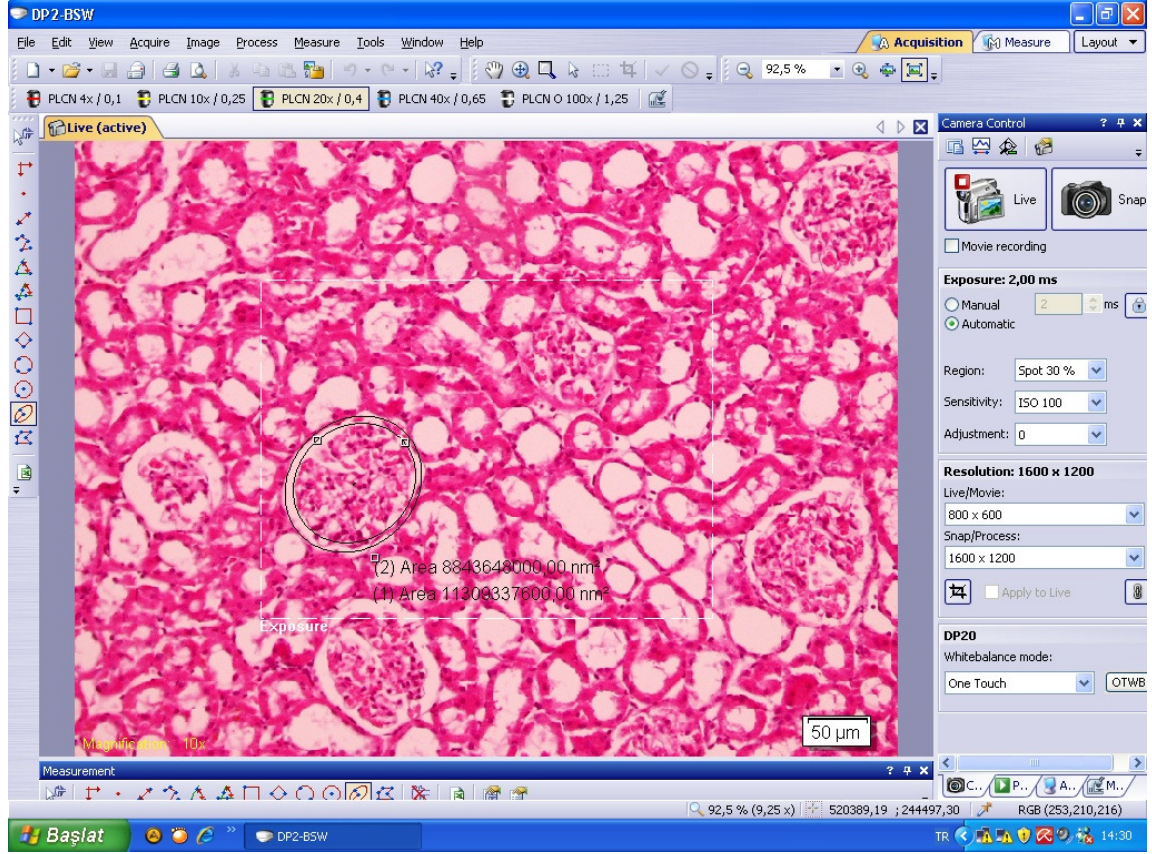
Gruplar arasında histolojik farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.

Bowman aralığındaki daralma ya da genişleme mikroskopta ölçüm yapılarak değerlendirildi. Değerlendirme için kesit alanında benzer büyüklükteki cisimcikler esas alındı. Kesit alanına henüz girmiş ya da çıkmakta olan cisimcikler değerlendirme dışı bırakıldı. Ölçüm için glomerül yumağının alanı ile böbrek cisimciğinin alanı birbirine oranlandı. Bu şekilde kesit nedeniyle oluşan böbrek cisimciği büyüklük farklılıklarından doğabilecek yanlışlıklar ortadan kaldırılmış oldu. Kontrol grubunun oranları ile diğer gruplardaki oranlar karşılaştırılarak bowman aralığı alanındaki değişimler objektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme sırasında her hayvandan en az 10 farklı böbrek cisimciği ve toplamda her gruptan 100 farklı böbrek cisimciği için alan ölçümü yapıldı. Ölçümler, kamera ataçmanlı olmpus CX41 mikroskopta 20'lik objektifte yapıldı (Şekil 3.6). Örneğin 20'lik objektifte normal görünümdeki glomerül yumağının alanı 732 737 280 0 nm², böbrek cisimciğinin alanı ise 101 198 592 00 nm² olarak ölçülmüştür.

Bu iki ölçüm birbirine oranlandığında;

$732\ 737\ 280\ 0\ \text{nm}^2 / 101\ 198\ 592\ 00\ \text{nm}^2 \approx 0.724$ gibi bir değer çıkmaktadır. Bu ölçüm kontrol grubunda izlenen ve Bowman boşluğunun bilinen genişliği olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizlerde SPSS paket programı (Version 11.5.0; SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı.



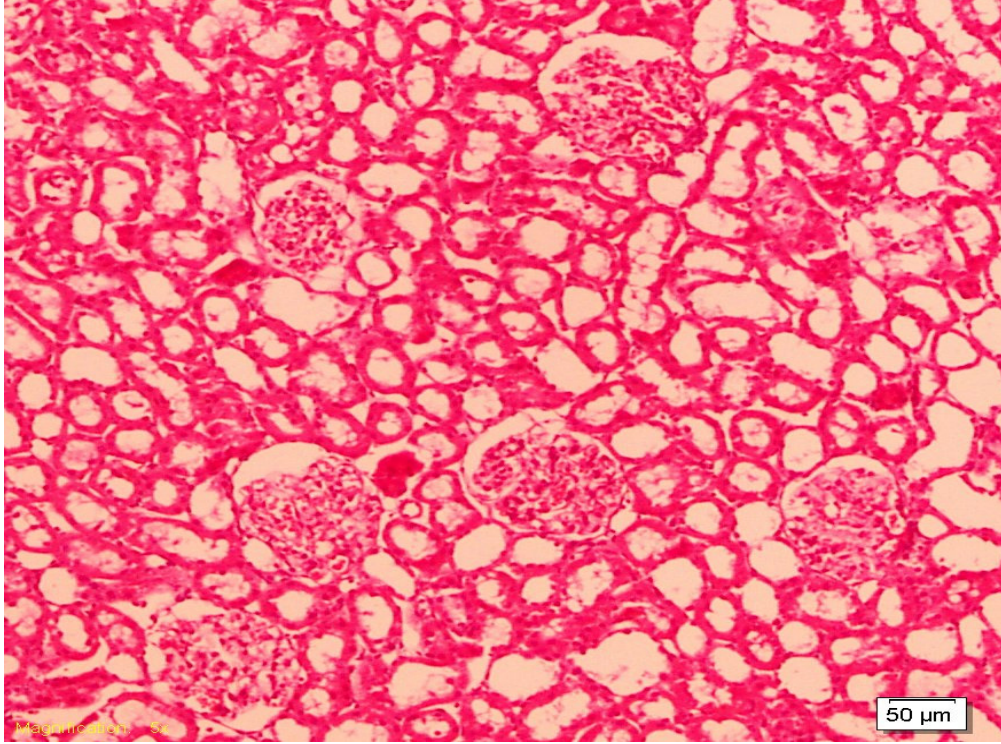
Şekil 3.2. Ölçüm Programı(Olympus DP2-BSW)

4. BULGULAR

Deneyler süresince herhangi bir gruptan hayvan kaybı olmadı. Gruplar arasında yem ve su tüketimi bakımından belirgin bir değişiklik yoktu. Uygulama sonunda cerrahi işlem ile batın açıldığında tüm gruplar arasında böbreklerde belirgin bir makroskobik değişiklik görülmedi.

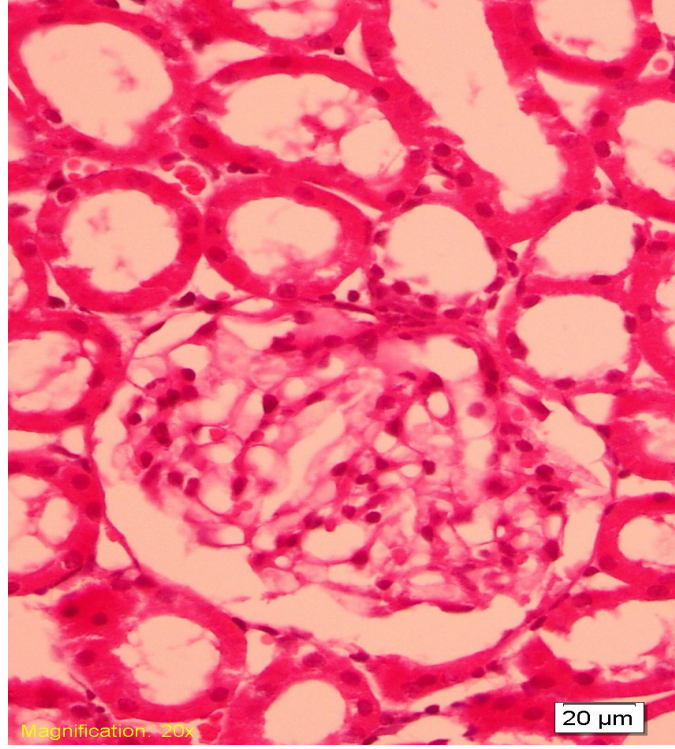
I. Akut kontrol bulguları

Bu grupta böbrek dokusunun genel görüntüsü Hematoksilen-Eozin boyama ile gösterildi. Böbrek dokularının genel histolojik görüntüsü küçük büyütmelelerde normal görünümdeydi. Böbrek dokusunun genel yapısında herhangi bir hiperselüerite ve tübül hücrelerinde vokuolizasyon izlenmedi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Akut kontrol grubu, genel görüntü (HE)

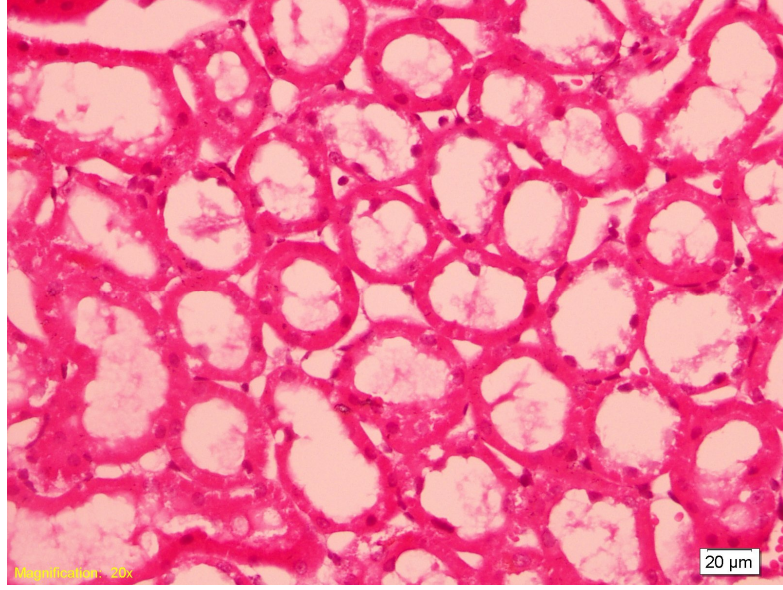
Bowman boşluğu bilinen genişlikte olduğu tespit edildi. Tübül yapılarının görünümü de normaldi (Şekil 4.2).



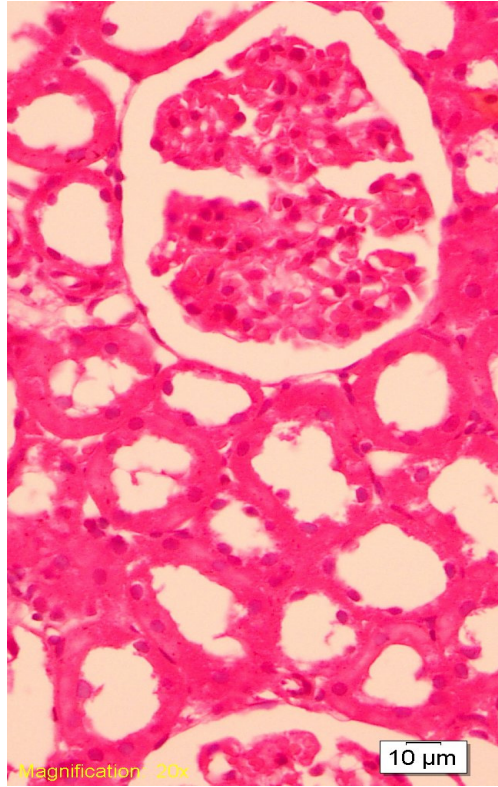
Şekil 4.2. Akut kontrol grubu, glomerül ve tübüller (HE)

II. Akut omega-3 bulguları

Bu grupta böbrek dokusunun genel görüntüsü normaldi. Küçük büyütmelerde böbrek cisimcikleri ve tübül yapıları normal görünümdeydi. Bowman boşluğu bilinen genişlikte ve büyük büyütmelerde tübüllerde nekroz izlenmedi. Genel yapıda Konjesyon, vokuolizasyon ve hiperselülerite izlenmedi (Şekil 4.3 ve 4.4).



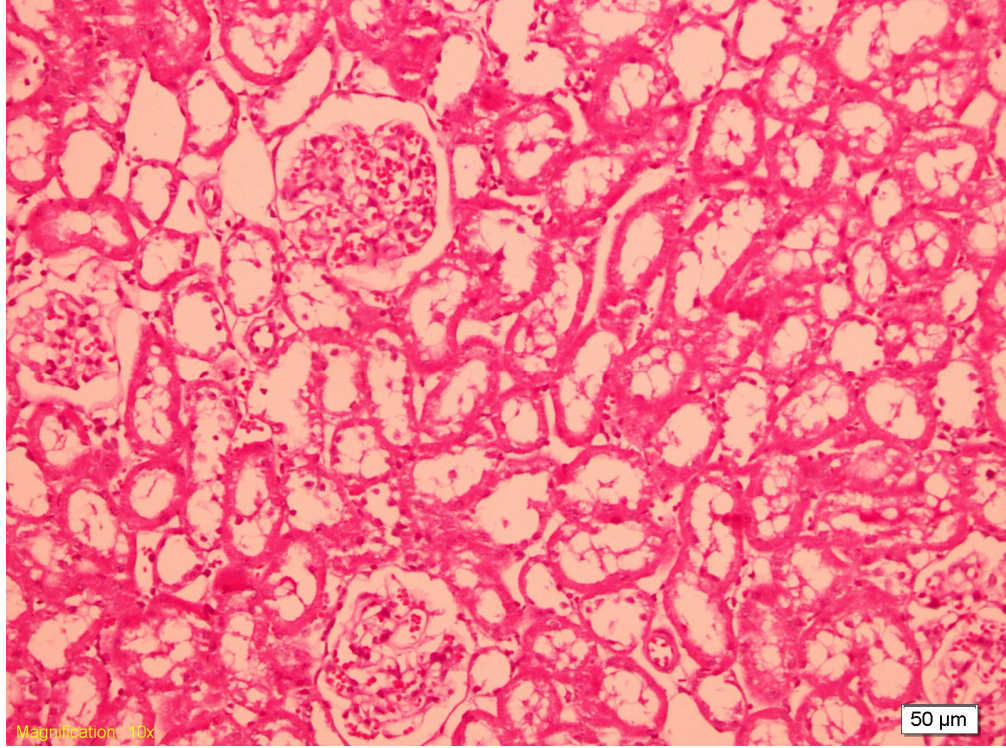
Şekil 4.3. Akut omega-3 grubu, normal tübüller (HE)



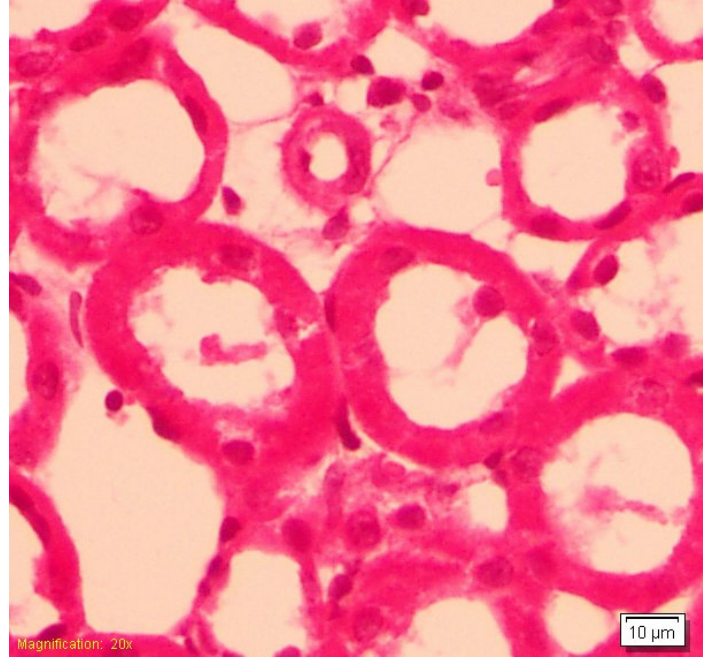
Şekil 4.4. Akut omega-3 grubu, glomerül ve tübüller (HE)

III. Akut etanol bulguları

Küçük büyütmelelerde böbrek dokusunun genel görüntüsü normaldi. Büyük büyütmelelerde de tübül yapılarında dağılma ve epitel hücre dökülmesi görülmedi. Bowman boşluğu bilinen genişlikteydi. Glomerüllerde hasar yoktu. Genel yapıda vakuolizasyon, kanama, hiperselülerite gözlenmedi (Şekil 4.5 ve 4.6)



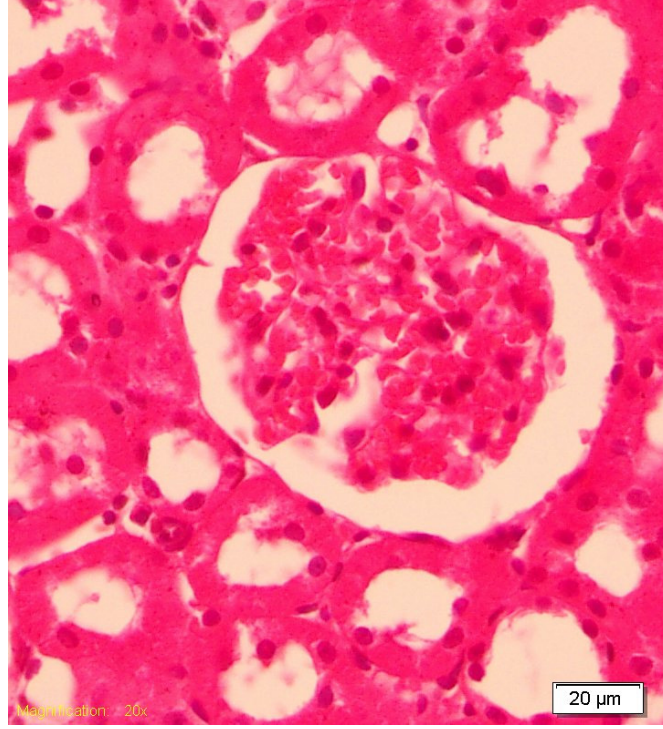
Şekil 4.5. Akut etanol grubu, böbrek dokusu görüntüsü (HE)



Şekil 4.6. Akut etanol grubu, normal tübüller (HE)

IV. Akut etanol + omega-3 bulguları

Bu grup böbrek dokularının küçük büyütmeleerde genel görüntüsü normaldi. Bowman boşluğu bilinen genişlikteydi. Vokuolizasyon, kanama ve hiperselüerite gözlenmedi. Büyük büyütmeleerde böbrek cisimcikleri ve tübül yapıları normaldi (Şekil 4.7).

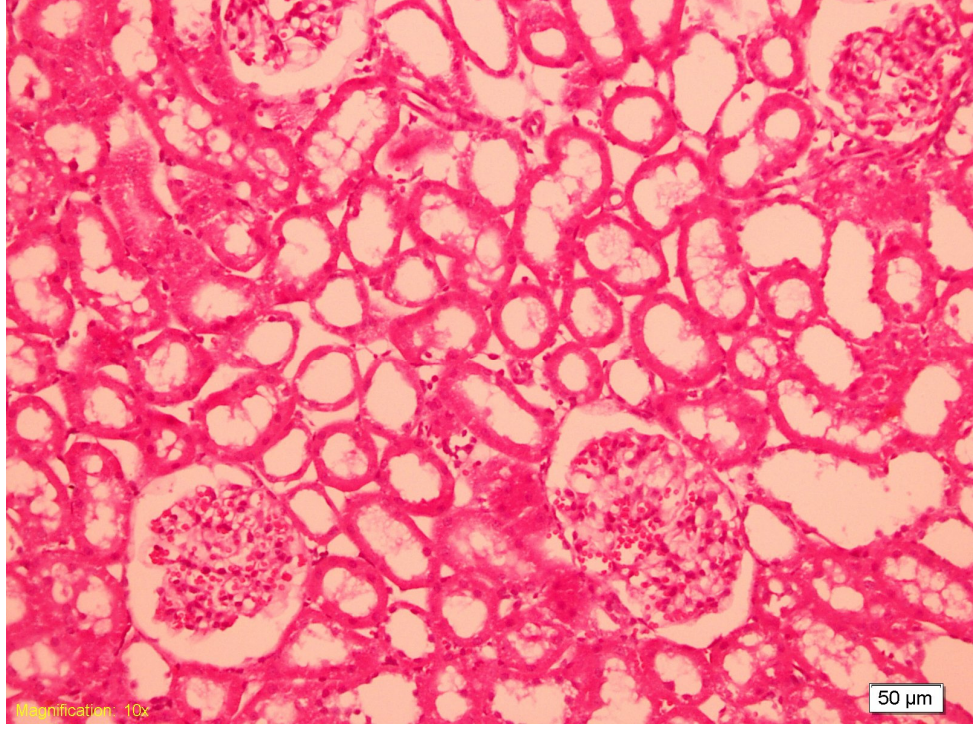


Şekil 4.7. Akut etanol+omega-3 grubu, glomerül ve tübüller (HE)

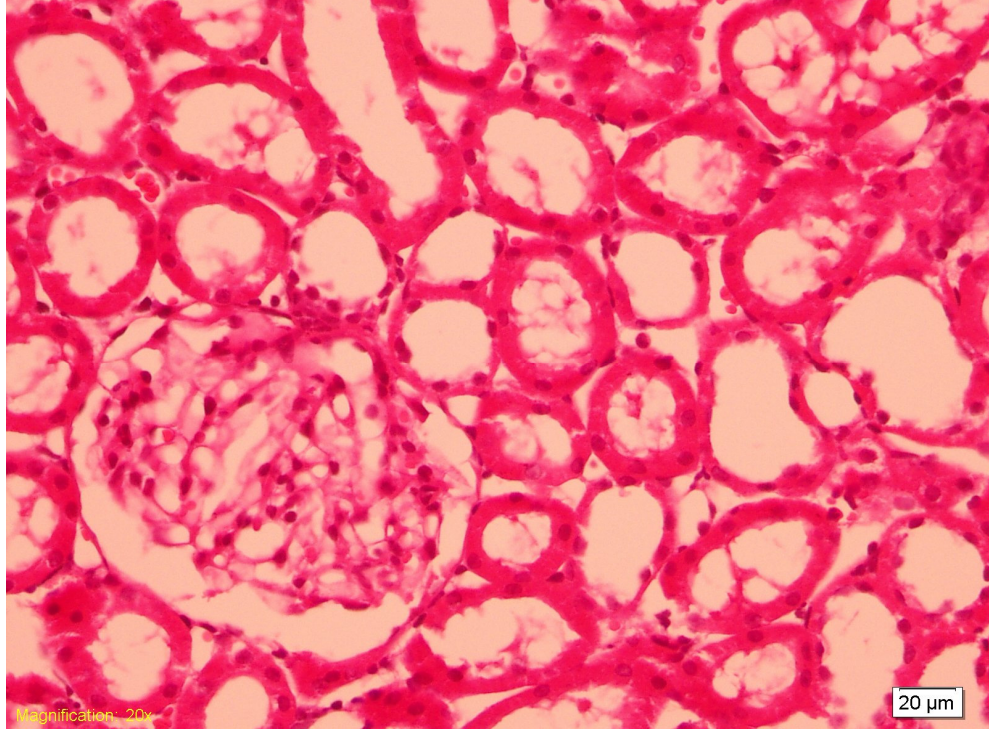
V. Kronik kontrol bulguları

Bu grup böbrek dokuları HE ve PAS boyama ile görüntülendi. I. Grupla paralel olarak bu grupta da böbrek dokusunun genel yapısı normaldi. Genel doku yapısı incelendiğinde glomerüller normal görünümdeydi. Bowman boşluğu bilinen genişlikte ve tübül yapılarında normal görünümdeydi. Bu grupta konjesyon, hiperselülerite ve vokuolizasyon izlenmedi (Şekil 4.8, 4.9 ve 4.10)

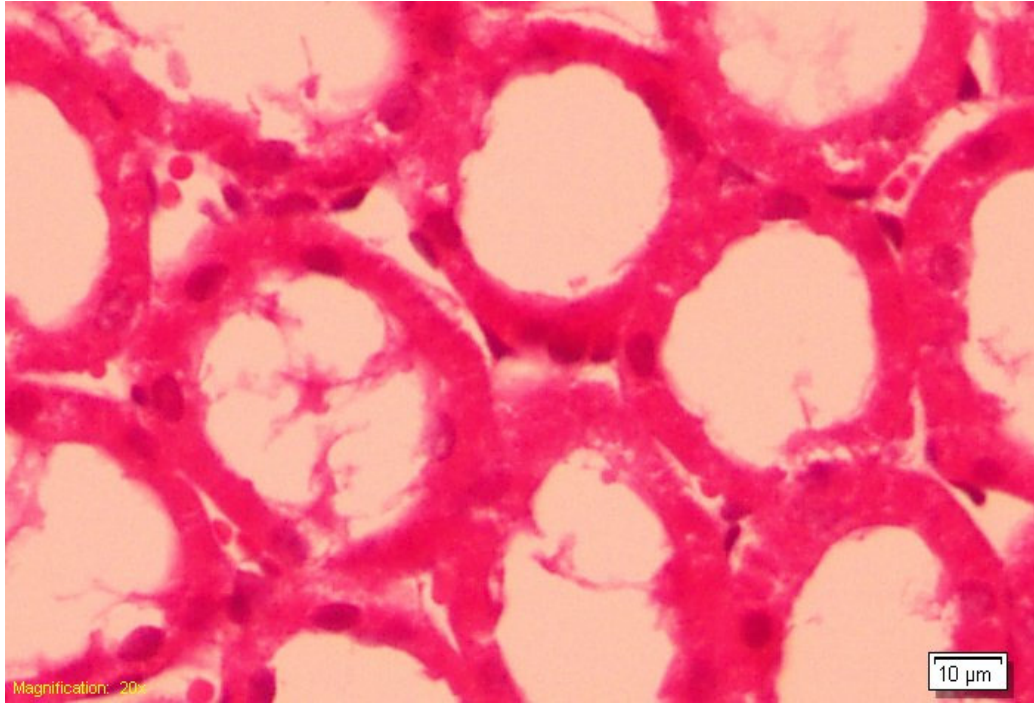
PAS boyamada görüntülenme hedeflenen bazal membran normal görünümdeydi. Hematoksilen-Eozin boyamaya göre tübüllerin bazal membranları belirgin olarak ayırt edilebiliyordu (Şekil 4.11 ve 4.12).



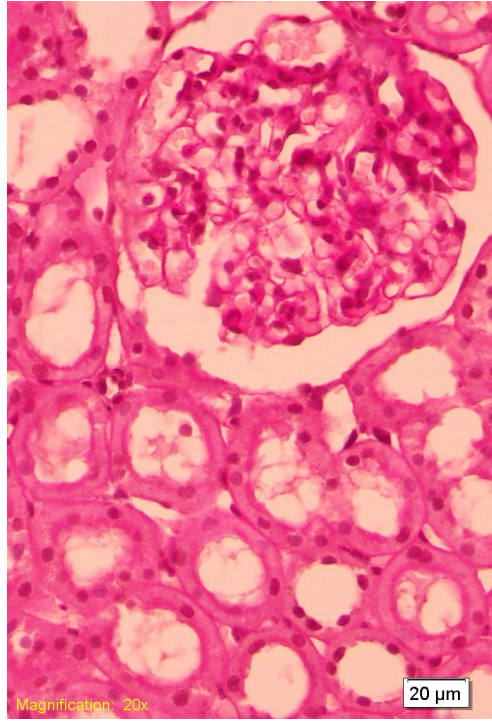
Şekil4.8. Kronik kontrol grubu, genel doku görüntüsü (HE)



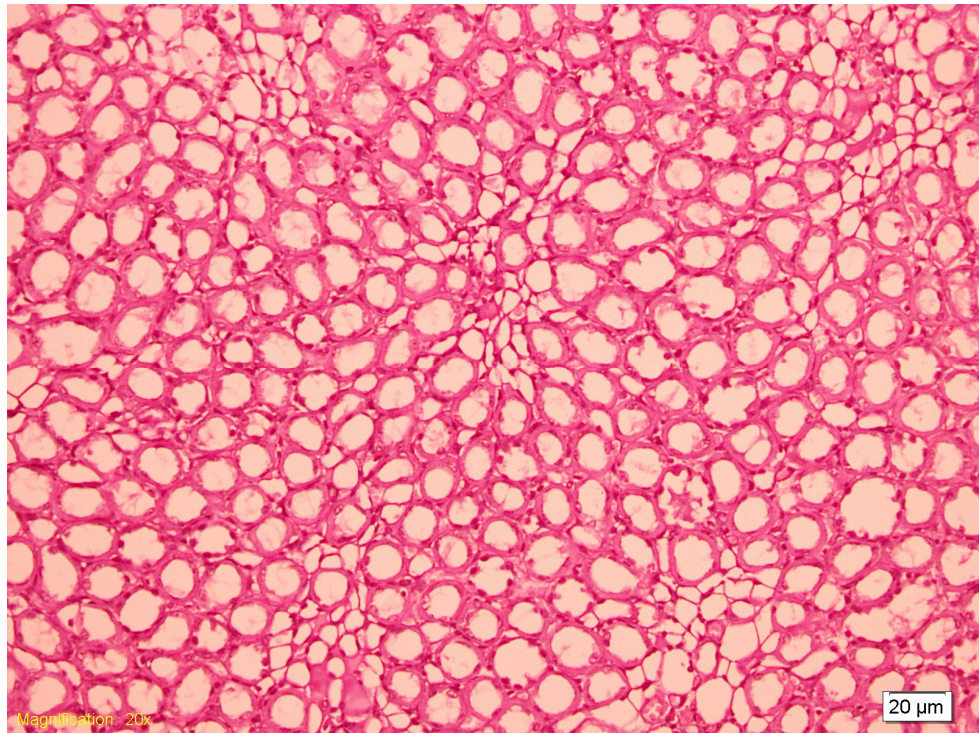
Şekil 4.9. Kronik kontrol grubu, normal glomerül ve tübüller (HE)



Şekil 4.10. Kronik kontrol grubu, normal tübül yapıları (HE)



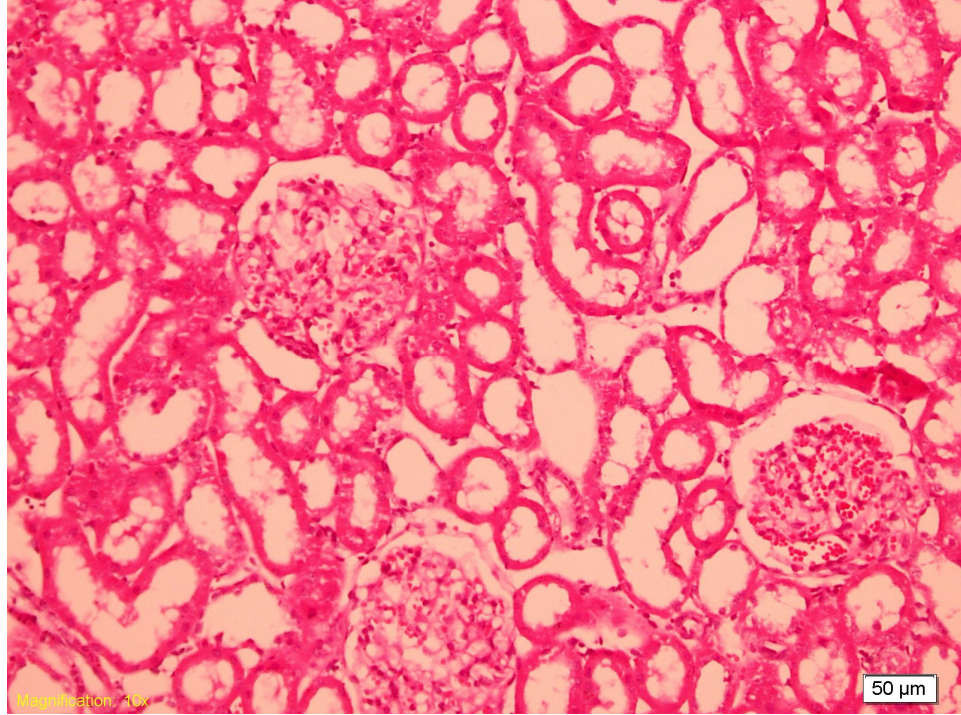
Şekil 4.11. Kronik kontrol grubu, normal glomerül ve tübüller (PAS)



Şekil 4.12. Kronik kontrol grubu, normal tübül yapıları (PAS)

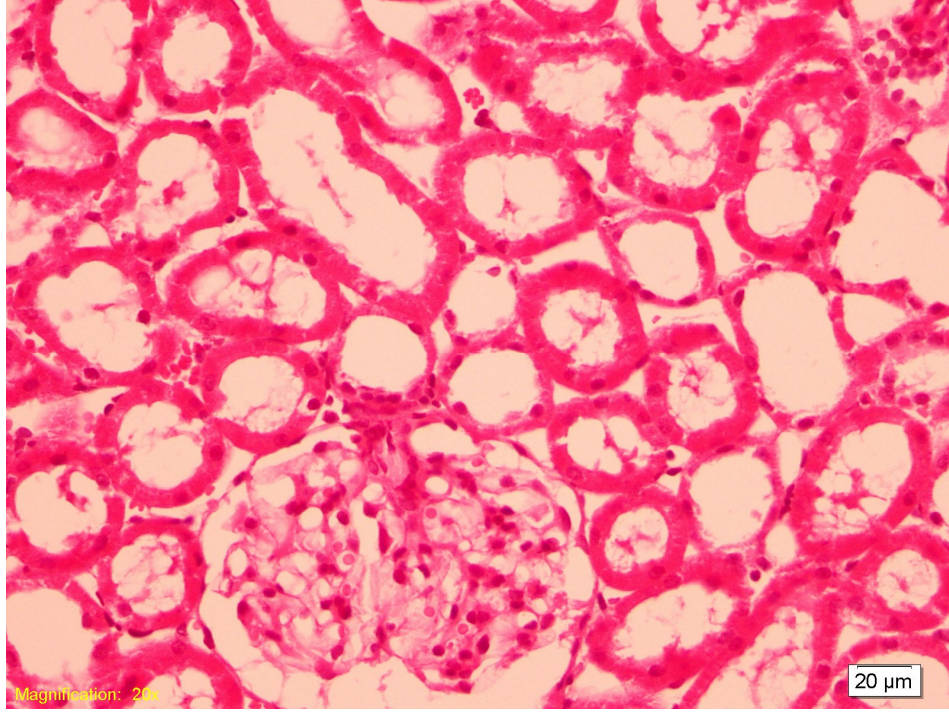
VI. Kronik omega-3 bulguları

Sadece omega-3 uygulaması yapılan bu gruptaki böbrek dokusunun genel yapısı normaldi. Farklı büyütmelelerde tübül yapıları düzgündü. Bowman boşluğu bilinen genişlikte ve glomerül yapıları da normaldi (Şekil 4.13 ve 4.14).

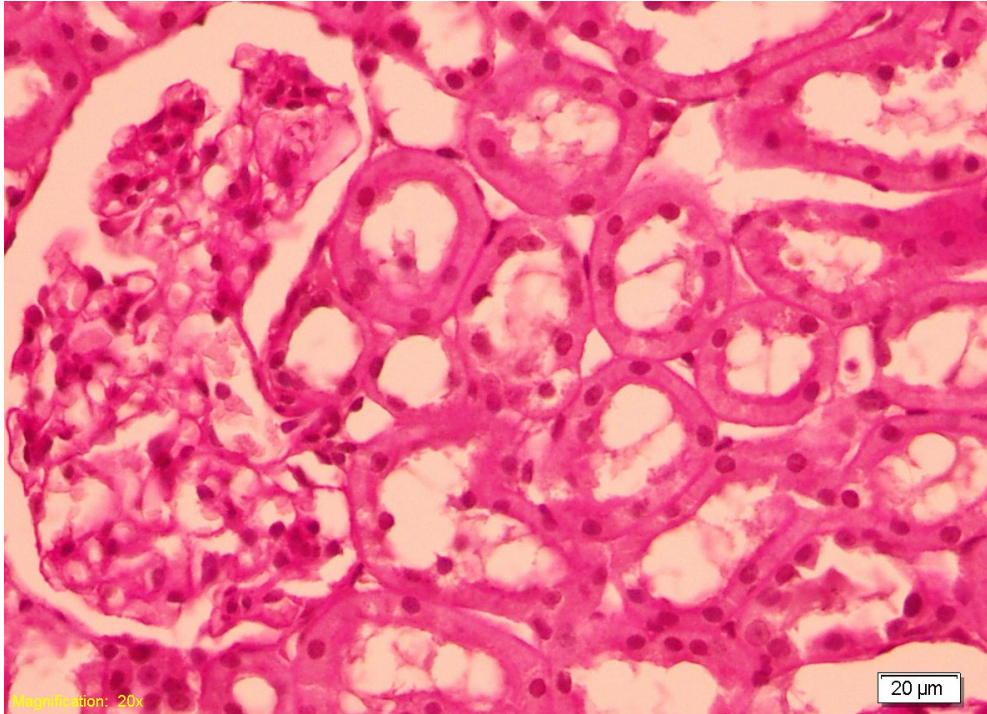


Şekil 4.13. Kronik omega-3 grubu, genel doku görünümü (HE)

Konjesyon, hiperselüerite ve vakuolizasyon bu grupta izlenmedi. Gruptaki PAS boyama görüntüleri HE boyama görüntülerini destekler nitelikteydi (Şekil 4.15).



Şekil 4.14. Kronik omega-3 grubu, normal glomerül ve tübüller (HE)

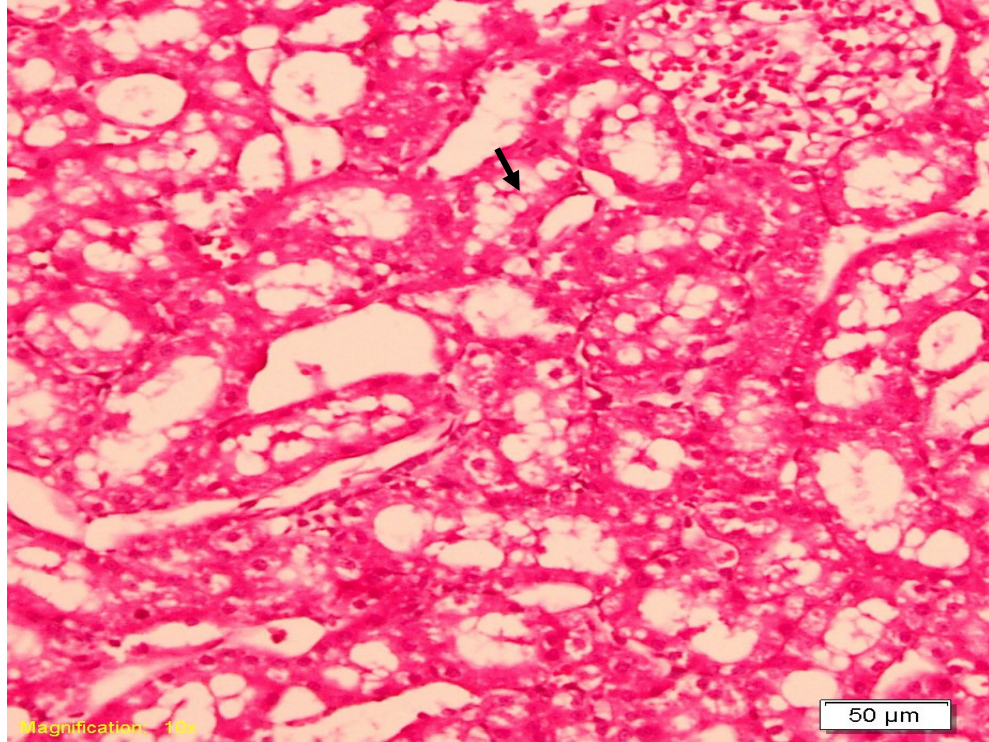


Şekil 4.15. Kronik omega-3 grubu, glomerül ve tübüller (PAS)

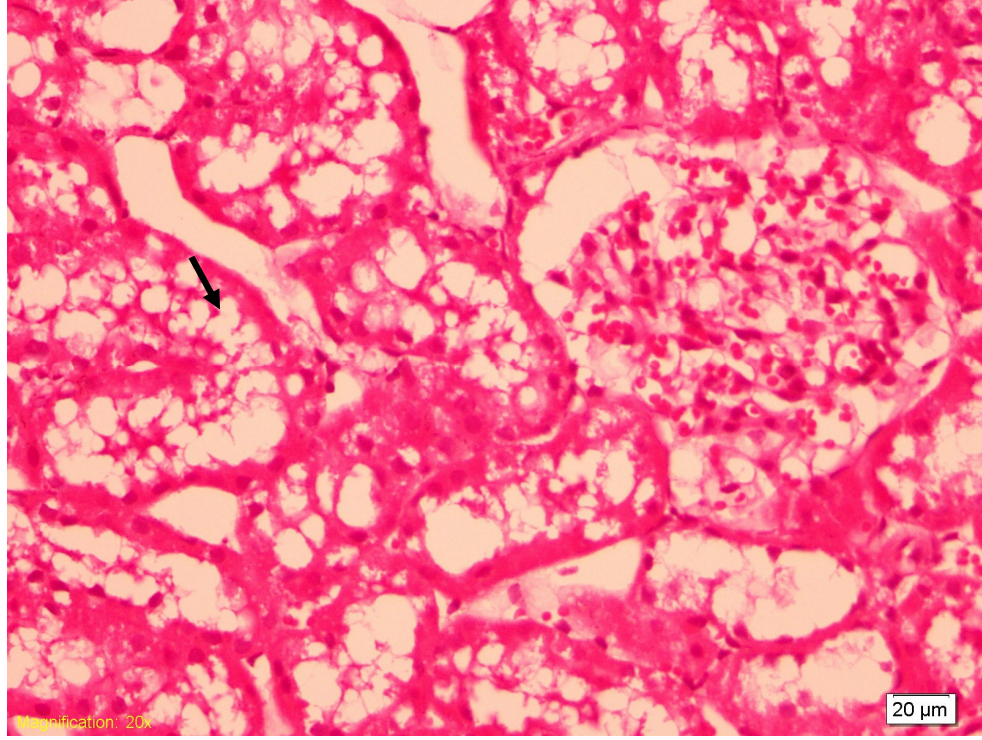
VII. Kronik etanol bulguları

Bu grup böbrek dokuları da Hematoksilen-Eozin ve PAS boyama ile gösterildi. Etanol uygulanan bu grubun genel doku yapısı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında histopatolojik değişiklikler tespit edildi.

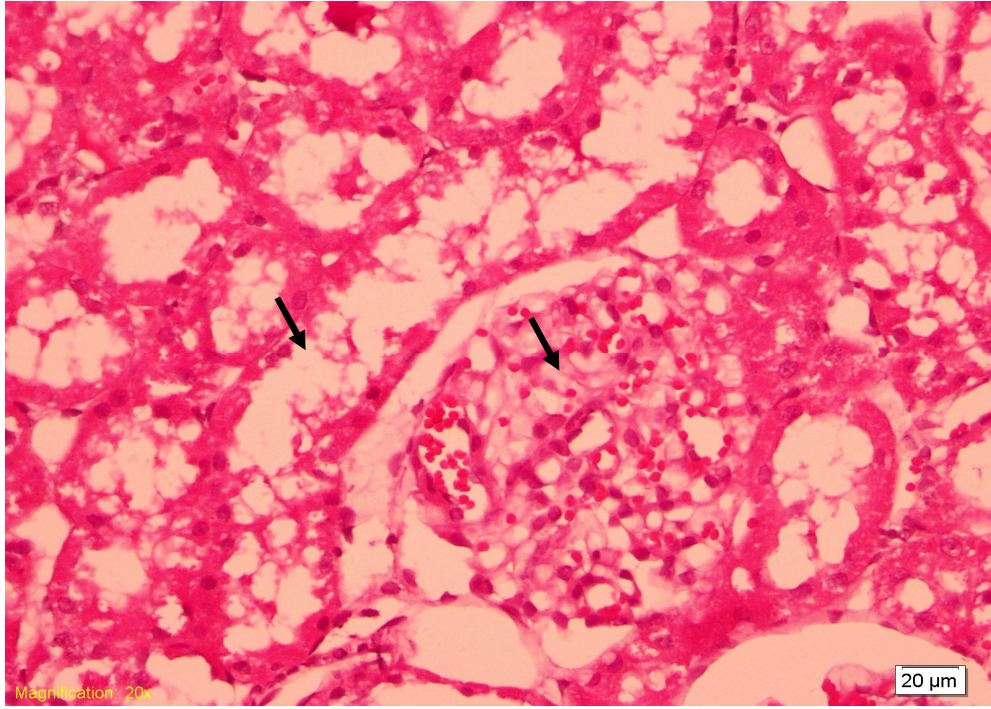
Dokunun genel yapısı incelendiğinde bazı hücrelerin ortadan kalktığı ve tübüllerin hasarlı yapısı fark ediliyordu. Bowman boşluğunda daralma gözlemlendi. Küçük büyütmelelerde tübül yapılarında yer yer dağılmalar izlendi. Genel olarak tübül nekroz varlığı tespit edildi. Genel yapıda vakuolleşmeler belirgindi. Nekrotik alanlar, tübül yapılarında ciddi dejeneratif değişimler, konjesyon ve glomerül hasarı büyük büyütmelelerde de izlendi (Şekil 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23 ve 4.24).



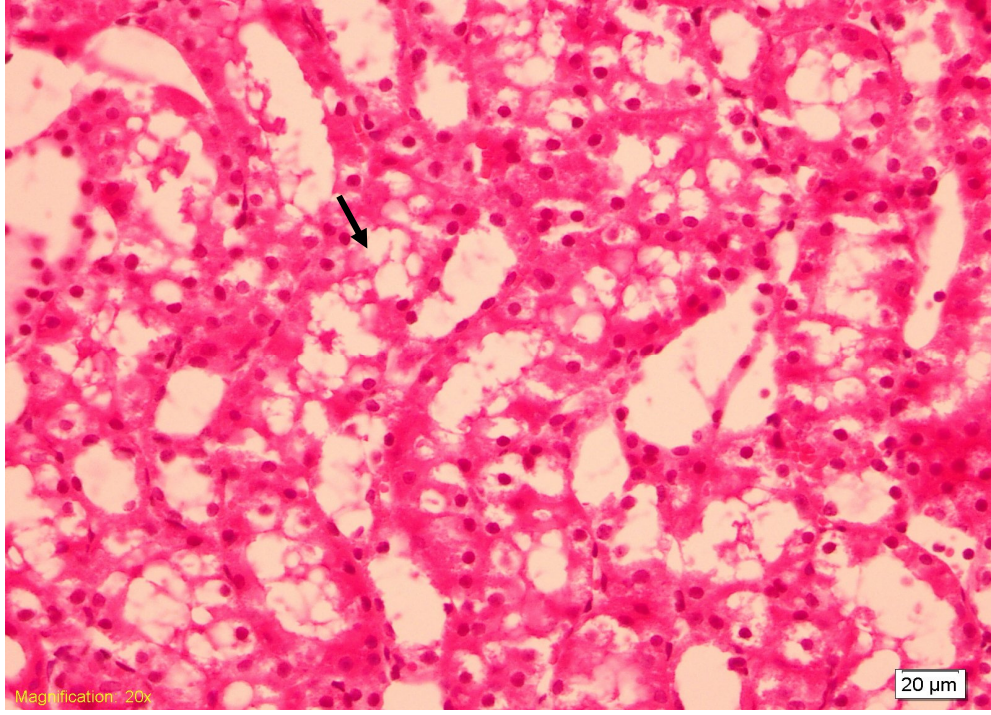
Şekil 4.16. Kronik etanol grubu, tübüllerde yaygın vakuolizasyon (HE) (→)



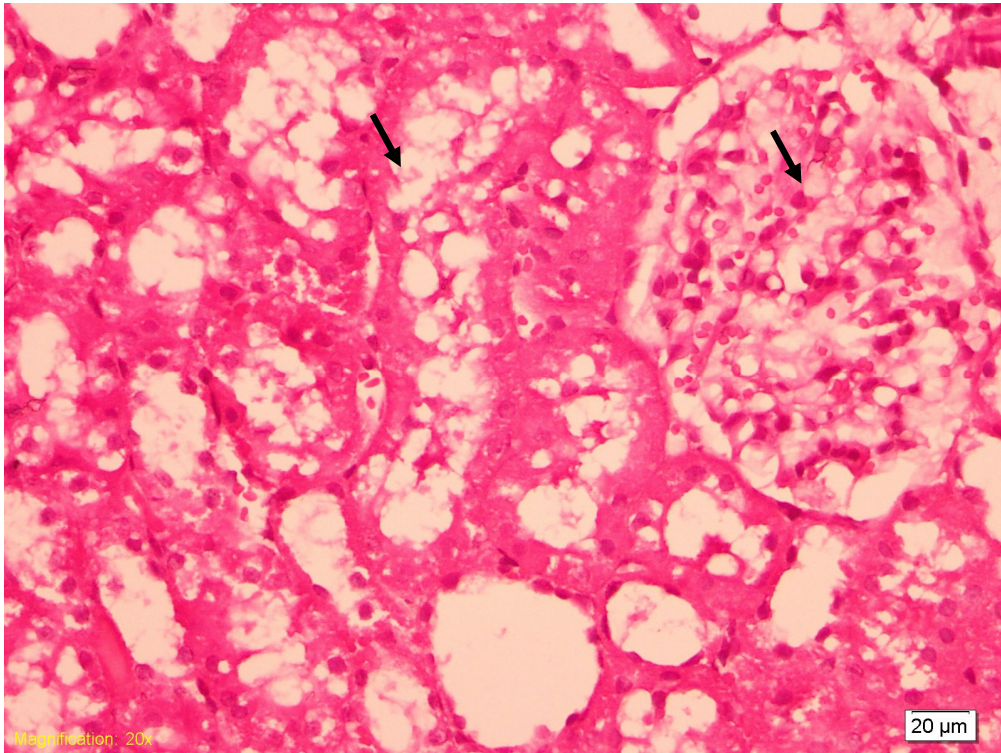
Şekil 4.17. Kronik etanol grubu, glomerül ve tübül hasarı (HE) (→)



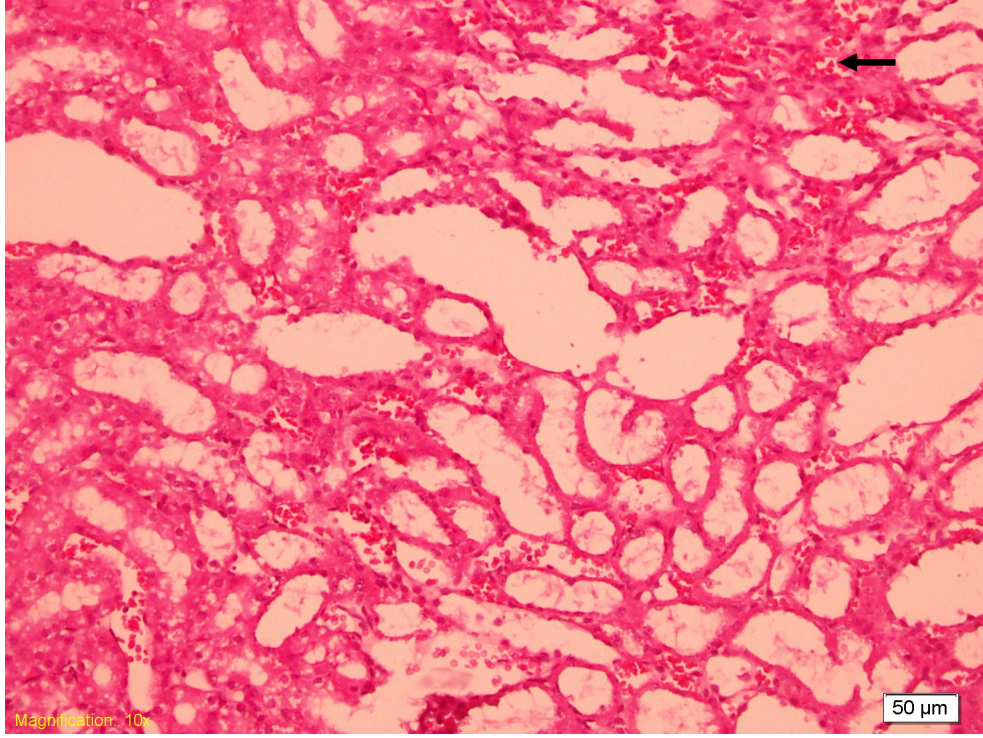
Şekil4.18. Kronik etanol grubu, tübül hasarı, epitel hücre dökülmesi ve glomerül hasarı (HE) (→)



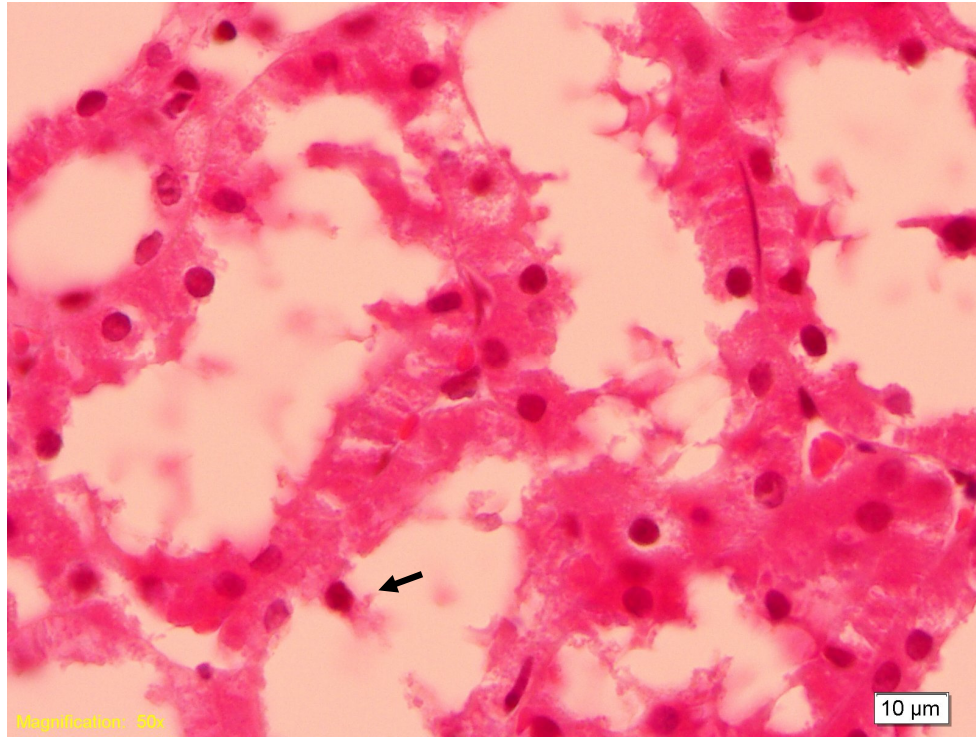
Şekil 4.19. Kronik etanol grubu, tübüllerde vakuolizasyon (HE) (→)



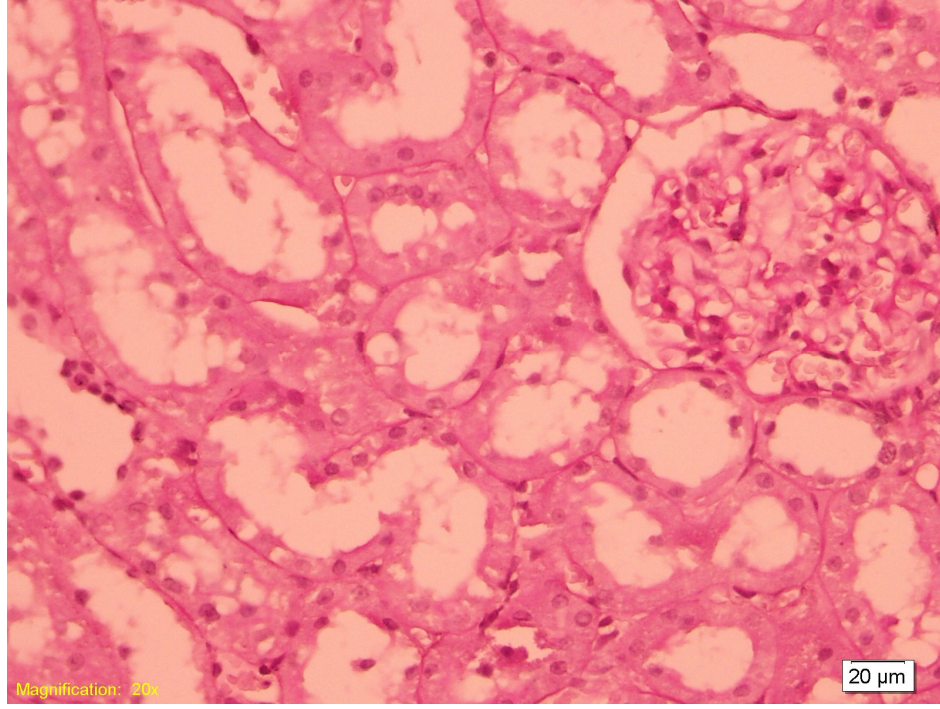
Şekil 49.20. Kronik etanol grubu, vokuolizasyon, glomerüler Konjesyon ve şişme (HE) (→)



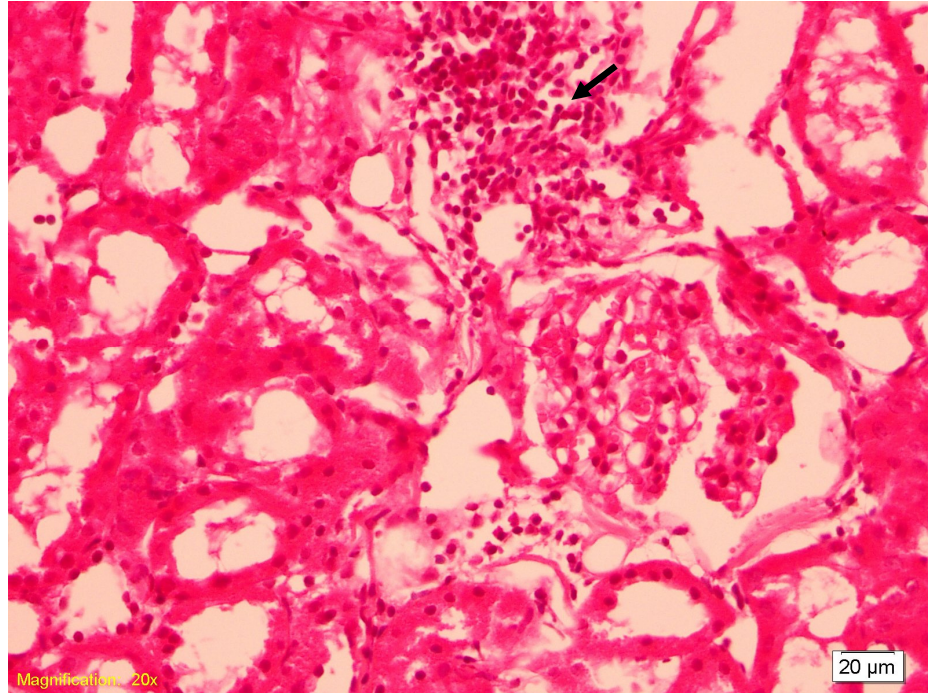
Şekil 4.21. Kronik etanol grubu, tübüllerde dilatasyon ve konjesyon (HE) (→)



Şekil 4.22. Kronik etanol grubu, epitel hücre dökülmesi ve tübül hasarı (HE) (→)



Şekil 4.23. Kronik etanol grubu, vakuolizasyon ve glomerülde şişme (PAS) (→)

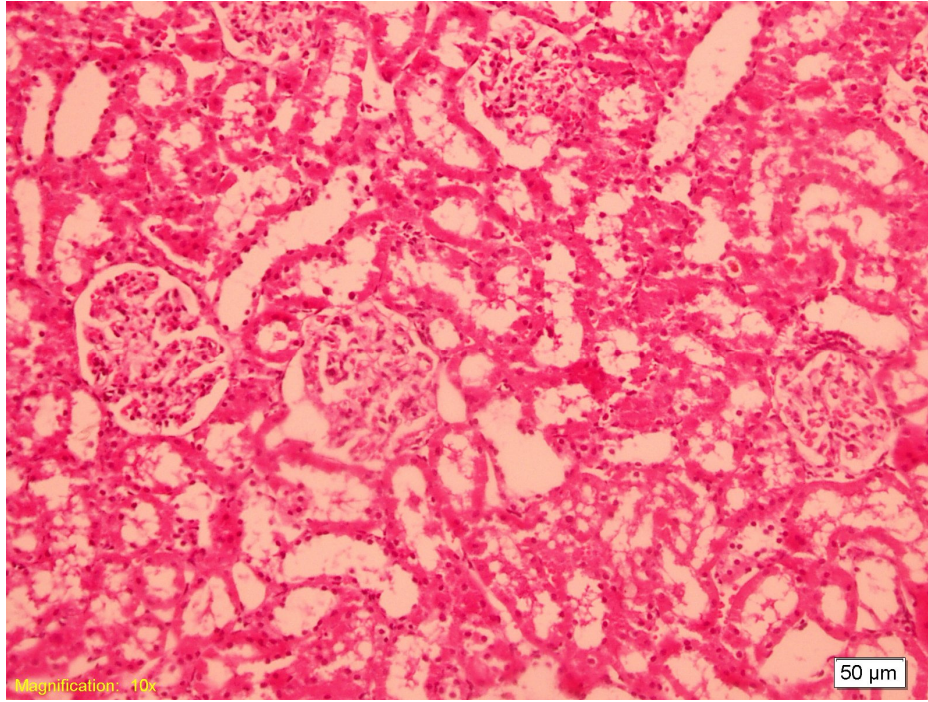


Şekil 4.24. Kronik etanol grubu, hiperselülerite (HE) (→)

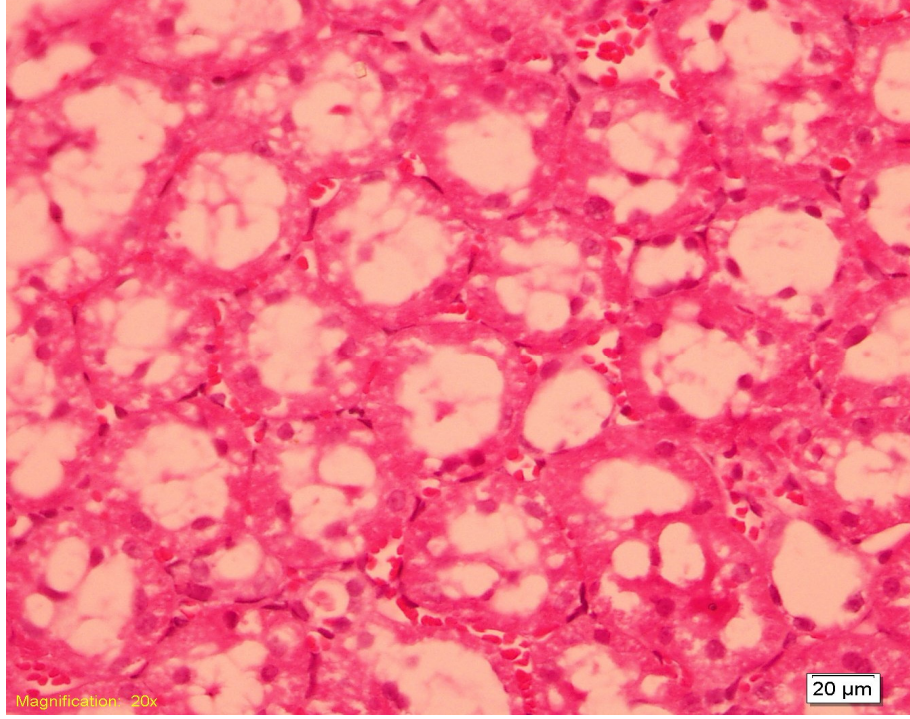
VIII. Kronik etanol + omega-3 bulguları

Bu grup böbrek dokuları Hematoksilen-Eozin ve PAS boyama ile gösterildi. Bu grupta genel doku yapısı incelendiğinde histopatolojik bulgulara rastlandı. Bu grupta görülen dejenerasyonların kronik etanol grubuna göre daha hafif seyrettiği görüldü.

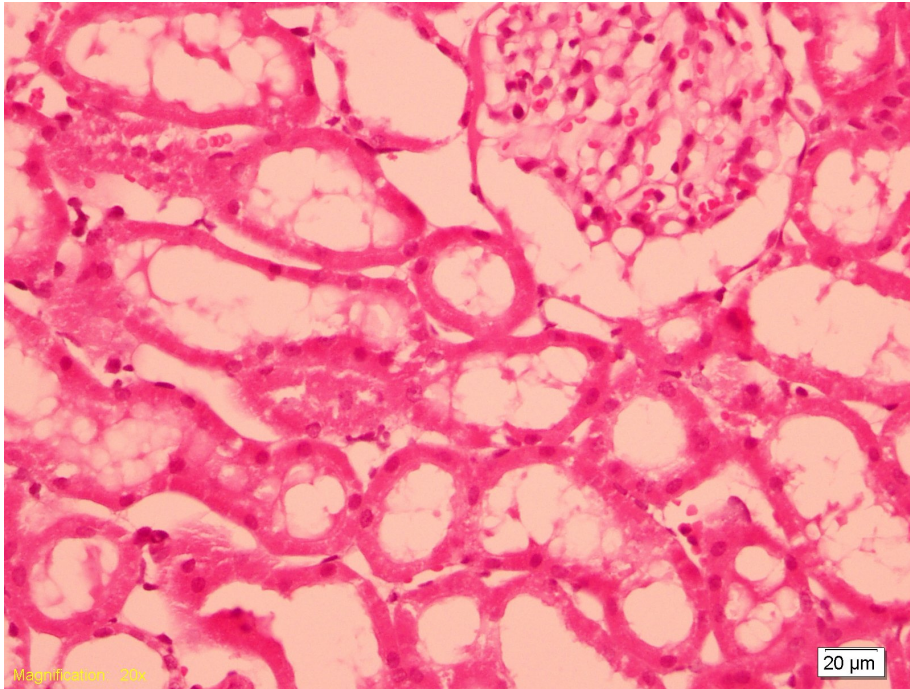
VII. grupta belirlenen genel yapıda vakuolizasyon, renal tübül hasarı, kanama, yer yer epitelyum hücre dökülmesi bu grupta da görülmesine rağmen daha hafif seyrettiği izlendi. Bowman aralığı ise kontrol grubuna benzer şekilde bilinen genişlikteydi (Şekil 4.25, 4.26 ve 4.27).



Şekil 4.25. Kronik etanol+omega-3 grubu, genel görünüm (HE)

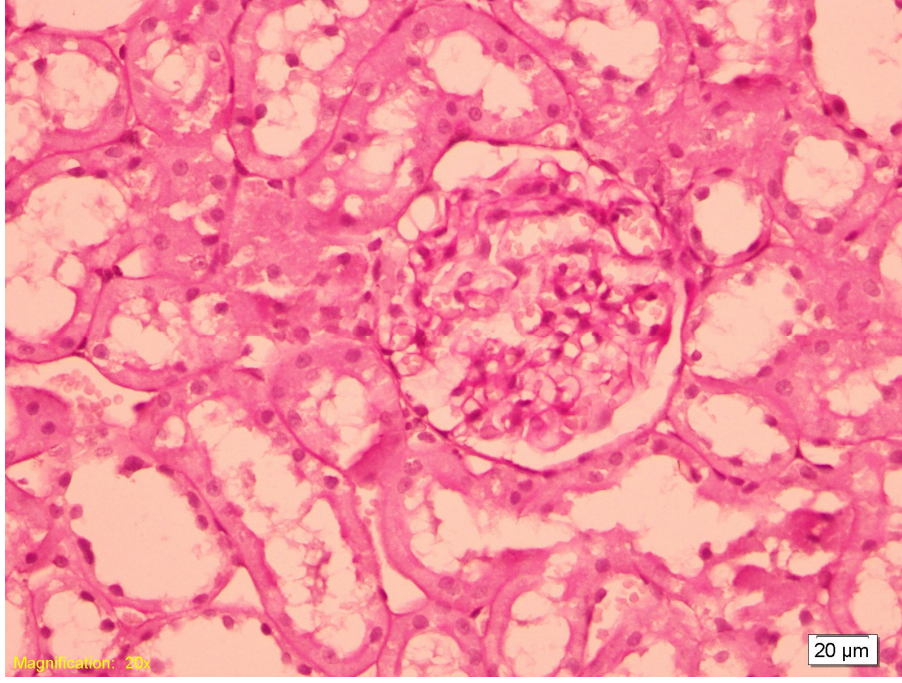


Şekil 4.26. Kronik etanol+omega-3 grubu, tübüllerde hafif dejenerasyon (HE)



Şekil 4.27. Kronik etanol+omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller (HE)

PAS ile boyanan preparatlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir farklılık görülmedi (Şekil 4.28.).



Şekil 4.28. Kronik etanol+omega-3 grubu, normale yakın glomerül ve tübüller (PAS)

Histolojik olarak mikrofotograflarla etanol'ün nefrotoksik etkisi ve omega-3 yağ asidinin hasarı engellemesi istatistiksel verilerimizle de desteklenmiştir. Histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması ve önem değerleri çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Histopatolojik bulguların gruplar arasında karşılaştırılması

	Tübül hasarı	Konjesyon	Vokuolizasyon	Glomerül hasarı	Hiperselülerite
5. kronik kontrol	0	0	0	0	0
6. kronik omega-3	0	0	0	0	0
7.kronik etanol	2.32±0.61	1.92±0.66	2.28±0.65	1.96±0.63	1.60±0.61
8.kronik etanol+omega-3	1.14±0.52	1.35±0.55	2.10±0.68	0.50±0.57	1.00±0.66
P değerleri					
5-6	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
5-7	,000	,000	,000	,000	,000
5-8	,000	,000	,000	,000	,000
6-7	,000	,000	,000	,000	,000
6-8	,000	,000	,000	,000	,000
7-8	,000	,000	,000	,000	,000

Çizelge 4.1'deki p değerleri tablosu incelendiğinde, kontrol grubu ve omega-3 grubu arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir (p=1,000).

Kontrol grubu (5) kronik etanol grubu (7) ile karşılaştırıldığında bütün histopatolojik bulgular bakımından aralarında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p=0,00 * p<0,05)

Kronik etanol (7) ve Kronik etanol+omega-3 yağ asidi grubu (8) karşılaştırıldığında tüm histopatolojik bulgular bakımından bir azalma söz konusudur. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,00 *p<0,05).

Bowman aralığındaki daralma ya da genişlemeyi yaptığımız ölçümlerle istatistiksel olarak değerlendirdik. Değerlendirme sonuçları çizelge 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6'da verilmiştir.

Akut grupların bowman aralık değerlerine ait betimlemeli istatistikler aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.2. Akut grupların bowman aralık değerleri

Gruplar	N	Ortalama, Standart sapma
1.akut kontrol	100	0.7260 ± 0,11203
2.akut omega-3	100	0.7274 ± 0,07559
3.akut etanol	100	0.7274 ± 0,06409
4.akut etanol+omega-3	100	0.7250 ± 0,11505

Çizelge4.3. Bowman Aralığındaki Değişimin Gruplara Göre ANOVA Sonuçları

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	Sd (df)	Kareler ortalaması	F	P
Gruplar arası	0,000	3	0,000	0,015	0.997
Gruplar içi	3,525	396	0,009		
Toplam	3,526	399			

*P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Analiz sonuçları akut uygulama yapılan grupların bowman aralıkları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Kronik grupların bowman aralık değerlerine ait betimlemeli istatistikler aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.4. Kronik grupların bowman aralık değerleri

Gruplar	N	Ortalama, Standart sapma
5.kronik kontrol	100	0.7204 ± 0,07285
6.kronik omega-3	100	0.7233 ± 0,06827
7.kronik etanol	100	0.8191 ± 0,10443
8.kronik etanol+omega-3	100	0.7228 ± 0,07048

Çalışmada bowman aralık değerleri gruplara göre ANOVA sonuçları çizelge 4.5'de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Bowman Aralığındaki Değişimin Gruplara Göre ANOVA Sonuçları

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	Sd (df)	Kareler ortalaması	F	P
Gruplar arası	0,706	3	0,235	36,401	0.000
Gruplar içi	2,558	396	0,006		
Toplam	3,264	399			

Analiz sonuçları grupların bowman aralıkları arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. Hangi gruplar arasında anlamlı fark olduğunu anlamak için post hoc analizi yapılmıştır ve sonuçlar çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Post-hoc sonuçları

	6	7	8
5	0,995	0,000	0,997
6		0,000	1,000
7			0,000

*P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelgeye göre kontrol grubu (5) ile kronik omega-3 (6) grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir(P=0.995).

Kronik kontrol grubu (5) ile kronik etanol grubu (7) karşılaştırıldığında Bowman aralık değerleri bakımından anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (P=0.000* P<0,05).

Kronik etanol (7) ile kronik etanol + omega-3 (8) grubu karşılaştırıldığında Bowman aralık değerleri bakımından anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (P=0.000* P<0,05).

Kontrol grubu (5) ile kronik etanol+omega-3 (8) grubu karşılaştırıldığında Bowman aralık değerleri açısından aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (P=0.997).

Bu analizlerle etanolün neden olduğu Bowman aralığındaki daralmayı omega-3 yağ asidinin önleyebileceği istatistiksel olarak gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Etanol tüm dünyada oldukça yaygın olarak tüketilen alkollü içeceklerin primer aktif komponentidir. Etanolün neredeyse vücudun bütün sistemlerinde doğrudan ya da dolaylı etkileri olduğu bilinmektedir. Etanolün zararlı etkileri kullanım miktarı, kullanım süresi, kullananlardaki genetik, cinsiyet, yaş ve diğer faktörlere bağlıdır (Chen ve ark. 1992, Deitrich ve ark. 1989, Nordman ve ark. 1992, Reyes ve ark. 1993, Sivapiriya ve ark. 2006). Alkolün uzun süreli ve sık kullanımlarında bağımlılık yapıcı etkisi vardır. Alkolizm denilen bu etki çeşitli kişisel, sosyal ve tıbbi problemlere neden olmaktadır (Reynaud ve ark. 2001, Rice ve ark. 1991).

Alkol tüketimi ile birlikte insan vücudunda birçok metabolik değişiklik meydana gelmektedir. Alkolün metabolize edilmesiyle NADH/NAD⁺ oranının artması, oluşan asetaldehitin, proteinler ve lipidler ile reaksiyona girerek serbest radikal oluşumu ile hücre hasarına yol açması, NADH/NAD⁺ oranının artması ile birlikte demirin serbestleşmesi bu durumda CYP2E1 enzim aktivitesindeki artış, mitokondri hasarından dolayı azalmış ATP sentezi gibi değişimler alkol toksisitesi ile ilgili moleküler patolojilerdir (Brown ve ark. 2004, Ramaiah ve ark. 2004). Alkol kullanımına bağlı serbest radikal aracılı hasarda rol alan diğer bir mekanizma yağ molekülleri üzerine olan etkiler ile gelişir. Oksidatif stres sonucunda oluşan serbest radikaller doymamış yağ asitlerinden elektron alabilir ve lipid radikaller oluşturabilir. Lipid radikaller O₂ ile reaksiyona girer, sonuçta lipid peroksidasyonu oluşur (Lieber 2003, Ponnappa ve Rubin 2000).

Özcan ve arkadaşlarının (1996) yaptıkları deneysel çalışmada, 5g/kg/gün dozunda 21 gün süreyle uygulanan etanolün karaciğer dokusunda histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir. Etanol uygulanan karaciğer dokusunda histopatolojik olarak vena sentralisler etrafında irili ufaklı yağ damlacıkları gözlemlenmiştir.

Vardı ve Öztürk'ün (2002) yaptıkları uzun süreli deneysel çalışmada, 6 ay boyunca sıçanları içerisinde %7.2 lik alkol içeren modifiye diyet ile beslemişler ve bu süre sonunda sıçanların pankreas dokusunda histopatolojik değişiklikler olduğunu tespit etmişlerdir. Deneylerin sonucunda yaptıkları mikroskopik incelemelerde asinus yapılarında bozukluklar, vokuolize alanlar, intralobüler ve interlobüler kanalların aşırı genişlemesi gibi bulguları göstermişlerdir.

Sönmez ve arkadaşlarının (2010) kronik alkol uygulaması yaptıkları deneysel çalışmada, alkolün sıçan testis dokusunda hasara yol açtığını göstermişlerdir. Alkol alan gruptaki sıçanların testis dokularında histopatolojik bulgu olarak ödem, damarlarda dilatasyon ve konjesyon tespit etmişlerdir. Bazı seminifer tübüllerde atrofi, spermatogenik seriye ait hücrelerde lümen içine dökülme, dejenerasyon ve seminifer tübül epitelinde vokuolizasyon gözlemlenmiştir.

Yukarıda belirtilen deneysel çalışmalarda da görüldüğü gibi alkol çeşitli dokularda toksik etkilere neden olmaktadır. Bu toksik etki; organa, dozaja ve kullanım süresine bağlı olarak değişmektedir.

Böbrekler homeostazın korunmasında rol alan son derece önemli organlardır. Böbreklerin vücuttaki önemli ve çeşitli rollerinden dolayı fonksiyonlarındaki bozulma akut böbrek yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen bir dizi reaksiyonlara sebebiyet verebilir. Bizim çalışmamız, tüm dünyada kullanımı giderek artan alkollü içeceklerin primer aktif komponenti olan etanolün böbrek dokusunda meydana getirdiği hasar ve bu hasara karşı birçok böbrek hastalığının tedavisinde olumlu etkileri olan omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisini histolojik olarak göstermeyi amaçlayan bir deneysel çalışmadır.

Yapılan deneysel çalışmalarda etanolün böbrek dokusunda hasara neden olduğu gösterilmiştir ve bu çalışmalar incelendiğinde etanolün böbrek dokusunda oluşturduğu toksisiteyi önlemek için antioksidan madde uygulaması yapıldığı görülmektedir (Shanmugam ve ark. 2010, Kutlubay ve ark. 2008).

Shanmugam ve arkadaşlarının (2010) sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarında, alkol 2g/kg/gün dozunda oral olarak 30 gün boyunca uygulamışlar ve deneylerin sonunda yaptıkları mikroskopik incelemelerde histopatolojik bulgular elde etmişlerdir. Alkol alan grupların böbrek dokularında konjesyon, renal hücre nekrozu, tübüllerde ciddi dejeneratif değişimler, glomerül hasarı ve hücre infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu çalışma bizim çalışmamıza göre daha uzun süreli bir çalışmadır. Bu çalışmada belirtilen bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla benzerdir. Fakat bizim elde ettiğimiz bowman aralığında daralma, vokuolizasyon bulguları bu çalışmada belirtilmemiştir. Bu çalışmada antioksidan madde ginger ile tedavi uygulamıştır. Tedavi uygulanan grubun böbrek doku yapısının normal olduğu ve hasarın düzeltildiği belirtilmiştir.

Kutlubay ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmada, 30 gün boyunca sıçanların içme sularına %20 lik olacak şekilde etanol karıştırmışlardır. Deneyleerin sonunda böbrek dokularını histolojik olarak incelemişler ve bu mikroskopik incelemelerde böbrek dokularında Bowman aralığının daraldığını, tübül hücrelerinin yer yer belirgin vokuolleşmeler gösterdiğini ve tübül epiteline ait hücre çekirdeklerinin lümene yakın yerleşimli olduklarını tespit etmişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamıza göre daha uzun süreli bir çalışmadır. Belirtilen bulgular bizim çalışmamızdaki kronik gruplarımızın bulgularıyla paralellik arz etmektedir. Fakat konjesyon, hiperselüerite ve glomerül hasarı bu çalışmada gösterilmemiştir. Bu çalışmada L-NAME ile tedavi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan grubun böbrek doku yapısının normale daha yakın olduğu L-NAME'in hasarı azalttığı tespit edilmiştir.

Cigremiş ve arkadaşlarının (2006) sıçanlar üzerindeki yaptıkları deneysel çalışmada, 6 ay boyunca sıçanları modifiye sıvı diyetle beslediler. Etanol uygulaması yapılan grupların böbrek dokularında glomerüler hiperselüerite, tübül lümenlerinde epitel hücre dökülmesi, orta derece proksimal tübül epitelinde hidropik dejenerasyon ve yer yer mono nükleer hücre infiltrasyonu gözlemleniler. Bu çalışma, bizim çalışmamıza göre daha uzun süreli bir çalışmadır. Bu çalışmadaki bulgular bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece etanol uygulayarak elde ettiğimiz bowman aralığında daralma ve konjesyon bulguları bu çalışmada bildirilmemiştir.

Omoto ve arkadaşlarının (1997) yaptıkları deneysel çalışmada, etanol 4g/kg/gün dozunda bir hafta boyunca sıçanlara oral olarak uygulanmıştır. Çalışmalarında böbrek dokularında glomerül ve tübüllerde şişme, mezangiyal hücre proliferasyonu ve tübül epitel hücrelerinde dökülme meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamıza göre daha kısa sürelidir ve daha yüksek dozda uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadaki bulgulara ek olarak vakuolizasyon ve konjesyon tespit edilmiştir. Etanolün 6 ve 11 ay gibi uzun bir süre verilmesinde böbrekte tübüler epitel hücrelerinde atrofi ve intertisyel hücre infiltrasyonu, glomerül bazal membranında kalınlaşma ve mezangiyal hücre artışı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki PAS boyama değerlendirmelerinde bazal membranda kalınlaşması tespit edilmemiştir. Etanol uygulanan gruplarımızda bazal membran kalınlaşma bulgusunun tespit edilmemiş olması, bu durumun bize uygulama süremizin kısa olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Omoto ve arkadaşlarının (1997) yaptıkları diğer bir deneysel çalışmada, 4g/kg/gün dozunda bir ay boyunca sıçanlara etanol vermişlerdir. Glomerülde genişleme, glomerül bazal membranında kalınlaşma, mezangiyal hücre proliferasyonu, tübül lümenlerinde genişleme, tübül epitel hücrelerinde genişleme ve intertisyel dokuda hücre artışı tespit etmişlerdir. Glomerül bazal membran kalınlaşması dışındaki histopatolojik bulgular bizim bulgularımızla benzerdir. Bizim çalışmamızda doz ve uygulama süresinin az olmasından dolayı bazal membran kalınlaşması gibi bir bulgu gözlenmemiştir.

Bu bilgiler ışığında etanol verilen hayvanların böbrek dokularında; glomerül ve tübül hasarı, mezangiyal hücre proliferasyonu, tübül epitel hücrelerinde dökülme, Bowman aralığında daralma, hiperselülerite, konjesyon, vakuolizasyon ve mono nükleer hücre infiltrasyonu bulguları görülebilmektedir (Omoto ve ark. 1997, Shanmugam ve ark. 2010, Kutlubay ve ark. 2008, cigremiş ve ark. 2006).

Omega-3 yağ asitleri vücut için gerekli olan fakat vücutta üretilmediğinden hazır olarak alınması gereken çoklu doymamış yağ asitleridir. Dokozaheksanoik asit (*DHA*, 22:6n-3), eikozapentaenoik asit (*EPA*, 20:5n-3) insan beslenmesinde önem arz eden omega-3 yağ asitleridir (wikipedia.com).

Omega-3 yağ asitleri, PGI3 ve LTB5 eikozanoidleri sentezleyerek anti-inflamatuvar, analjezik, anti-trombotik, vazodilatatör, antimitojenik etki gösterdikleri için kardiyovasküler hastalıklar, kanser, ülseratif kolit, romatoid artrit, lupus eritramatos, multipl skleroz, migren, kistik fibroz, psoriasis, görme bozuklukları, artrit ateroskleroz, diyabet, alzheimer, alerji, akne ve depresyonun önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Granström 1990, Simopoulos 2002).

Yapılan çalışmalarda omega-3 yağ asitlerinin vücut için koruyucu olduğu ifade edilmiştir (Stone 1997, Miyasaka ve ark. 1998, Sarsılmaz ve ark. 2003).

Lonergan ve arkadaşları (2002) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, gama radyasyon maruziyeti ile hipokampusta oluşan nöranal hasar üzerine EPA'nın koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Martin ve arkadaşları (2002) yaptıkları çalışmalarında, yaşlılık ve radyasyona bağlı olarak beyinde meydana gelen apoptotik değişiklikler üzerine EPA'nın düzeltici etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Kuş ve arkadaşları (2008) yaptıkları çalışmada, sıçanların testis dokularını incelemişlerdir. Sıçanlara 1/10 serum fizyolojik ile sulandırılmış 10 mg/kg dozunda

formaldehit ile 400 mg/kg omega-3 yağ asiti intragastrik olarak gavaj yoluyla verilmiştir. Deneysel olarak gerçekleştirilen bu çalışma sonucunda formaldehitin testiküler dokuda oksidatif hasara bağlı apoptozise neden olduğu ve bu apoptotik değişikliklerin omega-3 yağ asitleri verilmesiyle önlenebileceğini ortaya koymuşlardır.

Zararsız ve arkadaşları (2006) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, böbrek dokusu üzerinde formaldehit'in oluşturduğu oksidatif hasarı omega-3 yağ asitlerinin önlediğini bildirmişlerdir.

Donadio ve arkadaşları (2001) yaptıkları çalışmalarında yüksek doz (3.76 g EPA+2.94 g DHA/gün) ile standart doz (1.88 g EPA+1.47 g DHA/gün) omega-3 kullanımı IgA nefropatili hastalarda karşılaştırılmış ve renal fonksiyonlardaki kayıp hızının azaldığını tespit etmişlerdir.

Grande ve arkadaşları (2000) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada DHA'nın mezengial proliferatif glomerülonefrit modelinde, renal mezenşimde anti-proliferatif etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Buck ve arkadaşları (1991) yaptıkları deneysel çalışmalarında, hayvanlara sekiz hafta boyunca diyete Omega-3 yağ asidi eklemişlerdir. Deneyler süresince idrar kalsiyum ve oksalat atılımının azaldığı gözlemlenmiştir. Böylelikle Omega-3 yağ asitlerinin böbrek taşı oluşumuna neden olan metabolik anormallikleri düzeltebileceğini gösterilmiştir.

Bu kısımda belirtilen mevcut çalışmalardan farklı olarak daha objektif sonuç elde etme adına bizim çalışmamızda farklı yöntemler denenmiştir. Değerlendirme yapılırken tüm gruplardaki her hayvanın böbrek dokusu incelenmiş ve aynı glomerülün tekrar incelenmemesine özen gösterilmiştir. Histopatolojik incelemelerin skorlanarak yapılmış olması ve Bowman aralığındaki daralma yada genişleme bulgularının ölçüm yapılarak değerlendirilmesi ile istatistiksel analizler çalışmamızı özgün kılmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak etanolün böbrek dokusunda meydana getirdiği toksik hasar bizim çalışmamızdaki kronik gruplarımızda gösterilmiştir. Etanolün akut uygulandığı gruplarda belirgin bir histolojik değişikliğe rastlanmamıştır. Bu durum bize etanolün uygulama süresinin kısa olmasından kaynaklandığı düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda etanolün 4 g/kg/gün dozunda ve daha uzun süre uygulandığı görülmektedir. Bu daha yüksek doz ve uzun süren uygulamalarda etanolün toksik etkisi daha belirgindir. Etanol ile birlikte omega-3 yağ asidinin uygulandığı kronik gruplarda etanolün oluşturduğu

toksik hasarı omega-3'ün önlediği tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki histolojik incelemelerde tespit edilen farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda böbrek doku örneklerinin genel doku hasarını gösteren Hematoksilen-Eozin boyamaya ek olarak glomerül bazal membrandaki kalınlaşmayı gösterebilen PAS (periyodik Asit-Schiff) boyaması da yapılmıştır. Bu uygulama ile de çalışmamız literatürdeki bazı çalışmalardan farklılık arz etmektedir (Shanmugam ve ark. 2010, Kutlubay ve ark. 2008).

PAS ile boyanan böbrek dokularının genel yapısı incelendiğinde, HE boyama ile elde edilen bulguları destekler nitelikte olduğu tespit edilmiştir. PAS boyama yapılan gruplardaki dokuların bazal membranında herhangi bir değişim görülmemiştir. Etanol uygulamasının sonucu olarak bazal membran kalınlaşması literatürde bildirilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Bu durumun nedeninin etanolün uygulama süresinin kısa olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Literatürdeki mevcut çalışmalardan farklı olarak yukarıdan bahsedilen farklı yöntemlerin denenmesiyle çalışmamız deskriptif bir çalışma niteliğindedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada alkollü içeceklerin primer aktif kopmonenti olan etanolün böbrek dokusunda oluşturduğu hasar ve bu hasara karşı omega-3 yağ asidinin koruyucu etkisi histolojik olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki akut grupların bulguları göz önünde tutulduğunda, uyguladığımız etanol ve omega-3 yağ asidi dozu ve uygulama süresi sonucunda böbrek dokusunda belirgin histolojik değişiklikler saptanmamıştır.

Etanolün kronik olarak uygulanması böbrek dokusunda histopatolojik değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir. Etanolün böbrek dokusunda tübüler hasar, hiperselülerite, vokuolizasyon, glomerüler hasar, konjesyon ve bowman aralığında daralmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki kronik etanol+omega-3 grubunda uyguladığımız omega-3 yağ asidi etanolün oluşturduğu histopatolojik değişiklikleri azalttığı görülmüştür.

Akut ve kronik olarak sadece omega-3 yağ asidi uygulamasının böbrek dokusunda herhangi bir histolojik değişikliğe neden olmadığı da gösterilmiştir.

Sonuç olarak etanolün neden olduğu kronik hasar, omega-3 kullanımı ile önemli ölçüde azaltılabileceği görülmüştür. Farklı dozaj, süreler ve tekniklerle yapılacak ileri çalışmalar bu olumlu etkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacak ve alkol kaynaklı organ hasarlarının önlenmesine katkıda bulunmuş olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. **Aguilera CM, tortosa MCR, Mesa MD, Tortosa CL, Gil A** Sunflower, virgin olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*, s.162,335-344, **2002**.
2. **Abraham L, Kierszen Basım, MD, NAD**, Sindirim Bezleri, Arbak S. (çeviri editörü Demir R.), *Histoloji ve Hücre Biyolojisi* 1.baskı, Ankara, PalmeYayıncılık. ,**2006**, s.366-390.
3. **Aktuna, H.**: *Alkol. Bil. Tek. Derg.* **1993**; Cilt. 26, 307: s.438-444.
4. **Aktümsek A.** *Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi*, 3. baskı, Nobel Yayınları, Ankara, **2006**, s.403-432.
5. **Alexander JW, Saito H, Tracki O et al.** The Importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg* **1986**; 204: s.1-8.
6. **Alexander JW.** Nutrition and infection: new perspectives for an old problem. *Arch Surg* **1986**; 121: 966-672.
7. **Angerer, P, Kothny, W Störk, S von Schacky, C** Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on progression of atherosclerosis in carotid arteries. *Cardiovasc Res*, 54: s.183-190, **2002**
8. **Aukema HM, Ogborn MR, Tomobe K ve ark.** Effects of dietary protein restriction and oil type on the early progression of murine polycystic kidney disease. *Kidney Int* **1992**;42: s.837-842
9. **Balk, Ethan M, Alice H. Lichtentein, MEi chung, Bruce kupelnick, priscilla Chew, Joseph Lau 2006**, effect of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 189, s.19-30
10. **Başpınar N, ve kurtuğlu F** vitaminler ders kitabı, S.Ü. yayınevi ünitesi **2003**
11. **Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P** Treatment of IgA nephropathy with eicosapentaenoic acid (EPA) : two-year prospective trial. *Clin Nephrol* **1989**;31: s.128-131
12. **Besler T, Olcay İ**, http://www.danoneenstitusu.org.tr/pdf/yeni_dogan_omega3.pdf erişim tarihi:09.02.2011
13. **Bjerve KS** N-3 fatty acid deficiency in man. *J Intern Med* **1989**; 225: s. 171-175.
14. **Bonaa KH, Bjerve KS, Nordoy A.** Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in plasma phospholipids are divergently associated with high density lipoprotein in humans. *Erterior thromb* **1992**;12:675-81.
15. **Bondy SC**, Etanol toxicity and oxidative stress. *Toxicol.Lett.* 1992; 63: s.231.241.
16. **Brenner RR.** Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res* 1982; 20: 41-8.
17. **Brown, LA, Harris, F.L, Ping, XD, Gauthier, TW** chronic ethanol ingestion and the risk of acute lung injury: a role for glutathione availability? *Alcohol*, 33,3,191-197p. **2004**
18. **Buck AC, Davies RL,Harrison T.** The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J Urol* 1991;146: s.188-194
19. **Caballeria, J., 2003**, Current concepts in alcohol metabolism, *Ann Hepatol*, 2, 2, 60-68 p.
20. **Chen LH, Hu N & Huang TL.** Effects of acute alcohol intoxication on liver antioxidant defense systems in rats. *Biochemical Archives* 1992; 8: s.95-100.
21. **Cigremis Y, Turkoz Y, Tuzcu M, Ozen H, Kart A, Gaffaroglu M, Erdogan K, Akgoz M, and Ozugurlu F.** The effects of chronic exposure to etanol and cigarette smoke on the formation of peroxynitrite, level of nitric oxide, xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in rat kidney. *Molecul Cell Biochem* **2006**; 291: s.127.138.
22. **Clark WF, Parbtani A, Huff MW ve ark.** Omega-3 supplementation in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* **1989**;36: s.653-660

23. **Das UN** Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J* **2006**; 1: s.420-39.
24. **Das UN** Essential fatty acids- A review. *Curr Pharm Biotechnol* **2006**; 7: s.467-82.
25. **Das UN** A defect in the activity of $\Delta 6$ and $\Delta 5$ desaturases may be a factor predisposing to the development of insulin resistance syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **2005**; 72: s.343-50.
26. **De Caterina RD, Caprioli R, Giannesi D ve ark.** P.n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int* **1993**;44: s.843-850
27. **DeGomez Dumm INT, Brenner RR.** Oxydative desaturation of alpha linolnic, linoleic ve steric acids by human liver microsomes. *Lipids* **1975**; 10: s.315-317.
28. **Deitrich RA, Dunwiddie TV, Harris RA, Ervin VG.** Mechanisms of action of ethanol: Initial central nervous system actions. *Pharmacol. Rev* **1989**; 41: s.489-537.
29. **De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E.** Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse-effects of abstinence. *N Engl J Med* **1994**; 329: 1927.1934.
30. **Diboune M, Ferard G, Ingenbleek Y et al.** Soybean oil, blackcurrant seed oil, mediumchain triglycerides and plasma phospholipid fatty acids of stressed patients. *Nutrition* **1993**; 3(4): s.344-349.
31. **Dohmen K, Baraona E, Ishibashi H, Pozzato G, Moretti M, Matsunaga C, Fujimoto K, Lieber CS.** Ethnic differences in gastric sigma alcohol dehydrogenase activity and ethanol first-pass metabolis. *Alcohol Clin Exp Res* **1996**;20: s.1569-1576
32. **Dolar E.** Klinik Karaciğer Hastalıkları. 1. Baskı, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi, **2002**; 133-146.
33. **Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, ve ark.** A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy *N Eng J Med* **1994**;331: s.1194-1199
34. **Donadio JV Jr, Larson TS, Bergstalh EJ ve ark.** A randomized trial of high dose compared with low dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **2001**;12: s.791-799
35. **Donadio JV, Grande JP** IgA nephropathy. *N Eng J Med* **2002**;347: s.738-748
36. **Donzel JA, Lucien G, Maupoil M, Rochette L, Rocguelin G** **1993** immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune induced growth depression, poultry science 72, s.1301-1305.
37. **Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC ve ark.** Fish oil vehicle for cyclosporine lowers renal thromboxanes and reduces experimental nephrotoxicity. *Transplant Proc* **1987**;19: s.1403-1406
38. **Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC ve ark.** Modification of experimental nephrotoxicity with fis oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 1987;43: s.271-274
39. **Endres S, Ghorban R, Kelley VE et al.** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of IL-1 and TNF by mononucleur cells. *N Engl J Med* **1989**; 320: s.265-271
40. **Eroschenko VP.** Di Fiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle (10. Baskıdan Çeviri), Palme Yayıncılık, Ankara, **2008** s. 309-323
41. **Eşrefoğlu M,** Özel Histoloji, Medipres matbaacılık yayıncılık, Malatya, **2009**, s.157-176
42. **Freeman BA, Crapo JD** Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* **1982**; 47: s.412.426.
43. **Gardner KD Jr, Burnside JS, Elzinga LW ve ark.** Cytokines in fluids from polycystic kidneys. *Kidney Int* **1991**;39: s.718-724
44. **Gibson, RA** Australian fish-an excellent source of both arachidonic acid and w-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*, **1983**, 18: s.743-752
45. **Grande JP, Walker HJ, Holub BJ ve ark.** Suppressive effects of fish oil on mesengial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* **2000**;57: s.1027-1040
46. **Granström, E** Omega-3 polyunsaturated fatty acids: biochemical actions. 46: 87-94. In: Somogyi, J.C., H□zel, D. (Ed), *Marine Foods. Bibl Nutr Dieta*. Basel, Karger. (1990)

47. **Greene EL, Paller MS** Oxygen free radicals in acute renal failure. *Miner Electrol Metab* **1991**; 17: s.124-132.
48. **Grimminger F, Walmarth D, Seeger W et al.** Parenterale omega-3 lipidbehandlung beinflammatorischen systemerkrankungen. *Med Welt* **1993**; **44**: s.207-221.
49. **Gövsya Gökmen F** Sistematik Anatomi, 1. Baskı, İzmir güven kitabevi, İzmir, 2003. S. 531-539
50. **Guyton AC, Hall JE**, Tıbbi Fizyoloji, (onuncu baskıdan çeviri: ed. Çavuşoğlu H.), Yüce yayımları&Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, **2001**. s. 797-798.
51. **Hamazaki T, Tateno S, Shishido H** Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* **1984**;1: s.1017-1018.
52. **Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ.** Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* **2007**; 197: s.12-24.
53. **Helland, IB , Smith, L Saarem, K Saugstad, OD, Devron CA** Maternal supplementation with very long chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111:e39-e44 **2003**
54. **Hernandez-munoz R, Caballeria J, Baraona E, Uppal R, Greenstein R, Lieber CS.** Human gastric Alcohol dehydrogenase:Its inhibition by H2-receptor antagonists and its effect on the bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* **1990**; 14: s.946-950
55. **Hirsch DJ, Jindal KK, Trillo A, Cohen AD.** Acute renal failure after binge drinking. *Nephrol Dial Transplant* **1994**; 9: s.330-331.
56. **Hitzemann RJ, Schueler HE, Graham-Brittain C, Kreishman GP.** Ethanol-induced changes in neuronal membrane order. An NMR study. *Biochim Biophys Acta* **1986**; 24: s.189-197
57. **Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker AJ ve ark.** Dietary supplementation with fish oil modifies renal reserve filtration capacity in postoperative,cyclosporine A-treated renal transplant recipients. *Transpl Int* **1990**;3: s.171- 175
58. **Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Tegzess AM ve ark.** The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* **1990**;49: s.523-527
59. **İlter, T ve, Tekin, F,** Alkol Metabolizması, Guncel Gastroentoroloji, 9, 58-62 s. **2005**
60. **Jurczuk M, Moniuszko- jakoniuk J, Brz' oska MM.** Involvement of some low moleculer thiols in the peroxidative mechanisms of lead and etanol action on rat liver and kidney. *Toxicology* **2006**;219,11-21
61. **Kayaalp SO.** Alkoller. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (2. cilt). 7. baskı, Editör, Kayaalp SO. Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Ankara, **1995**; s.1825-1845.
62. **Keller CK, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E.** Post infectious glomerulonephritis-is there a link to alcoholism? *Q J Med* **1994**; 87: s.97-102.
63. **Kessova IG, Cederbaum AI.** The effect of CYP2E1-dependent oxidant stress on activity of proteasomes in HepG2 cells. *J Pharmacol Exp Ther* **2005**; 315: s. 304-312.
64. **Koch T, Heller AR** Benefits of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition . *clin nutr suppl* **2005**; 1:7: s.17-24
65. **Kubat H** Kronik Alkol Alan Farelerde RHO/RHO-Kinaz Yolağının İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin, **2007**.
66. **Kutlubay R, Oğuz EO, Turgut G, Kocamaz E,** Karaciğer ve böbrek üzerine etanolün toksisitesi ve L-NAME'in koruyucu etkisi, S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. **2008**.15 4/ s.11-17
67. **Lieberman, M, Marks, A, Simith. C,** Pathways of Sugar and Alcohol Metabolism: Fructose,Galactose, Pentose Phosphate Pathway, and Ethanol Metabolism, **2007**, In: Marks' Essential Medical Biochemistry, 2nd Edition, Lieberman, M., Marks, A., Simith. C., Eds. LippincottWilliams & Wilkins, s.341-359
68. **Lieber, CS,** Alcohol and liver, *The Mount Sinai J Med*, 67, 84-94 p **2000**,

69. **Lieber, CS**, Relationships between nutrition, alcohol use and liver disease, *Alcohol Res Health*, 27, 3, 220-231 p. **2003**,
70. **Lindi C, Montorfano G, Marciani P**. Rat erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation after chronic ethanol intake. *Alcohol* **1998**; 16: s.311-316.
71. **Mantzioris E, Cleland L G, Gibson R A**. Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 72: s.42-48. **2000**
72. **Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL ve ark**. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* **2003**; 38: s.391-8.
73. **Miyasaka Ck, Alves de Souza JA, Torres RP et al**. Effects of the administration of fish oil by gavage on activities of antioxidant enzymes of rat lymphoid organs. *Gen Pharmacol* **1998**;30: s.759-762
74. **Montgomery R**. *Biochemistry A case-oriented Approach 6th edition Mosby- Year book* **1996**; 5: s.203-204.
75. **Moore Persaud**, *Systema Digestorium*, Ertem D., Çeviri Editörleri: Yıldırım M., Okar İ., Dalgıç H., İnsan Embriyolojisi.6. baskıdan çeviri, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti. (**2002**) s.163-187.
76. **Moreno A, Pares X**. Purification and characterization of a new alcohol dehydrogenase from human stomach *J Biol Chem* **1991**;266: s.1128-1133
77. **Nagatomo I, Akasaki Y, Uchida M, Takigawa M**. Alcohol intake decreases brain Zonisamide concentration in inbred EL mice. *Neuroreport* **1997**; 8: s.391-394.
78. **Nagy EL** Molecular aspect of alcohol metabolism: Transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. *Annual Review of nutrition*. **2004**;24: s.55-78
79. **Nakamura MT, Nara TY** Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ desaturases. *Annu Rev Nutr* **2004**; 24: s.345-76.
80. **Nelson DL and Cox MM**. *Principles of Biochemistry*, Fourth Edition (Freeman Publishers), New York. 2004.
81. **Nelson DL and Cox MM**. *Principles of Biochemistry*, Fourth Edition (Freeman Publishers), New York. 2004.
82. <http://www.newlife.com.tr/omega.aspx> erişim tarihi:**09.02.2011**
83. **Nordmann R, Ribiere C, Rouach H** Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Radic Biol Med* **1992**; 12: s.219-240.
84. **Nordoy A** Is there a rational use for n-3 fatty acids (fish oils) in clinical medicine? *Drugs*. 42: s.331-42. **1991**
85. **Osna NA, Haorah J, Krutik VM, Donohue TM Jr** Peroxynitrite alters the catalytic activity of rodent liver proteasome in vitro and in vivo. *Hepatology* **2004**;40: s.574-582.
86. **Ovale WK, Nahirney CP**, *Netter Temel Histoloji*, (Çeviri Editörleri Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P.), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, **2009**, s. 353-372
87. **Ozturk H, Yagmur Y, Buyukbayram H** The effect of L-arginine methyl ester on indices of free radical involvement in a rat model of experimental nephrocalcinosis. *Urol Res* **2006**;34: s.305-314
88. **Özcan A, Özcan K, Mengi A**, ratlarda oral olarak verilen alkolün karaciğer üzerine etkisi, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fak. Derg.* Cilt:2 sayı:1 s.40-42 **1996**
89. **Parkinson ve ark**. Elevated concentrations of plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids among Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr*, 59: s.384-388. **1994**
90. **Penny M, Kris-Etherton, Harris WS, Appel LJ** Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* **2002**;106: s.2747-2757
91. **Pettersson EE, Recola S, Berglund L ve ark**. Treatment of IgA nephropathy with omega-3 polyunsaturated fatty acids: A prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* **1994**;41: s.183-190

92. **Ponnappa, BC, Rubin, E**, Modeling alcohol's effects on organs in animal models, *Alcohol Res Health*, 24, 2, 93-104 p. **2000**
93. **Putz R, Pabst R** İnsan Anatomi Atlası,(Çeviri editörleri Arıncı K.,) Beta basım yayım İstanbul 1994, s.175-180
94. **Radrigo R, and Bosco C**. Oxidative stres and protective effects of polyphenols: Comparative studies in human and rodent kidney. A riview. *Comp biochem and physiol, Part C* **2006**;142: s.317-327.
95. **Ramaiah, S, Rivera, C, Arteel, G**, Early-phase alcoholic liver disease: an update on animal models, pathology, and pathogenesis, *int J Toxicol*, 23, 4, 217-231 p **2004**
96. **Reyes E, Ott S, Robinson B**. Effects of in utero administration of alcohol on glutathione levels in brain and liver. *Alcohol Clin Exp Res* **1993**; 17: s.877-881.
97. **Reynaud M, Gaudin-Colombel AF, Le Pen C**. Two methods of estimating health costs linked to alcoholism in France (with a note on social costs). *Alcohol* **2001**: 36: s.89-95.
98. **Rice DP, Kelman S, Miller LS**. Estimates of economic costs of alcohol and drug abuse and mental illness, 1985 and 1988. *Public Health Rep* **1991**; 106: s.280-292.
99. **Riseus U**. Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr opin clin nutr metab care* **2008**;11: s.100-5
100. **Rogers TS, Elzinga L, Bennett WM ve ark**. Selective enhancement of thromboxane in macrophages and kidneys in cyclosporineinduced nephrotoxicity,dietary proteciton by fish oil. *Transplantation* **1988**;45: s.153-156
101. **Rogers TS, Elzinga L, Bennett WM ve ark**. Selective enhancement of thromboxane in macrophages and kidneys in cyclosporineinduced nephrotoxicity,dietary proteciton by fish oil. *Transplantation* **1988**;45: s.153-156
102. **Roose MH, Romrell LJ, Kage GI**, Histology. A text and atlas. Third edition, **1995**. S. 496-507.
103. **Sackh, FM, Stone PH, ve ark**. Controlled trial of fish oil regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *F am cardiol* **1995**;25: s.1492-8
104. **Sadler T.W** Langman's Medikal Embriyoloji (Çeviri Editörü Başaklar A.C) , Özel Embriyoloji, 9. Baskı, Ankara, s. 292-293
105. **Salaspuro, M**, Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications, *Ann Med*, 28, 3, 195-200 p **1996**
106. **Sanders TAB**. Essential and trans-fatty acids in nutrition. *Nutr Res Rev* **1988**; 1: s.57-8.
107. **Sarsılmaz M, Songur A, Özyurt H et al**. Potential role of dietary omega-3 essential fatty acids on some oxidant/antioxidant parameters in rats' corpus striatum. *Prostag leukotr Ess* **2003**;69: s.253-259
108. **Sencer, E.:** Beslenme ve Diyet. Tıp Dizisi **1988**; 68: s.1-404.
109. **Seitz, H.K.,** Lieber, C.S., Stickel, F., Salaspuro, M., Schlemmer, H.P., Horie, Y., **2005**, Alcoholic liver disease: from pathophysiology to therapy, *Alcohol Clin Exp Res*, 29, 7, 1276-1281 p
110. **Shanmugam KR, Ramakrishna, Mallikarjuna K, Sathyavelu Reddy K**, protective effect of ginger against alcohol-induced renal damage and antioxidant anzymes in male albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, Vol. 48, february **2010**, pp. 143-149
111. **Simopoulos AP, Leaf A, Salem Jr N**. Statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for ω -6 and ω -3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **2000**; 63: s.119-21.
112. **Simopoulos, AP**. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, (2002) 21(6): s.495-505.
113. **Sivapiriya V, Jayanthisakthisekaran, Venkatraman S**. Effects of dimethoate (*O,O*-dimethyl *S*-methylcarbamoyl methyl phosphorodithioate) and Etanol inantioxidant status of liver and kidney of experimental mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology* June 2006;85(2): s.115-121

114. **Sönmez MF, Akkuş D, Selvi F, Balcıoğlu E**, melatonin ve C vitamini'nin kronik alkolik sıçanların testis dokusundaki hasar ve eNOS immunreaktivitesi üzerine etkileri, *Journal of health sciences*, 19(1) 1-11 **2010**
115. **Standrind S**. Gray's Anatomy, The Anatomical Basis Of Clinical Practice, Thirty-Ninth Edition, Elsevier Ltd. London, UK, 2005 s.1269-1284
116. **Stone NJ**. Fish oil, lipids and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* **1997**;65: s.1083-1086
117. **Stoof TJ, Korstanje MJ, Bilo HJ ve ark.** Does fish oil protect renal function in cyclosporinetreated psoriasis patients? *J Int Med* **1989**;226: s.437-441
118. **Tang C, Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD**. Regulation of human delta- 6 desaturase gene transcription: identification of a functional direct repeat-1 element. *J Lipid Res* **2003**; 44: s.686-95.
119. **Tekelioğlu M**. Özel Histoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, **2002**. s. 191-203.
120. **Thamilselvan S, Byer KJ, Hackett RL, Khan SR** Free radical scavengers, catalase and superoxide dismutase provide protection from oxalate-associated injury to LLC-PK1 and MDCK cells. *J Urol* **2000**; 164: s.224.229.
121. **Vardı N, Öztürk F**, uzun süreli alkol tüketiminin sıçan pankreasında oluşturduğu histolojik değişiklikler, *T Klin J Med Sci* **2002**,22
122. http://tr.wikipedia.org/wiki/Omega-3_ya%C4%9F_asitleri erişim tarihi:**09.02.2011**
123. **Yöntem, M, Akkuş, L, ve ark.** erkeklerde orta derecede alkol alımının eritrosit glutatyon peroksidaz(GSH-Px) aktivitesi üzerine olan etkisi. *Selçuk üniv. Vet.Fak.Derg. Cilt:9, sayı:3, s.339-344, 1993.*
124. **You M, Crabb DW**. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2004**; 287: s.1-6.
125. SPSS Inc. SPSS for Windows (Version 11.5.0; SPSS), Chicago, IL, USA, 2002

ÖZGEÇMİŞ

1984 Yılında Sakarya'da doğdu. 2009 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı.