

**SOĞUK STRESİ UYGULAMALARININ RAT
KARACİĞERİ ÜZERİNDEKİ MORFOLOJİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Zerrin KUTLU

Veteriner Anatomi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR

Yüksek Lisans Tezi – 2018

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SOĞUK STRESİ UYGULAMALARININ RAT
KARACİĞERİ ÜZERİNDEKİ MORFOLOJİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Zerrin KUTLU

**Veteriner Anatomi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR**

**Erzurum
2018**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ ANATOMİ ANABİLİM DALI

**SOĞUK STRESİ UYGULAMALARININ RAT
KARACİĞERİ ÜZERİNDEKİ MORFOLOJİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Zerrin KUTLU

Tez Savunma Tarihi : 07.09.2018

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zekeriya ÖZÜDOĞRU (Aksaray Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Kübra A. TERİM KAPAKİN (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2018**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Stres	2
2.2. Karaciğer.....	2
2.2.1. Karaciğerin Anatomik Yapısı	2
2.2.2. Karaciğerin Kanlanması	5
2.2.2.1. Karaciğerin Arteriyel Sistemi	6
2.2.2.2. Karaciğerin Portal Ven Sistemi	7
2.2.2.3. Karaciğerin Lenf Drenajı	7
2.2.2.4. Karaciğerin Sinirleri	8
2.3. Karaciğerin Histolojisi.....	8
2.4. Karaciğerin Histofizyolojisi.....	15
2.4.1. Karaciğere Ait Dolaşım Bozuklukları	18
2.4.2. Karaciğer Dejenerasyonu.....	18
3. MATERYAL VE METOT.....	20
3.1. Deney Protokolü ve Detayları.....	20
3.1.1. Deney Hayvanları	20
3.1.2. Deney Grupları ve Stres Modeli	20
3.1.2. Histopatolojik Analizler.....	20

4. BULGULAR.....	21
4.1. Makroskopik Bulgular	21
4.2. Mikroskopik Bulgular.....	23
4.2.1. Kontrol Grubuna Ait Mikroskopik Bulgular	23
4.2.2. Deney Grubuna Ait Mikroskopik Bulgular	28
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	53
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	53
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	54

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yazım aşamasında bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini, emeğini, sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmanın planlanması ve yürütülmesi esnasında her an yanımda olan, saygı değer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR'e,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Zekeriya ÖZÜDOĞRU'ya, hayatımın her anında desteği, sabrı ve yardımlarıyla yanımda olan anneme ve abim Fatih KUTLU'ya, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Rahmetli babam Metin KUTLU'ya ithafen...

Zerrin KUTLU

ÖZET

Soğuk Stresi Uygulamalarının Rat Karaciğeri Üzerindeki Morfolojik Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Canlı organizmasında homeostasisi bozan her türlü uyarı stres olarak kabul edilir. Stresin birçok sağlık problemine neden olduğu bilinmekte ve stresten en çok etkilenen organların başında ise karaciğer gelmektedir. Bundan dolayı bu çalışmada; akut soğuk stresinin karaciğer hücreleri üzerine etkilerini inceleyerek elde edilen bulgularla literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmada 24 haftalık 200- 220 gr ağırlığında 24'er adet erkek ve dişi Sprague- Dawley ırkı rat kullanıldı. Denekler her biri 12 rattan oluşan iki gruba ayrıldı. Grupların birincisinde 6 erkek ve 6 dişiden oluşan kontrol grubu, ikincisinde ise aynı sayıda erkek ve dişi rat soğuğa maruz bırakılan grup olarak düzenlendi. Kontrol grubundaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmazken, soğuğa maruz bırakılan ratlar 2 saat süreyle 4-6°C derece soğukta bırakıldı.

Bulgular: Çalışma sonunda elde edilen bulgular morfolojik olarak incelendi. Kontrol grubuna ait ratların karaciğer dokuları incelendiğinde, normal karaciğer histolojisiyle uyumlu oldukları tespit edildi. Soğuğa maruz bırakılan ratlarda ise; hepatositlerde dejenerasyon, damarlarda hiperemi, mononükleer hücre infiltrasyonu, parankimde hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Kupffer hücrelerinde dejenerasyon ve sayılarında artış, vakuoler dejenerasyon, remark kordonlarının disosiyasyonu olduğu belirlendi. Ayrıca sinüzoidal boşlukta serbest eritrositlerin biriktiği ve vena sentralis'lerin çevresinde lenfosit ve histiyosit görüldü. Hepatositlerde depolanan glikojen miktarında azalma ve portal alanların etrafında yer alan bağ dokusunda belirgin bir artış tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak; elde edilen bulguların genellikle literatür bilgilerini destekler nitelikte olmasına rağmen, bazı farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıkların stres sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, rat, soğuk stres, Sprague Dawley

ABSTRACT

Investigation of Morphological Effects of Cold Stress Applications on the Rat Liver

Aim: Any warning that disturbs the homeostasis in the living organism is regarded as stress. It is known that stress causes many health problems, and the liver is at the head of the most affected organs of the strustest. Therefore, in this study; acute cold stress on the liver cells.

Material and Method: In this study, 24 weeks of age 24 male and female Sprague Dawley race rats with body weight of 200 to 220 gram were used. Rats were divided into 2 groups each of consist of 12 rats. The first group was designed to be control which has 6 male and female rats, second group consisted of same number male and female rats and cold application was applied. While any process was not performed to control group, 4-6° C cold was applied for two hours to rats in the second group.

Result: Findings reached in the study were evaluated, as morphological. As the liver tissues of rats in the control group were examined by histological. They found to be similar with normal counterpart liver tissue. Hepatocyte degeneration, vascular hyperemia, mononuclear cell infiltration, cellular infiltration in parenchyma was observed in rats exposed to cold stress. Degeneration and Kupffer cells increase, vacuolar degeneration and dissociated remark cords were determined. Furthermore, accumulation of free erythrocyte in sinusoidal space, lymphocyte and hystiocytes were observed around vena sentralis. Reduction of glycogen amount stored in hepatocytes and increasing of connective tissue around portal area were determined.

Conclusion: As result, some differences were determined although reached findings support the literature information, generally. The differences were related with age, sex, environment and husbandry of animals.

Keywords: Cold stres, liver, rat, Sprague-dawley,

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Arter
ASS	: Akut soğuk stres
cm	: Santimetre
dL	: Desilitre
For.	: Foramen
G	: Gram
H&E	: Hemotoksilen- Eosin
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
N	: Nukleus
Nn	: Nervi
N	: Nervus
PAS	: Periodic acid schiff
V	: Vena

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1. Rat karın iç organlarının görünümü.	21
Şekil 4.2. Rat karaciğerin loplari	22
Şekil 4.3. Kadavrada batın organları ve ilişkili damarların görünümü.	22
Şekil 4.4. Kontrol grubundaki dişi rata ait karaciğer kesiti. SA; sinüzoidal aralık, CV; sentral ven, Mallory'nin üçlü boyası	24
Şekil 4.5. Kontrol grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. CV; sentral ven, SA; sinüzoidal aralık, Mallory'nin üçlü boyası	24
Şekil 4.6. Kontrol grubu ait karaciğer kesiti. Sentral ven (*) ve sinuzoidler (oklar), H&E.	26
Şekil 4.7. Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti. Sentral ven (*) ve hepatositler (ok), H&E.	26
Şekil 4.8. Kontrol grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. KD, kan damarı; N, hücrenin merkezinde bulunan normal görünümlü çekirdek (oklar), PAS. ...	27
Şekil 4.9. Kontrol grubundaki dişi rata ait karaciğer kesiti. CV, sentral ven; SA, sinüsoidal aralık; N. hücrenin merkezinde bulunan normal görünüşlü çekirdek, Oklar, hepatositlerde depolanan glikojen partikülleri (oklar), PAS.	27
Şekil 4.10. Deney grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. Nekrozlu bölge (ok), H&E.	28
Şekil 4.11. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde nekrozlu bölge (oklar), H&E.	29
Şekil 4.12. Deney grubuna ait karaciğer kesitinde kanama (ok). CV; Sentral ven, H&E.	29

Şekil 4.13. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde hepatosit’lerde dejenerasyon (oklar), H&E.	30
Şekil 4.14. Deney grubuna ait karaciğer kesitinde vena sentralis etrafında yangı (oklar), H&E.	31
Şekil 4.15. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde damar çevresinde yangı (oklar), H&E.	31
Şekil 4.16. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde fokal yangı (oklar), H&E.	32
Şekil 4.17. Deney grubuna ait karaciğer kesiti. Kan sinusoid’lerinde genişleme (çift oklar), Sentral ven (*), (oklar) H&E.	33
Şekil 4.18. Deney grubuna ait karaciğer kesitinde vakuoler dejenerasyon (oklar), H&E.	34
Şekil 4.19. Deney grubundaki dişi rat ait karaciğer kesiti. CV; sentral ven, KD; kan damarı, SA; sinüzoidal aralık, (oklar), PAS.	34
Şekil 4.20. Deney grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. CV; sentral ven, SA; sinüzoidal aralık, PAS.....	35
Şekil 4.21. Deney grubuna ait karaciğer kesiti. SA; sinüzoidal aralık, Mallory’nin üçlü boyası.	36
Şekil 4.22. Deney grubuna ait karaciğer kesiti. SA; sinüzoidal aralık, Mallory’nin üçlü boyası.	36

1. GİRİŞ

Rat, vücutlarının küçük oluşu, kolay maniple edilişi, çabuk üreyebilmesi, deney uygulamalarında kullanımının ve bakımının kolay olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan laboratuvar hayvanlarından biridir. Ratlar uyum yeteneği ve dayanaklığı ile farklı araştırma tipleri için uygun model oluşturmalarını sağlar. Biyolojik araştırmalarda insan ile benzerlikleri nedeniyle diğer türlere göre daha çok tercih edilirler¹.

Stres, organizmanın dışsal veya iç kaynaklı olabilecek gerçek ve algılanan stresörlere uyarlanabilir tepkisi olarak tanımlanabilir². Strese kronik maruziyet, normal vücut homeostazını değiştirir ve bu nedenle antioksidan savunma sisteminde değişikliklere neden olarak çeşitli dokularda patolojilerin gelişmesine yol açar³. Stresin uzun süreli devam etmesi vücuda zarar verir ve birçok sistemi de olumsuz yönde etkiler. Yaşa, cinsiyete bağlı olmaksızın hiçbir canlının strese karşı bağışıklığı yoktur. Stresten etkilenen organlardan biri de karaciğerdir. Karaciğer, karın boşluğunun sağ tarafında bulunan, vücudun en büyük organı ve bezlerin en büyüğüdür. Karaciğerin plazma ve protein sentezi, glikojen depolanması, hormon üretimi ve detoksifikasyon da dahil olmak üzere birçok fonksiyonu vardır. Kısacası stres, vücut fonksiyonlarını bozan, dokularda patolojilerin gelişmesine neden olur. Yapılan literatür taramalarında ratlarda stresin karaciğer üzerine etkisinin incelenmesinin faydalı olacağı kanaatine varılmıştır⁴.

Bundan dolayı bu çalışmada; akut soğuk stresinin karaciğer hücreleri üzerine etkilerini inceleyerek elde edilen bulgularla literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stres

Stres, organizmaların fizyolojik ve davranışsal uyarlama yanıtlarının karmaşık oluşumları tarafından yönetilen homeostazın bozulması olarak bilinir. Soğuk maruziyeti, çevresel stresin bir biçimi olarak sınıflandırılır. Organizmalar, soğuk stresine davranışsal, fizyolojik, biyokimyasal ve hatta moleküler düzeyde cevap verirler. Organizmaların soğuk stresine verdikleri bu cevap ise çevresel stresin bir biçimi olarak sınıflandırılır. Memelilerdeki soğuk stres maruziyeti esnasında oksijen tüketimi ve oksijensiz radikallerin üretimi artar. Dolayısıyla soğuk maruziyeti sonucu olarak yüksek düzeyde oksidatif strese neden olur.⁵⁻⁷ Genel olarak, soğuk stres, düşük çevre sıcaklığına maruz kalma süresine göre akut soğuk stres (ASS) ve kronik soğuk stres olarak sınıflandırılır. ASS' nin soğuğa maruz kalma süresi onlarca dakika ile 1 gün arasındadır. Karaciğer, korumayı geliştirmek ve ASS'nin olumsuz etkilerini hafifletmek için spesifik genlerin ve proteinlerin ekspresyon modellerinde değişiklikler içeren bir dizi anti-soğuk stres reaksiyonu üretebilir⁸

2.2. Karaciğer

2.2.1. Karaciğerin Anatomik Yapısı

Karın boşluğunda ve vücudun sağ tarafında bulunan karaciğer, mide, sağ böbreküstü bezi, diaphragma ve dalak ile komşudur⁹. Ortalama bir rat karaciğeri yaklaşık olarak 10 g ağırlığında ve 19.6 mL hacmindedir. Loplanma gayet bariz olup lobus hepatis dexter, lobus hepatis sinister, lobus hepatis quadratus ve lobus hepatis caudatus olmak üzere toplam dört loptan oluşur.¹⁰ Loplardan en büyüğü $4.5 \times 2.5 \times 0.8$ cm boyutlarına sahip olan lobus hepatis sinister'dir. 350 g 'lık bir hayvanda lobus hepatis sinister ortalama olarak 4.3 g ağırlığındadır. Karaciğerin büyük bölümü diaphragma'nın altında ve diaphragma kavisine uyum sağlar. İkinci büyük lop

karaciğerin %70'ini oluşturan ve ortalama olarak 3.4 g ağırlığa sahip olan lobus quadratus'tur. Lobus quadratus, lobus hepatis sinister üzerinde bulunur¹⁰.

Lobus quadratus, ligamentum teres hepatis'in geçtiği olukla iki kısma ayrılır. Sağ renal venin ayrılmasından sonra, yukarıya doğru ilerleyen ve vena cava caudalis'i saran lobus hepatis dexter, sağ böbreğin üzerine yerleşmiş vaziyettedir¹¹. Vena cava caudalis, karaciğer içerisinde ilerleyerek thorax'a girer. Caudomedial kenardan karaciğer içerisine giren vena cava caudalis yedi dal verdikten sonra cranial'den çıkar¹². Hepatik arter ve portal ven de vena cava caudalis'in girdiği yerden aynı şekilde karaciğere girer ve benzer dağılım gösterir. 2.6 g ağırlığında olan sağ lop ve cranial ve caudal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bu kısımlar birbirinden ayrılmazlar. Ayrıca sağ lop da vena cava caudalis'i sarar ve portal venin arka kısmında caudal lobla birleşir. Dördüncü lop ise esophagus'u at nalı şeklinde saran ve 1.2 g ağırlığıyla en küçük olan lobus hepatis caudatus'tur. Karaciğerin tüm loblarından toplanan safra, kanallar vasıtasıyla boşalır. Bu kanalların birleşmesiyle oluşan hepatik kanal, yaklaşık olarak 1mm çapında ve 12 – 45 mm uzunluğundadır. Hepatik kanal, pilor sfinkterinin yaklaşık olarak 2.5 cm distalinde duodenum'a açılır. Safranın akış hızı ortalama 22.5 mL/dL'dir.¹⁰

Karaciğerin iki yüzü vardır. Bunlar, facies diaphragmatica ve facies visceralis'tir¹³. Facies diaphragmatica oldukça büyük¹⁴ olup diaphragma ile komşudur¹⁵.¹⁶. Facies visceralis ise karın organları ile komşu olan konkav yüzdür¹⁶. Karaciğerin visceral yüzünde komşu organların şekline uyum sağlamasından dolayı kısmen düzensiz görünüme sahiptir¹⁷. Lobus hepatis dexter'in visceral yüzünde bazı organların izleri bulunur. Bunlar; impressio renalis, impressio colica ve impressio duodenalis'tir. Lobus hepatis sinister'in alt yüzünde sadece impressio gastrica yer alır¹⁸. Karaciğerin visceral yüzünde sulcus venae cavae, fissura ligamenti teretis hariç diğer tüm yüzey peritonla

örtülüdür^{18, 19}. Ayrıca area nuda, fissura ligamenti venosi ve porta hepatis de peritonsuzdur. Karaciğerin peritonla kaplı olan büyük yüzeyi komşu organlara bitişik değildir ve peritonun alt kısmında özellikle peritonsuz alanlarda oldukça kalın ve kuvvetli olan, karaciğeri saran tunica fibrosa veya Glisson kapsülü ile sarıdır^{17, 20, 21}. İnce bir yapıya sahip olan ve elastik fibrillerden oldukça zengin olan Glisson kapsülü²¹ hilumda kalınlaşır^{9, 20}. Bağ doku karaciğerin damar ve kanallarıyla beraber karaciğere girer ve aynı zamanda kapsül, lobüllerin oluşmasını da sağlar^{9, 21} Bağ doku, lobüllerin birleştiği yerde artış göstererek bir üçgen oluşturur ki bu üçgen portal kanal', 'Glisson üçgeni', Kiernan aralığı veya portal aralık olarak adlandırılır. Portal alanda makrofajlar, az sayıda lenfosit, plazma hücreleri ve polimorfinükleer lökosit içerir. Glisson ya da tunica fibrosa'nın damarları saran ve lobçuklar arasını da kaplayan kısmına fibrosa perivascularis denir²².

Lobül karaciğerin en küçük yapısal birimidir. Lobüller arasında ince bir bağ dokusu, sinirler, küçük safra kanalları, kan ve lenf damarları bulunur. Lobüller arasındaki bağ doku, mikroskopik incelemelerde zor ayırt edilir. Işık mikroskobu incelemelerinde görülen yapısal birimler klasik karaciğer lobülü olarak isimlendirilir. Karaciğer lobülü 0.7×2 mm ebatındadır²³. Lobüller, safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ dokusuyla bazı bölgelerde sınırlanmıştır. Bu bölgeler lobüllerin köşelerinde bulunur ve 'portal triad' olarak adlandırılır²⁴. Portal triadların her birinde bir portal ven dalı, bir hepatik arter dalı, bir kanal (safra kanalı sisteminin parçası) ve lenfatik damarlar bulunur^{17, 25}

Ligamentler düzenli bir bağ dokusu yapısına sahiptir. Peritoneal ligamentler ve karın iç kaslarının kasılmasıyla oluşan basınç sayesinde karaciğerin yeri sabittir¹³. Ligamentum falciforme hepatis, karaciğeri lobus hepatis dexter ile lobus hepatis sinister'e ayırır. Ayrıca karaciğeri karın ön duvarına bağlar.¹⁸ Karaciğer diaphragma'nın

alt yüzüne ve karnın ön duvarına altı ligament ile bağlanır. Bu bağlar; ligamentum falciforme hepatis, ligamentum coronarium hepatis, ligamentum hepatorenale, ligamentum triangulare sinistrum, ligamentum triangulare dextrum ve ligamentum teres hepatis'tir. Ligamentum teres hepatis, embriyolojik venae umbilicalis'in kapanması ile oluşur²⁶. Ligamentum falciforme hepatis, lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister'i örten diaphragma'nın periton yaprağı, orta çizginin biraz sağ tarafında birleşerek karnın ön yüzüne doğru uzanır²⁷. Ligamentum falciforme hepatis'i meydana getiren bu iki periton yaprağı yukarıda birbirinden ayrılarak ligamentum coronarium hepatis denilen ligamenti oluşturur. Karaciğerin peritonla kaplı olmayan bölümüne 'area nuda' denir. Area nuda bir bağ doku aracılığıyla diaphragma'ya bağlanır²⁸. Area nuda'yı çevreleyen bu yapıya ligamentum coronarium hepatis denir. Ligamentum coronarium hepatis'in arka yaprağı sağ böbrek ve böbrek üstü bezine kadar ilerleyerek ligamentum hepatorenale adı verilen ligamenti oluşur²⁹. Ligamentum coronarium hepatis'in yaprakları area nuda etrafında birleşir. Sağ ucunda ligamentum triangulare dextrum, sol ucunda ise ligamentum triangulare sinistrum'u oluşur. Ligamentum triangulare dextrum karaciğeri diaphragma'ya, ligamentum triangulare sinistrum ise hem diaphragma'ya hem de appendix fibrosa hepatis'e bağlanır. Vena umbilicalis'in görevi doğumdan sonra sona erer ve bunun yerine ligamentum teres hepatis meydana gelir¹⁹.

2.2.2. Karaciğerin Kanlanması

Karaciğer fonksiyonel olarak genel dolaşım ile barsaklar arasında bulunur¹⁹. Barsaktan gelen kan önce karaciğerden geçer ve besin maddeleri burada emildikten sonra gerçek dolaşıma katılır³⁰. Karaciğerdeki hepatik sinüzoid'lere gelen kan besin maddelerini hepatosit hücrelerine verir. Hepatosit'lere gelen besin maddeleri burada bir süre depo edildikten sonra başka moleküllere çevrilir³¹.

Karaciğere gelen kanın %70'i portal venden, %30'u ise hepatik arterden

sağlanır^{17, 18, 20}. Hepatik arter oksijence zengin kanı, portal ven ise gastrointestinal sistemden gelen besin maddelerince zengin kanı taşıırken¹⁷, kompleks lipidler (şilomikronlar) lenf damalarıyla taşınır^{20, 32}. Hepatik arter, celiac arterden orjin alır ve portal venle beraber gastroduedonal arteri verdikten sonra yine portal venle beraber karaciğer hilus'undan girer ve loblara dallar vererek kanın dağılmasını sağlar¹⁷. Karaciğer kanının %70'ini sağlayan portal ven, kanı mezenterik ve splenik damarlardan alır^{18, 33}.

Porta hepatis veya hilus karaciğerin visceral yüzünde bulunur. Hilus'ta sağ ve sol hepatik kanallar, hepatik arterin sağ ve sol dalları, portal ven ile sinir lifleri bulunmaktadır^{17, 20, 34}. Mideden gelen kanı alan portal ven, daha sonra karaciğerin hilusu'ndan girerek biri sağ, diğeri sol ve orta loblara giden yaklaşık aynı büyüklükte iki dal verir ve daha sonraki dallanmaları ile tüm loblara kan götürür³⁵. Lobüllerin periferinde seyreden portal ven ve hepatik arterin terminal dalları ile bu dalların yan dalları bulunur. Kanın büyük miktarı portal alan stromasındaki kapillerlerde akar. Periductal plexus, safra kanallarının çevresinde yoğunlaşmış kapiller ağdır³⁶. Klasik karaciğer lobülünde merkezde bulunan vena sentralis, lobül boyunca genişleyerek ilerler ve taşıdığı kanı sublobuler vene boşaltır^{19, 37}. Loblardan dönen kan ise karaciğer içerisinde ilerleyen vena cava caudalis'e boşalır¹⁸. Vena cava caudalis, lobus caudatus'un sağ bölümünde bir oluk yapar¹³. Vena cava caudalis'in iki kısmı vardır³⁸. Karaciğerin aşağısında bulunup alt bölgenin kanını toplayan kısmına infrahepatik, diaphragma'yı delerek göğüse giren, yani karaciğerin üst kısmında bulunan bölümüne de suprahepatik denir¹⁸. Karaciğerden gelen kan kalbin sağ atrium'una dökülür^{19, 39}.

2.2.2.1. Karaciğerin Arteriyel Sistemi

Karaciğer, a. hepatica communis'in bir dalı olan a. hepatica propria ile beslenir. A. hepatica propria'nın dalları arasında damar ağzlaşması bulunmaz ve v. porta

hepatis'in dalları ile beraber karaciğer içerisinde dallanır⁴⁰. İnterlobüler arter, hepatik arterlerin fazla dallanmasıyla oluşur. Bu arterlerden bazıları portal alanlardan farklı uzaklıklarda bulunan sinüzoid'lerde sonlanırken, bazıları da portal yapılara akar⁴¹. Bundan dolayı sinüzoid içerisinde arteriyel ve portal venöz kan karışır. Arteriyel sistemin en önemli görevi, karaciğer hücrelerine yeterli miktarda oksijen sağlamaktır⁴². Klasik hepatik lobülde kanın akış yönü periferden merkeze doğrudur. Kanın akış yönünden dolayı oksijen, barsaktan emilen maddeler ve metabolitler de ilk önce lobül merkezine daha sonra merkezde bulunan hücrelere iletilir^{19, 43}.

2.2.2.2. Karaciğerin Portal Ven Sistemi

Karaciğer venleri; v. mesenterica cranialis ile v. lienalis'in birleşmesinden oluşan portae hepatis ile v. hepaticae'dır⁴⁴. Karaciğerin venleri, a. hepatica propria'nın dalları ile birlikte ilerledikten sonra v. sentralis'e açılır ve v. sentralis'ler ile birleşerek v.hepatica oluşturur⁴⁵. V. hepatica ise portal vene gelen kanı v. cava caudalis'e iletir. Portal venin dallanması sonucu oluşan ve portal tiradlarda bulunan portal venin dallarına portal venüller denir⁴⁶. Portal venüllere interlobüler dal da denir. Portal venüller de dallanarak lobülün periferinde seyreden dağıtıcı venleri meydana getirir. Dağıtıcı ven'lerden ayrılan giriş venülleri de sinüzoidlere açılır⁴⁷. Lobülün merkezinde oluşan sentral ya da sentralobüler ven sinüzoid'lerin ışınal dizilmesi ile oluşur. Bu damar sadece az sayıda kollagen lifle desteklenmiş endotel hücrelerinde oluşan ince duvarlara sahiptir⁴⁸. V. sublobülaris'ler sentral venlerin birleşmesiyle meydana gelir. V. sublobülaris'ler de birleşerek vena hepatica'yı oluşturur. Vena hepatica karaciğeri terk ettikten sonra vena cava caudalis aracılığıyla sağ atrium'a dökülür^{18, 49}.

2.2.2.3. Karaciğerin Lenf Drenajı

Karaciğerin iç kısımlarından gelen birçok lenf damarı porta hepatis'te bulunan nodi lymphatici hepatici'ye, bir kısmı for. bursa omentalis'in etrafında bulunan nodus

foraminalis'e açılır⁵⁰. Bir kısmı da v. hepatica'larla beraber foramen vena cava'ya gelirler. Bütün bu lenfatikler, nodi lymphatici phrenici superiores, nodi lymphatici mediastinales anteriores ve nodi lymphatici mediastinales posterioris'e ulaşır. Karaciğerin iç kesimlerinden çıkan lenf damarları truncus lymphaticus dexter ve ductus thoracicus'a açılırlar^{16, 50, 51}.

2.2.2.4. Karaciğerin Sinirleri

Sempatik ve parasempatik sinirlerden oluşurlar. Sempatik sinirleri nn. splanchnici'den, parasempatik sinirleri ise sağ ve sol n. vagus'tan meydana gelir^{52, 53}. Bu sinir lifleri bir araya gelerek plexus coeliacus'u oluşturur. Plexus coeliacus'tan çıkan lifler a. hepatica propria ve v. portae hepatis etrafında plexus hepaticus adıyla karaciğere girer^{16, 54}.

2.3. Karaciğerin Histolojisi

Karaciğer histolojik olarak;

1. Bağ dokusundan oluşan stroma,
2. Stroma içerisinde bulunan kan damarları, sinirler, lenf damarları ve safra kanalları,
3. Hepatositler'den oluşan hücre kordonları (remark kordonları),
4. Remark kordonları arasında bulunan sinüzoid'lerden oluşur.

Karaciğerin fonksiyonunu ve bu yapısal elemanların birbirleriyle olan ilişkilerini ifade etmek için farklı karaciğer lobülleri belirlenmiştir. Karaciğer lobül şekilleri ise klasik karaciğer lobülü, portal lobül ve hepatik asinüs'tür^{11, 19, 55}.

Klasik Karaciğer Lobülü: Biçim olarak silindirik veya prizmatiktir. Lobül enine kesitinde altıgen şeklindedir. Merkezde sentral ven ve periferde portal alanlar bulunur. Vena sentralis'ten perifere doğru uzayan remark kordonları yer alır^{56, 57}. Remark kordonları arasında sinüzoid'ler ve sinüzoid'lerin duvarında ise Kupffer hücreleri

bulunur^{19, 58}.

Portal Lobül: Enine kesitinde üçgen şeklindedir. Portal alanda bulunan safra kanalı safrayı ileten karaciğer hücreleri portal lobülü oluşturur. Klasik karaciğer lobülünün v. sentralis'lerinin birleşmesiyle portal lobül meydana gelir^{19, 59, 60}.

Hepatik Asinüs: Şekil olarak baklava dilimine benzer. İki klasik lobülün içinde interlobüler venden kan alan hücre grupları hepatik asinüs olarak belirtilir. Klasik lobül ve hepatik asinüsteki hücrelerin vene olan mesafelerine göre üç zona ayrılır.

Zon I: Sentral vene en uzak ve oksijen bakımından zengin bölgedir. Bu bölgedeki hücreler kandan gelen maddelerle ilk karşılaşan hücrelerdir. Kan dolaşımı bozulduğunda en son bu hücreler ölürken, ilk olarak bunlar yenilenir¹⁹.

Zon II: Zon I ve zon III arasında bulunur¹⁹.

Zon III: Sentral vene en yakın ancak oksijence fakir bir bölgedir. Yağın ilk biriktiği ve zararlı maddelere karşı en son cevabı bu zondaki hücreler verir¹⁹.

Örneğin; beslenmeden sonra glikoz, I. zondaki hücreler tarafından glikojen şeklinde depolanır. Glikoz, I. zondaki hücreleri geçtikten sonra II. zondaki hücreler tarafından alınır. Açlık esnasında I. zondaki hücreler tarafından depolanan glikojen parçalanarak, glikozdan fakir kana glikoz vererek ilk yanıtı oluşturur. Bu durumda II. ve III. zondaki hücreler, I. zon hücrelerinde depolanan glikojen tükeninceye kadar herhangi bir yanıt vermeyecektir. Zonlardaki bu düzenleme hepatosit'lerin çeşitli zararlı ajanlar veya hastalıklardan farklı derecede etkilenmesine neden olur⁶¹.

Hepatosit'ler, karaciğer parankim hücresidir¹⁹. Karaciğerin yapısal elemanını karaciğer hücresi ya da hepatosit adı verilen hücreler oluşturur⁴. Karaciğer hücreleri polihedral, altı veya daha fazla bir yüzeye^{17, 61} ve 20 – 30 µm çapa sahiptir⁴. Hepatositler 1 veya 2 tane oval nükleusa ve nükleus içerisinde ise iki veya daha fazla nükleolusa ve çok sayıda endoplazmik retikuluma sahiptir¹⁹. Endoplazmik retikulum

hepatosit içerisinde yayılmış kümeler halindedir ve bunlara bazofilik cisimler denir. Bu poliribozomlarda kan albumini, fibrinojen gibi birkaç tip protein sentezi yapılır. Karaciğerdeki kaba endoplazmik retikulum, zarımsı kabarcık ve dağınık paralel gruplar halinde bulunur. Düz endoplazmik retikulum tübüler şeklindedir ve sitoplazma içerisine dağılmış olarak bulunur. Bu düz endoplazmik retikulum'da vücuttan maddelerin atılmadan önce inaktivasyonunu veya detoksifikasyonu için gerekli olan oksidasyon, metilasyon ve kojugasyon olayları gerçekleşir. Düz endoplazmik retikulum, çevresel faktörlerin değişmesine ilk tepki veren labil bir organeldir. Golgi apparatus'u safra kanalikuli ve nükleus arasındaki hepatik hücrelerde bulunur. Bir karaciğer hücresinde yaklaşık 2000 mitokondri ve sayıları farklılık gösteren lipid damlacıkları vardır. Hepatosit'te bulunan diğer bir organel de lizozom'lardır. Bu hepatosit lizozom'larının görevi ise hücre içi organellerin yıkımı ve dönüşümünü yapmaktır. Ayrıca lizozomlar makromoleküllerin reseptör aracılığıyla yapılan endositoz'da da görev alırlar. Bu makromoleküller ilk önce endozom'lara taşınır ve daha sonra da lizozomlar'la birleşirler. Makromoleküllerin yıkılması ise bu sekonder lizozom'larda yapılır. Hepatosit'lerde her bir hücrede ortalama olarak 50 tane peroksizom ve golgi kompleksi vardır. Golgi kompleksi histolojik olarak safra kanalikülleri yakınında yer alan büyük vakuoller, yassılaştırmış sisternalar ve küçük veziküllerden oluşur. Golgi kompleksinin görevi ise plazma proteinleri, lipoproteinleri, glikoproteinleri salgılamak ve lizozom'ları oluşturmaktır. Karaciğer mitokondri'si ise çok iyi gelişmiştir. Mitokondrial şişme hepatik hücrelerdeki farklı durumlarda meydana gelir. Hepatosit'lerin normal şartlarda bölünmeleri nadirdir. Erişkin bir karaciğerde mitoz bölünmenin herhangi bir safhasında bulunan hepatosit sayısı yaklaşık olarak bin tanedir⁶². Dev mitokondriler, şişen mitokondrilerin erimesi sonucu veya şişmesi sonucu meydana gelir. Hepatosit sitoplazmasının eozinofilik olmasının sebebi, hematoksilenle boyanmış kesitlerde çok

sayıda mitokondri ve birazda endoplazmik retikulum'un bulunmasından dolayıdır. Hepatosit'ler portal triadlardan farklı uzaklıklarda bulunur ve farklı yapısal özelliklere sahiptir. Hepatosit'lerin endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarının yanında birçok fonksiyona da sahip olması, onların çok yönlü olduğunu gösterir. Birçok fonksiyon yerine getirme özellikleri, onların histolojik düzenlerine bağlıdır. Hepatik sinüzoid'ler hepatosit'lerin etrafında yayılır¹⁷. Disse aralığı ve sinüzoid'lerden geçen kandan hepatosit'ler tarafından besinler alınır, işlenir ve depolanır. Ayrıca, oksijen alınımlı da hepatositler tarafından disse aralığında meydana gelir. Hepatosit'ler safra tuzları üretirler. İki hepatosit'in birbiri ile temas halinde olduğu yerde hücreler arasında safra kanalikülü adı verilen bir aralık bulunur. Safra kanalikülü 1-2 µm çapında olup, safra kanal sisteminin ilk kısmını oluşturur. Safra kanalikülleri etrafında bulunan hücreler ile sıkı bir şekilde birleşmişlerdir. Safra kanalikülleri karaciğer lobülünde kompleks ağ yaparak portal alanlarda sonlanır. Bu nedenden dolayı safranın akış yönü lobülün merkezinden periferine doğru olur. Bu da safranın akış yönünün ters olduğunu gösterir. Periferdeki safra Herring kanalları ya da safra kanalcıklarına girerler. Safra kanalcıklar ya da Herring kanalları histolojik olarak açık sitoplazma, az miktarda organel ve kübik hücrelerden oluşur. Kanallar kısa bir mesafeden sonra lobülün sınırındaki hepatositleri de geçerken portal triadlardaki safra kanallarında sonlanır. Safra kanalları belirgin bir bağ dokusuna ve kübik ya da prizmatik epitelle örtülüdür. Safra kanalları gittikçe kalınlaşarak birleşir. Sağ ve sol hepatik kanalları oluşturarak karaciğerden çıkarlar^{17, 62}.

Hepatosit'lerin sinüzoidal, kanaliküler ve intersellüler olmak üzere üç adet yüzü vardır^{17, 19}. Sinüzoidal yüz, her bir hepatosit hücresi diğer hepatosit hücresi ile beraber disse aralığı boyunca sinüzoid duvarı ile temas halindedir¹⁵. Bu yüzlerinde hepatosit yüzeyini en az altı kat genişleterek absorpsiyon ve sekresyon olayları için alan oluşturan mikrovilluslar bulunur. Bu yüz, hepatosit'ler ile sinüzoid'ler arasında madde alış

verişini sağlar^{17, 19}. Hepatosit'ler, besin yönünden zengin kan ile sıkı ilişkilerinden dolayı depolama, dönüşüm, birleştirme, sentez ve kandaki belirli maddelerin konsantrasyonunu düzenleme gibi birçok işlevi yerine getirirler. Hepatosit'ler; yağ asitlerini, bazı vitaminleri (örneğin: A ve B₁₂ vitamini) ve kandaki şekeri glikojen, aminoasitleri ise protein olarak depolarlar. Hepatik hücreler belirli ölçüde maddeleri çeşitli maddelere dönüştürebilme yeteneğine sahiptir. Hepatosit'ler, bazı proteinleri karbondhidratlara dönüştüşdüğü için kan şeker seviyesini sabit tutar. Hepatik hücreler birçok kan proteinlerini içerir. Bu hücreler birçok globulinleri, fibrinojenleri, albuminleri ve pıhtılaşma faktörlerini sentezler. Ancak, gamma globulinler hepatik hücreler tarafından değil, plazma hücreleri tarafından sentezlenir. Kandaki belirli maddelerin konsantrasyonunu düzenlemesinde; hepatik hücreler kanda bulunan ve beslenme için gerekli olan aminoasit, yağ ve şekerleri alır, gerektiğinde tekrar kana verirler⁶³. Kanaliküler yüz, bir hepatosit hücresinin yaklaşık olarak %15'ini oluşturur. Bu yüz aracılığıyla hepatosit'ler tarafından yapılan safra kanaliküllere boşaltılır. Hepatosit sitoplazmasının bu yüze yakın kısmı aktin filamentlerinden oldukça zengindir. Bu filamentlerin görevi ise safra akışını hızlandırmaktır. İntersellüler yüz, iki hepatosit'in birbirine dönük olan yüzüdür¹⁹.

Karaciğerin önemli yapılarından biri olan sinüzoidler, geniş lümenli ve şekilleri düzensiz olan²¹ içerisinde arteriyovenöz kan taşıyan⁴, mikroskobik kan kanallarıdır. Sinüzoidler, remark kordonları arasında bulunan kesintili ince bir endotel örtüsü ve bu endotelin altında yer alan bazal membran kesintilidir¹⁹. Hepatik arter ve sinüzoid'ler tarafından gelen kan sinüzoid'lerde toplanır²⁵. Sinüzoid'ler veya küçük kapiller, hepatosit plaklarının aralarında bulunur²¹ ve hepatositler tarafından meydana getirilir. 8-10 µm çapında olan sinüzoid'ler²⁶, lobül içi kan dolaşım ağını oluřturur⁴. Sinüzoid ince retiküler bir kılıfla sarılıdır⁴. Sinüzoidal boşluğun kapillerden farkı çaplarıdır^{63, 64}.

Sinüzoid'ler portal ven ve hepatik arterin dallarından arteriyel ve venöz kan karışımını alır. Bütün loblarda venöz kan, hepatik venin içerisine akar ve vena cava caudalis'e boşalır. Kan akışı, venulae perilobularis'den vena sentralislere doğru olup, karaciğer metabolizmasına karışması ise sinüzoid duvarı aracılığıyla olur.

Endotelyal hücreler sinüzoid duvarını oluşturan hücrelerdir¹⁹. Endotelyal hücreler ince uzun nükleuslu, sitoplazmaları ince ve belirsizdir⁶³. Karaciğerin sinüzoidal endotel hücrelerinin yapısı, başka kapillerin endotelleri ile büyük kan damarlarının zarlarındaki endotel hücrelerinkinden farklıdır⁶⁴. Endotel hücreleri ince retiküler lif içeren bazı bölgelerde kesintili, bazı bölgelerde ise hiç bulunmayan bazal membran ile çevrilidir. Endotel hücreleri pinositoz veziküllerinden zengin, oldukça yassılaşmış hücreler olup, sinüzoid duvarı ile arasında boşluk kalacak şekilde dizilidir. Sinüzoidal endotel hücreler hepatosit'lerle temas eden disse aralığı içerisinde sinüzoidal endoteliumlar boyunca birçok proteinin kolay bir şekilde geçmesine izin verirler. Sinüzoidal endotel hücreler sahip olduğu gözenekler aracılığıyla karaciğer tarafından oluşturulan ve depolanan maddelerin ve proteinlerin çift yönlü geçişlerine olanak sağlarlar¹⁷. Bu geçirgenlik hepatosit'lerde bulunan besin maddelerinin geçişini değiştirebilir. Hepatosit hücreleri endotel hücrelerinin altında yer alır. Endotel hücreleri ile hepatosit hücreleri arasında subendotelyal boşluk olan disse aralığı vardır^{13, 17}. Disse aralığı kan ile hepatosit arasındaki bariyerdır. Hepatosit hücrelerinin mikrovillusları ve retiküler lifler disse aralığında bulunur. Endotel duvarından kan sıvısı kolayca geçip hepatositlerle temas eder ve karaciğer hücreleri ile sinüzoid lümeni arasında makromoleküllerin alışverişini kolaylaştırır. Böylece sinüzoid'lerde bulunan kandaki maddeler hepatositlere, hepatosit'lerde sentezlenen maddeler de sinüzoid'lerdeki kana geçer. Bu durum karaciğerin endokrin özelliğine örnektir¹⁷.

Mononükleer fagositer sisteme ait olan Kupffer hücreleri sinüzoid'lerin

duvarında bulunurlar¹⁸. Aynı zamanda Kupffer hücreleri endotel hücrelerinin arasında ya da lümene bakan yüzeyleri üzerinde bulunan makrofajlardır⁶⁵. Bu hücreler kendini kopyalama gibi bir özelliğe de sahiptir³². Bu hücrelerin çekirdeği fasulye biçimindedir. Sitoplazmaları dolgun ve geniş yıldız şeklindedir³². Kupffer hücrelerinin sitoplazmasında fagositoz vakuolleri, lizozomlar, alyuvarlar bulunur⁴. Kupffer hücreleri ile endotel hücreleri kıyaslandığında, Kupffer hücrelerinin, oldukça büyük, nükleusları, sinüzoidal aralığa uzanan çıkıntılara ve daha geniş bir sitoplazmaya sahip oldukları gözlenir⁶³. Kupffer hücrelerinin endositoz mekanizmaları hücre ve partiküller için fagositoz şeklinde olurken, küçük maddelerin endositozu mikropinositosiz ile gerçekleşir. Bu olayların bir çoğu spesifik reseptörler aracılığıyla olur⁶⁵.

Kupffer hücrelerinin; yaşlı eritrositleri, hücre enkazlarını, yabancı cisimleri yok etmek, immün sistemle ilgili proteinleri salgılamak, hemoglobini parçalamak, antikor üretmek, yabancı cisimleri yok etmek ve kanın şeklinde rol oynamak gibi görevleri vardır. Kupffer hücreleri, eritrositlerin aşırı yıkımı ile ilgili patojenik durumlarda dalak ve kemik iliğinde bulunan retiküloendotelial hücreler tarafından kanda eritrositlerin taşınmasına yardım eder. Bazen Kupffer hücreleri tarafından toksik ve vazoaktif maddeler serbest bırakılır. Bu durumun çeşitli karaciğer hastalıklarında rol oynadığı tahmin edilmektedir^{15, 65}.

Sinüzoid’lerdeki kan ile karaciğer hücreleri arasında madde alışverişinin yapıldığı yer olan disse aralığı, elektron mikroskopik olarak görülen aralıktır. Burada meydana gelen madde alışverişinde, hepatositlerin bu aralığa bakan yüzeyinde bulunan mikrovilluslar etkilidir. Aynı zamanda bu aralıkta kollagen ve retiküler fibriller olduğu bildirilmiştir¹⁹.

Disse aralığında görevleri tam olarak bilinmeyen yağ depolayıcı hücreler olarak bilinen ito hücreleri bulunur^{9, 15, 17}. Bu hücreler, farklı uzunlukta sitoplazmik çıkıntıları

olan, nükleusu yoğunlaşmış kromatinden zengin ve büyük lipid damlacıkları ile dolu olan yıldız benzeri hücrelerdir. İto hücreleri aktin ve miyozin içerdiği için miyofibroblast'lara benzer. İto hücreleri kollagen ve proteoglikan sentezleyebilmektedir¹⁷. Karaciğer yaralandığı zaman fibroze neden olan ito hücreleri kollagen üreten hücrelere dönüşürler¹⁹. Bu hücreler, dışarıdan verilen A vitaminini retinil esterler şeklinde lipid damlaları halinde depolarlar^{9, 15, 19}. İto hücrelerinin A vitamini metabolizmasındaki görevleri hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır¹⁵.

Endotel hücrelerine tutunan pit hücrelerinin, naturel killer hücreleri olabileceği hakkında düşünceler vardır. Bu hücreler sıçan ve fare karaciğerinde bulunur. Ancak diğer canlılarda bulunduğu hakkında kesin bir bilgi yoktur¹⁹.

En küçük safra dalı, hepatositlerin yan yüzeyleri arasında kalan ve safra salgısını içlerine boşalttıkları safra kanalikülleridir. Safra kanaliküllerinin duvarını hepatositler, içini ise hepatosit'lerden uzanan mikrovillus'lardan meydana gelir. Bu kanallar vasıtasıyla safra lobül periferinde bulunan Hering kanallarına (terminal safra kanalları) boşalır. Safra kanalları sağ ve sol lob içindeki portal alanlardaki lobar safra kanallarını, bu kanallar da hilus'ta birleşerek ductus hepaticus communis'i oluşturur¹⁹. Sıçanlarda safra kesesi bulunmamaktadır¹⁸. Bu yüzden safra, ductus choledochus ile duodenuma açılır^{19, 66, 67}.

Vücutta üretilen lenf miktarının yaklaşık olarak dörtte biri karaciğer tarafından üretilir. Karaciğer tarafından üretilen lenf (hepatik lenf) içerik olarak diğer lenf sıvılarından farklıdır. Hepatik lenfteki albumin, globulin ve plazma proteinleri açısından zengindir. Lenf damarları histolojik olarak görüntülenemezler¹⁹.

2.4. Karaciğerin Histofizyolojisi

Vücudun en büyük metabolik merkezi olan karaciğer, doğum öncesi süreçte hemopoetik organ olarak görev yaparken, doğumdan sonraki yaşam sürecinde normal

fonksiyonlarını yerine getirir. Hem endokrin hem de ekzokrin olarak görev yapar. Karaciğerin üstlendiği birçok fonksiyon, hepatosit'ler tarafından yerine getirilir¹⁹. Karaciğerin esas görevi dolaşım sistemi aracılığıyla maddeleri dağıttıktan sonra, sindirim sisteminden alınan maddelerin akışını ve güvenliğini kontrol etmektir. Karaciğer, homeostaz için birçok kimyasal ve işlevsel süreçleri içerir. Karaciğer, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında önemli göreve sahiptir^{15, 17}. Metabolik fonksiyonları sentetik, katabolik, detoksifiye, sekretorik ve ekskretoriktir¹⁵. Dolaşım sistemi ile sindirim sistemi arasındaki ilişkiyi sağlar. Gastrointestinal sistemden gelen bakterileri filtre etmek gibi görevleri de vardır¹⁷. Ayrıca yağları parçalar ve ince barsağa safrayı akıtır¹⁰. Karaciğer, sindirim kanalından emilen besinleri işler ve depo eder²⁰. Sindirimde emilmiş besinler portal ven vasıtasıyla karaciğer kapillerinden geçerek karaciğere ulaşır²². Oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla ilaçları ve birçok maddeyi inaktif hale getirir¹⁶. Yine karaciğer, patofizyolojik ve fizyolojik durumlar altında plazma proteinlerinin sentezi, ksenobiyotoksin'in biyodönüşümleri ve enerji metabolizmasının merkezi organı olarak da görev yapar. Karaciğerin başka bir özelliği de vücutta hemoglobinde bulunan demir miktarı dışında demiri ferritin olarak depo etmektir²⁵.

Lipidler, karbonhidratlar ve trigliseritler glikojen biçiminde depo edilir. Öğün arasında vücudun enerji gereksinimini karşıladığı için metabolitlerin depolanması önemlidir²⁰.

Çeşitli ilaçlar ve maddeler, oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla inaktif hale gelmesine yardım eden enzimler, granüllü endoplazmik retikulumda bulunur²⁰.

Karaciğerin vitamin depolama özelliği de vardır. Miktar olarak en fazla A vitamini ve daha sonra da D vitamini depo edilir. Damarlardaki kanın pıhtılaşmasını önleyen heparin maddesi, kansızlığı önleyen B₁₂ vitamini sentezi ve K vitamini karaciğerde yapılır⁶⁸.

Karaciğerin protein metabolizmasındaki fonksiyonları; amino asitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, plazma proteinlerinin oluşumu, vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleridir²². Karaciğer hücresi ihtiyacı olan proteinlere ilave olarak çeşitli plazma proteinlerini de (fibrinojen, lipoproteinler, albumin, ve protrombin) sentezler. Plazma proteinleri kaba endoplazmik retikulumla bağlı poliribozomlarda sentezlenir. Hepatositler, proteinleri sitoplazmalarında depolayamazlar ve bu proteinler kan dolaşımına sürekli olarak verilir. Karaciğer hücreleri tarafından dışarıya sentezlenen proteinlerin büyük bir kısmı hepatosit'lerde sentezlenirken, %5'i Kupffer hücreleri tarafından sentezlenir^{15, 69}.

Yağ metabolizmasının önemli işlemleri karaciğerde yürütülürken, yağ metabolizması kısmen de olsa diğer hücrelerde de yürütülür. Yağ metabolizmasında, önemli işlemler; yağ asitlerinin oksidasyonu ile diğer vücut hücrelerinin kullanabileceği enerjiyi sağlamak, kolesterol, fosfolipid ve lipoproteinin büyük miktarını sentezlemek, karbonhidratlardan ve proteinlerden yağ elde edilir. Yağ sentezlendikten sonra lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınır²⁵.

Karbonhidrat metabolizmasında, çok miktarlarda glikojen depolama, galaktoz ve fruktozu glikoza dönüştürme, glikoneojenez, karbonhidrat metabolizmasında oluşan ara ürünlerden önemli kimyasallar oluşur²⁵.

Karaciğer günlük olarak 600-1000 ml safra yapar ve yaptığı bu safrayı bağırsağa iletir. Safra yiyecekteki yağların sindirimi için gerekli olan safra tuzlarını içerir¹⁵.

Karaciğerin kan damarlarında büyük miktarda kanı depolayabilmesi, karaciğerin esneyebilme özelliğindendir. Karaciğerdeki kan miktarı vücuttaki toplam kan hacminin %10'u kadardır. Sağ atrium'da basınç artınca, karaciğerdeki basınç da artar ve karaciğer genişler. Yaklaşık olarak 0.5-1 litre kadar kan sinüslerde ve hepatik venlerde depolanır.

Kan hacmi aşırı derecede arttığında karaciğer bir kan deposu olarak görev yapar²⁵.

2.4.1. Karaciğere Ait Dolaşım Bozuklukları

Hücre ve dokuların fonksiyonlarını yerine getirmesi normal kan akımı ile sağlanır. Ayrıca, vücut normal bir sıvı dengesine de son derece hassastır. Hücre veya dokuda meydana gelen patolojik durumlar dolayısıyla hastalıkların çoğunluğu kanın yapısındaki ya da dolaşım sistemindeki bozukluktan kaynaklanır. Konjesyon, anemi, hemoraji, şok, tromboz, emboli, infarktüs, ödem ve dehidrasyon bu durum sonucu meydana gelir⁷⁰.

Hiperemi ve konjesyon, farklı nedenlerden dolayı arterler yoluyla kanın bir bölgeye fazla miktarda gitmesi sonucu, o bölgenin kanlı görünmesine neden olan durumdur. Bu durum aktif hiperemi olarak adlandırılır. Konjesyon ise bölgedeki venöz kanın venalar yardımıyla o bölgeden uzaklaştıramamasıdır. Hiperemi, arteriyel damarların dilatasyonu sonucu arteriyel kanın fazlaca gelmesi olayıdır. Mikroskopik olarak, hiperemik organların dilate olması ve fazla miktarda kanla dolmasıdır. Konjesyone organ veya dokularda venaların fazla genişlediği ve çok sayıda eritrositlerle dolu olduğu gözlenir⁷⁰.

2.4.2. Karaciğer Dejenerasyonu

Hücreler ve dokular canlılığını koruyarak fonksiyon bakımından aktifliklerindeki azalma ve yapılarında meydana gelen değişikliklere '*dejenerasyon*', karaciğerde oluşan dejenerasyona ise '*hepatosis*' denir. Dejenerasyonlar fiziksel, kimyasal ve çeşitli nedenlerden olabilir. Dejenerasyon aktif organlarda daha fazla gelişir. Bu yüzden karaciğer, dejenerasyonun en fazla görüldüğü üç dokudan biridir. Dejenerasyona neden olan etken ortadan kaldırılmadığı sürece hücre nekrozu gelişebilir⁷⁰.

Akut hücre şişkinliği; hücrenin su alımının kontrol altına alınamaması sonucu hücrede meydana gelen şişmedir. Akut hücre şişkinliği geri dönüşümlü hücre

hasarlarındandır⁷⁰.

Bulanık şişkinlik, daha az hücre şişkinliklerini tanımlamada bu terim kullanılır. Sitoplazma şişkin, açık renkli ve granüller halinde koagüle proteinler içerdiği için bulanık görünümündedir. Bu granüller protein yapısında olduğu için albumin dejenerasyonu da denir⁷⁰.

Hidropik ve vakuoler dejenerasyon, akut hücre şişkinliğinin daha ilerlemiş şekillerindendir. Hidropik dejenerasyonda sitoplazmanın her tarafına yayılmış sıvı artışı söz konusudur. Şiddetli durumlarda hücreler balon gibi şiştiği için balonumsu dejenerasyon da denir. Vakuoler dejenerasyon hidropik dejenerasyon ile aynıdır. Ancak, vakuoler dejenerasyonda sıvı birikmesi sonucu sitoplazmada vakuoller oluşur⁷⁰.

Bulanık şişkinlikte sitoplazma şişkin, açık renkli ince granüller şeklinde gözlenir. Hidropik dejenerasyonda bulanık şişkinlikten daha fazla sitoplazmanın her tarafında sıvı birikir. Bu durumdan dolayı hücre şişer ve daha açık renkli bir görünüm alır. Vakuoler dejenerasyonun hidropik dejenerasyondan farkı ise sitoplazmasında biriken sıvıdan dolayı vakuollerin oluşmasıdır⁷⁰.

Vücudun kendi sıcaklığını bölgesel olarak yükseltmesine *inflamasyon*, bütün bedenin sıcaklığının yükselmesine ise *ateşlenme* denir. İnflamasyon, hastalık yapabilme özelliğine sahip ekzojen maddeler veya mikroorganizmalara karşı dokularda meydana gelen önemli değişimlerdir. İnflamasyonun amacı zarar verici etkeni ve ürünleri yok etmek, zarar veren etkeni bulunduğu yerde sabit tutmaktır. Kontrol sağlandıktan sonra zarar gören dokuların onarılmasıdır³⁸. İnflamasyon esnasında vazodilatasyonu takiben kan akımında değişiklikler, damar geçirgenliğinin artması, ödem sıvısı ve lökosit birikimi meydana gelir²¹.

3. MATERYAL VE METOT

‘Soğuk Stresi Uygulamalarının Rat Karaciğeri Üzerindeki Morfolojik Etkilerinin İncelenmesi’ adlı çalışma Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Etik Kurulunun 8 sayılı ve110 nolu kararıyla etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

3.1. Deney Protokolü ve Detayları

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden temin edilen 24 haftalık 200 - 220 g ağırlığında 24 adet (12 erkek ve 12 dişi) Sprague-Dawley ırkı ratlarda yürütüldü. Denekler 12 saat karanlık 12 saat aydınlık gün ışığı ritmindeki odalarda özel kafesler içinde herhangi bir yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadan pelet yem ve musluk suyu ile beslendi.

3.1.2. Deney Grupları ve Stres Modeli

Her biri 12 rattan oluşan iki gruba ayrıldı. Birinci grup 6 erkek, 6 dişiden oluşan kontrol grubu, ikinci grup ise 6 erkek, 6 dişiden oluşan deney grubu olarak belirlendi. Kontrol grubundaki ratlara herhangi bir işlem yapılmazken, deney grubundaki ratlar 2 saat süreyle 4-6°C bekletilerek soğuğa maruz bırakıldı. Ratlar, 2 saat soğuk uygulamasından sonra eter anestezi altında servikal dislokasyon yapılarak karın boşluğu açığa çıkarıldı.

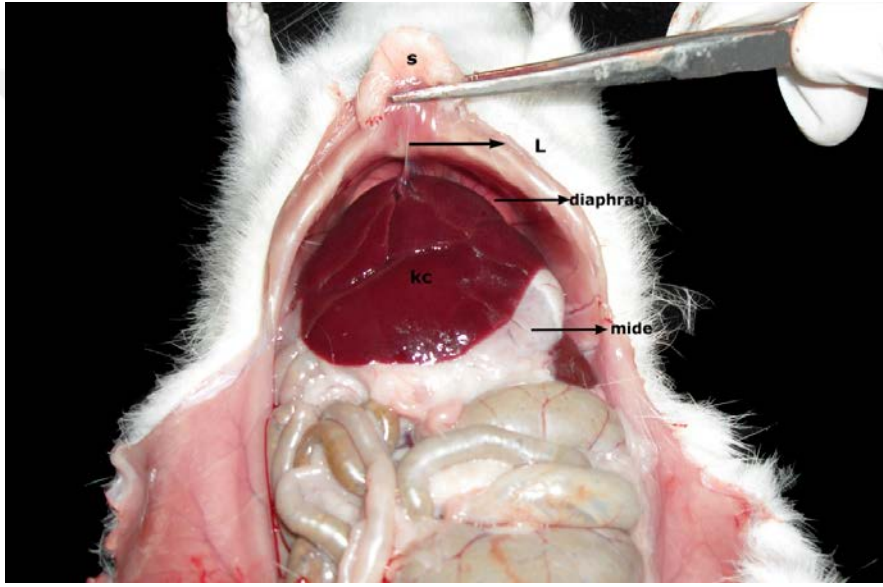
3.1.2. Histopatolojik Analizler

Makroskobik olarak karaciğerin konumu ve durumu incelendi. Histopatolojik inceleme için; karaciğerden alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içinde tespit edildi. Tespit edilen dokular rutin doku takibinden sonra parafine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan elde edilen 5 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eosin (HE), Periodik Acid Schiff reaksiyonu (PAS) ve Mallory'nin üçlü boyası tekniği ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi⁷¹.

4. BULGULAR

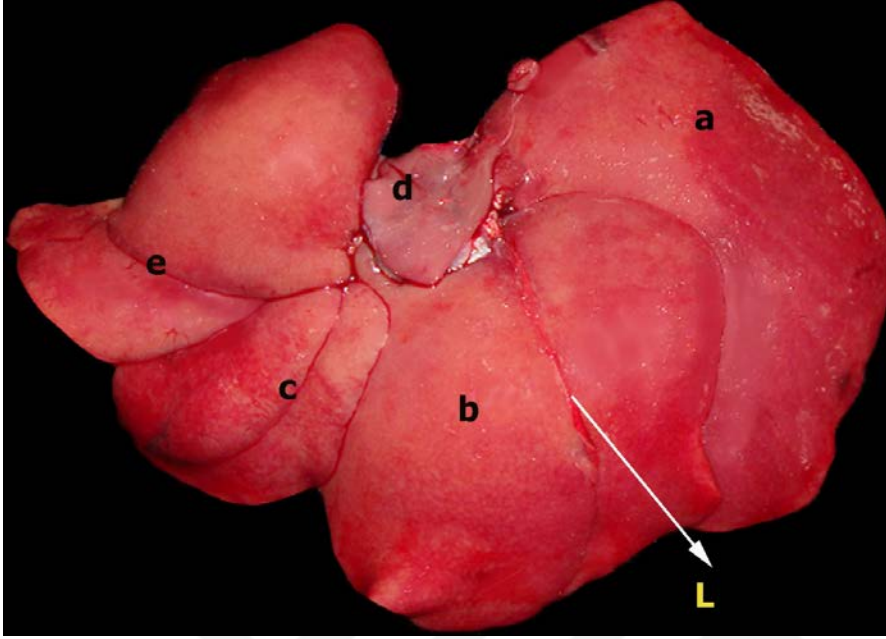
4.1. Makroskopik Bulgular

Karın bölgesi açıldığında büyüklük olarak ilk göze çarpan organlardan biri olan karaciğer, üst batın organlarının büyük bölümünü örttüğü, diaphragma'nın kavisine uyacak biçimde yerleşmiş olduğu ve ligamentum teres hepatis ile diaphragma'ya bağlandığı gözlemlendi (Şekil 4.1).

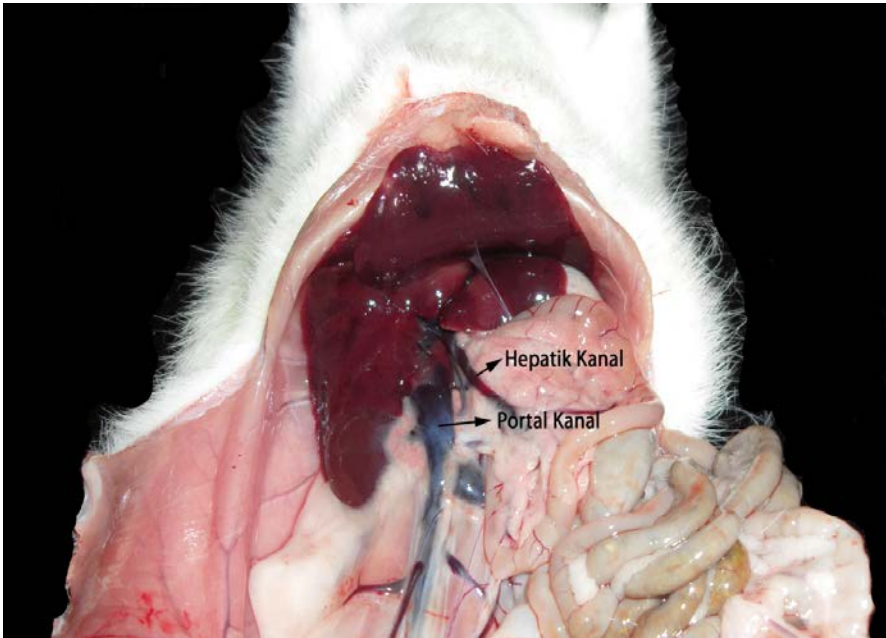


Şekil 4.1. Rat karın iç organlarının görünümü. L; ligamentum teres hepatis, kc; karaciğer, s; ksifoid.

Loblanma bariz bir şekilde görülmekteydi (Şekil 4.2). Karaciğerin visceral yüzünün sağ böbrek üstü bezi, diaphragma ve dalak ile komşu olduğundan dolayı düzensiz bir görünüme sahip olduğu belirlendi. Yine bu yüzde bulunan porta hepatis'ten, yağlı doku içindeki yansıması ile kolayca fark edilen portal ven ve hepatik arterin yaklaşık aynı çizgi ile giriş yaptığı tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. Rat karaciğerin lopları. a: lobus hepatis sinister, b: lobus hepatis quadratus, c: lobus hepatis caudatus, d: diaphragma, e: lobus hepatis dexter, L: ligamentum teres hepatis.



Şekil 4.3. Kadavrada batin organları ve ilişkili damarların görünümü.

Deney ve kontrol grubuna ait karaciğer örnekleri arasında makroskopik olarak dikkati çeken şiddetli bulgular olmamakla birlikte deney grubunda ki hayvanlarda karaciğerlerin konjesyone olduğu gözlemlendi.

4.2. Mikroskopik Bulgular

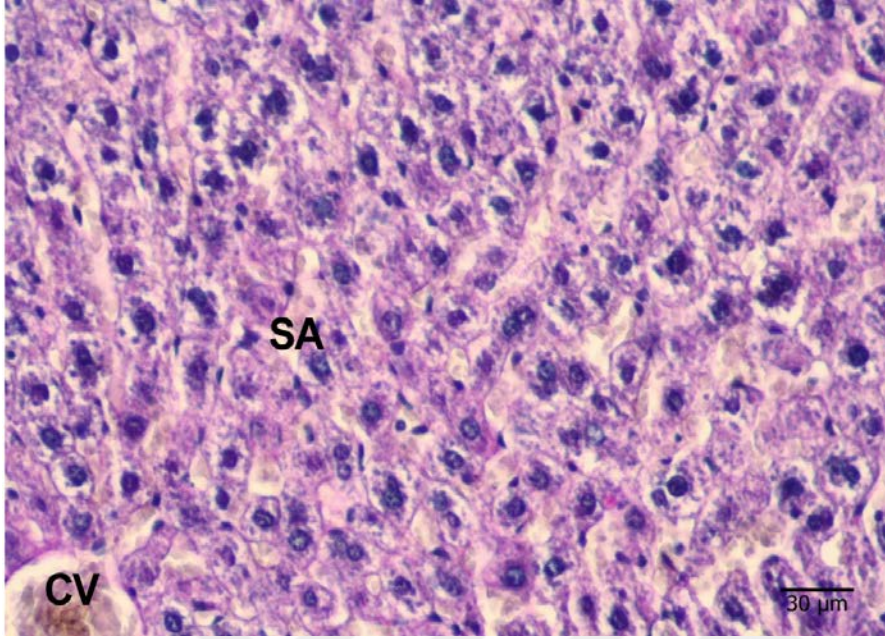
Çalışmada histolojik yapıyı incelemek amacıyla dört farklı grup oluşturuldu. Bu gruplardan iki tanesi kontrol, diğer iki grup ise soğuk uygulanan dişi ve erkeklerden oluşan çalışma gruplarıdır. Bu gruplardan elde edilen karaciğerlerin histolojik kesitlerine, dokulardaki farklı yapıları incelemek için amaca uygun üç farklı histokimyasal yöntem uygulandı. Bu üç farklı boyama yöntemiyle elde edilen sonuçlar ışık mikroskobu ile incelendi.

- a) Normal histolojik yapıyı incelemek amacıyla Hemotoksilen-Eosin boyası, uygulandı.
- b) Hepatositlerin karbonhidrat içeriğini belirlemek amacıyla Periodik asit Schiff reaksiyonu,
- c) Bağ dokusunun özellikle kollagen lif içeriğini belirleyebilmek amacıyla Mallory'in trikrom (chromotrope aniline blue) boyası tekniği uygulandı.

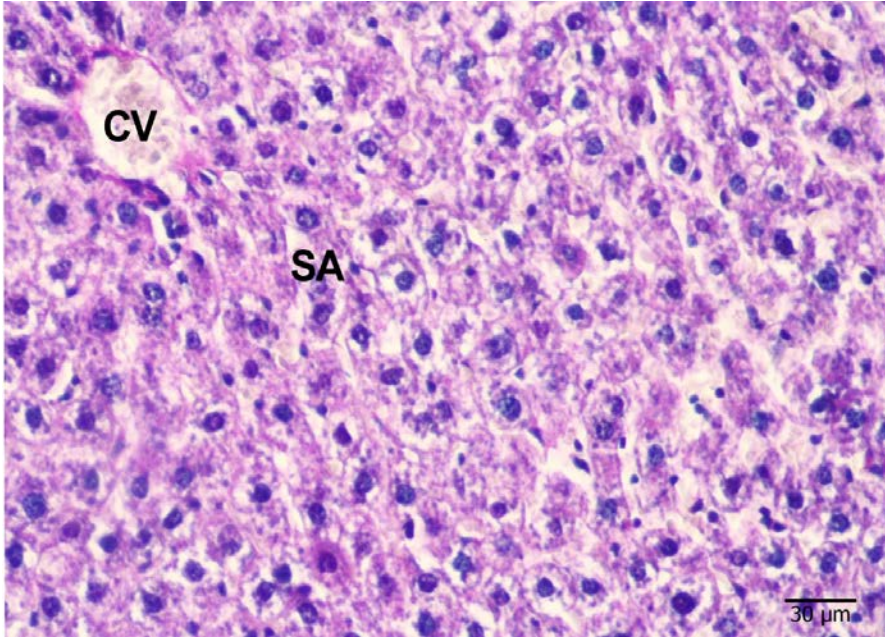
4.2.1. Kontrol Grubuna Ait Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubuna ait karaciğer kesitleri incelendiğinde, genel olarak parankimadan zengin bağ doku açısından ise fakir bir doku olduğu gözlemlendi.

Sentral vende bulunan klasik karaciğer lobunda, köşelerde portal kanal, bununla ilişkili olan portal venin dalı olan interlobüler ven, hepatik arterin dalı olan interlobüler arter ve interlobüler safra kanalı normal görünümdeydi. Portal alanda bulunan bağ dokuda herhangi bir patolojik durum gözlenmedi (Şekil 4.4, Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Kontrol grubundaki dişi rata ait karaciğer kesiti. SA; sinüzoidal aralık, CV; sentral ven, Mallory'nin üçlü boyası.



Şekil 4.5. Kontrol grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. CV; sentral ven, SA; sinüzoidal aralık, Mallory'nin üçlü boyası.

Vena sentralis'ten başlayıp lobulus'un periferine doğru ışınsal şekilde dizilmiş olan Remark kordonları normal görünümdeydi.

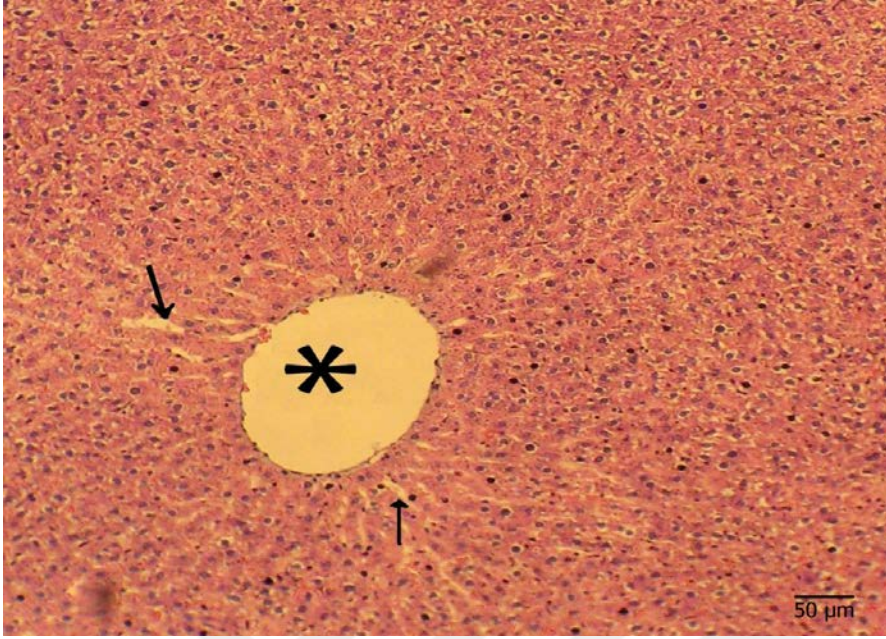
Remark kordonları arasında bulunan sinuzoidler (Şekil 4.6) ile bu sinuzoidlerin duvarında bulunan endotel hücreleri, endotel hücrelerine yakın olarak bulunan, Kupffer hücreleri ile sinuzoid duvarı arasındaki Disse aralığında herhangi bir yapısal bozukluğa rastlanmadı.

Çok fonksiyonlu karaciğer hücresi olan hepatositler, kanlanma özelliklerine göre üç zona ayırmak mümkündür. Buna göre bir değerlendirme yapıldığında, vena sentralis'e yakın olan sentral zon, klasik karaciğer lobulusunun periferinden merkeze doğru dizilen hepatosit'lerin bulunduğu periferik zon ile bu iki zon arasında yer alan ara zon'un normal olduğu belirlendi.

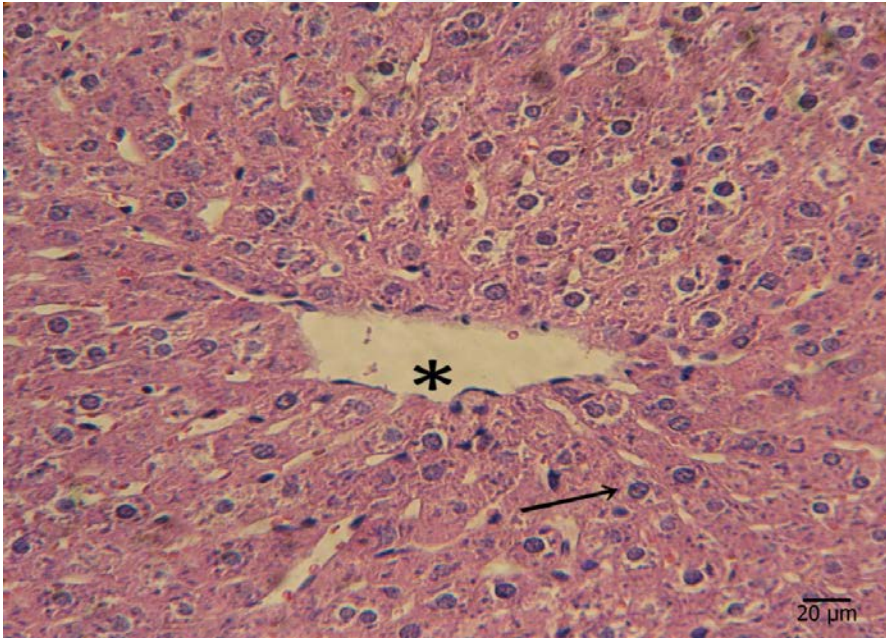
Hepatositlerin poligonal şekilli ve hücrenin merkezinde bulunan normal görünüşlü çekirdeğe sahip oldukları belirlendi (Şekil 4.7).

Hepatosit'lerin Disse aralığına ve birbirlerine bakan yüzeylerinde herhangi bir patolojik duruma rastlanmadı.

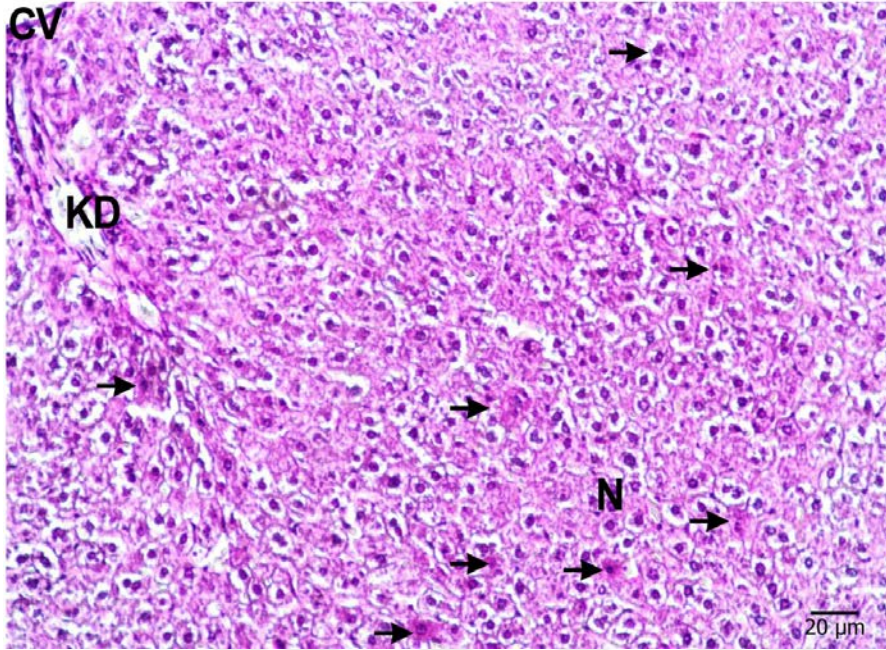
Poligonal görünümlü hepatosit'lerin sitoplazmaları içerisinde genellikle belli bir bölgede yoğunlaşan ve yer yer düzensiz dağılımlı PAS (+) boyanan granüller gözlemlendi (Şekil 4.8, Şekil 4.9).



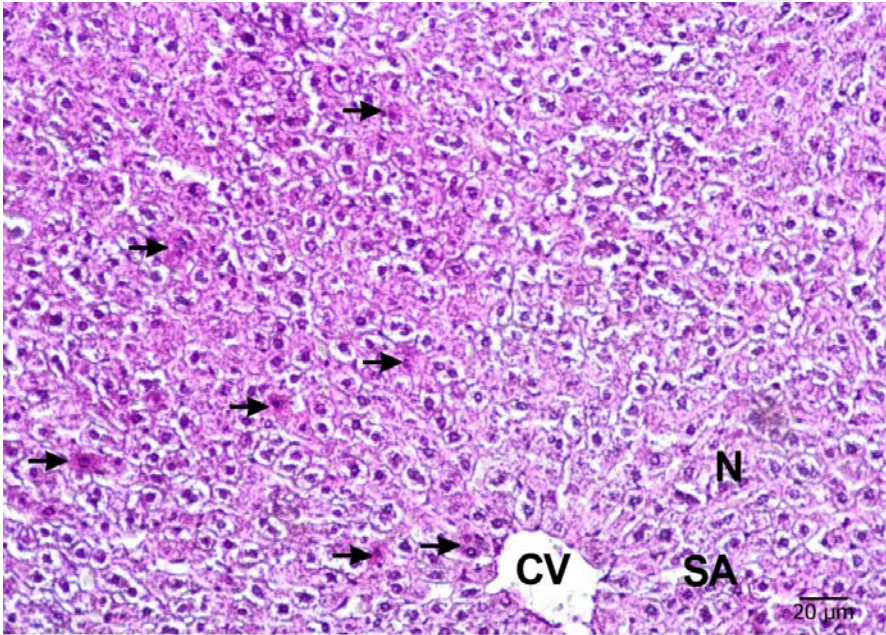
Şekil 4.6. Kontrol grubu ait karaciğer kesiti. Sentral ven (*) ve sinuzoidler (oklar), H&E.



Şekil 4.7. Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti. Sentral ven (*) ve hepatositler (ok), H&E.



Şekil 4.8. Kontrol grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. KD, kan damarı; N, hücrenin merkezinde bulunan normal görünümlü çekirdek (oklar), PAS.



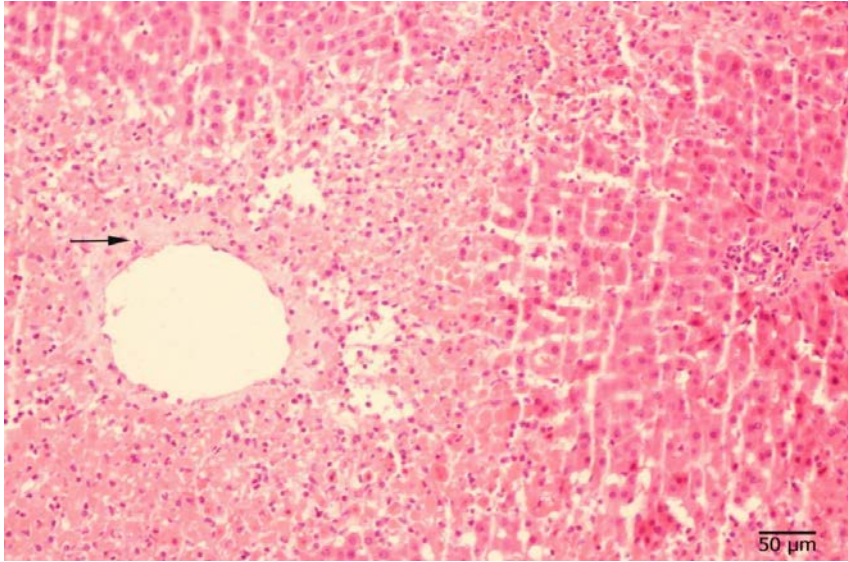
Şekil 4.9. Kontrol grubundaki dişi rata ait karaciğer kesiti. CV, sentral ven; SA, sinüsoidal aralık; N, hücrenin merkezinde bulunan normal görünümlü çekirdek, Oklar, hepatositlerde depolanan glikojen partikülleri (oklar), PAS.

4.2.2. Deney Grubuna Ait Mikroskopik Bulgular

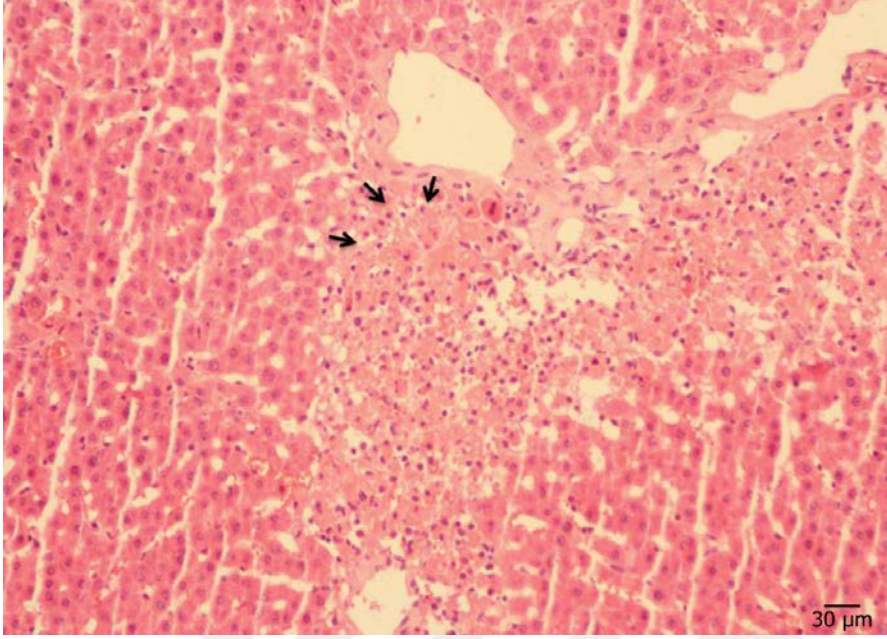
Deney gruplarında meydana gelen değişiklikler ışık mikroskobu ile değerlendirilirken, nekroz olgusu için aşığıdaki kriterler dikkate alındı (Şekil 4.10, Şekil 4.11).

- a) Hücresel şişme,
- b) Hücre sınırlarının kaybı ve düzensizliği,
- c) Membran tomurcuklanması,
- d) Hücre içi boşluklar (vakuolizasyon),
- e) Hücreler arası kapiller damarlar,
- f) İnflamatuar hücre infiltrasyonu,
- g) Kromatin yoğunluğu

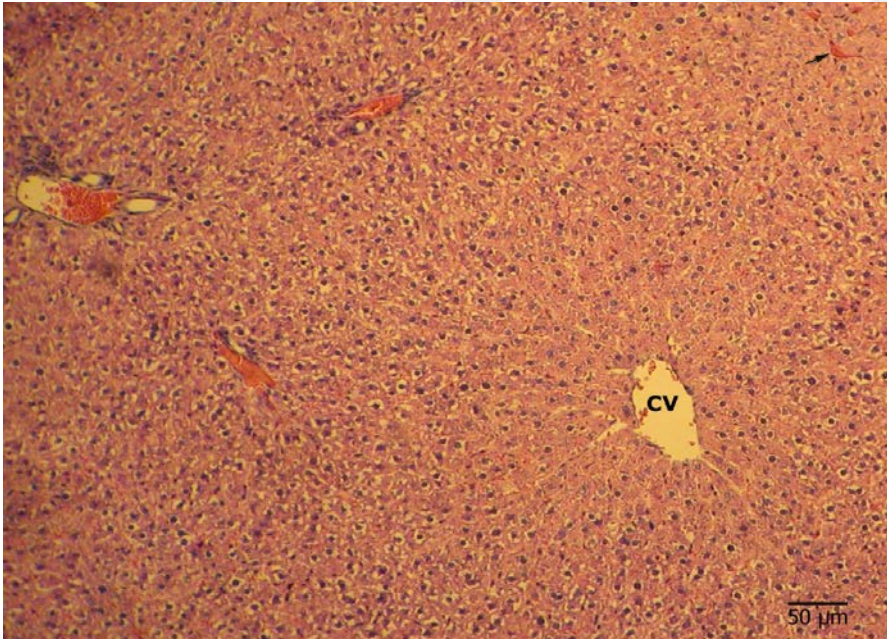
Olguların tamamında damarların hiperemik olduğu fark edildi (Şekil 4.12). Portal alanlar, küçük büyültmelerde incelendiğinde özellikle interlobüler vende gözlenen konjesyon büyük görüntülerde de belirlendi.



Şekil 4.10. Deney grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. Nekrozlu bölge (ok), H&E.

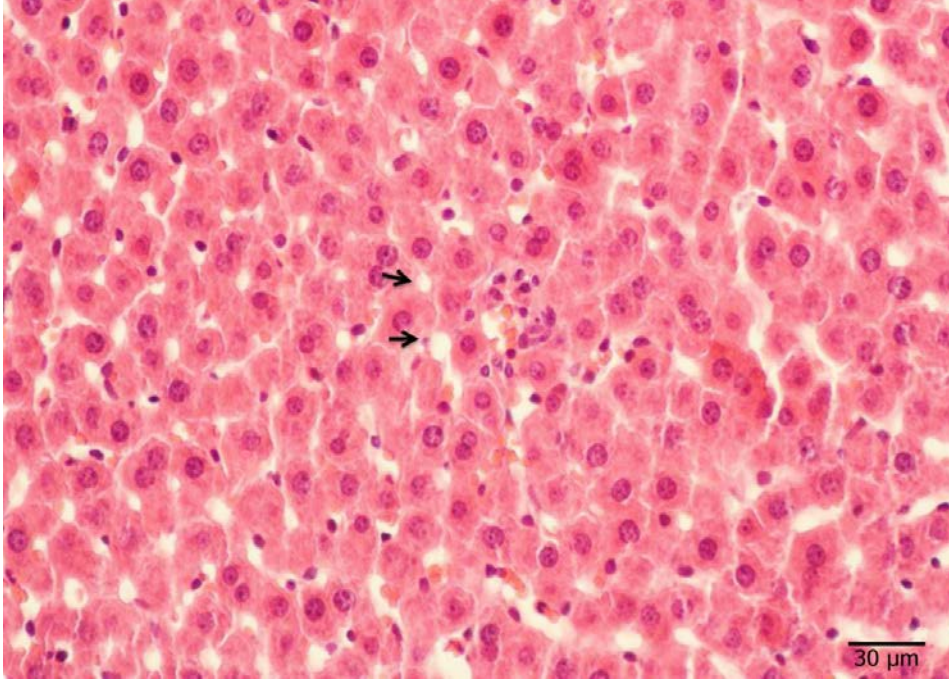


Şekil 4.11. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde nekrozlu bölge (oklar), H&E.



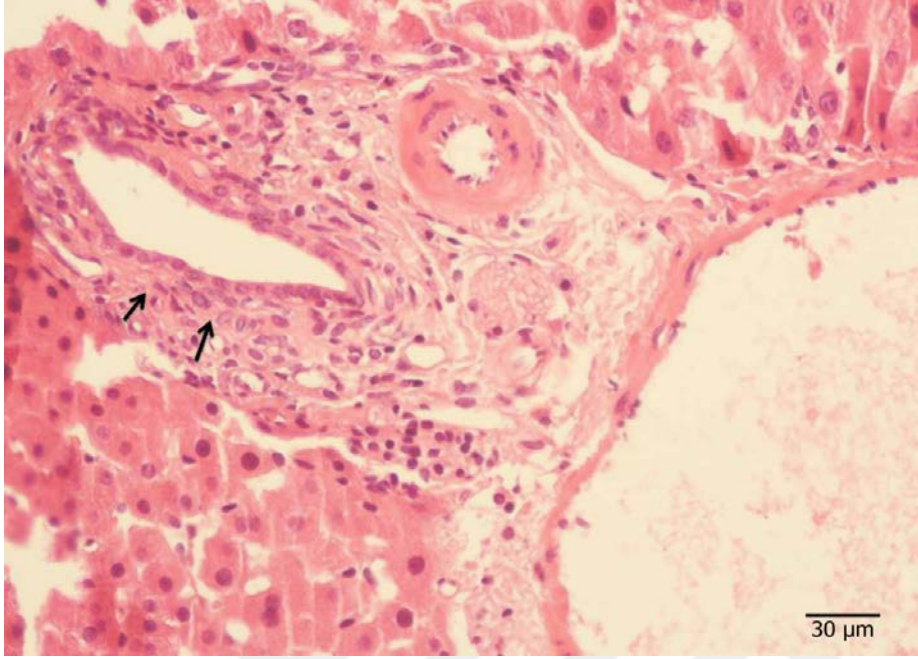
Şekil 4.12. Deney grubuna ait karaciğer kesitinde kanama (ok). CV; Sentral ven, H&E.

Vena sentralis'ten başlayıp lobulusun periferine doğru uzanan ışınsal seyirli remark kordonlarının yapısının bozulduğu ve özellikle vena sentralis etrafında yer alan hepatosit'lerde dejenerasyon tespit edildi (Şekil 4.13).

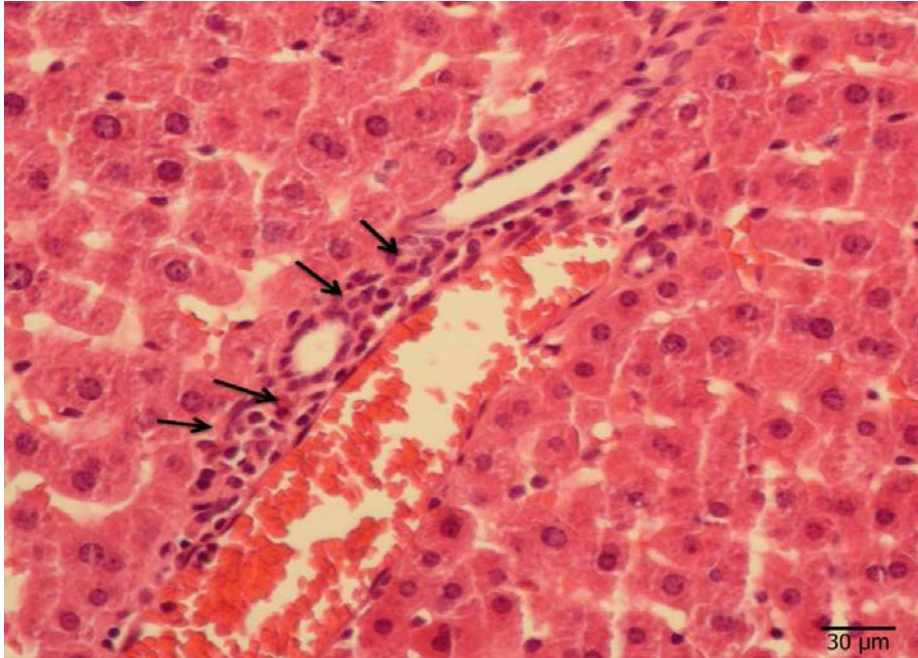


Şekil 4.13. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde hepatosit'lerde dejenerasyon (oklar), H&E.

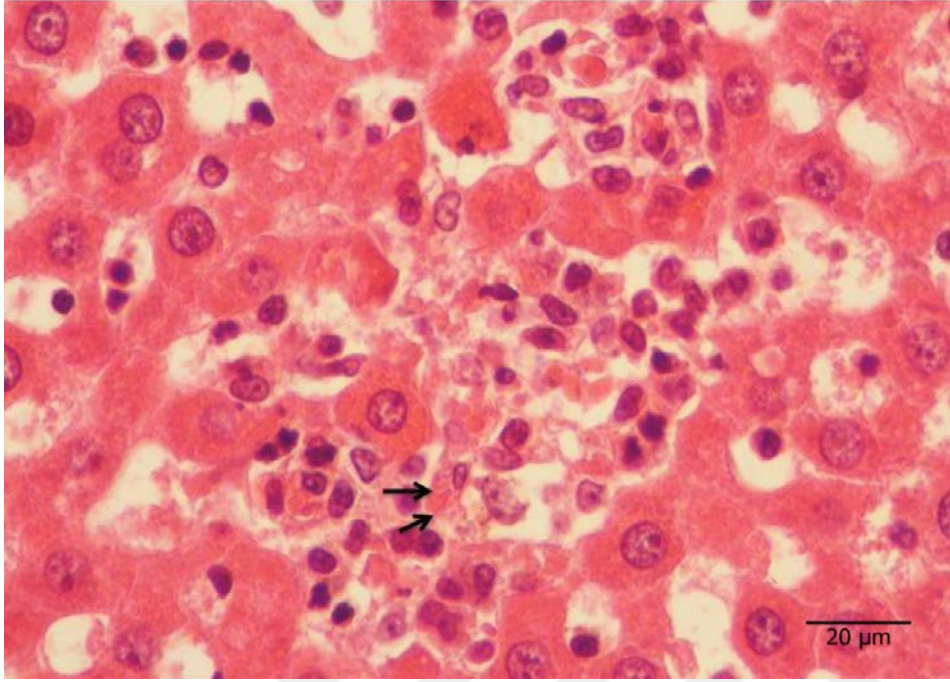
V. sentralisler ile damarların çevresinde, periportal alanlarda, paransimde fokal odaklar şeklinde çoğunluğunu lenfosit ve histiyosit'lerin oluşturduğu hücre infiltrasyonları saptandı. Ayrıca bu hücrelere az sayıda fibrosit ve fibroblast'ların da eşlik ettiği fark edildi (Şekil 4.14, 4.15, 4.16).



Şekil 4.14. Deney grubuna ait karaciğer kesitinde vena sentralis etrafında yangı (oklar), H&E.



Şekil 4.15. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde damar çevresinde yangı (oklar), H&E.



Şekil 4.16. Deney grubundaki dişi rata ait karaciğer kesitinde fokal yangı (oklar), H&E.

Remark kordonları arasında bulunan sinuzoid'ler değerlendirildiğinde dilatasyonun (Şekil 4.17) dışında yapılarında düzensizleşme olduğu ve sinuzoidal boşlukların serbest eritrositlerle dolu oldukları belirlendi.

Hepatosit'lere bakıldığında hemen hemen her hücrenin içerisinde çoğunlukla granüler ve vakuoler dejenerasyon ile hücre membranında düzensizleşmeler gözlemlendi (Şekil 4.18).

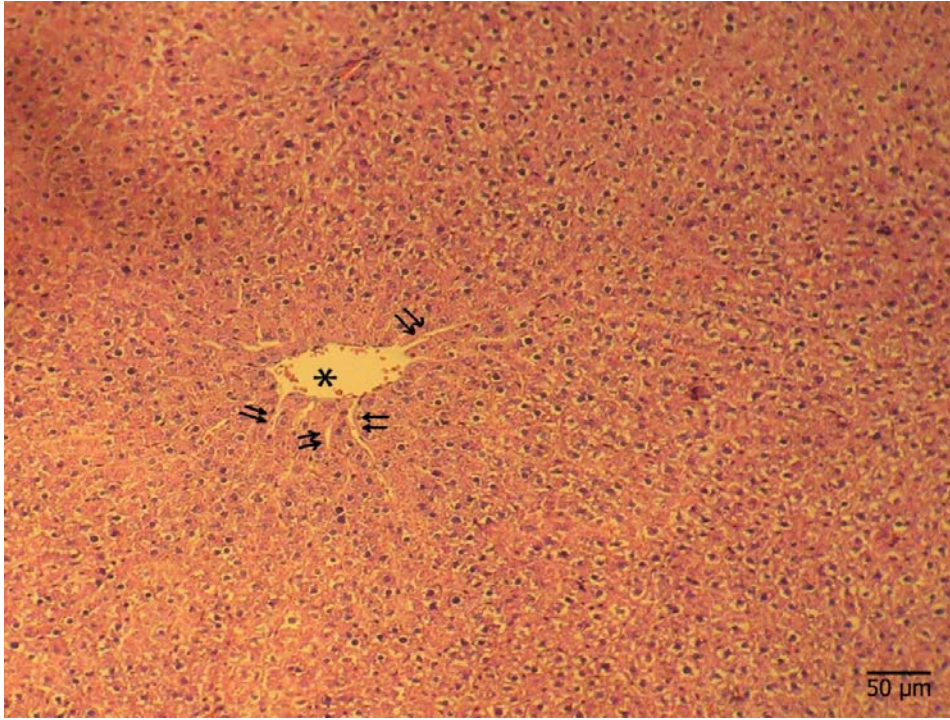
Deney gruplarının hücre yapısına bakıldığında, genel olarak izlenen ilk bulgu, kontrol grubuna ait hepatosit'lerin belli sitoplazmik bölümlerinde görülen yoğunlaşmış PAS (+) granüler yapıların deney gruplarındaki hepatosit'lerin hepsinde belirgin olarak gözlenememesidir.

Deney gruplarındaki hepatosit'lerin sitoplazmalarına bakıldığında kontrol grubuna kıyasla soluk hepatositlerin arasında tamamen PAS (+) boyanan koyu

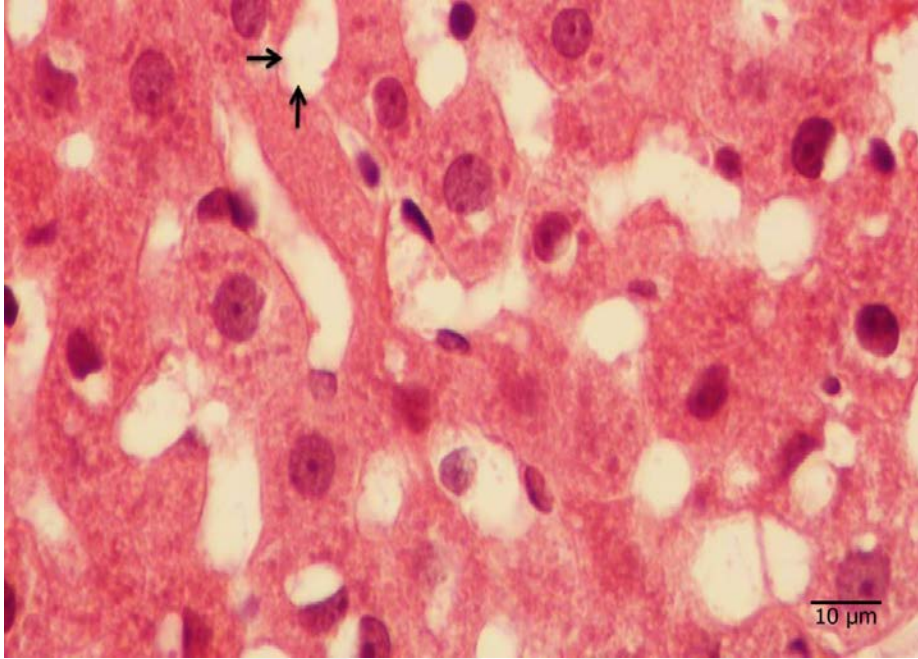
hepatosit'ler de gözlemlendi (Şekil 4.19, 4.20).

Büzüşmüş, oldukça koyu boyanan çok sayıda hepatosit'in uzun hücre kordonları oluşturdukları tespit edildi. Görüntülerin büyük bir çoğunluğunda aktifleşmiş ve çok sayıda Kupffer hücresinin varlığı dikkat çekti.

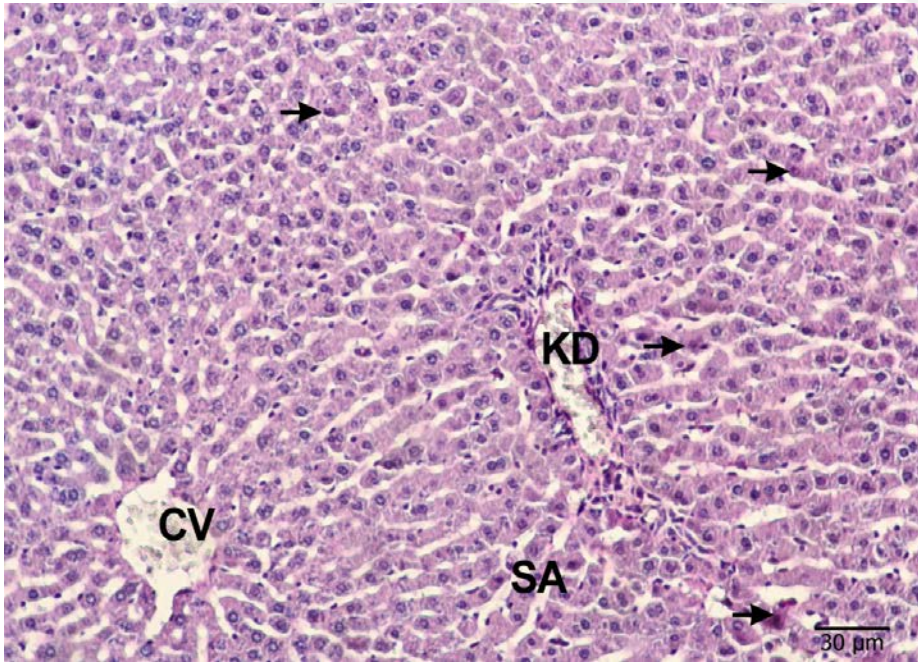
Bahsedilen lezyonlar, soğuğa maruz bırakılan dişi ve erkek gruplarında benzer olduğu fark edildi. Deney grubuna ait karaciğer kesitlerinde lezyonlara, hepatosit'lerde dejeneratif değişikliklere ve yanı sıra yer yer nekrotik odaklarda da rastlandı.



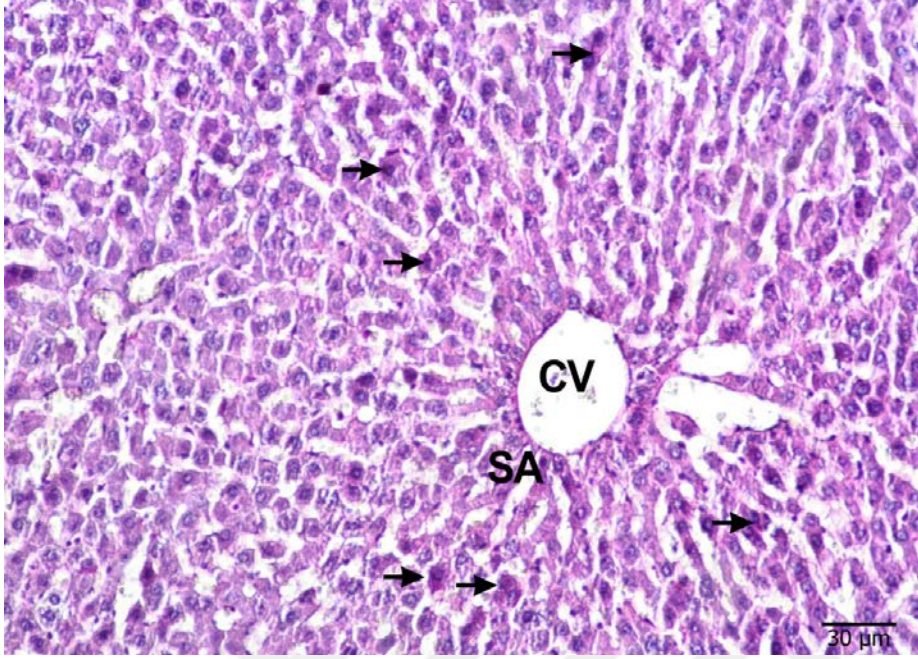
Şekil 4.17. Deney grubuna ait karaciğer kesiti. Kan sinusoid'lerinde genişleme (çift oklar), Sentral ven (*), (oklar) H&E.



Şekil 4.18. Deney grubuna ait karaciğer kesitinde vakuoler dejenerasyon (oklar), H&E.

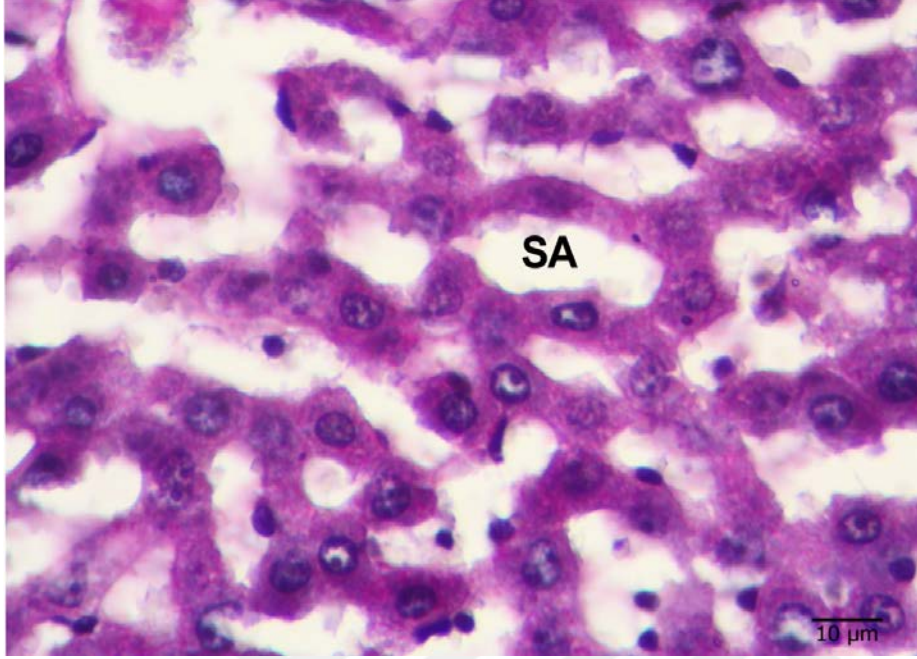


Şekil 4.19. Deney grubundaki dişi rat ait karaciğer kesiti. CV; sentral ven, KD; kan damarı, SA; sinüzoidal aralık, (oklar), PAS.

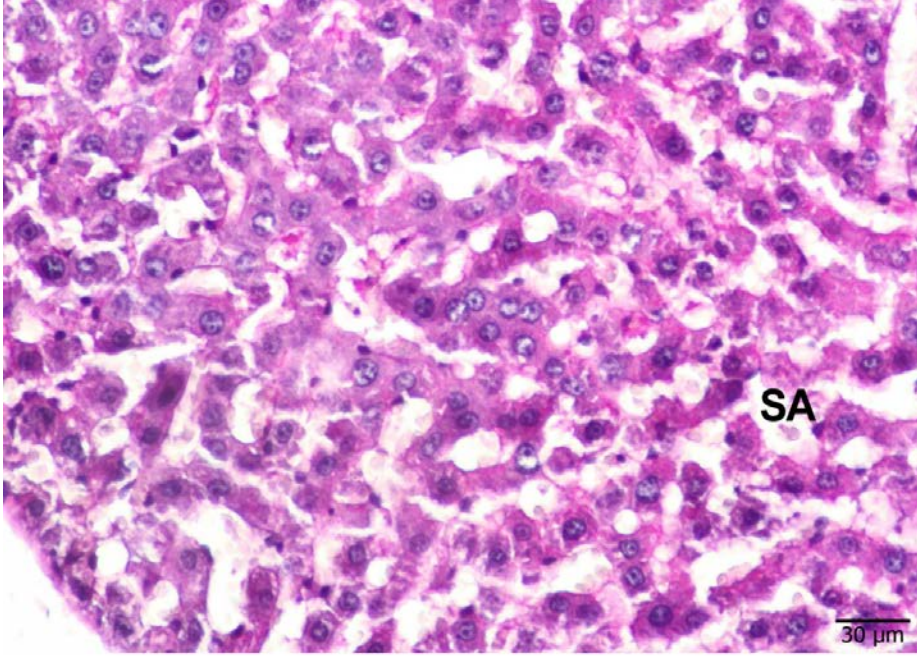


Şekil 4.20. Deney grubundaki erkek rata ait karaciğer kesiti. CV; sentral ven, SA; sinüzoidal aralık, PAS.

Deney grubuna ait karaciğerlerde, özellikle portal alanlardaki damarlar etrafında yer alan bağ dokusunda, kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artış olduğu saptandı (Şekil 4.21, 4.22).



Şekil 4.21. Deney grubuna ait karaciğer kesiti. SA; sinüzoidal aralık, Mallory'nin üçlü boyası.



Şekil 4.22. Deney grubuna ait karaciğer kesiti. SA; sinüzoidal aralık, Mallory'nin üçlü boyası.

5. TARTIŞMA

Organizmanın davranışsal ve fizyolojik uyum süreçleri sonunda ortaya çıkan cevapların çok kapsamlı biçimde ifade edilişi veya kısaca homeostazinin bozulmasına ‘stres’ denir. Soğuk uygulamalarına karşı oluşan stres metabolik, hormonal ve dolaşımla oluşur⁴⁰. Çevredeki stres faktörleri merkezi sinir sistemi yoluyla hem başlatılır hem de düzenlenir. Çevrede stres faktörünün olması durumunda sempatik ve parasempatik sinirler aktif hale gelir ve bunun sonucunda perifer organlar yani kalp, kan damarları, karaciğer, kas, immünsistem ve bağırsaklar etkilenir¹⁰.

Yapılan çalışmada model hayvan olarak kullanılan ratlarda soğuk stresin karaciğer üzerine etkilerinin izlenmesiyle sınırlandırıldı. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular, kaynak kitap ve makaleler ışığında yorumlandı.

Bu çalışmada kullanılan karaciğer örnekleri ışık mikroskobu ile incelendi. Bütün stres türlerinde hücrelerin ilk verdiği tepki hücresel şişmedir. Fakat hücresel şişmeyi mikroskopik olarak görüntülemek oldukça güçtür. Hücrenin enerji ve metabolizma dengesinin bozulmasıyla enerjiyle alakalı olan hücre sıvı elektrolit dengesinin bozulmasına neden olur ve bunun sonucunda hücrelerde şişme meydana gelir⁷². Soğuk stresin en büyük dezavantajlarından biri de demir pompası görevinin baskılanmasından dolayı hücrelerde şişme’nin meydana gelmesidir. Hücresel şişme incelenen dokulardaki tüm hücreleri etkilediğinde hem turgor basıncı artar hem de hücrelerde renk değişikliğine neden olur. Hidropik dejenerasyon olarakta adlandırılan hücresel şişme geri dönüşümlü hücre hasarı tiplerindendir. İsmail ve ark.⁷³ çalışmalarında hidropik dejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada bu literatürlerle uyumlu olarak hidropik dejenerasyon gözlemlendi.

Diğer geri dönüşümlü olup ve mikroskopla görüntülenmesi zor olan hücresel değişiklik ise yağlı değişiklik veya inflamasyondur. Akut inflamasyonda ödem ve

nötrofil (lökosit) göçü, kronik inflamasyonda ise lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, fibrozis ve doku nekrozu meydana gelir⁷². Yapılan çalışmalarda sinüzoidal boşlukta lökositlerin biriktiğini^{74, 75}, Bujand ve ark.⁷⁶ ise çalışmalarında mikst tip mononükleer hücre infiltrasyonu olduğunu, Bujand ve ark.⁷⁶ çalışmasına uyumlu olarak BMC ve ark.⁷⁶ da portal ven çevresinde mikst tip mononükleer hücre infiltrasyonlarını gözlemlemişlerdir. Diğer çalışmalarda⁷⁷⁻⁷⁹ sinüzoid’lerde, portal alanlarda ve sentral venin etrafında mononükleer hücre infiltrasyonları ve sinüzoid lümeninde inflamatuvar hücrelerin biriktiği, Eşrefoğlu ve ark.⁸⁰ ise histopatolojik olarak portal inflamasyon, fokal nekroz, apoptosiz gibi bulgular tespit etmişlerdir. Bu bilgilere paralel olarak yapılan çalışmada, deney gruplardaki ratların karaciğer dokularında vena sentralis’lerin ve damarların çevresinde, periportal alanlarda ve paransimde, fokal odaklar şeklinde, çoğunluğunu lenfosit ve histiyosit’lerin oluşturduğu hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Bu hücrelere az sayıda fibrosit ve fibroblastların da eşlik ettiği tespit edildi. Nekroz, ayrıca akut ve kronik inflamasyonun ait bir bulgu olan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu da belirlendi.

İnflamasyonda gözlemlenen infiltratif hücre tiplerinin bazı çalışmalarda⁸¹ mikst veya mononükleer tipte olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada mononükleer tip inflamatuvar hücreleri tespit edildi. İnflamasyon alanının hemen hemen tamamını kaplayan bu hücrelerin mononükleer tipte olması, inflamasyonun kronikleştiğini gösterir.

Soğuk stresli grupların karaciğer dokularında bulunan hepatosit’lerde dejenerasyon olduğunu belirtilmiştir^{6, 82, 83}. Salam ve ark.⁸⁴ çalışmalarında birkaç hepatositte piknoz, XH ve ark.⁷⁷ ise hepatosit’lerde fokal nekroz gözlemlemişlerdir. İsmail ve ark.⁷³ ile Pekmez ve ark.⁷⁹ hepatosit’lerin sitoplazmalarında hafif derecede vakuoler dejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir. Çınar ve ark.⁸⁵ ile Çolakoğlu ve ark.⁷⁸ dejenerasyonlu bölgelerde bulunan hepatosit’lerin irili ufaklı vakuollerle dolu olduğunu

ve birçoğunda karyoreksiz şekillendiği belirtmişlerdir. Araştırmada, hepatosit’lerde değişik derecede dejeneratif değişiklikler gözlenirken, bunların büyük bir çoğunluğunu granüler ve vakuoler dejenerasyon oluşturduğu tespit edildi.

Soğuk stres uygulamalarının karaciğer üzerine etkileri ile ilgili yapılan birçok çalışmada, ^{2, 76-81} Kupffer hücrelerinde dejenerasyon belirlenmiştir. XH ve ark.⁷⁷ Kupffer hücrelerinin sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir. Victoria ve ark.⁸⁶ yaptıkları bir çalışmada oksidatif stres sonucu Kupffer hücrelerinin aktifleştğini, Kukan ve ark.⁸⁷ ise çalışmalarında Kupffer hücrelerinin fonksiyonel olarak blokajına rastlamadıklarını, Cogger ve ark.⁸² ise çalışmalarında Kupffer hücrelerinin aktivasyonu hakkında bir bulgu kaydetmemişlerdir. Bu çalışmada da soğuk uygulanan gruptaki ratların karaciğerlerindeki Kupffer hücrelerinde sayıca artış saptandı.

Salas ve ark.⁸⁸ stres sonrası karaciğerde meydana gelen değişiklikleri incelediklerinde otofajik kofulların sayısında ve büyüklüğünde değişiklikler olduğunu gözlemlemişlerdir. Alp⁸⁹ yaptığı çalışmada, Salas ve ark.⁸⁸ bulgularına paralel olarak karaciğerde vakuoler veya balonlaşma dejenerasyonunu gözlemlemiştir. Çalışmada literatür bilgilerine uyumlu olarak belirgin bir vakuoler dejenerasyonun şekillendiği tespit edildi. Vakuoler dejenerasyon her türlü hasar sonucu meydana gelebilir.

Ateş ve ark.⁶ soğuk stresle ilgili yaptıkları çalışmada dokularda dilatasyon, damar tıkanıklığı ve nekroz gibi histopatolojik değişiklikler rapor etmişlerdir. Bazı araştırmalarda^{6, 73, 78} sinüzoidlerde dilatasyon meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise bu bilgileri destekler şekilde sinüzoidlerde dilatasyon olduğunu tespit edildi.

Adan ve ark.⁹⁰, başlangıçta kanın vücudun bütün bölgelerine eşit olarak dağıldığını, daha sonra soğuk stres faktöründen dolayı eşit dağılımın bozulduğunu ve soğuk stresine maruz kalan karaciğerde kan akışının sürekli arttığını, bazı

araştırmacılar^{76, 89} ise karaciğer de bu durumda mikrosirküasyonunun bozulduğunu^{76, 89} belirtmişlerdir. Ateş ve ark.⁶ ise stres sonrası hemoraji oluştuğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada damarların oldukça hiperemik olduğu ve karaciğerde hemoraji belirlendi.

Çınar ve ark.⁸⁵ vakuoller dejenerasyonun şekillendiğı sentrolobüler bölgelerde remark kordonlarının kaybolduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada literatürü destekler nitelikte remark kordonlarının disosiyasyonu olduğu tespit edildi.

PAS tekniğı uygulanarak yapılan histolojik değerlendirmelerde yer yer oldukça koyu boyanan hücrelerin yanı sıra PAS(+)'likte genel bir azalma olduğu tespit edildi. Bilindiğı gibi PAS reaksiyonu karbonhidrat içeriğini belirlemek için kullanılır. Soğuk uygulaması sonrasında PAS boyama tekniğı ile karaciğerde meydana gelen glikojen miktarı değişikliklerini açıklamak için yapılan birçok çalışmada^{80, 91-94}, hepatositlerde depolanan glikojen miktarının azaldığı gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışmada da literatür bilgilere paralel olarak hepatositlerdeki glikojen miktarının azaldığı tespit edildi. Soğuk stres durumlarında katekolaminler serbest kalır ve glikojenoliz meydana gelir ve bunun sonucunda glikojen miktarında azalma meydana gelir. Buna göre deney grubuna ait karaciğerlerde glikojen miktarının azaldığı söylenebilir.

Mallory'nin üçlü boyası tekniğı ile karaciğerdeki bağ dokusu lifleri saptanmaya çalışıldı. Bulucu¹⁹ yaptığı çalışmada bağ doku miktarında artış olduğunu belirlemiştir. Deney grubuna ait karaciğer örneklerinde özellikle portal alandaki damarlar etrafında yer alan bağ dokusunda kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artış saptandı.

6. SONUÇLAR

Çalışmada, soğuk uygulamalarının rat karaciğeri üzerindeki morfolojik etkilerinin değerlendirilmesi sonucunda elde edilen değişiklikler şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Hepatositlerde dejenerasyon,
- 2) Damarlarda hiperemi,
- 3) Mononükleer ve paranşimde hücre infiltrasyonu,
- 4) Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu,
- 5) Karaciğerde kanama,
- 6) Kupffer hücrelerinde hiperplazi,
- 7) Remark kordonların disosiyasyonu,
- 8) Sinüzoidal boşlukta serbest eritrosit birikimi,
- 9) Vena sentralis'lerin çevresinde lenfosit ve histiyosit birikimi,
- 10) Hidropik dejenerasyon,
- 11) Hepatosit'lerde depolanan glikojen miktarında azalma,
- 12) Bağ doku miktarında artış.

Sonuç olarak; hepatosit'lerde ciddi hidropik dejenerasyon, piknoz, fokal nekroz, orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu ve karaciğer kesitlerinde kan damarlarında hiperemi bulguları literatür bilgileriyle benzerlik göstermekle beraber, karaciğerde ciddi bir hasarın olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Galip N, F. A. Sıçan, Fare, Kobay ve Tavşanın Genel Fizyolojik Özellikleri. .
Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. Bursa: Uludağ Üniversitesi 2009.
2. Ates B, Dogru MI, Gul M, Erdogan A, Dogru AK, Yilmaz I, Yurekli M, M. E.
Protective role of caffeic acid phenethyl ester in the liver of rats exposed to cold stress. *Fundamental Clinical& Pharmacology*, 2006, 20(3): 283-289.
3. Kaushik S, J. K. Chronic cold exposure affects the antioxidant defense system in various rat tissues. *Clinica Chimica Acta*, 2003: 69 - 77.
4. Gencer YG, Çınar A, B. C. Stresin ratlarda bazı karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP) üzerine etkilerinin araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilim Dergisi*, 2015, 10: 21-26.
5. Şahin E, E. G. Cold-stress-induced modulation of antioxidant defence: role of stressed conditions in tissue injury followed by protein oxidation and lipid peroxidation. *International Journal of Biometeorology*, 2004, 48: 165-171.
6. Ateş B, Doğru I, Gül M, A. E. Protective role of caffeic acid phenethyl ester in the liver of rats exposed to cold stress. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2006, 20: 283-289.
7. Terblanche SE, Masondo TC, W. N. Effects of chronic cold exposure on the activities of cytochrome c oxidase, glutathione peroxidase and glutathione reductase in rat tissues. *Comparative Biochemistry Physiology*, 2000, 127: 319-324.
8. Liana S, Zhena L, Zanga S, Y. C. The favored mechanism for coping with acute cold stress: Upregulation of mir-210 in rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 46: 2090-2102.
9. Tanyolaç A.. *Özel histoloji*. Baskı. Ankara, 1993: 99.
10. Zutphen V, Baumans V, AC B. Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri.

- İçinde: Ankara, 2003: 78-91.
11. Rogers AB, Dintzis RZ. Hepatobiliary System. İçinde: *Comparative Anatomy and Histology (Second Edition)*, Elsevier, 2017: 229-239.
 12. Abbas A, Muhammad F, Dallatu M, Abubakar A, Sahabi S. Hepatoprotective and antioxidant activity of methanolic leaves extract of *Cassia arereh* in CCl₄-induced rat liver damage. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2017, 6: 1346-1353.
 13. Sherlock S, Karacadağ Ş, Bayık MR. *Karaciğer ve safra yolu hastalıkları*. Baskı. Ankara, 2003: 16-20.
 14. Albay S. Fetal Dönemde Karaciğer Gelişimi. Anatomi Anabilim Dalı. Süleyman Demirel Üniversitesi, 2004.
 15. Bulut M. Erişkin fare karaciğeri üzerine bakır asetatın histopatolojik etkisinin araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı. Kafkas üniversitesi, 2006.
 16. S. A. Fetal karaciğer gelişimi. Anatomi Anabilim Dalı Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2004.
 17. Dilek ON. *Karaciğer*. Baskı. Ankara, 2003: 21-30.
 18. Bayramiçli M. *Deneyisel mikrocerrahi/temel araştırma doku ve organ nakli modelleri*. Baskı. İstanbul, Ofset matbaacılık, 2005: 687.
 19. Berrin BZ. Yüksek lipid içerikli diyetin erişkin sıçan karaciğeri üzerine etkilerinin histokimyasal ve morfometrik yöntemlerle incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2004.
 20. Carlos JL, Carneiro J, Kelley RO. Temel histoloji. 1998: 311.
 21. Mortaş T. Deneyisel edotoksemik sıçanlarda vazoaktif intestinal peptid ve ginkgo biloba ekstresinin karaciğer koruyucu etkinliği ve bu etkinlikte mast hücrelerinin

- rolü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Anabilim Dalı. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2006.
22. VP E. *Histoloji Atlası*. Baskı. Ankara, 2001: 219.
23. Adwan H, Georges R, Pervaiz A, Berger MR. Investigation of Metastasis-Related Genes: A Rat Model Mimicking Liver Metastasis of Colorectal Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 2017, 7: 152.
24. Ahmed A, Hassanin A, Hassan A, Ali S, El-Anwar A. Comparative ameliorative effects of cinnamon and sesame oils administration on rat liver fed high-fat diet. Histological, biochemical and molecular study. *Journal of Veterinary Anatomy*, 2017, 10: 85-106.
25. Guyton CA, EJ. H. *Tıbbi Fizyoloji*. Baskı. İstanbul, 2001.
26. Batmunkh B, Choijookhuu N, Srisowanna N, Byambatsogt U, Oo PS, Ali MN, Yamaguchi Y, Hishikawa Y. Estrogen accelerates cell proliferation through estrogen receptor α during rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 2017, 50: 39-48.
27. Cao X-f, Jin S-z, Sun L, Zhan Y-b, Lin F, Li Y, Zhou Y-l, Wang X-m, Gao L, Zhang B. Therapeutic effects of hepatocyte growth factor-overexpressing dental pulp stem cells on liver cirrhosis in a rat model. *Scientific Reports*, 2017, 7: 15812.
28. Cuglan S, Ekin N, Yildiz A, Dogan Z, Sapmaz HI, Vardi N, Ozyalin F, Bakirci S, Cay M, Kose E. The role of chrysin against harmful effects of formaldehyde exposure on the morphology of rat fetus liver and kidney development. *Medicine*, 2017, 6: 73-80.
29. Debbaut C, Peeters G, Monbaliu D, Laleman W, Segers P In *Multi-level modelling of angioarchitectural alterations during liver cirrhogenesis in rats*, International Conference on Biomedical Technology, 2017; 1-2.

30. Dogan Z, Elbe H, Taslidere E, Soysal H, Cetin A, Demirtas S. Effects of ciprofloxacin on fetal rat liver during pregnancy and protective effects of quercetin. *Biotechnic & Histochemistry*, 2017: 1-6.
31. Faris SA. Three Dimensional Study of the Architecture of the Hepatocytes of the Normal Rat Liver by Scanning Electron Microscope. *Al-qadisiyah Medical Journal*, 2017, 8: 230-238.
32. Gershbein LL, Elias H. Observations on the anatomy of the rat liver. *The Anatomical Record*, 1954, 120: 85-98.
33. Giger RJ, Wolfer DP, De Wit GM, Verhaagen J. Anatomy of rat semaphorin III collapsin -1 mRNA expression and relationships with neuroembryogenesis. *Journal of Comparative Neurology*, 1996, 375: 378-392.
34. Hajinejad M, Pasbakhsh P, Omid A, Mortezaee K, Nekoonam S, Mahmoudi R, Kashani IR. Resveratrol pretreatment enhanced homing of SDF -1 α preconditioned bone marrow -derived mesenchymal stem cells in liver cirrhosis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017.
35. Higashiyama H, Uemura M, Igarashi H, Kurohmaru M, Kanai -Azuma M, Kanai Y. Anatomy and development of the extrahepatic biliary system in mouse and rat: a perspective on the evolutionary loss of the gallbladder. *Journal of Anatomy*, 2018, 232: 134-145.
36. Hikspoors JP, Peeters MM, Kruepunga N, Mekonen HK, Mommen GM, Köhler SE, Lamers WH. Human liver segments: role of cryptic liver lobes and vascular physiology in the development of liver veins and left-right asymmetry. *Scientific Reports*, 2017, 7: 17109.
37. Hikspoors JP, Peeters MM, Mekonen HK, Kruepunga N, Mommen G, Cornillie P, Köhler SE, Lamers WH. The fate of the vitelline and umbilical veins during the

- development of the human liver. *Journal of Anatomy*, 2017, 231: 718-735.
38. Hu Z, Tan X, Deng B, Gan H, Jiang X, Wang K, Li C, Li E, Gilbert RG, Sullivan MA. Implications for biological function of lobe dependence of the molecular structure of liver glycogen. *European Polymer Journal*, 2017, 90: 105-113.
 39. Ji H, Minuk GY, Peng Z, Chen Y, Pan C, Gong Y. Active immunization against transforming growth factor beta1 prevents hepatic fibrosis in a rat model of liver disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2017, 95: 743-749.
 40. Kawaguchi D, Hiroshima Y, Kikuchi Y, Matsuo K, Tanaka K. Associating Liver Partition and Portal Vein Occlusion, Including Venous Congestion, Induction in Rats. *Anticancer Research*, 2017, 37: 2919-2925.
 41. Khan JA, Shahdad S, Makhdoomi MA, Hamid S, Bhat GM, Jan Y, Nazir S, Bashir Z, Banoo S. Effect of cyclophosphamide on the microanatomy of liver of albino rats. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2017, 2: 1466-1469.
 42. Khashab MA, Bukhari MA, Chen Y-I, Gutierrez OIB, Fayad L, Saxena P, Ngamruengphong S. 871 Eus-Guided Alteration of Upper Surgical Anatomy to Facilitate Endoscopic Management of Biliary Cast Syndrome Post Liver Transplantation. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2017, 85: AB114-AB115.
 43. Khosrobakhsh F, Moloudi M, Bigdelo M, Rahimi A. Effect of cholestasis on dynamin-related protein 1 (Drp1) gene expression in rat liver. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 2017, 22.
 44. Kocahan S, Dogan Z, Erdemli E, Taskin E. Protective Effect of Quercetin Against Oxidative Stress-induced Toxicity Associated With Doxorubicin and Cyclophosphamide in Rat Kidney and Liver Tissue. *Iran J Kidney Dis*, 2017, 11: 124-131.
 45. Kwon D, Kim J, Cho K, Song Y. Antioxidative effect of CLA diet and endurance

- training in liver and skeletal muscles of rat. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 2017, 22: 647-652.
46. Lavallee CM, Wizzard PR, Lansing M, Vine DF, Nation PN, Yap JY, Willing BP, Wales PW, Turner JM. Surgical Anatomy Does Not Affect the Progression of Intestinal Failure–Associated Liver Disease in Neonatal Piglets. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2018, 42: 14-23.
 47. Layden T, Boyer J. Scanning electron microscopy of the rat liver. Studies of the effect of tauroolithocholate and other models of cholestasis. *Gastroenterology*, 1975, 69: 724-738.
 48. Li Y, Fan S, Huang Y. OR08: The Protective Effect of Vitamin D3 on Intestinal Failure-Associated Liver Disease in a Rat Model of Short Bowel Syndrome. *Clinical Nutrition*, 2017, 36: S4.
 49. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicologic Pathology*, 2005, 33: 27-34.
 50. Malik I, Wilting J, Ramadori G, Naz N. Change in hepatic iron metabolism in a rat model of acute liver damage and recovery: a role for iron storage proteins. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2018, 56: A3. 27.
 51. Malik IA, Wilting J, Ramadori G, Naz N. Reabsorption of iron into acutely damaged rat liver: A role for ferritins. *World journal of Gastroenterology*, 2017, 23: 7347.
 52. Okechukwu H, Ithentuge C, Ugochukwu CO, Ndukwe G. Evaluation of Effect of Pausinystaila yohimbe extract on Liver of Adult Male Wistar Rat. *The FASEB Journal*, 2017, 31: 898.894-898.894.
 53. Panzer OP. Complications of Liver Surgery. İçinde: *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine*, Springer, 2018: 377-387.

54. Noh H, Song X-l, Heo SH, Kim JW, Shin SS, Ahn KY, Jeong YY, Kang H-K. Comparative Study of Ultrasonography, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Magnetic Resonance Spectroscopy for the Diagnosis of Fatty Liver in a Rat Model. *Journal of the Korean Society of Radiology*, 2017, 76: 14-24.
55. Schneider WC. Intracellular distribution of enzymes. 3. The oxidation of octanoic acid by rat liver fractions. *Journal of Biological Chemistry*, 1948, 176: 259-266.
56. Wang H, Liang X, Gravot G, Thorling CA, Crawford DH, Xu ZP, Liu X, Roberts MS. Visualizing liver anatomy, physiology and pharmacology using multiphoton microscopy. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10: 46-60.
57. Xia Q, Feng Y, Yin T, Liu Y, Zhang G, Liu J, Tong L, Willemyns R, Yu J, Oyen R. An Imaging and Histological Study on Intrahepatic Microvascular Passage of Contrast Materials in Rat Liver. *BioMed Research International*, 2017.
58. Shi J, Hammarström C, Grzyb K, Line P. Experimental evaluation of liver regeneration patterns and liver function following ALPPS. *BJS Open*, 2017, 1: 84-96.
59. Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas*. Baskı. Academic Press, 2017, 97-103.
60. Ubeda N, Alonso-Aperte E, Perez-Miguelsanz J, Varela-Moreiras G. Valproate induced effects on development in the rat are partially prevented by folinic acid and S-adenosylmethionine. *European Journal of Anatomy*, 2018, 4: 23-33.
61. Temel S. Prenatal ve neonatal dönemlerde sıçan karaciğer yıldızsı hücrelerinin immunohistokimyasal olarak incelenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, 2004.
62. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, GJ. M. The mystery of liver

- regeneration. . *British Journal of Surgery*, 2002, 89: 1089-1095.
63. Boshra A, Zaki T, Zaki MI, HA. B. Anatomical, histological and histochemical studies on some organs of true desert rodents In the egyptian habitats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 2008 33: 587- 603.
64. Leeuw A, Adriaan B, DL. K. Sinusoidal endothelial cells of the liver: Fine structure and function in relation to age. *Journal Electron Microscopy Technology*, 1990, 14(3): 218 - 236.
65. McCuskey RS, PA. M. Fine structure and function of Kupffer cells. *Electron Microscopy Technology*, 1990, 14(3): 237- 246.
66. Poyraz Ö. *Laboratuvar hayvanları bilimi*. Baskı. 2000: 41-296.
67. Carlos RB. Laboratory anatomy of the rat. *United States of America*, 1978: 1.
68. Başaran .A. *Tıbbi Biyoloji*. Baskı. İstanbul., 2002: 378.
69. Çalışlar T. *Laboratuvar Hayvanları Anatomisi*. Baskı. Ankara, 1978: 50.
70. Kıran MM, Erer H, MK. Ç. *Veteriner Genel Patoloji*. Baskı. Konya, 2000: 143-148.
71. Presnell J, MP. S. Animal tissue techniques. *The Johns Hopkins University Press.*, 1997, 5th ed: 269-271.
72. Kuruş M, Eşrefoğlu M, A. O. Siklosporine bağlı akciğer hasarında melatoninin histopatolojik etkileri üzerine deneysel çalışma. *Toraks Dergisi*, 2008, 9 (1): 1-6.
73. Ismail MF, Ali DA, Fernando A, Abdraboh ME, Gaur RL, İbrahim WM, Raj MA. O. Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by spirulina. *International Journal of Biological Sciences*, 2009, 5(4): 377-387.
74. Imamura H, Brault A, PM. H. Effects of extend cold preservation and transplantation on the rat liver microcirculation. *Hepatology*, 1997, 25(3): 664-671.
75. Kukan M, SH. P. Role of hepatocytes and bile duct cells in preservation- reperfuion

- injury of liver grafts. *Liver Transplantation*, 2001, 7: 381- 400.
76. Bujanda L, García BM, Virginia GJ, B. J. Effect of resveratrol on alcohol-induced mortality and liver lesions in mice. *BMC Gastroenterology*, 2006, 6: 35.
77. Xin-Hua ZHU, Yu- Dong QIU, Ming-KeSHI , Bo WU, DING. X-G. Effect of tarine on cold ischemia and reperfusion injury of sinusoidal endothelial cells in rat orthotopic liver transplantation. *Acta Pharmacology Sinica*, 2003, 24 (2):: 169 174.
78. Çolakoğlu N, Ozan E, Sönmez MF, Yılmaz SO. Sigaranın karaciğerde oluşturduğu yapısal değişiklikler üzerine melatonin ve C vitaminin etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2005, 10(3): 108-112.
79. Pekmez H, Camcı ÇN, Zararsız İ, Kus İ, Ögetürk M, Yılmaz HR, M. S. The effect of melatonin hormone on formaldehyde-induced liver injury: A light microscopic and biochemical study. *Fırat Tıp Dergisi*, 2008, 13: 92-97.
80. Eşrefoğlu M, Gül M, Emre MH, Polat A, Selimoğlu MA, J. W. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *Gastroenterology*, 2005, 11(13): 951-956.
81. Lieber CS, Leo MA, KM. M. Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 79: 502-509.
82. Cogger VC, Mross PE, Hoise MJ, Ansselin AD, McLean AJ, DG. LC. The effect of acute oxidative stress on the ultrastructure of the perfused rat liver. . *Pharmacology & Toxicology*, 2003, 89: 306- 311.
- 83.Xiao – Chao MA, Xin J, Wang HX, Zhang T, ZH. T. Acute effects of huperzine A and tacrine on rat liver. *Acta Pharmacology Sinica*, 2003, 24 (3): 247- 250.
84. Salam A, Nofal M, El- Shenawy SM, NM. S. Effect Of Piperine On Liver Damage And Bone Changes Caused By Bile Duct Ligation In Rats. *Journal of Pharmacology*, 2008 2.

85. Çınar A, Yörük M, Meral İ, Kılıçalp D, Koç A, A. E. Karbontetraklorür (CCl₄) ile Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Akut ve Kronik İntoksikasyonun Karaciğerin Histopatolojik Yapısına, Bazı Hematolojik Değerlere ve Elektrokardiyogram Üzerine Etkileri. *Veterinary and Animal Sciences*, 1992, 23: 235- 242.
86. Cogger VC, Muller M, Fraser R, McLean AJ, Khan J, DG. LC. The effects of Oxidative Stress on the Liver Sieve. *Journal of Hepatology*, 2004, 41(3): 370-376.
87. Kukan M, Vajdova K, Horecky J, Nagyova A, Mehendale MH, T. T. Effects of Blockade of Kupffer Cells by Gadolinium Chloride on Hepatobiliary Function in Cold Ischemia- Reperfusion Injury of Rat Liver. *Hepatology*, 1997, 26.
88. Salsa M, Tuchweber B, P. K. Liver Ultrastructure During Acute Stress. *Pathology Research Practice*, 1980, 167 (2): 217-233.
89. Alp G. Hipotermik sıçanlarda değişik dozlarda uygulanan etil alkolün organ hasarına olan etkisinin fizyopatolojik olarak incelenmesi. Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı. Erzurum: Atatürk Üniversitesi 2009.
90. Adan C, Ardevol A, Remesar X, Alemany JA., JAM. F-L. Effect of cold - exposure on rat organ blood flows. . *Archives Internationales De Physiologie*, 1994, 102(1) 55 -59.
91. Vardı N, Iraz M, Öztürk F, Gül M, Uçar M, Çetin A, Nalçacı N, A. O. Deneysel diyabetin sıçan karaciğerinde meydana getirdiği histopatolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. . *Türkiye Klinikleri Journal Medicine Science*, 2007: 27.
92. Lee FYJ, Li Y, Zhu H, Shiqi Y, Hui ZH, Trush M, Diehl AM. . Tumor necrosis factor increases mitochondrial oxidant production and induces expression of uncoupling protein-2 in the regenerating rat liver. *Hepatology*, 1999, 29: 677-687.

93. Ferreira M, Meneghini A, Murad N, C. F. Effects of electrical countershock and cold stress on the liver and adrenal gland. *Clinics.*, 2010, 65(3): 291-296.
94. Gürcü B, Yıldız Ş, Koca YB, S. K. Investigation of Histopatological and Cytogenetic Effects of Heavy Metals Pollution on *Cyprinus carpio*. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2010, 9: 798- 808.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Zerrin KUTLU Doğum Tarihi: 21.01.1983 Doğum Yeri: Erzurum Medeni Hali: Bekar Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Ananomi Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 0442.231 52 33 Faks: 0442 231 52 01 E-mail: kutluzerrin@atauni.edu.tr
Eğitim
Lise: Atatürk Lisesi (2002) Lisans: Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi (2003-2007) Yüksek Lisans: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı (2008-) Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Orta Derecede (ÜDS, 65.00, Ekim 2008) Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

Açıklama [s1]: Anatomi

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-126
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

20.10.2009
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

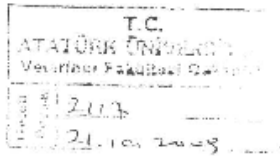
25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 20.10.2009 tarih ve 1146 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Derviş ÖZDEMİR'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütülecek olan "Soğuk Stresi Uygulamalarının Rat Karaciğeri Üzerindeki Morfolojik Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 20.10.2009 tarih ve 8 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 110 no'lu karar ile araştırmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof.Dr.Mustafa ATASEVER
Başkan



Toplantı Tarihi : 20.10.2009

Toplantı Sayısı : 8

KARAR NO : 110- Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Derviş ÖZDEMİR'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütülecek olan "Soğuk Stresi Uygulamalarının Rat Karaciğeri Üzerindeki Morfolojik Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 20.10.2009 tarih ve 1146 sayılı yazıları ve ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönergenin 5/f maddesi gereğince, Doç.Dr.Derviş ÖZDEMİR oylamaya katılmadı), karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, 25240 – Kampus/ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 81 Fax : 0-442-236 08 80 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr