T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KOLESTATİK SIÇANLARDA KARACİĞER İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA KARŞI BORİK ASİDİN KORUYUCU ETKİSİ

Dr. Serkan GÜLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2020





T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

KOLESTATİK SIÇANLARDA KARACİĞER İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA KARŞI BORİK ASİDİN KORUYUCU ETKİSİ

Dr. Serkan GÜLER

Tez danışmanı: Doç. Dr. Arif ASLANER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2020

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi eğitimim süresince bize her zaman destek olan bilgisini, tecrübesini bize aktaran iyi bir cerrah olmamız için gerekli özveriyi göstermekten hiçbir zaman çekinmeyen sayın hocam Prof Dr Mehmet Tahir ORUÇ'a,

Asistanlığımın ilk yılında bana bu mesleği sevdiren iyi bir cerrah olmanın iyi bir insan olmaktan geçtiğini öğreten sayın hocam Prof Dr Nurullah BÜLBÜLLER'e,

Bize cerrahinin bir aile olduğunu öğreten her zaman desteğini arkamızda hissettiğimiz sayın hocam Doç Dr Osman Zekai ÖNER'e,

Cerrahi eğitimim ve tez yazım sürecinde her durumda bana yardımcı olan tez danışmanlığımı da yapan sayın hocam Doç Dr Arif ASLANER'e,

Uzmanlık eğitimimde çok büyük emek ve fedakarlıkları olan, haklarını ödeyemeyeceğim Doç. Dr. Uğur Doğan, Doç. Dr. Burhan Mayir, Doç. Dr. Umut Rıza Gündüz, Uzm. Dr. Cemal Özben Ensari, Doç. Dr. Tuğrul Çakır, Doç. Dr. Barış Rafet Karakaş, Doç. Dr. Bülent Dinç, Yard. Doç. Dr. Kemal Eyvaz, Doç. Dr. İsmail Gömceli, Doç. Dr. Ümit Koç, Uzm. Dr. Mehmet Nuri Koşar, Uzm. Dr. Mustafa Kemal Yavuz, Uzm. Dr. M. Kazım Kazan, Uzm. Dr. N. Haluk Belen, Uzm. Dr. Mehmet Aksoy, Uzm. Dr. Ayşe Merter, Uzm. Dr. Sami Kolsuz, Uzm. Dr. İrfan Dönmez, Uzm. Dr. Serkan Ceylan, Uzm. Dr. Hasan Özay Tuğutlu, Uzm Dr Nedim Akgül, Uzm. Dr. Ahmet Tan, Uzm. Dr. Abdurrhaman Yıldırım ve Uzm. Dr. N. Ayper Öngen'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu tezin yazımında emeği geçen önce kıdemlim sonra uzmanım olan Uzm. Dr Alkan Sakar'a ve asistan arkadaşlarım Dr Ali Acar ve Dr Barış Özkara'ya ve beraber çalışmaktan ve aile olmaktan çok mutlu olduğum bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamda büyük emeği olan sayın Doç. Dr Yaşar Hamit Elidağ ve Uzm. Dr Şenay Yıldırım'a teşekkür ederim.

Özellikle beni bugünlere getiren iyi bir birey olmak için beni yetiştiren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr Serkan GÜLER

Antalya/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ vii
RESİMLER DİZİNİ vii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ 3
2.2. TIKANMA SARILIĞI 7
2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI FİZYOPATOLOJİSİ 8
2.4. İskemi Modifiye Albumin 10
2.5. SCUBE-1 10
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 12
3.1. Gruplar 12
3.2. Cerrahi İşlem 13
3.3. Biyokimyasal Analiz 16
3.4. Histopatolojik Değerlendirme 16
3.5. İstatistiksel Analiz 17
4. BULGULAR 18
4.1. Biyokimyasal Bulgular 18
4.2. Histopatolojik Bulgular 25
5. TARTIŞMA 28
6. SONUÇLAR 33
KAYNAKLAR 34
EKLER 40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2-ABP: 2-aminoethoxydiphenyl borate

ADP : Adenin Difosfat

ALP: Alkalen Fostataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMP: Adenin Monofosfat

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP : Adenin Trifosfat

Ca : Kalsiyum

CAT : Katalaz

Cl : Klor

Cu : Bakır

D. Bil.: Direkt bilirubin

dk : Dakika

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

Fe : Demir

GSH : Redükte Glutatyon

H: Hidrojen

H_2O_2: Hidrojen Peroksit

HE : Hematoksilen Eozin

HV: Hepatik Ven

IL-6: İnterlökin-6

İR : İskemi Reperfüzyon

İRH : İskemi Reperfüzyon Hasarı

İMA : İskemi Modifiye Albumin

K : Potasyum

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LHA: Sol Hepatik Arter

MDA : Malondialdehit

Na : Sodyum

NAD : Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NO : Nitrik Oksit

OH- : Hidroksil Radikali

O2 : Moleküler Oksijen

O2- : Süperoksit Radikali

PMNL : Polimorf Nüveli Lökositler

RHA: Sağ Hepatik Arter

rpm : Devir

SCUBE-1: Signal Peptide CUB-EGF Domain-Containing Protein 1

SF: Serum Fizyolojik

SMA : Süperior Mezenterik Arter

SOD : Süperoksit Dismutaz

SOR : Serbest Oksijen Radikali

T. Bil.: Total bilirubin

TAS: Total Antioksidan Status

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TOS: Total Oksidan Status

VKİ : Vena Kava İnferior

ŞEKİLLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğer ve segmenter anatomisi a) karaciğeri tutan ligamentler b)karaciğer segmentleri VKİ:vena kava inferior (15) 4
Şekil 2: Hepatik ven ve portal ven akımına göre karaciğerin segmenter anatomisi (15) 4
Şekil 3: Çölyak trunkus ve hepatik arterler RHA: sağ hepatik arter LHA: sol hepatik arter (15) 5
Şekil 4: Hepatik arterlerin varyasyonları (15) 6
Şekil 5: 3 Hepatik ven (HV) ve vena kava inferior (VKİ) birleşimi (15) 7
Şekil6: Gruplar arası alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri 18
Şekil7: Gruplar arası aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri 19
Şekil 8: Total bilirubin düzeyleri 19
Şekil 9: Direkt bilirubin düzeyleri 20
Şekil 10: Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri 20
Şekil 11: Alkalen fofsataz (ALP) düzeyleri 21
Şekil 12: İskemi modifiye albumin (İMA) düzeyleri 22
Şekil 13: SCUBE-1 düzeyleri 23
Şekil 14: Total antioksidan status (TAS) düzeyleri 24
Şekil 15: Total oksidan status (TOS) düzeyleri 24
Şekil 16: Histopatolojik hasar evrelerine göre grupların karşılaştırılması 25

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hepatik hasar evrelemesi 16
Tablo 2: Gruplar arası AST, ALT, Albumin, T. bilirubin, Direkt bilirubin, ALP, LDH ortalamalarının karşılaştırılması 21

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Laparotomi sonrası eksplorasyon karaciğer mide duodenum görülmekte. Okun ucunda ortak safra kanalı 14
Resim 2: Ortak safra kanalının ligasyonu 14
Resim 3: Hepatoduodenal ligamanın dönülmesi. Safra kanalı ligasyonu sonrası 7.günde tekrar yapılan laparatomide dilate safra kanalı gözükmekte 15
Resim 4: Hepatoduodenal ligaman diseke edildi. resimde portal ven gözükmekte 15

Resim 5: Normal karaciğer dokusu mikroskopik görünüm kontrol grubu (A ve B Hematoksilen Eozin(HE) x40) 26
Resim 6: Hepatositlerde intersellüler sınır kaybı, yaygın nükleer piknoz, hafif-orta derecede nötreofilik hücre infiltrasyonu (grade 2) (A ve B HE x100, C HE x200) 26
Resim 7: İskemi reperfüzyon uygulanan sıçanlarda hepatosistlerde ayrışma, kanama ve şiddetli derecede nötrofilik hücre infiltrasyonu (grade 3) (A ve B HE x200, c HE x100), ... 26
Resim 8: Borik asit verilen sıçanların karaciğer parankiminde minimal hasarlanma bulguları (HE x40) 27

ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmada kolestaz varlığında karaciğerde oluşan iskemi reperfüzon hasarında birtakım biyokimyasal ve histopatolojik parametreler incelenerek borik asidin etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu amaçla 24 Wistar Albino sıçan 3 gruba ayrıldı.

A grubu kontrol,

B grubu ortak safra kanalı ligasyonunu takiben 1 hafta sonra relaparotomi ile 45 dk iskemi ve 1 saat reperfüzyon uygulanan grup

C grubu ortak safra kanalı ligasyonunu takiben 1 hafta sonra intraperitonel 200 mg/kg borik asit verildikten 10 dk sonra 45 dk iskemi ve 1 saat reperfüzyon uygulanan grup

Deney sonunda intrakardiyak kan örnekleri ve karaciğerden doku örnekleri alınarak sıçanlar sakrifiye edildi. Kolestaz bulguları ve karaciğer hasarı değerlendirilmek üzere kan örneklerinden serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, iskemi modifiye albumin (İMA), SCUBE-1, total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) düzeyleri incelendi. Doku örnekleri hematoksilen eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

BULGULAR

Serum ALT, AST, ALP, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin düzeyleri kontrol grubunda düşükken, diğer gruplarda anlamlı olarak yüksekti. Borik asit verilen grupla iskemi reperfüzyon grubu arasında ise anlamlı fark yoktu. Albumin değeri kontrol grubunda yüksekken diğer gruplarda düşüktü. İki grup arasında ise fark yoktu. İMA düzeyleri açısından ise 3 grup arasında anlamlı farklılık yoktu. SCUBE-1 düzeyleri incelendiğinde kontrol grubuna göre iskemi reperfüzyon ve borik asit grubu anlamlı olarak yüksekti. İki grup arasında ise anlamlı farklılık yoktu. TAS borik asit verilen grupta en yuksekti. TOS ise iskemi reperfüzyon grubunda en yüksekken borik asit verilen grupta anlamlı ölçüde düşüktü. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde iskemi reperfüzyon grubunun hasar evresi yüksekken borik asit verilen grupla kontrol grubunun evreleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda borik asidin kolestatik karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı üzerine koruyucu ve antioksidan etkileri olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Borik asit, iskemi reperfüzyon, karaciğer, kolestaz

The Protective Effect Of Boric Acid on Cholestatic Rats Liver İschemia Reperfusion İnjury

ABSTRACT

AIM

The aim of this study was to evaluate the effects of cholestatic liver ischemia reperfusion injury on some biochemical and histopathological parameters and to investigate the effects of boric acid administration on changes in these parameters.

MATERIALS AND METHODS

24 Wistar Albino rats divided into 3 groups.

Group A control,

Group B 1 week after common bile duct ligation; group with 45 min ischemia and 1 hour reperfusion with relaparotomy

Group C 1 week after the common bile duct ligation; 10 minutes after intraperitoneal administration of 200 mg / kg boric acid, 45 minutes ischemia and 1 hour reperfusion group with relaparatomy

At the end of the experiment, intracardiac blood samples and tissue samples from the liver were taken and the rats were sacrificed. To assess cholestasis findings and liver damage; serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), albumin, total bilirubin, direct bilirubin, ischemia modified albumin (IMA), SCUBE1, total antioxidant status (TAS) , total oxidant status (TOS) levels were examined. Tissue samples were stained with hematoxylin eosin and evaluated under light microscope.

RESULTS

Serum ALT, AST, ALP, LDH, total bilirubin, direct bilirubin levels were low in the control group, but significantly higher in the other groups. There was no significant difference between the group receiving boric acid and the ischemia reperfusion group. Albumin value was high in the control group and low in the other groups. There was no difference between the two groups. In terms of IMA levels, there was no significant

difference between the 3 groups. When SCUBE-1 levels were examined, the ischemia reperfusion and boric acid group were significantly higher than the control group. There was no significant difference between the two groups. TAS was highest in the group given boric acid. Whereas TOS was highest in the ischemia reperfusion group, it was significantly lower in the group given boric acid. When evaluated histopathologically, the damage grade of the ischemia reperfusion group was highest, there was no significant difference between boric acid group and the control group.

CONCLUSION

As a result of this study, it has been observed that boric acid has protective and antioxidant effects on cholestatic liver ischemia reperfusion injury.

Key words: Boric acid, cholestasis, ischemia reperfusion, liver

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İskemi dokuya giden kan akımının herhangi bir nedenle kesilmesi veya azalması olarak tanımlanır. Reperfüzyon ise iskemik dokuda kan akımının normale dönmesi olarak tanımlanır. Dokunun canlılığının devam edebilmesi için reperfüzyon gerekse de reperfüzyona bağlı oluşan serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşturduğu hasara iskemi reperfüzyon hasarı denir (1).

Travma, şok, karaciğer cerrahisi ve nakli klinikteki en sık karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı nedenleri arasındadır (2). İskemi reperfüzyon hasarının mekanizması ile ilgili pek çok mekanizma tanımlanmıştır. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalması, hücre içi Ca^{+2} artışı ve hücre iskeleti ile zar fosfolipitlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu aşırı miktarda SOR oluşarak, oksidatif strese neden olmaktadır (3,4).

Kolestaz varlığında karaciğer reperfüzyon hasarına çok daha duyarlı olmaktadır (5,6). Safra akışı kesildiğinde, sinusoidal endotel hücre hasarı hızlanmakta, nötrofil birikmesi ve kuppfer hücre aktivasyonu uyarılmaktadır (6). Aktive nötrofiller ve kuppfer hücreleri oksidatif stresteki reaktif oksijen radikallerinin en önemli kaynağıdır (7,8). Kolestaz majör hepatik cerrahi gerektiren karaciğer ve pankreas hastalıklarında yaygın bir bulgudur; dolayısıyla kolestatik iskemi reperfüzyon modelleri bu durumu yansıtmak için daha değerlidir.

Bor doğada bulunan bir elementtir ve ülkemizde de bol miktarda bulunmaktadır. Klinik olarak kullanımı ilgili çalışmalar oldukça yaygındır. Borik asit; peptidazlar, ksantin oksidaz, nitrik asit sentaz, sitokrom b redüktaz üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir. Ayrıca kalsiyum, fosfor, magnezyum iyon seviyelerini ve vitamin d, insülin testosteron, östrojen ve glukoz metabolizmasını da etkilemektedir (9,10). Birçok çalışmada antioksidan ve antiinflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir (11-14).

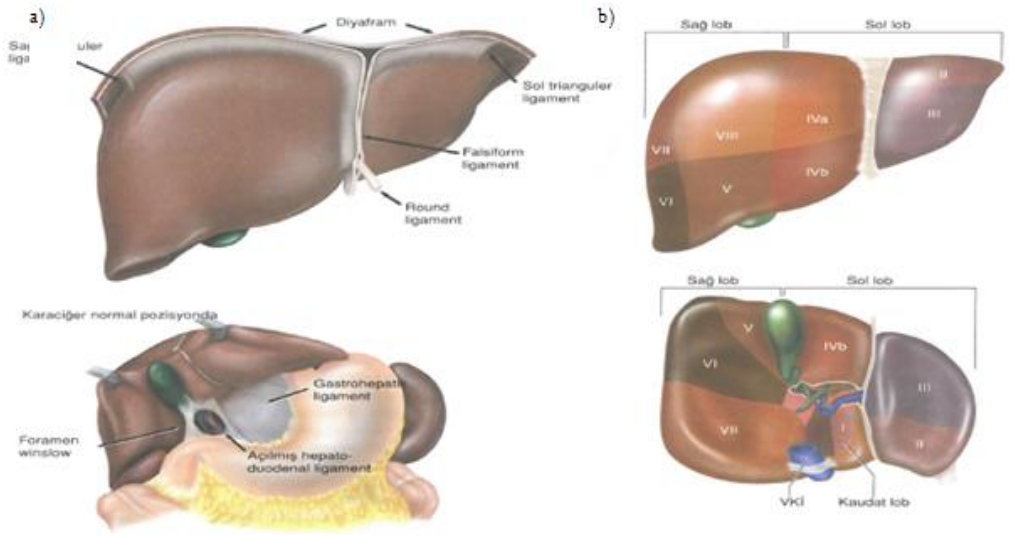
İskemi reperfüzyon hasarı ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen klinik olarak kullanılabilen etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Bu çalışmada kolestaz oluşturulan sıçanlarda karaciğer iskemi reperfüzyon modelinde borik asidin koruyucu ve antioksidan etkileri incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

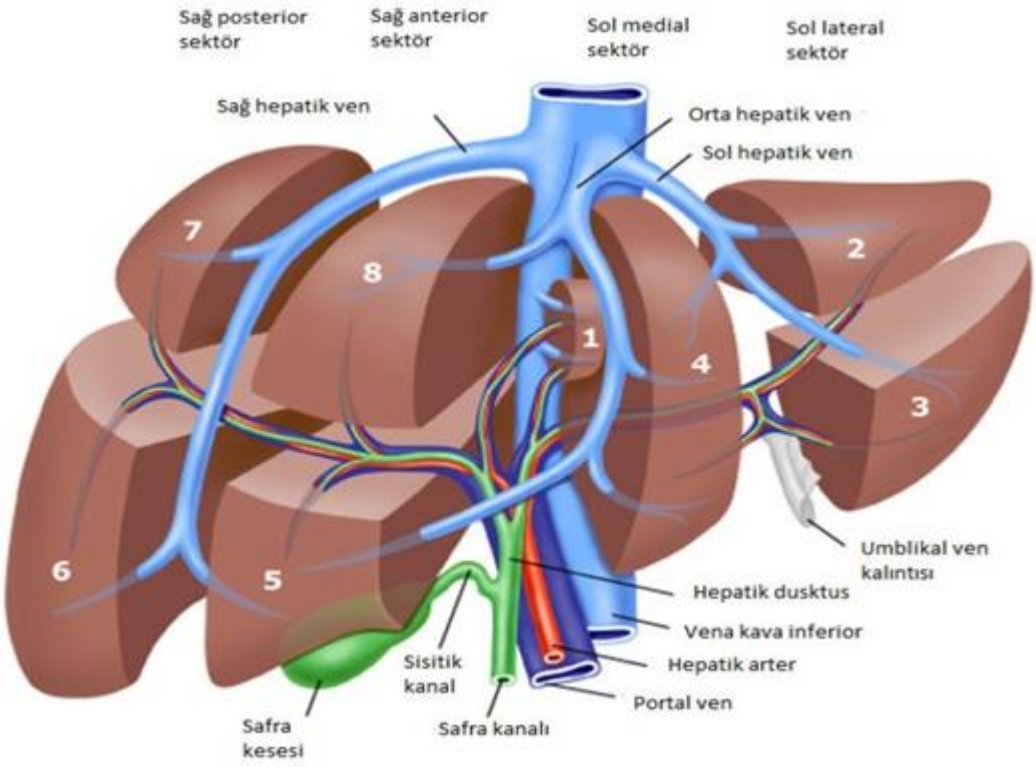
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ

Yaklaşık 1500 gr ile vücudun en büyük organıdır. Sağ üst kadranda diyafragma altındadır ve göğüs kafesi tarafından korunur. Glisson kapsülü denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Ligamanlarla sabitlenmiştir. Ligamentum rotundum, oblitere umblikal ven kalıntısıdır. Falsiform ligament, sol lateral ve sol medial segmentleri umblikal fissür boyunca ayırır ve karaciğeri batın ön duvarına asar. Sol ve sağ trianguler ligaman karaciğeri diyaframaya asar. Hepatoduodenal ligaman ve gastrohepatik ligaman aracılığıyla merkeze tutunur. Hepatoduodenal ligament porta hepatis olarak bilinir ve içinde portal ven, hepatik arter ve koledoğu içerir (15). (şekil1)

Safra kesesi yatağından vena kava inferiora uzanan hayali bir çizgi olan Cantlie çizgisi ile karaciğer sağ ve sol loba ayrılır. Sağ lob hacmin %60-70 ini oluşturur. Couinaud tarafından yapılan çalışmalar karaciğerin segmental anatomisinin anlaşılmasında büyük katkı sağlamıştır. Kaudat lobdan (segment 1) başlayarak saat yönünde karaciğeri sekiz segmente ayırmıştır. Falsiform ligaman sol lobu medial ve lateral segmentlere ayırır. Segment 2 ve 3 lateral segmenti oluşturur. Segment 4 medial segment olarak bilinir. Sağ lob ise anterior ve posterior segmentlere ayrılır. 5 ve 8 anterior segmenti oluştururken 6 ve 7 posterior segment olarak bilinir (15).(şekil1 ve 2)

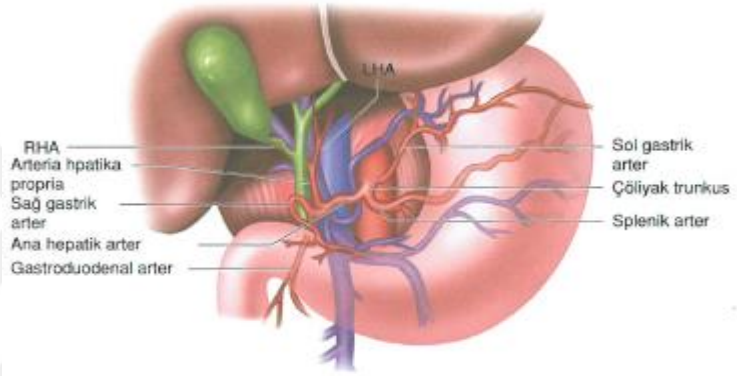


Şekil 1: Karaciğer ve segmenter anatomisi a) karaciğeri tutan ligamentler b) karaciğer segmentleri VKİ:vena kava inferior (15)

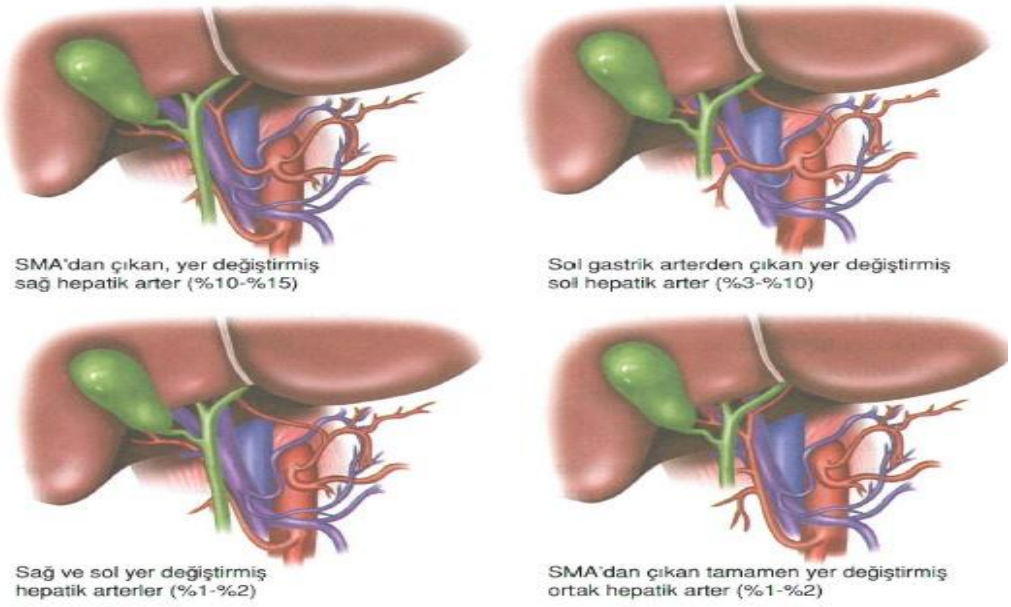


Şekil 2: Hepatik ven ve portal ven akımına göre karaciğerin segmenter anatomisi (15)

Karaciğer kan akımının %75'i portal ven %25'i hepatik arter aracılığıyla olmaktadır. % 76 sağ ve sol hepatik arter ortak hepatik arterden çıkar.(şekil 3) %24 varyasyonlar görülmektedir. En sık rastlanan varyasyonlar süperior mezenterik arterden (SMA) çıkan replaced veya aksesuar sağ hepatik, sol gastrik arterden çıkan replaced veya aksesuar sol hepatik arterdir (15). (şekil 4)



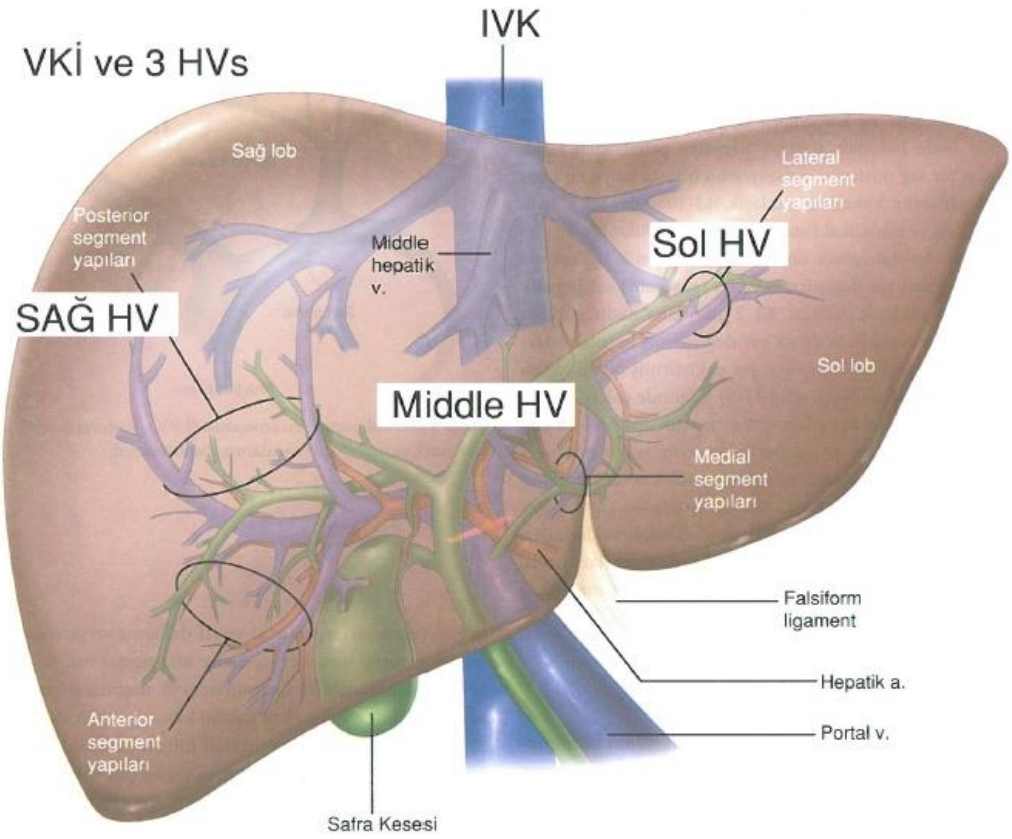
Şekil 3: Çölyak trunkus ve hepatik arterler RHA: sağ hepatik arter LHA: sol hepatik arter (15)



Şekil 4: Hepatik arterlerin varyasyonları (15)

Portal ven; splenik venle süperior mezenterik venin birleşimiyle oluşur. İnferior mezenterik ven genellikle splenik vene dökülmektedir. Karaciğere girmeden sol ve sağ dallarına ayrılır. Venöz drenaj ise hepatik venler aracılığıyla vena kava inferiora olmaktadır. 3 hepatik ven bulunmaktadır. Sağ hepatik ven segment 5-8 arasını drene ederken, orta hepatik ven segment 4, 5 ve 8'i drene eder. Sol hepatik ven ise segment 2 ve 3'ü drene eder. Caudat lob ise direkt vena kavaya drene olur (15).

Pringle manevrası 1908'de tanımlanmış. Porta hepatise elle ya da klemple baskı uygulanarak kanamanın durdurulması veya azaltılması amaçlanır (16,17). Bu manevranın bir saate kadar uygulanmasında ciddi hepatik yetmezlik olduğu bildirilmiştir (18).



Şekil 5: 3 Hepatik ven (HV) ve vena kava inferior (VKİ) birleşimi (15)

2.2. TIKANMA SARILIĞI

Sarılık: dokulardaki ve dolaşımdaki bilirubin fazlalığına bağlı deri ve skleradaki renk değişikliğidir. Tıkanma sarılığı ise ekstrahepatik safra yollarındaki darlık veya tıkanıklığa bağlı oluşan sarılıktır. Tıkanma sarılığı nedenleri: safra taşları, pankreas benign ve malign tümörleri, safra yolu tümörleri, biliyer striktürler, konjenital safra yolu anomalileri, enfeksiyöz, kronik pankreatit (19,20).

Kolestaz durumunda hepatik kan akımı azalır, portal venöz basınç artar, hücresel mitokondriyal bozulmalar meydana gelir. Önemli antioksidanlardan glutatyon ve ubikinon sentezi azalır. Mitokondriyal elektron taşıma sisteminde bozulma ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artma gözlenir. Yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K) emilimi bozulur. Safrayla karaciğerden atılması gereken maddeler atılamaz ve hepatositlerde

birikir. Albumin, fibrinojen, haptoglobulin, transferrin, seruloplazmin, pıhtılaşma faktörleri (V, VII, IX, X) gibi proteinlerin sentezi bozulur. Kupffer hücrelerin aktivasyonuna bağlı reaktif oksijen radikalleri artar. Polimorfonükleer nötrofil aktivasyonu artar. Uzun süreli tıkanıklıklarda süreç siroza ilerlemektedir (19,20).

2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI FİZYOPATOLOJİSİ

İskemi; dokulara gelen kan akışının kesilmesi veya azalması sonucu dokunun ihtiyacı olan oksijen ve solütlerin ulaşamaması ve dokuda oluşan atık ürünlerin dolaşımla uzaklaştırılamaması olarak tanımlanır (21). Karaciğer için de iskemi en sık organ nakillerinde, majör hepatik cerrahilerde pringle manevrası yapılırken, travma, şok, sepsis gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Özellikle cerrahi sırasında kan kaybını minimuma indirmek için dokuya gelen kan akımı kesilirken burada geçen süre dokudaki hasarı geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hale getirir (22).

İskemi durumunda hücredeki ATP kaynakları tüketilerek ADP üretilir. ATP depoları bitince ATP bağımlı iyon kanalları bozularak hücre içine Na^{+}, Cl^{-}, Ca^{+2} girişi başlar. Hücre içi Na^{+} artması sonucu hücre su çekerek şişer, aynı zamanda membran depolarizasyonu olduğu için voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları açılarak hücre içine Ca^{+2} girişi hızlanır. Ca^{+2} fosfolipazı aktive ederek fosfolipidlerin parçalanmasına, araşidonik asit metabolitlerinin ortaya çıkmasına ve serbest radikallerin oluşmasına yol açar (23-25).

İskemik dokunun tekrar kan akımının normale dönmesine reperfüzyon denir. Reperfüzyon durumunda genellikle iskemiden daha büyük hasar oluşmaktadır. Normalde vücutta serbest oksijen radikalleri oluşması ve yıkılması arasında bir denge vardır. Oksidan denge olarak bilinen denge bozulmadığı sürece vücut bu radikallerden etkilenmez. İskemi reperfüzyon durumunda ise bu denge radikallerden yana bozularak oksidatif stres oluşmaktadır.

İskemi halinde ATP üretimi dururken tüketim devam etmektedir. Bunun sonucunda ATP den sırasıyla AMP, adenozin, inozin ve hipoksantin oluşturulur. Hipoksantin aerobik metabolizmada ksantin dehidrogenazla ksantin ve ürik aside dönüştürülür. Ama iskemik dokuda ksantin dehidrogenaz; ksantin oksidaza çevrilir.

Ksantin oksidaz oksijen kullanarak hipoksantini metabolize ederken serbest oksijen radikali oluşturur. Doku iskemi sırasında oksijen olmadığı için ksantin oksijenaz çalışamaz. Eğer iskemi devam ederse hücre geri dönüşümsüz aşamaya girer ve nekroza girer. Reperfüzyon sağlanınca biriken hipoksantin, ksantin oksijenaz ve oksijenin etkisiyle metabolize edilirken bol miktarda serbest oksijen radikali oluşur (26,27). Başlıca oluşan serbest oksijen radikalleri:

1. Süper oksit anyonu O_2^-
2. Hidroksil anyonu OH^-
3. Hidrojen peroksit H_2O_2
4. Hipoklorik asit
5. Peroksinitrit (28)

Serbest oksijen radikalleri; membran lipitleri, nükleik asitler, reseptörler ve enzimlere zarar verir. En duyarlı olan membran lipitleridir. SOR'lar lipid peroksidasyonunu uyararak membran yapısının bozulmasına neden olur. Membran geçirgenliği bozularak hücre hasarı meydana gelir. Yine SOR'lar protein oksidasyonuna neden olarak proteinlerin parçalanmasını, dolayısıyla hücre için fonksiyonel önemi olan enzimlerin parçalanmasına neden olur. Ayrıca nükleer ve mitokondriyal DNA'daki timin ile reaksiyona girerek zincir kırılmasına sebep olarak DNA hasarına neden olur (29,30).

İskemi reperfüzyon hasarının bir diğer ayağı polimorfonükleer lökositlerdir. Lökositlerin hasar mekanizmaları;

- SOR salınması
- Mikrovasküler oklüzyon
- Sitotoksik enzim salınması
- Vasküler permeabilite artışı
- Sitokin salınımının artması (31)

Hasarı oluşturan diğer etmen ise hücre içi Ca^{+2} artışına bağlı fosfolipaz A_2 nin aktive olmasıdır. Fosfolipaz A_2 membran lipitlerinden araşidonik asit ve metabolitlerinin oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda proinflamatuar prostaglandin ve serbest oksijen radikalleri oluşur (32,33).

2.4. İskemi Modifiye Albumin

Plazmada en fazla bulunan protein albumindir. Bu proteinlerin yaklaşık %50'sini oluşturur. Albuminin plazma onkotik basıncının düzenlenmesi, kan pH'sının ayarlanması, tiroksin, bilirubin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitlerinin taşınması, penisilin ve warfarin gibi birçok ilacın bağlanması ve taşınması, metabolizma için önemli veya toksik birçok molekülün vücuttaki dağılımının düzenlenmesi, serbest radikallerin temizlenmesi gibi vücutta birçok önemli görevi bulunmaktadır (34).

İskemi durumunda serum albumin yapısında değişiklikler olduğu ortaya konulmuştur. İnsan serum albuminin N-terminal bölgesinin ilk üç aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir. N-terminal bölgesi kobalt, bakır, nikel gibi transisyon metallerinin bağlanma noktasıdır. İskemi ile ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bütünlüğü bozulması gibi nedenler albumin yapısında değişikliklere sebep olur. Yapısı değişen bu albumine "iskemi modifiye albumin (İMA)" denir. İskemi sonrası albuminin N-terminal bölgesine transisyon metallerinin bağlanması azalır. İMA iskeminin yanı sıra akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklarda, karaciğer yetmezliklerinde, ağır travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda yükselebilmektedir (35-37).

Fizyolojik koşullarda İMA düzeyi serum albumin düzeyinin yaklaşık %1-2'si iken iskemi durumunda bu oran %6-8 civarına yükselir (37).

2.5. SCUBE-1

Scube-1 (signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1) yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriogenezis süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir. N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden 9 adet birbiri ardına dizilmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C

terminalinde bir CUB alanından oluşur (38). İnaktive plateletlerde depolanır ve trombüs oluşumuna katılır (39). Aterosklerotik lezyonların matriksinde bulunması ve yapışkan tekrar dizileri olması nedeniyle platelet endotel adezyon molekülü olabileceği düşünülmüştür (40). Bir çalışmada SCUBE-1'in iskemik semptomların başlamasından itibaren 6 saat içinde pozitifleştiğini, duyarlılığının düşük olduğunu bununla birlikte tromboz hastalıklarında iyi bir belirteç olduğunu bildirilmiştir (41). Literatürde SCUBE-1 düzeyinin akut mezenter iskemide 2 saat içinde artmaya başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (42,43). Ayrıca SCUBE-1 düzeyleri nekroz olmadan da artabilmesi nedeniyle iskemik hadiselerde tanı ve prognoz açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 24 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Hem ameliyat öncesi hem ameliyat sonrası dönemde denekler sabit çevre koşulları (sıcaklık:23°C ve nem: %55,5) standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Deneysel Tıp ve Hayvan Laboratuvarında; Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 15.01.2019 tarihli ve B.30.2.AKD.0.05.07.00/7 sayılı izni ile yapıldı.

3.1. Gruplar

Sıçanlar 3 gruba randomize edildi.

Grup A (kontrol): Sadece laparatomi yapıldı. 1 saat 45 dakika beklendikten sonra kan ve doku örnekleri alınarak hayvanlar sakrifiye edildi.

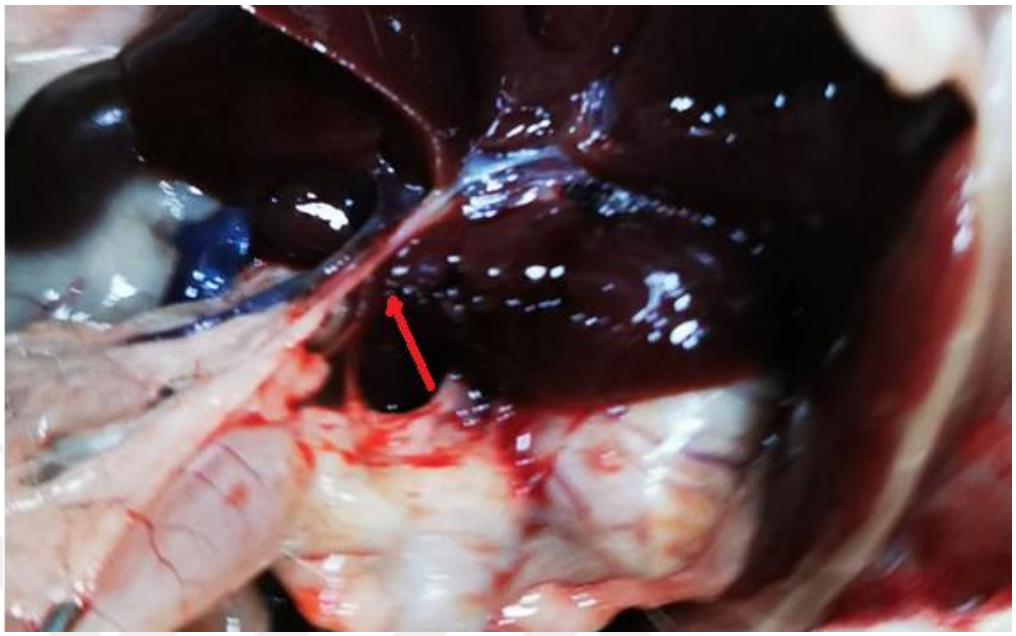
Grup B (kolestaz+iskemi reperfüzyon): Laparatomi sonrası ortak safra kanalı bulunarak 3-0 ipek ile bağlandı. İşlem sonrası batın 3-0 prolen ile kapatıldı. Denekler bir hafta izlendi. Postoperatif 7. gün relaparatomi yapılarak portal ven ve hepatik arter klemplenerek 45 dakika iskemi yapıldı. Klemp açılarak 1 saat reperfüzyon yapıldı. Doku ve kan örnekleri alınarak denekler sakrifiye edildi.

Grup C (kolestaz+i.p. borik asit+iskemi reperfüzyon): Laparatomi sonrası ortak safra kanalı bulunarak 3-0 ipek ile bağlandı. İşlem sonrası batın 3-0 prolen ile kapatıldı. Denekler bir hafta izlendi. Postoperatif 7. gün intraperitoneal 200 mg/kg borik asit verildi. 10 dakika beklendikten sonra relaparatomi yapılarak portal ven ve hepatik arter klemplenerek 45 dakika iskemi yapıldı. Klemp

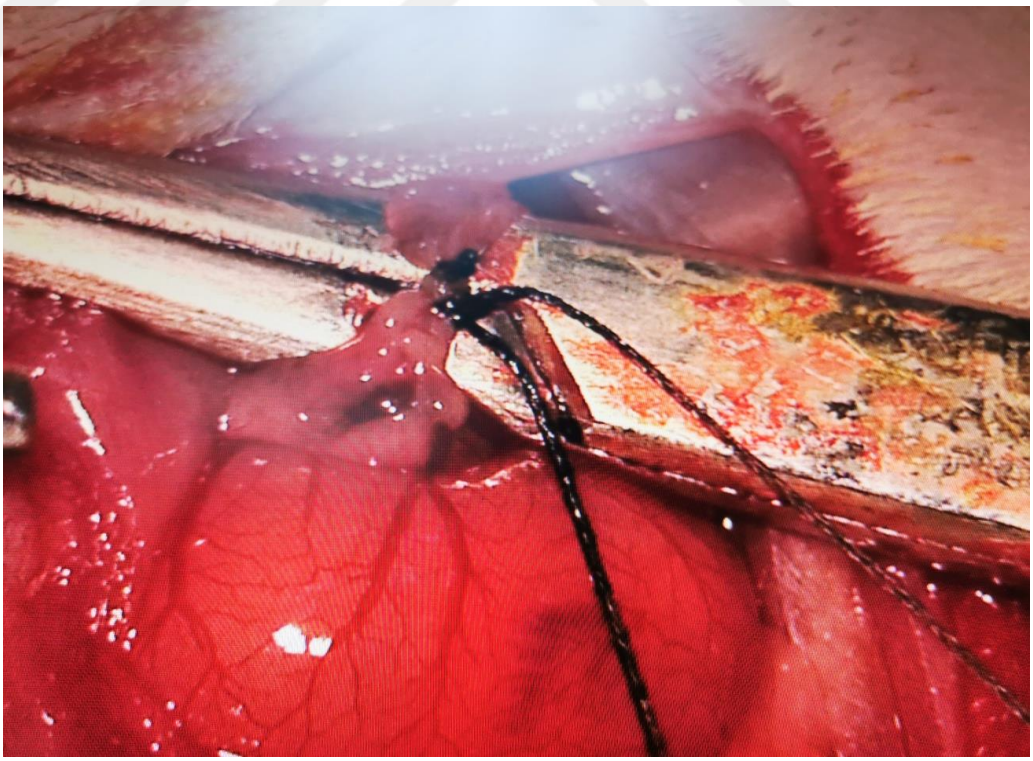
açılarak 1 saat reperfüzyon yapıldı. Doku ve kan örnekleri alınarak denekler sakrifiye edildi.

3.2. Cerrahi İşlem

Bütün denekler 50 mg/kg ketamine ve 20 mg/kg xylasin intraperitoneal enjeksiyon ile genel anestezi ile uyutuldu. Cerrahi müdahale bütün deneklere aynı cerrah tarafından yapıldı. Sırt üstü pozisyonda karın tüyleri temizlendikten sonra karın cildi povidon iyot ile silinerek cilt antisepsisi uygulandı. Median laparotomi yapıldı. B ve C grubu deneklerde ortak safra kanalı bulunarak izole edildi. 3-0 ipek ile süture edilerek batın kapatıldı. Denekler uyandırmaya alındı. Postoperatif 6. saat su ve standart yem ile oral beslenmeye başlanıldı. Postoperatif 7. gün deneklere tekrar laparatomi yapıldı. B grubu deneklerde 1 cc serum fizyolojik (SF) intraperitoneal verildikten sonra hepatik arter ve portal ven bulunarak damar klempi ile klemplendi. 45 dk iskemi sonrası 1 saat reperfüzyon uygulandı. İntrakardiyak kan örnekleri alındı. Karaciğer serbestlenerek total hepatektomi yapıldı. Postoperatif 7. gün C grubu deneklere aynı işlemler uygulandı. Bu gruba iskemi oluşturulmadan 10 dakika önce intraperitoneal 200 mg/kg borik asit 1 cc SF içerisinde verildi. Kontrol grubu olan A grubu deneklere ise sadece laparatomi yapıldı. 1 cc SF verilerek 1 saat 45 dk beklendikten sonra kan ve doku örnekleri alındı.



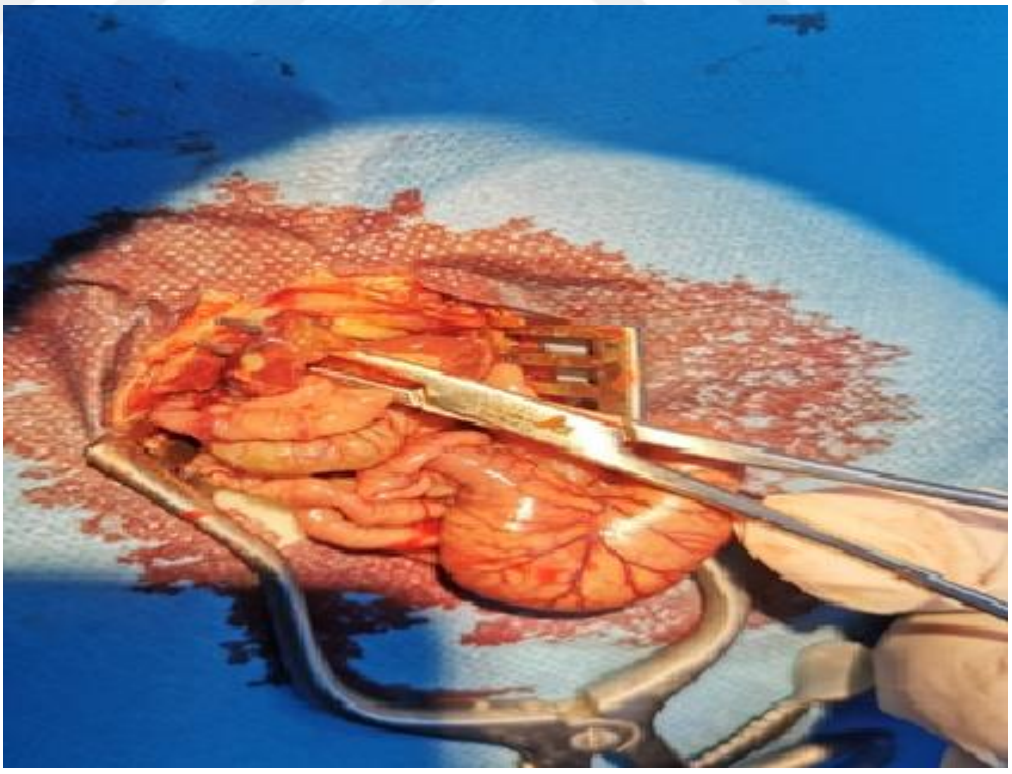
Resim 1: Laparotomi sonrası eksplorasyon karaciğer mide duodenum görülmekte. Okun ucunda ortak safra kanalı



Resim 2: Ortak safra kanalının ligasyonu



Resim 3: Hepatoduodenal ligamanın dönülmesi. Safra kanalı ligasyonu sonrası 7.günde tekrar yapılan laparatomide dilate safra kanalı gözükmekte



Resim 4: Hepatoduodenal ligaman diseke edildi. resimde portal ven gözükmekte

3.3. Biyokimyasal Analiz

Kanlar sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alındı. Kanlar Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümünde 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Örneklerde ALT, AST, Total ve Direkt Bilirubin, Albumin, LDH, ALP, İMA ve total antioksidan status (TAS)/total oksidan status(TOS) spektrofotometrik yöntemle SCUBE-1 ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Alınan karaciğer örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonu içinde saklandı. 4-5 mikron kalınlığında parafin bloklar hazırlanarak hematoksilen-eozin ile boyanıp patolog tarafından gruplar hakkında bilgi sahibi olmadan kör olarak ışık mikroskobunda değerlendirildi. Karaciğer dokusunda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde hepatositlerde vakuolizasyon, hipereozinofili, hepatositler arası bağlantılar, kanama, nekroz ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu değerlendirildi ve patolojik olarak skorlandı (44).

Tablo 1: Hepatik hasar evrelemesi

GRADE 0	Hafif ya da hiç hasar yok
GRADE 1	Hafif hasar, fokal nükleer piknoz ve sitoplazmik vakuolizasyon
GRADE 2	Orta-ağır hasar, yaygın nükleer piknoz, sitoplazmik hipereozinofili ve intersellüler köprü kaybı
GRADE 3	Ağır nekroz, hepatik kordonlarda ayrılma, hemoraji ve nötrofil infiltrasyonu

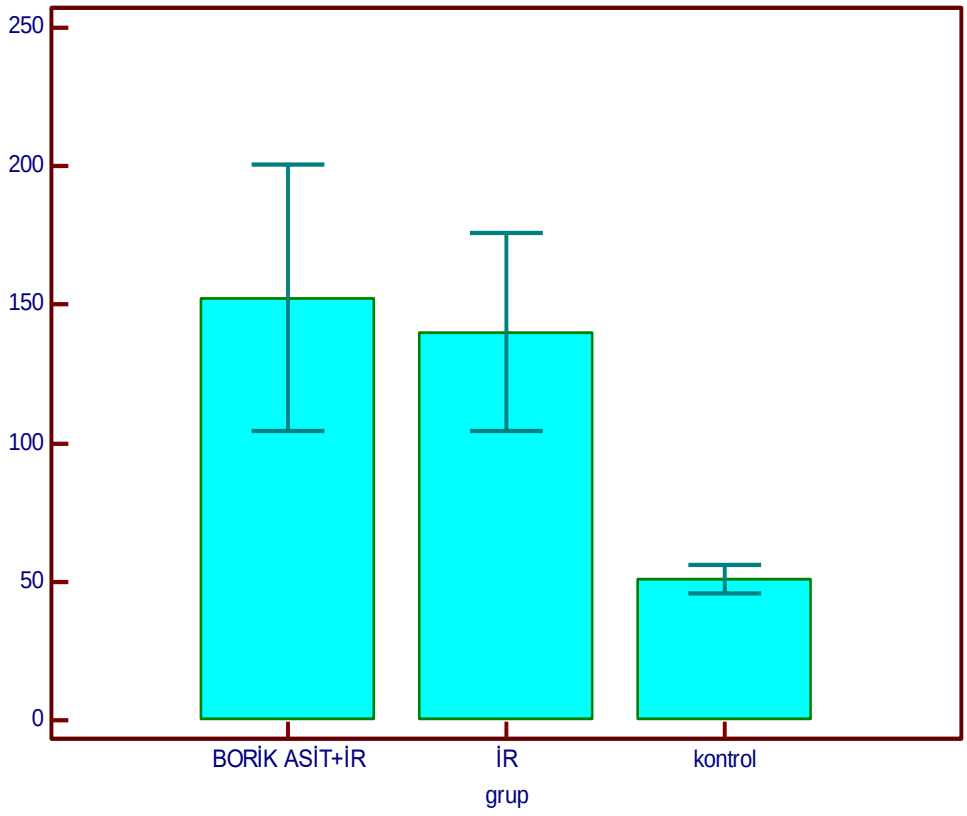
3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonrası elde edilen veriler SPSS paket programı(SPSS 22.0 for Windows) kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, ortanca, standart sapma ve frekans değerleri kullanıldı. Üçlü gruplar non parametrik Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Alt grup analizlerinde ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney-U testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

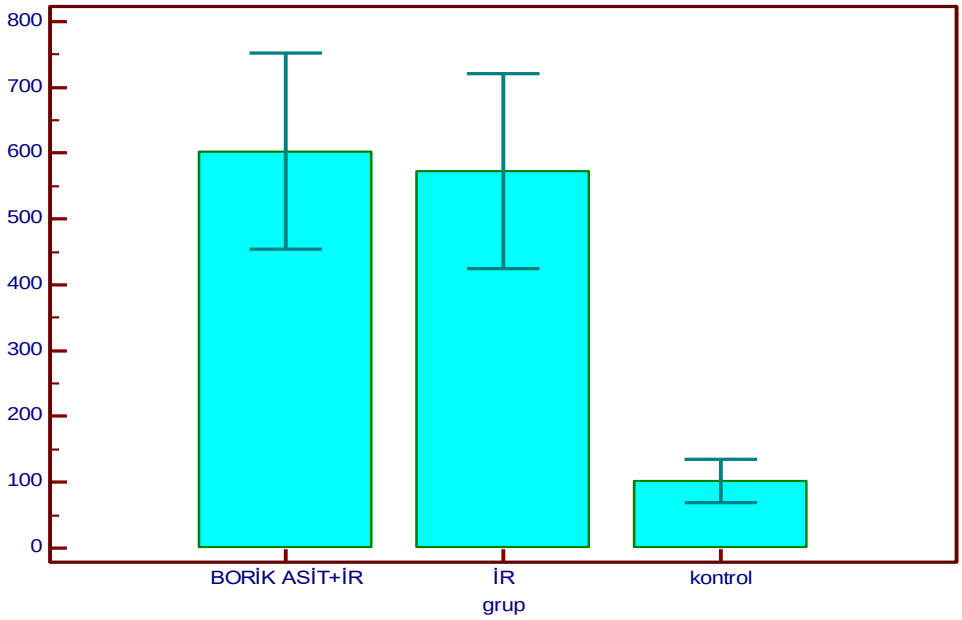
4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

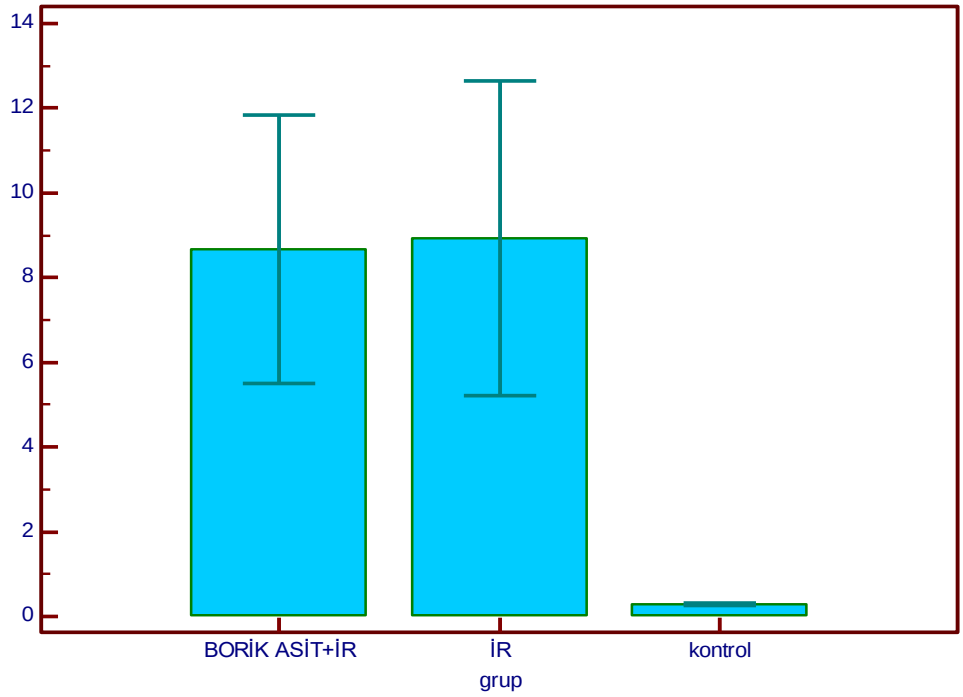
Serum ALT, AST, ALP, LDH, Total ve Direkt Bilirubin seviyeleri kontrol grubunda düşükken iskemi reperfüzyon (İR) ve borik asit+iskemi reperfüzyon grubunda yüksek çıkmıştır. Bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.($p>0.05$) Albuminde ise kontrol grubunun albumin değerleri daha yüksekken iskemi reperfüzyon grubuyla borik asit uygulanan grup arasında fark çıkmamıştır.



Şekil6: Gruplar arası alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri

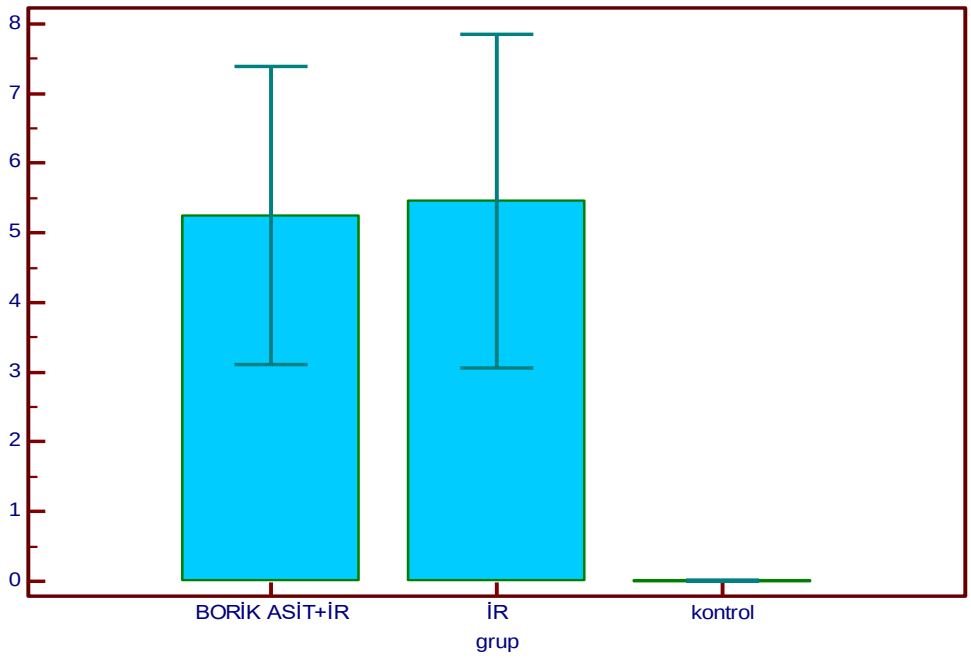


Şekil7: Gruplar arası aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri

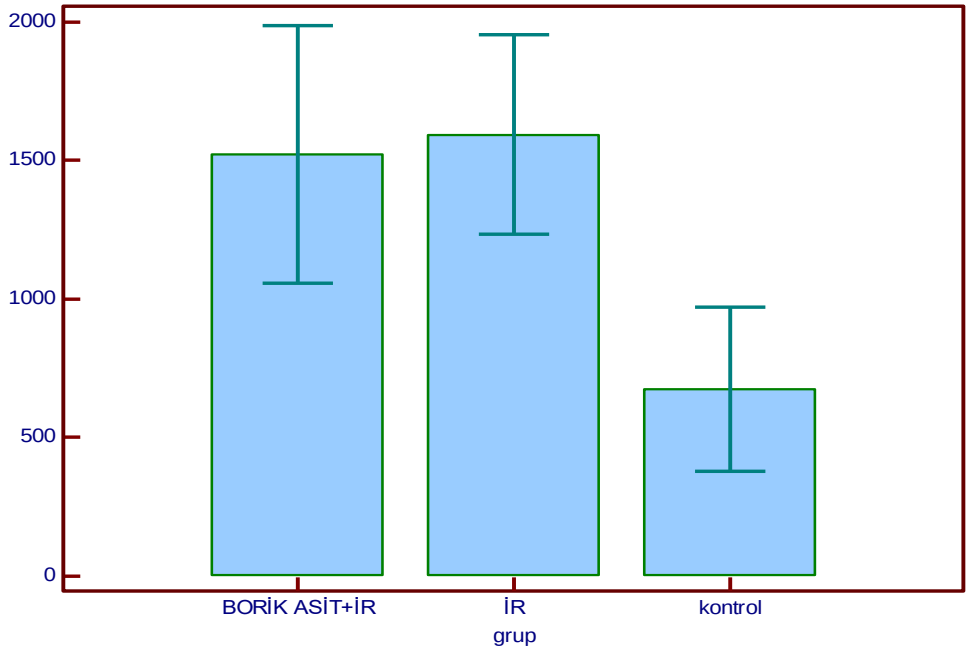


Şekil 8: Total bilirubin düzeyleri

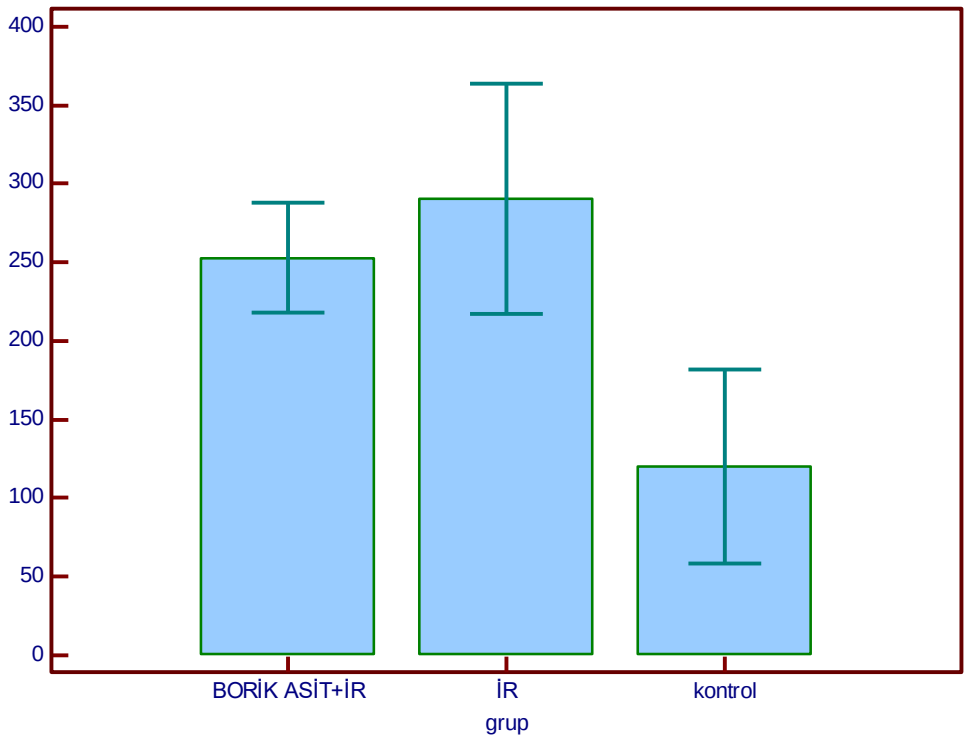
C



Şekil 9: Direkt bilirubin düzeyleri



Şekil 10: Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri

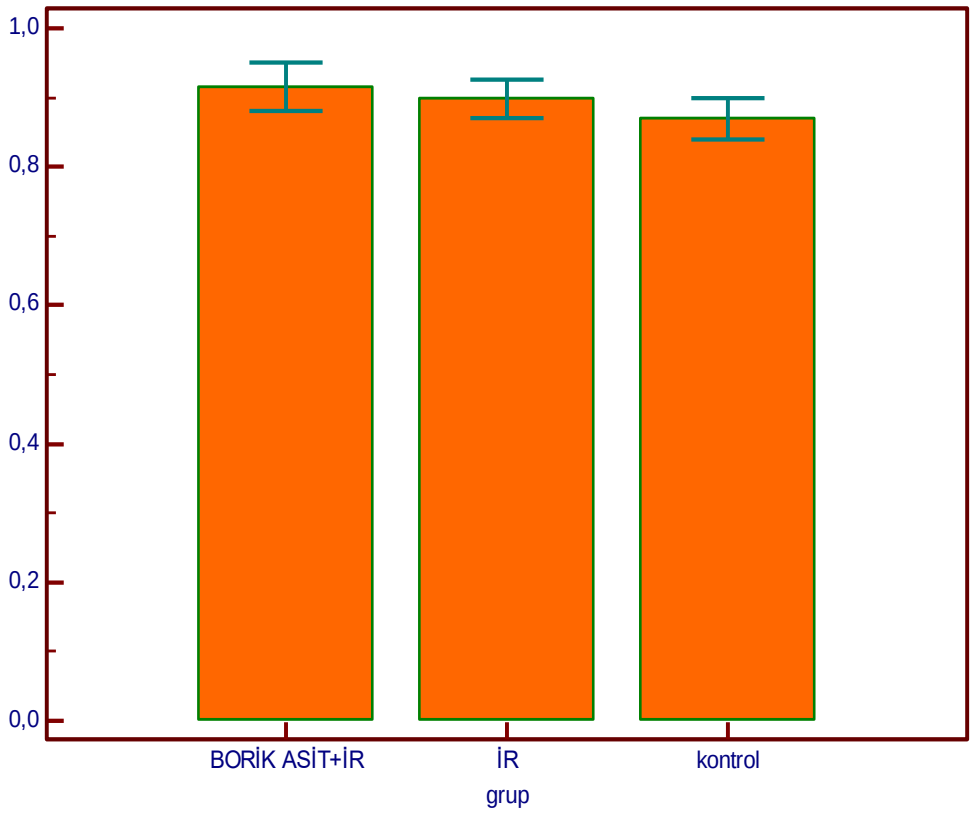


Şekil 11: Alkalen fofsataz (ALP) düzeyleri

Tablo 2: Gruplar arası AST, ALT, Albumin, T. bilirubin, Direkt bilirubin, ALP, LDH ortalamalarının karşılaştırılması

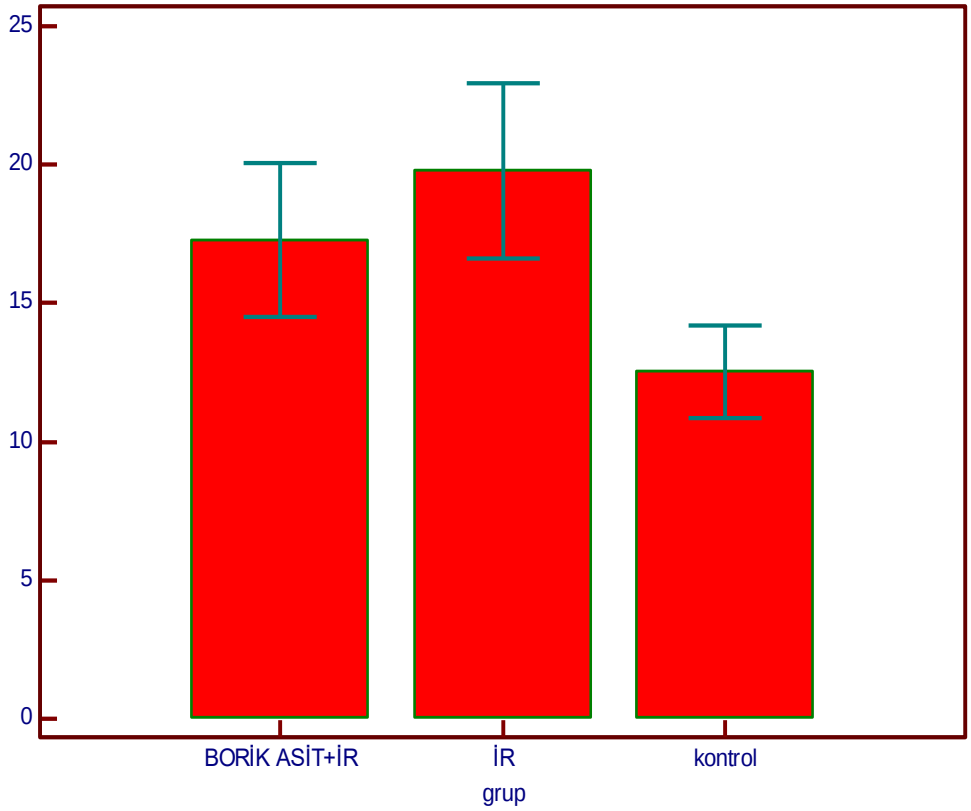
	grup		
	BORİK ASİT+İR	İR	kontrol
	Mean	Mean	Mean
AST	603,111	572,750	102,000
ALT	152,444	140,000	51,000
ALBUMİN	2,844	2,813	3,712
T.BİL	8,673	8,935	0,288
D. BİL.	5,246	5,460	0,0113
ALP	253,000	290,375	120,000
LDH	1522,000	1594,250	673,375

3 grup arasındaki İMA düzeyleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası anlamlı farklılık çıkmamıştır. p>0.05



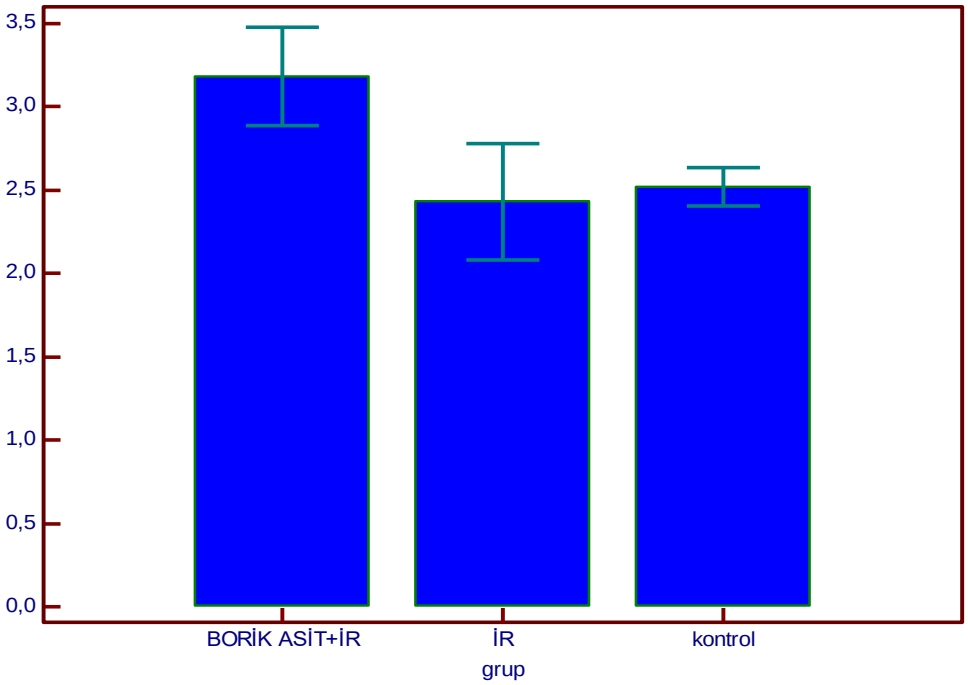
Şekil 12: İskemi modifiye albumin (İMA) düzeyleri

SCUBE-1 düzeyleri için kontrol grubu diğer gruplardan anlamlı olarak düşükken (p<0.05) İR grubu ile borik asit+İR grubu arasında borik asit verilen grubun değerleri daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.28)

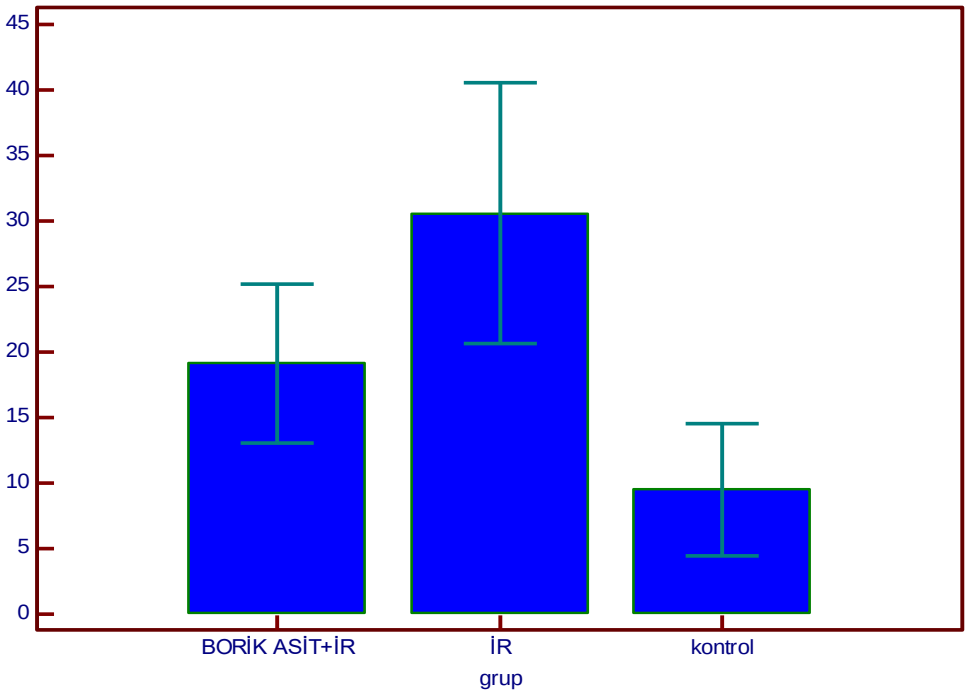


Şekil 13: SCUBE-1 düzeyleri

Total antioksidan kapasiteye(TAS) baktığımızda borik asit verilen grubun antioksidan kapasitesi anlamlı derecede yüksekti. (p=0.02) Total oksidan kapasite (TOS) bakıldığında ise üç grup da anlamlı olarak birbirinden farklı idi. (p=0,0019) Kontrol grubu en düşük TOS değerlerine sahipken İR grubu en yüksek TOS değerlerine sahipti. Borik asit verilen grubun TOS değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksekken İR grubundan anlamlı derecede düşüktü.



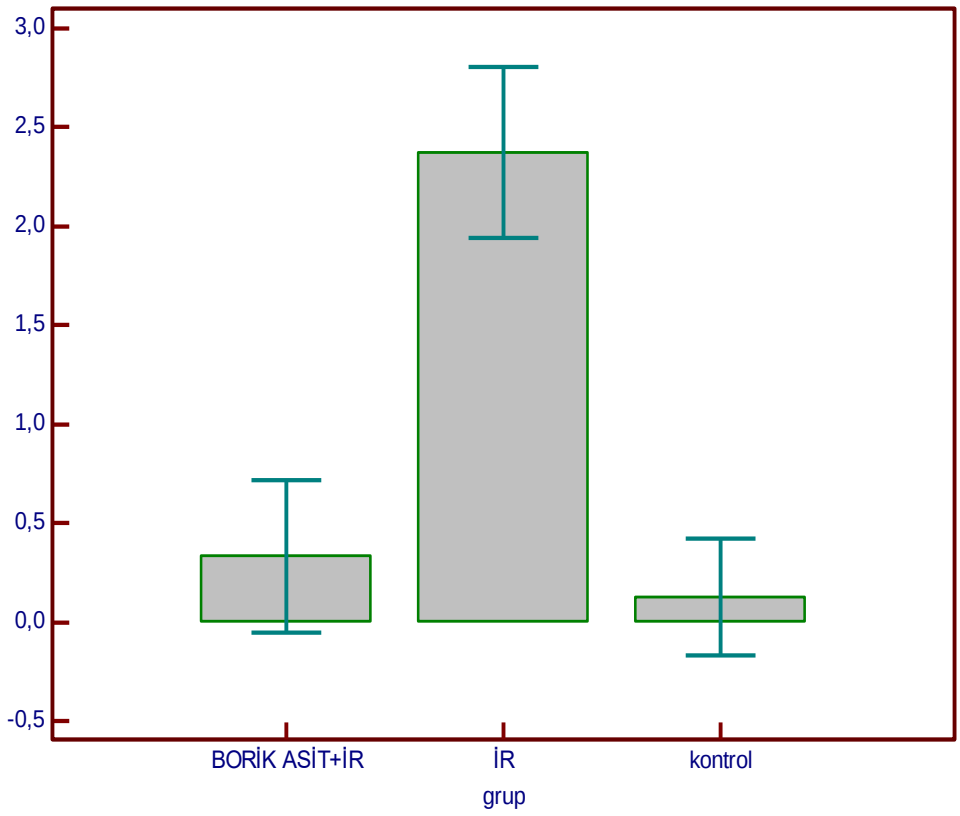
Şekil 14: Total antioksidan status (TAS) düzeyleri



Şekil 15: Total oksidan status (TOS) düzeyleri

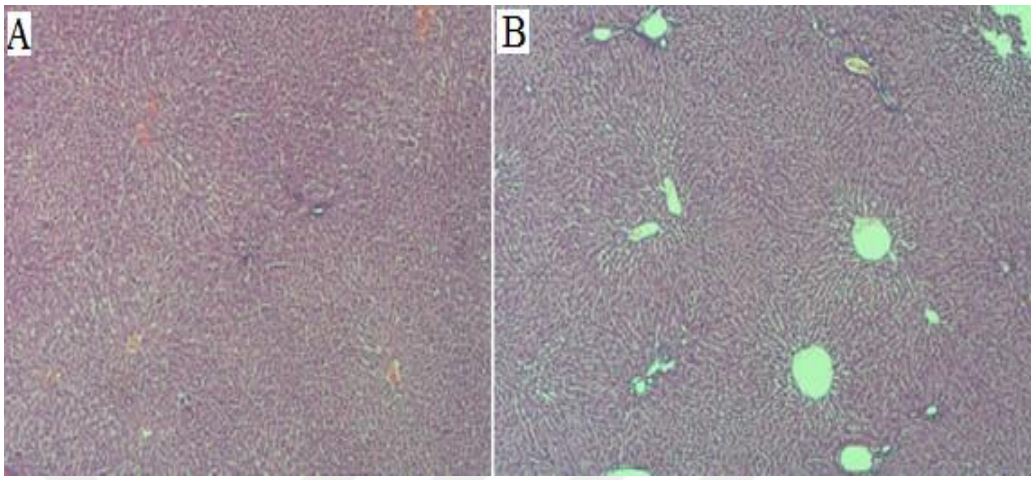
4.2. Histopatolojik Bulgular

Hepatik histopatolojik hasarı değerlendirmede evreleme açısından bakıldığında iskemi reperfüzyon grubunun hepatik hasar derecesi diğer gruplara göre daha yüksekti. (p<0,001).(şekil 16) Borik asit verilen grupta ise evre açısından kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,36).

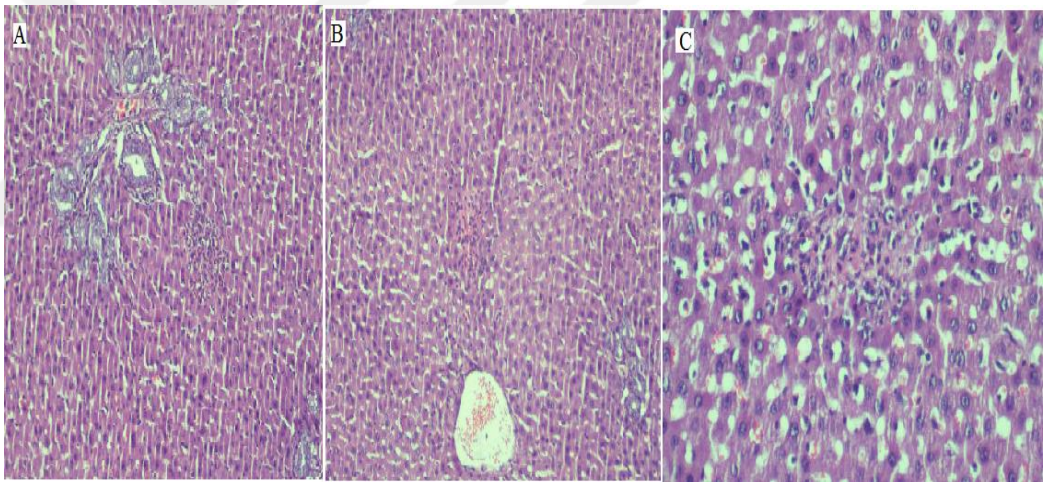


Şekil 16: Histopatolojik hasar evrelerine göre grupların karşılaştırılması

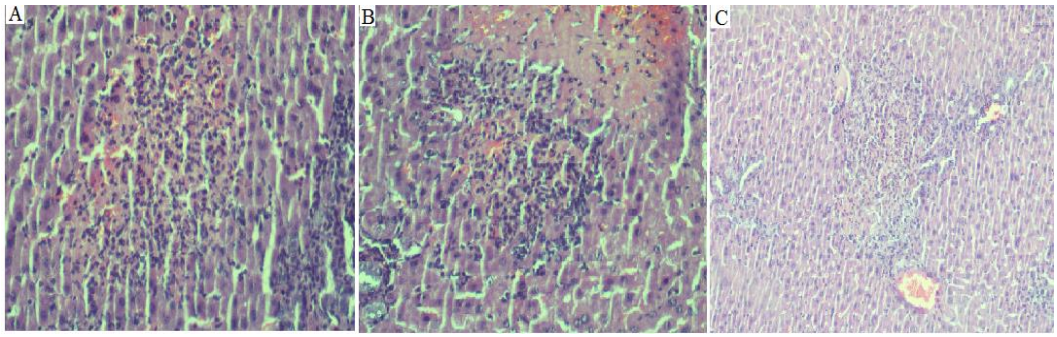
Kontrol grubu incelendiğinde hepatik hasar yok veya minimal dereceydi. (resim 5 ve 6) İskemi reperfüzyon grubunda ise hepatositlerde intersellüler sınır kaybı, yaygın nükleer piknoz, nötrofil infiltrasyonları görülmekteydi. (resim 6 ve 7) İskemi reperfüzyon öncesi borik asit verilen sıçanlarda ise karaciğer hasarı minimal düzeydeydi. (resim 8)



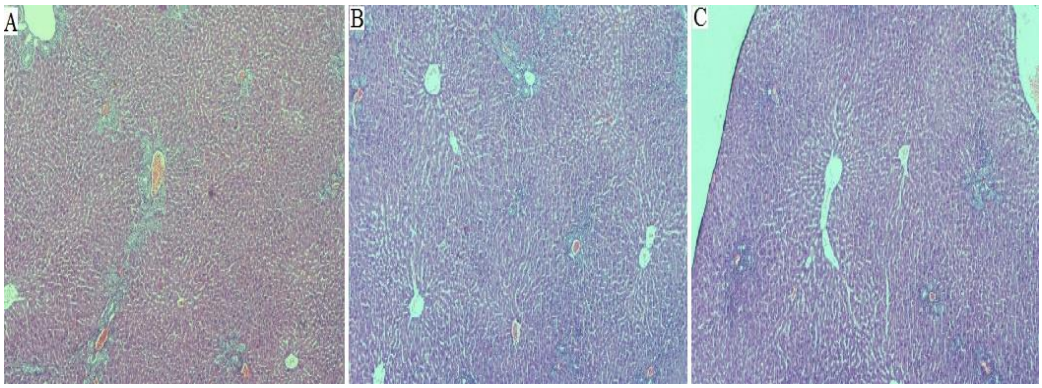
Resim 5: Normal karaciğer dokusu mikroskopik görünüm kontrol grubu (A ve B Hematoksilen Eozin (HE) x40)



Resim 6: Hepatositlerde intersellüler sınır kaybı, yaygın nükleer piknoz, hafif-orta derecede nötreofilik hücre infiltrasyonu (grade 2) (A ve B HE x100, C HE x200)



Resim 7: İskemi reperfüzyon uygulanan sıçanlarda hepatosistlerde ayrışma, kanama ve şiddetli derecede nötrofilik hücre infiltrasyonu (grade 3) (A ve B HE x200, c HE x100),



Resim 8: Borik asit verilen sıçanların karaciğer parankiminde minimal hasarlanma bulguları (HE x40)

5. TARTIŞMA

Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı komplike cerrahi girişimler, major travma ve nakil olgularında sık görülmektedir. Bu hasarı azaltmak için yollar aransa da iskemi reperfüzyon hasarı gelişimi önlenememektedir. Antioksidan maddelerin iskemi gelişmeden verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Etkili bir yöntem bulunamadığı için deneysel çalışmalar hala devam etmektedir.

İnsan karaciğerine en çok benzeyen domuz karaciğeri olmakla birlikte temini ve bakımı zor olduğu için deneysel çalışmalarda sıklıkla sıçanlar kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda Wistar Albino sıçanları kullandık.

Karaciğer çok sayıda sentez ve sekresyon fonksiyonunu sürdürebilmek için ciddi bir kan akımına sahiptir. Dolayısıyla iskemi reperfüzyona oldukça duyarlıdır. Reperfüzyon sırasında oluşan hasar erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken dönemde reperfüzyon sonrası 2-6 saatte sellüler hasar görülürken geç dönemde nötrofil hakimiyeti izlenmektedir. Erken dönemde serbest oksijen radikalleri aracılığıyla hasar ön planda iken geç dönemde nötrofil aracılığıyla inflamatuar yanıt hakimdir (45). İskemi reperfüzyon hasarında etkili bir diğer mekanizma mitokondriyal ATP üretiminin azalmasıyla hücre içi Ca^{+2}, Na^{+}, H^{+} dengelerinin bozulmasıdır. Ca^{+2}'un hücre içi artışı SOR üretimini arttırmakta apopitotik mekanizmaları tetiklemektedir. Kolestaz intra veya ekstrahepatik safra yollarındaki tıkanıklığa bağlı safra akımının durması veya yavaşlaması sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Kolestaz tek başına kupffer hücre aktivasyonunu arttırmakta ve SOR salınımına neden olabilmekteyken, kolestaz varlığında gelişen iskemi reperfüzyon hasarı çok daha şiddetli olmaktadır (46). Birçok cerrah bilirubin seviyeleri çok yüksek hastalarda elektif operasyonlarda ameliyat öncesi bilirubin seviyelerinin düşmesini beklemektedir.

Literatürde karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı ve bunu önlemeye yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Kolestatik sıçanlardaki karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı modeli ise daha yeni bir deney modeli olması nedeniyle daha az çalışma bulunmaktadır.

Borik asidin antioksidan etkileri olması, borun ülkemizde oldukça fazla bulunan bir maden olması nedeniyle bu çalışma planlanmıştır.

İMA; iskemi sonucu yapısı değişen albumindir. İMA iskeminin yanı sıra akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklar, karaciğer yetmezlikleri, son dönem böbrek yetmezliği, ağır travmalar, pulmoner emboli, sepsis, diyabet, sistemik skleroz, bazı neoplastik hastalıklar ve infeksiyonda da yükselebilmektedir(35-37). Kronik karaciğer hastalığında İMA ile yapılan bir çalışmada 43 kronik karaciğer hastalıklı birey ile 28 sağlıklı birey karşılaştırılmış, İMA değerleri anlamlı yüksek bulunmuş ancak bu yükseklikle AST, ALT, albumin değerleri korele çıkmamıştır. İMA ile albumin ters orantılı çıkmıştır (47). 33 sağlam çocuk ve 33 kronik karaciğer hastalığı olan çocuk üzerinde yapılan çalışmada fibröz skorlama ile İMA arasında korelasyon görülmüş, diğer biyokimyasal parametrelerle ilişki bulunmamıştır (48). Deneysel akut mezenter iskemi modeli uygulanan bir çalışmada 0, 1, 3 ve 6. saatteki İMA değerlerinde artış izlenmesine rağmen anlamlı farklılık saptanmamıştır (49). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun albumin değerleri yüksekken iskemi reperfüzyon grubunun ve borik asit verilen grubun albumin değerleri düşük çıkmıştır. Bu iki grup arasında ise istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. 3 grup için albumin değerlerinde farklılık olsa da İMA düzeyleri karşılaştırıldığında 3 grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında parankim hasarını değerlendirmede birçok yöntem olsa da en sık kullanılan ölçümler serum AST, ALT ve LDH değerleridir (50). Biz de çalışmamızda bu değerlere baktığımızda kontrol grubunun değerleri düşükken iskemi reperfüzyon grubu ve borik asit grubunun yüksek olduğunu gördük. İskemi reperfüzyon grubuyla borik asit grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Kolestaz klinikte birçok durumda karşımıza çıkmaktadır. En sık sebebi safra taşları ve bening ve maling tümörlerdir. Biz de deneysel tıkanma sarılığı oluşturmak için ana safra kanalının ligasyonu sonrası sıçanları bir hafta takip ettik. Kolestaz durumunda

serum bilirubin seviyeleri ve ALP düzeyi en çok bakılan parametrelerdir. Gruplar karşılaştırıldığında total ve direkt bilirubin seviyeleri ve ALP kontrol grubunda düşükken iskemi reperfüzyon grubu ve borik asit grubunda yüksekti. İskemi reperfüzyon grubu ile borik asit grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

SCUBE-1 yeni bir biyobelirteçtir. Grimmond ve ark.ları tarafından endotelde SCUBE-1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda sınırlandırılmış olarak bulmuş ve trombositlerde organize trombüs içinde fibrinden zengin bölgede göstermiştir (51). SCUBE-1 platelet α-granüllerinde depolanır ve hücre yüzeyinde trombosit uyarımı ve aktivasyonu ile değiştirilir. Yüzeye maruz kalmış trombosit SCUBE 1, trombotik koşullarda aglütinasyona aracılık eder (43). Literatürde plazma SCUBE-1 değerlerinin trombosit aktivasyonu sonrası 6 saatte artmaya başlayarak ortalama 3-4 gün plazmada ölçülebilir olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (41). Pulmoner tromboembolide SCUBE-1 düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (43). Deneysel iskemik inmede SCUBE-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (52). Başka bir çalışma akut mezenter iskemide SCUBE-1 düzeylerinin 2 saat içinde artmaya başladığını göstermiştir (42). Bir çalışma hiçbir iskemik bulgusu olmayan hemodiyaliz hastalarında SCUBE 1 düzeyinin yükseldiğini bildirmiş ve bu durumu hemodiyalize bağlı platelet fonksiyon bozukluğuna bağlamışlardır (53). Gastrik kanserli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada yüksek SCUBE-1 değerleri bulunmuş ve bunun maligniteye bağlı trombozlarla ilişkili olabileceğini ileri sürülmüştür (54).

Bizim çalışmamızda da SCUBE-1 düzeyleri kontrol grubunda düşükken iskemi reperfüzyon grubu ve borik asit grubunda anlamlı olarak yüksekti. Borik asit verilen grupta iskemi reperfüzyon grubuna göre daha düşük değerlerde de olsa bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlarla SCUBE-1 karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında biyomarker olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Total antioksidan kapasiteye baktığımızda borik asit verilen grubun kontrol ve iskemi reperfüzyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu görüyoruz. Yine total

oksidan kapasiteye baktığımızda 3 grubun birbirinden anlamlı olarak farklı olduğunu kontrol grubunun en düşük oksidan kapasiteye sahipken iskemi reperfüzyon grubunun en yüksek oksidan kapasiteye sahip olduğunu görüyoruz. Borik asit verilen grup ise iskemi reperfüzyon grubundan istatiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Bu verilerle borik asidin antioksidan kapasiteyi arttırdığını oksidatif stresi ise azalttığını söyleyebiliriz.

İskemi reperfüzyon hasarı fizyopatolojisinde birçok mekanizma rol oynasa da en önemlileri serbest oksijen radikallerinin artışı ve hücre içi kalsiyum artışıdır. İntrasellüler kalsiyum artışı SOR seviyelerini arttırırken hücre membran yapısının bozulmasıyla hücre içi kalsiyum daha da artmaktadır. Serbest oksijen radikalleri hücre ve organ membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (55). Alimunyum ile indüklenmiş hepatotoksisitede borik asidin lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeylerini düşürdüğünü gösterilmiştir (56). Karbon tetraklorid ile indüklenmiş hepototoksisitede bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin borik asitle seviyelerinin arttığını gösterilmiştir (57).

Reperfüzyonla makrofajların aktive olması sonucu ortamda proinflamatuar sitokin salınımı artmaktadır. Başbuğ ve arkadaşlarının çalışmalarında proinflamatuar sitokinler olan İL-6 ve TNF α'nın hepatik iskemi reperfüzyon grubunda yüksekken borik asit verilen grupta düştüğü görülmüştür (58).

Sıçanlarda gentamisinle indüklenmiş oksidatif stres deney modelinde MDA düzeylerinin arttığı, antioksidan olan redükte glutatyon (GSH), SOD ve katalaz (CAT) düzeylerinin azaldığı görülmüş; borik asit verilen grupta ise MDA düzeylerinin düştüğü GSH, SOD ve CAT düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (59). Ovarian iskemi reperfüzyon deney modelinde 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) verilmesiyle iskemi reperfüzyon grubuna göre TAS seviyesinin daha yüksek TOS seviyesinin ise daha düşük olduğu görülmüştür (60). Yapılan bir çalışmada formaldehit ile indüklenmiş oksidatif streste borik asidin GSH, SOD ve CAT düzeyini arttırdığını, MDA düzeyini azalttığını, proinflamatuar olan TNF α düzeyini azalttığını göstermişlerdir (61). Deneysel

nekrotizan enterokolit modelinde borik asidin antioksidan mekanizmaları arttırdığı ve proinflamatuar İL-6 ve TNF α'yı azalttığını gösterilmiştir (62).

Boron bileşiklerinden 2- aminoethoxydiphenylborate (2-ABP) kalsiyum kanal stabilizasyonunda kullanılmaktadır. İntrasellüler ve mitokondriyal kalsiyum artışı iskemi reperfüzyon hasarının temelini oluşturmaktadır. Literatürde hepatik iskemi reperfüzyon modelinde 2-ABP ile intrasellüler ve mitokandriyal kalsiyum artışının inhibe edilmesiyle iskemi reperfüzyon hasarının azaltılabileceği gösteren çalışmalar bildirilmiştir (63,64).

6. SONUÇLAR

Yaptığımız deneysel çalışmada kolestatik sıçanlarda pringle manevrasıyla oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarına karşı histopatolojik olarak borik asidin koruyucu olduğu görülmüştür. Yine TAS/TOS düzeyleri incelendiğinde borik asidin antioksidan kapasiteyi arttırdığı oksidan kapasiteyi ise düşürdüğü görülmüştür. Bu sonuçlarla iskemi reperfüzyon öncesi verilen intraperitonel borik asidin koruyucu ve antioksidan etkileri olduğunu söyleyebiliriz. Borik asidin koruyucu rolünün ve mekanizmasının anlaşılması için daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lu TF, Yang TH, Zhong CP, Shen C, Lin WW, Gu GX, et al. Dual Effect of Hepatic Macrophages on Liver Ischemia and Reperfusion Injury during Liver Transplantation. Immune network. 2018 Jun;18(3):e24. PubMed PMID: 29984042. Pubmed Central PMCID: PMC6026692. Epub 2018/07/10. eng.
2. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. Oxidative medicine and cellular longevity. 2014;2014:906965. PubMed PMID: 24799983. Pubmed Central PMCID: 3995148.
3. Aragno, M., et al., Oxidative stress and kidney dysfunction due to ischemia/reperfusion in rat: attenuation by dehydroepiandrosterone. Kidney Int, 2003. 64(3): p. 836-43.
4. Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. Transplant Rev (Orlando). 2012 Apr;26(2):103-14. doi: 10.1016/j.trre.2011.10.006.
5. Kloek JJ, Marsman HA, van Vliet AK, Gouma DJ, van Gulik TM. Biliary drainage attenuates postischemic reperfusion injury in the cholestatic rat liver. Surgery. 2008 Jul;144(1):22-31. doi: 10.1016/j. surg.2008.03.030.
6. Yoshidome H, Miyazaki M, Shimizu H, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Nakajima N, Edwards MJ, Lentsch AB. Obstructive jaundice impairs hepatic sinusoidal endothelial cell function and renders liver susceptible to hepatic ischemia/reperfusion. J Hepatol. 2000 Jul;33(1):59-67. PMID: 10905587.
7. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. FASEB J. 1990 Dec;4(15):3355-9. PMID: 2253850.
8. Datta G, Fuller BJ, Davidson BR. Molecular mechanisms of liver ischemia reperfusion injury: insights from transgenic knockout models. World J Gastroenterol. 2013 Mar 21;19(11):1683-98. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1683.
9. Hunter, C. 2005. Boron. In In Encyclopedia of Dietary Supplements. Edited by B.M. Coates PM, Cragg GM, Levine M, Moss J and White JD. Marcel Dekker, New York. pp. 55-65.
10. Nielsen, F.H. 2008. Is boron nutritionally relevant? Nutr Rev 66(4): 183-191. doi: NURE023 [pii] 10.1111/j.1753-4887.2008.00023.x.
11. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fatih Fidan a, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. J Trace Elem Med Biol. 2010; 24(3): 161-164.
12. Turkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles MS, Kaplan I. The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. Exp Toxicol Pathol.2012; 64(1-2): 93-101.

13. Türkez H, Geyikoğlu F, Tatar A, Keleş S, Ozkan A. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. Z Naturforsch C 2007; 62(11-12): 889-896.
14. Colak S, Geyikoglu F, Keles ON, Türkez H, Topal A, et al. The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride-induced neurotoxicity. Toxicol Ind Health. 2011; 27(8): 700-710.
15. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition: McGraw-Hill Education; 2014.
16. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Annals of surgery. 1908 Oct;48(4):541-9. PubMed PMID: 17862242. Pubmed Central PMCID: PMC1406963. Epub 1908/10/01. eng.
17. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? The Surgical clinics of North America. 2004 Apr;84(2):563-85. PubMed PMID: 15062662. Epub 2004/04/06. eng.
18. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR, Coppa GF. Experience with the finger fracture technique to achieve intra-hepatic hemostasis in 75 patients with severe injuries of the liver. Annals of surgery. 1983 Jun;197(6):771-8. PubMed PMID: 6344818. Pubmed Central PMCID: PMC1352914. Epub 1983/06/01. eng.
19. Goldman L, Schafer AI. Karaciğer, Safra Kesesi Ve Safra Yolları Hastalıkları. İçinde: Ünal S, editör. Goldman's Cecil Medicine. 24.Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. s1011-9.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51(2): 237- 67.
21. Majino G, Joiris I. Apoptosis, oncosisandnecrosis: An overview of thedeathcell. Am J Pathol. 146:3-9, 1995
22. Hardy KJ, Tancheroen S, Shulkes A. Comparison of continuous versus intermittent ischaemia-reperfusion during liver resection in an experimental model. Br J Surg. ;82(6):833-836,1995. PMID:7627525
23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.
24. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, Abu Amara M, Seifalian AM, Davidson BR. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review. The Journal of surgical research. 2008 Dec;150(2):304-30. PubMed PMID: 19040966. Epub 2008/12/02. eng.
25. Cakır T, Baştürk A, Polat C, Aslaner A, Durgut H, Şehirli AÖ, Gül M, Öğünç AV, Gül S, Sabuncuoğlu MZ, Oruç MT Does alfa lipoic acid prevent from methotrexate induced oxidative injury in rats? Acta Cir Bras. 2015 Apr;30(4):247-52. doi: 10.1590/S0102-865020150040000003. Epub 2015 Apr 1. PubMed PMID: 25923257.
26. Kuboki S., Shin T., Huber N., Eismann T., Galloway E., Schuster R., Blanchard J., Edwards M. J., Lentsch A. B. Hepatocyte signaling through CXC chemokine receptor-2 is detrimental to liver recovery after ischemia/reperfusion in mice. Hepatology 48, 1213–1223. doi: 10.1002/hep.22471. [PMCID: PMC2695827] [PubMed: 18688883]; 2008

27. Toledo-Pereyra LH. Organ Preservation for Transplantation. 3rd ed. Austin, TX: Landes Bioscience; 2010.
28. Reiter, R.J., et al., Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. Ann N Y Acad Sci, 2001. 939: p. 200-15.
29. Niki, E., et al., Membrane damage due to lipid oxidation. Am J Clin Nutr, 1991. 53(1 Suppl): p. 201S-205S.
30. Berlett, B.S. and E.R. Stadtman, Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. J Biol Chem, 1997. 272(33): p. 20313-6.
31. Eltzschig, H.K. and C.D. Collard, Vascular ischaemia and reperfusion injury. Br Med Bull, 2004. 70: p. 71-86.
32. Monga SPS, Cagle PT. Molecular Pathology of Liver Diseases: Springer US; 2010.
33. Asensio JA, Demetriades D, Chahwan S, Gomez H, Hanpeter D, Velmahos G, et al. Approach to the management of complex hepatic injuries. The Journal of trauma. 2000 Jan;48(1):66-9. PubMed PMID: 10647567. Epub 2000/01/27. eng.
34. Chatterjea M, Shinde R. Textbook of Medical Biochemistry: Eighth Edition: Jaypee Brothers,Medical Publishers Pvt. Limited; 2011.
35. Yin M, Liu X, Chen X, Li C, Qin W, Han H, et al. Ischemia-modified albumin is a predictor of short-term mortality in patients with severe sepsis. Journal of critical care. 2017 Feb;37:7-12. PubMed PMID: 27610585. Epub 2016/09/10. eng.
36. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug metabolism and pharmacokinetics. 2009;24(4):333-41. PubMed PMID: 19745560. Epub 2009/09/12. eng.
37. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2011 Feb;49(2):177-84. PubMed PMID: 21083441. Epub 2010/11/19. eng.
38. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. The Journal of biological chemistry. 2008;283(18):12478-88.
39. Şahin A. Göğüs ağrılı hastalarda scube-1 düzeyinin tanısal değeri. Karadeniz Teknik Üniversitesi. Tıp Fakültesi Trabzon 2012.
40. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. Cardiovascular research. 2006;71(3):486-95.
41. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(22):2173-80.

42. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. Academic Emergency Medicine. 2013;20(3):257-64.
43. Dirican N, Duman A, Saglam G, Arslan A, Ozturk O, Atalay S, et al. The diagnostic significance of signal peptide-complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein-1 levels in pulmonary embolism. Annals of thoracic medicine. 2016;11(4):277-82.
44. Sözen S, Kısakürek M, Yildiz F, GönültaĢ M, Dinçel A S. Escine effects of glutamine on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. HIPPOKRATIA 2011, 15, 2: 161-66.
45. Tapuria N, Junnarkar S, Abu-Amara M, Fuller B, Seifalian AM, Davidson BR. Modulation of microcirculatory changes in the late phase of hepatic ischaemiareperfusion injury by remote ischaemic preconditioning. HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2012 Feb;14(2):87-97. PubMed PMID: 22221569. Pubmed Central PMCID: PMC3277050. Epub 2012/01/10. eng.
46. Çakır T, Aslaner A, Tekeli SÖ, Güneş K, Kinaci E, Doğan U, Tekeli F, Akyüz C, Koç S, Yılmaz N. Grape seed protects cholestatic rats liver from ischemia/reperfusion injury. Acta Cir Bras. 2016 Mar;31(3):183-9. doi: 10.1590/S0102-865020160030000006. PubMed PMID: 27050789.
47. Kumar PA, Subramanian K. The Role of Ischemia Modified Albumin as a Biomarker in Patients with Chronic Liver Disease. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2016 Mar;10(3):BC09-12. PubMed PMID:27134856. Pubmed Central PMCID: PMC4843242. Epub 2016/05/03. eng.
48. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB, et al. Ischemia modified albumin levels in children with chronic liver disease. Gut and liver. 2012 Jan;6(1):92-7. PubMed PMID: 22375177. Pubmed Central PMCID: PMC3286745. Epub 2012/03/01. eng.
49. Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Girisgin S. Serum ischemia modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2010 Nov;17(11):1233-8. PubMed PMID: 21175522. Epub 2010/12/24. eng.
50. Aslaner A, Çakır T, Çelik B, Doğan U, Akyüz C, Baştürk A, Polat C, Gündüz U, Mayir B, Şehirli AÖ. The protective effect of intraperitoneal medical ozone preconditioning and treatment on hepatotoxicity induced by methotrexate. Int J Clin Exp Med. 2015 Aug 15;8(8):13303-9. eCollection 2015. PubMed PMID: 26550257; PubMed Central PMCID: PMC4612942.
51. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1–A new scoop in vascular biology? Cardiovascular research. 2006; 71 (3): 414-5.

52. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1(SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. The American journal of emergency medicine. 2015; 33 (2): 262-5.

53. Ulusoy S, Ozkan G, Mentese A, Yavuz A, Karahan SC, Sumer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE 1) level in 58 hemodialysis patients and parameters affecting that level. Clinical biochemistry. 2012; 45 (16-17): 1444-9.

54. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? Cancer biomarkers: section A of Disease markers. 2011; 11 (5): 191-5.

55. Jaeschke H: Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 284(1): 15-26.

56. Türkez H, Geyikoğlu F, Çolak S Th e protective eff ect of boric acid on aluminum-induced hepatotoxicity and genotoxicity in rats Turk J Biol 35 (2011) 293-301 doi:10.3906/biy-0902-11

57. Ince S., Keles H., Erdogan, M., Hazman, O., and Kucukkurt, I. 2012. Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. Drug Chem Toxicol 35(3): 285-292. doi:10.3109/01480545.2011.607825.

58. Basbug, M., YildarR, M., Yaman, I., Ozkan, O.F., Aksit, H., Cavdar F, Derici H. (2015). Effects Of Boric Acid In An Experimental Rat Model Of Hepatic Ischemia-Reperfu-Sion Injury. Acta Medica Mediterranea, 31(5): 1067- 1073.

59. Küçükkurt İ, Arslan-Acaröz D, Demirel HH, İnce S, Yavuz A Ratlarda Gentamisin İle İndüklenmiş Oksidatif Streste Borun Muhtemel Koruyucu Etkisinin Dokularda Araştırılması Kocatepe Vet J. 2017

60. Taskın Mİ, Hismiogulları AA, Yay A, Adali E, Cakir-Gungor A, Korkmaz GO, İnceboz U Effect of 2-aminoethoxydiphenyl borate on ischemia-reperfusion injury in a rat ovary model European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 178 (2014) 74–79

61. Arslan-Acaroz D, Baysu-Sozbilir N, Ameliorative effect of boric acid against formaldehyde-induced oxidative stress in A549 cell lines Environmental Science and Pollution Research (2019)

62. Yazici, S., Aksit, H., Korkut, O., Sunay, B., and Celik, T. 2014. Effects of boric acid and 2-aminoethoxydiphenyl borate on necrotizing enterocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 58(1): 61-67.doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a7e02b.

63. Jiang N, Zhang ZM, Liu L, Zhang C, Zhang YL, Zhang ZC Effects of Ca2+ channel blockers on store-operated Ca2+ channel currents of Kupffer cells after hepatic ischemia/reperfusion injury in rats World J Gastroenterol 2006 August 7; 12(29): 4694-4698
64. Nicoud IB, Knox CD, Jones CM, Anderson CD, Pierce JM, Belous AE, Earl TM, Chari RS 2-APB protects against liver ischemia-reperfusion injury by reducing cellular and mitochondrial calcium uptake Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293: G623–G630, 2007.

EKLER

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

15/01/2019

Sayı : B.30.2.AKD.0.05.07.00/7
Konu :

Sayın

Doç.Dr.Arif ASLANER
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Değerlendirilmek üzere Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuza başvuruda bulunduğunuz, "Kolestatik sıçanlarda karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarına karşı borik asidin koruyucu etkisi" adlı araştırma projeniz ile ilgili olarak alınan kurul kararı ekte sunulmuştur.

Çalışmanız tamamlandıktan sonra *http://akhadyek.akdeniz.edu.tr/proje-sonuc-bildirimi* adresinde bulunan linkten projenizin sonuç raporunun tarafımıza gönderilmesi konusunuda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Nazmi YARAŞ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

Eki: Kurul Kararı

Adres : Dumlupınar Bulvarı, Kampüs 07070 ANTALYA
Tel : (242) 249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : akhadyek@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
2019
KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	akhadye@akdeniz.edu.tr

SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Arif ASLANER
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kolestatik sıçanlarda karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarına karşı borik asidin koruyucu etkisi
BAŞVURU FORMU ID/ PROTOKOL NO	837/ 2019.01.07

Çalışma süresi	Denek türü	Denek Sayısı	Denek Cinsiyeti
2 Ay	Sıçan/Wistar Rat	24	Dişi

Araştırma Sonunda Deneklere Uygulanacak İşlemler	Deney protokolünün uygulanmasından sonra ötenazi yapılmayacaktır.

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 8**	**Tarih: 07.01.2019**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru görüşülerek, ilgili projenin etik açıdan bir sakınca içermediği tespit edildiğinden, çalışmanın yapılmasının UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir	

Prof.Dr. Nazmi YARAŞ
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Vecihe Nimet UYSAL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Erkan ÇOBAN
Üye

Prof.Dr. Gökhan AKKOYUNLU
Üye

Prof.Dr. Yılmaz EMRE
Üye

Doç.Dr.Ethem Taner GÖKSU
Üye

Doç.Dr.Mükerrem HATİPOĞLU
Üye

Doç.Dr.Mehmet BÜLBÜL
Üye(İzinli)

Dr.Öğr.Üyesi.Aşkın GALİÇ
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Selin SERT SÜTÇÜ
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Ceren KENCEBAY MANAS
Üye

Vet. Hekim Sefer KÜÇÜKER
Üye(İzinli)

Öğr.Gör.Doğa BESNE
Üye

Aytaç AKMAN
Üye(İzinli)

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Serkan GÜLER

Doğum yeri ve tarihi: Serik 16.06.1989

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Bedelli

İletişim adresi ve telefonu: srknglr89@gmail.com 05467328719

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Antalya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Antalya Yusuf Ziya Öner Fen Lisesi, Antalya

Özel Antalya Toros İlköğretim Okulu, Antalya

Cumalı İlköğretim Okulu, Antalya

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Öğrenci

Pratisyen hekim

Araştırma görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesinde 4 ay pratisyen hekimlik

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Genel Cerrahi Kliniğinde 5 yıl asistanlık

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Cerrahi Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler