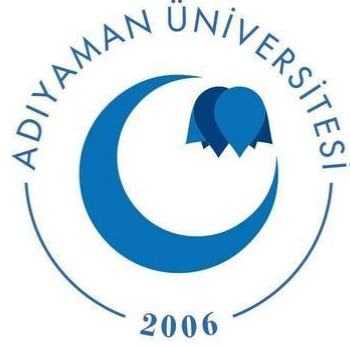




T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VİTAMİN B12’NİN SİSPLATİN UYGULANMIŞ SIÇANLARIN
BÖBREK DOKUSUNDA GALEKTİN-3, ASPROSİN VE
PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

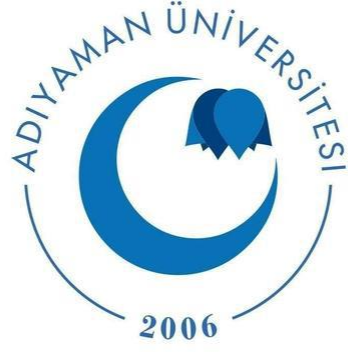
UZMANLIK TEZİ

Dr. Rüya TEK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ramazan ULU

ADYAMAN 2024



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VİTAMİN B12’NİN SİSPLATİN UYGULANMIŞ SIÇANLARIN
BÖBREK DOKUSUNDA GALEKTİN-3, ASPROSİN VE
PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rüya TEK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ramazan ULU

ADYAMAN 2024

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Ramazan ULU danışmanlığında Dr. Rüya TEK tarafından yapılan “Vitamin B12’nin sisplatin uygulanmış sıçanların böbrek dokusunda galektin-3, asprosin ve pentraksin-3 düzeylerine etkileri” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAşKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen ğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../...

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yazımı aşamasında desteğini gördüğüm saygı değer hocam Prof. Dr. Ramazan ULU'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCI'ye

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım bütün hocalarıma ve beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca bana maddi, manevi destek olan anneme ve babama çok teşekkür ederim.

Dr. Rüya TEK

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BÖBREKLERİN YAPI VE İŞLEVLERİ	2
2.1.1.Nefron	3
2.2. SİSPLATİN.....	6
2.2.1.Tanımı ve Kimyasal yapısı.....	6
2.2.2.Etki mekanizması	6
2.2.3.Teropatik Kullanımı ve Uygulanması	7
2.2.4.Yan Etkileri.....	8
2.2.5.Sisplatin Nefrotoksisitesi.....	8
2.2.6.Sisplatinin Toksik Etkilerini Engellemede Kullanılan Moleküller	9
2.2.7.Sisplatinin Toksik Etkilerini Engellemede Antioksidanların Rolü.....	9
2.2.7.1. Vitaminler.....	9
2.2.7.2. Glutasyon.....	10
2.2.7.3. Kersetin	10
2.2.7.4. Likopen.....	10
2.2.7.5. L-Karnitin	10
2.2.7.6. NAC (N-Asetil Sistein).....	10

2.2.7.7. <i>Taurin</i>	11
2.3. VİTAMİN B12	11
2.3.1. Vitamin B12'nin Antioksidan Özellikleri.....	14
2.4. PENTRAKSİN-3	15
2.5. ASPROSİN.....	18
2.6. GALEKTİN-3.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. ETİK KURUL KARARI	23
3.2. DENEY HAYVANLARININ TEMİNİ VE BESLENMELERİ	23
3.3. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	23
3.4. DOKU VE SERUM ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	24
3.5. HİSTOLOJİK ANALİZLER	24
3.5.1. İmmunohistokimyasal Analizler	25
3.6. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	26
3.6.1. Total Antioksidan Seviyesi (TAS) Analizi.....	26
3.6.2. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. HİSTOLOJİK BULGULAR.....	27
4.1.1. Histopatolojik Bulgular.....	27
4.1.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	27
4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	30
4.2.1. Serum TAS Düzeyi	30
4.2.2. Serum TOS Düzeyi	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	:	Akut Böbrek Hastalığı
ACE	:	Aminoetil Karbazol
AGE	:	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AgRP	:	Agouti İlişkili Peptid
ALG	:	Alfa Mannoziltransferaz Geni
AMG	:	Aminoguanidin
BCL	:	B Hücre Lenfoma Geni
BHMT	:	Betain Homosistein Metil Transferaz
BUN	:	Kan Üre Azotu
C1q	:	Kompleman 1q
C4BP	:	Kompleman 4 Bağlayıcı Protein
CRP	:	C Reaktif Protein
DMTU	:	Dimetiltiyoüre
DNA	:	Deoksiriboz Nükleik Asit
eGFR	:	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
FB	:	Fibrilin
Gal	:	Galektin
GFR	:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IL	:	İnterlökin
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KC	:	Karaciğer
LGALS3	:	Galektin-3 Geni
MBL	:	Mannoz Bağlayıcı Lektin
MDA	:	Melandialdehid
MS	:	Metyonin Sentaz
MTX	:	Metotreksat

NAC	:	N-Asetil Sistein
Nrf-2	:	Nükleer Faktör Eritroid 2 İlişkili Faktör
PBS	:	Prostat Tamponlu Salin
Pt	:	Platin
PTX	:	Pentraksin
RNA	:	Ribonükleik Asit
SAM	:	S-Adenozil Metyonin
SAP	:	Serum Amiloid Protein
SF	:	Serum Fizyolojik
SPSS	:	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TNF	:	Tümör Nekroz Faktör
VCAM	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Böbrek anatomisi	3
Şekil 2. Glomerüler yapısı	4
Şekil 3. Nefronda kanın filtrasyonu	5
Şekil 4. Sisplatinin kimyasal yapısı.	6
Şekil 5. Kobalamin biyokimyasal yapısı.....	12
Şekil 6. Vitamin B12 tetrahidrofolat döngüsündeki yeri	13
Şekil 7. Metilmalonil KoA ile Süksinil KoA dönüşümü.....	14
Şekil 8. Pentraksinler	16
Şekil 9. Galektinler.....	20
Şekil 10. Galektin aktiviteleri	20
Şekil 11. Glomerülün ışık mikroskobu altında histokimyasal boyanması	27
Şekil 12. Böbrek dokusunda asprosin için immünohistokimyasal boyaması.	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Histolojik Takip Serileri	25
Tablo 2. Asprosin histoskoru.....	28
Tablo 3. PTX3 histoskoru	29
Tablo 4. Gal-3 histoskoru	29
Tablo 5. Serum TAS Düzeyi.....	31
Tablo 6. Serum TOS Düzeyi	31



ÖZET

Giriş ve Amaç: Sisplatin (CP) çok çeşitli kanserlerin tedavisinde etkin olarak kullanılan ve ciddi yan etkilere sahip olan bir antikanser, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ajandır. Yan etkileri içinde en sık rastlanan ve kullanımını sınırlandıran ise nefrotoksisitedir. İlaça bağlı nefrotoksisitelerde koruyucu ajan olarak çeşitli maddeler kullanılmıştır; bunlardan bir tanesi de vitamin B12'dir. Pentraksin-3 (PTX3) CRP'nin de içinde bulunduğu pentraksin ailesinin bir üyesi olup kompleman sistemiyle etkileşim halinde bulunan inflamasyon ile ilişkili bir glikoproteindir ve hem Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) hem Akut Böbrek Hastalığı (ABH)'da düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Galektin-3 (Gal-3) immünite ile ilişkili karbonhidrat bağlayan lektindir ve böbrek hasarında ekspresyonu artmaktadır. Asprosin esas olarak beyaz adipöz dokudan salgılanan ancak farklı doku ve hücrelerden de salgılanabilen bir hormondur. Asprosinin açlıkta iştah arttırıcı etki gösterdiği, karaciğer (KC)'de glukoneogenezi uyardığı ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalar diyabetik böbrek hastalarında asprosin düzeyinin arttığını göstermiştir.

Çalışmamızın amacı sisplatin ile indüklenmiş böbrek hasarında B12 vitaminin koruyuculuğunun ve böbrek dokusunda immunohistokimyasal olarak PTX3, Asprosin ve Gal-3 ekspresyonları üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Deneyde 28 adet 8-10 haftalık erişkin Wistar albino cinsi erkek sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1.gruba hiçbir uygulama yapılmadı (grup I, Kontrol). 2.gruba 5mg/kg tek doz intraperitoneal (i.p) yolla sisplatin deney başlangıcında uygulandı (grup II, Sisplatin). 3.gruba 5mg/kg tek doz sisplatin deney başlangıcında tek doz uygulandı ve ardından 4 mg/kg vitamin-B12 ise 14 gün boyunca i.p yolla uygulandı (grup III, Sisplatin+Vitamin B12). 4.gruba 4 mg/kg vitamin-B12, 14 gün boyunca i.p yol ile uygulandı (grup IV, Vitamin B12).

Tüm gruplardaki sıçanlardan böbrek doku örnekleri alındı ve serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formaldehit içine konularak histolojik ve immunohistokimyasal çalışmalar için uygun koşullarda saklandı. 10'luk formol çözeltisinin içerisinde bir haftalık post-fiksasyon işleminden sonra ışık mikroskopik analizleri gerçekleştirmek için rutin doku takip işlemleri yapıldı. Otomatik doku

takip cihazı ile rutin histolojik takibi yapılarak hazırlanan parafin bloklardan uygun kalınlıkta kesitler alındı. Sonrasında kesitler Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile boyanıp ışık mikroskopta değerlendirildi.

Bulgular: Kesitlerin ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu; Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında böbrek dokusu normal histolojik yapısında gözlemlendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında Sisplatin grubunda glomerüllerde belirgin atrofi ve Bowman boşluğunda azalma, proksimal ve distal tübül epitelinde dejenerasyon ve yer yer hyalin kistleri görüldü. Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda böbrek dokusundaki hasarda histopatolojik olarak belirgin bir azalma olmasına rağmen sisplatinin neden olduğu hasar tam olarak giderilememiştir.

Asprosinin immünreaktivitesi Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,446$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda asprosinin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda asprosinin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$).

PTX3 immünreaktivitesi Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,816$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda PTX3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda PTX3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$).

Gal-3 immünreaktivitesi Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,861$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda Gal-3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda Gal-3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$).

Tüm gruplardaki sıçanlardan anestezi altında intrakardiyak olarak kan alındıktan sonra anestezi altında kurban edildi. Kan örnekleri 4000 rpm'de 8 dakika santrifüj edilerek serumları alındı. Serum örnekleri analiz tarihine kadar -80°C 'de saklandı. Tüm gruplara ait serum total oksidan seviyesi (TOS) düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TOS düzeyleri, Kontrol ve

Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,209$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında Sisplatin grubunda, TOS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında, Sisplatin+Vitamin B12 grubunda TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı ($p<0,001$). Tüm gruplara ait serum total antioksidan seviyesi (TAS) düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TAS düzeyleri, Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,649$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında Sisplatin grubunda, TAS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında Sisplatin+Vitamin B12 grubunda TAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı ($p<0,001$).

Sonuç: Vitamin B12 sisplatine bağlı nefrotoksisitede artan PTX3, Gal-3 ve asprosin immünreaktivitelerinde ve böbrek hasarını gösteren bulgularda azalmaya sebep olmuştur. Vitamin B12 sisplatin ile indüklenen böbrek hasarında büyük oranda koruyucu etkiye sahiptir.

Anahtar kelimeler: Sisplatin, böbrek hasarı, vitamin B12, PTX3, Asprosin, Gal-3

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Cisplatin is an anticancer, antimicrobial and anti-inflammatory agent that is used effectively in the treatment of a wide variety of cancers and has serious side effects. The most common side effect that limits its use is nephrotoxicity. Various substances have been used as protective agents in drug-induced nephrotoxicities; One of these is vitamin B12. Pentraxin-3 (PTX3) is a member of the pentraxin family, which includes CRP, and is an inflammation-related glycoprotein that interacts with the complement system, and its levels are known to increase in both CKD and AKD. Galectin-3 (Gal-3) is an immunity-related carbohydrate-binding lectin and its expression increases in kidney damage. Asprosin is a hormone secreted mainly from white adipose tissue, but can also be secreted from different tissues and cells. It has been demonstrated that asprosin has an appetite-increasing effect during fasting and stimulates gluconeogenesis in the liver. Studies have shown that asprosin levels increase in diabetic kidney patients.

The aim of our study is to investigate the protection of vitamin B12 in cisplatin-induced kidney damage and its effect on PTX3, Asprosin and Gal-3 expressions immunohistochemically in kidney tissue.

Materials and Methods: In the experiment, 28 8-10 weeks old adult Wistar albino male rats were divided into 4 groups. No application was made to group 1 (group I, Control). A single dose of 5mg/kg cisplatin was administered intraperitoneally (i.p.) to group 2 at the beginning of the experiment (group II, Cisplatin). To group 3, a single dose of 5mg/kg cisplatin was administered at the beginning of the experiment, and then 4mg/kg vitamin-B12 was administered i.p. for 14 days (group III, Cisplatin+Vitamin B12). To group 4, 4 mg/kg vitamin-B12 was administered i.p. for 14 days (group IV, Vitamin B12).

Kidney tissue samples were taken from rats in all groups and after washing with physiological saline, they were placed in 10% formaldehyde and stored under appropriate conditions for histological and immunohistochemical studies. After a week of post-fixation in 10% formol solution, routine tissue follow-up procedures were performed to perform light microscopic analyses. Sections of appropriate thickness were taken from the paraffin blocks prepared by routine histological

monitoring with an automatic tissue tracking device. Afterwards, the sections were stained with the Hematoxylin-Eosin staining method and evaluated under a light microscope.

Results: As a result of examining the sections under a light microscope; Kidney tissue was observed in its normal histological structure in the control and Vitamin B12 groups. Compared to the control group, significant atrophy of the glomeruli and a decrease in the Bowman space, degeneration of the proximal and distal tubule epithelium, and occasional hyaline cysts were observed in the Cisplatin group. Although there was a histopathologically significant decrease in the damage to the kidney tissue in the Cisplatin+Vitamin B12 group compared to the cisplatin group, the damage caused by cisplatin could not be completely eliminated.

The immunoreactivity of asprosin was similar in the Control and Vitamin B12 groups ($p = 0.446$). Compared to the control, the immunoreactivity of asprosin increased statistically significantly in the Cisplatin group ($p < 0.001$). Compared to the cisplatin group, asprosin immunoreactivity was observed to decrease statistically significantly in the Cisplatin+Vitamin B12 group ($p < 0.001$).

PTX3 immunoreactivity was similar in Control and Vitamin B12 groups ($p = 0.816$). PTX3 immunoreactivity increased statistically significantly in the Cisplatin group compared to the control ($p < 0.001$). Compared to the Cisplatin group, PTX3 immunoreactivity was observed to decrease statistically significantly in the Cisplatin+Vitamin B12 group ($p < 0.001$).

Gal-3 immunoreactivity was similar in the Control and Vitamin B12 groups ($p = 0.861$). Gal-3 immunoreactivity increased statistically significantly in the Cisplatin group compared to the control ($p < 0.001$). Compared to the Cisplatin group, Gal-3 immune reactivity was observed to decrease statistically significantly in the Cisplatin+Vitamin B12 group ($p < 0.001$).

Rats in all groups were sacrificed under anesthesia after blood was taken intracardiacally under anesthesia. Blood samples were centrifuged at 4000 rpm for 8 minutes and serum was taken. Serum samples were stored at -80°C until the date of analysis. In the biochemical study conducted to evaluate the serum total oxidant level (TOS) levels of all groups; TOS levels were similar in the Control and Vitamin B12 groups ($p = 0.209$). Compared to the control group, TOS level increased statistically

significantly in the Cisplatin group ($p<0.001$). Compared to the Cisplatin group, TOS levels decreased statistically significantly in the Cisplatin+Vitamin B12 group ($p<0.001$). In the biochemical study conducted to evaluate the serum total antioxidant level (TAS) levels of all groups; TAS levels were similar in the Control and Vitamin B12 groups ($p=0.649$). Compared to the control group, TAS level decreased statistically significantly in the Cisplatin group ($p<0.001$). Compared to the Cisplatin group, TAS levels increased statistically significantly in the Cisplatin+Vitamin B12 group ($p<0.001$).

Conclusion: Vitamin B12 caused a decrease in PTX3, Gal-3 and asprosin immunoreactivities, which increased in cisplatin-induced nephrotoxicity, and findings indicating kidney damage. Vitamin B12 has a significant protective effect against cisplatin-induced kidney damage.

Key words: Cisplatin, kidney damage, vitamin B12, PTX3, Asprosin, Gal-3

1. GİRİŞ

Kanser tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur ve yakın gelecekte de artarak devam edeceğine dair kanıtlar mevcuttur. Artan nüfus ve yaşlanma ile kanser vakalarının giderek artacağı ve bu artışın en fazla düşük ve orta gelirli ülkeleri etkileyeceği öngörülse de kaynakları bol olan ülkeler de dahil olmak üzere birçok ülkeye, bu hastaların tanı, tedavi ve bakımlarını sağlamak ciddi bir maliyet yükü getirecektir (1,2).

Amerikan Kanser Derneği, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2023 yılında 1.958.310 yeni kanser vakasının ve 609.820 kanser ölümünün meydana geleceğini öngörmüştür. Geliştirilen adjuvan kemoterapiler, hedefe yönelik immünoterapiler, sigaranın bırakılması gibi sebeplerle kanserden ölüm oranı 1991'den bu yana giderek azalmış ve bunun sonucunda genel olarak %33'lük bir azalma olmuştur (3).

Kanserlerin tedavisinde kemoteröpatik ilaçlar bu kadar önemliyken bunlara bağlı yan etkiler klinikte sıkça görülmektedir. İlaç yan etkileri hastalarda ilave morbidite ve mortalite nedeni olabilmekte ve iyi yönetilemediği zaman hastaların tedavilerinde ciddi aksamalara yol açmaktadır (4).

Bu açıdan ilaç yan etkisiyle karşılaşıldığında eklenecek destek tedaviler tedavide yapılacak değişiklikler hayati derecede önemlidir (5). Tüm bu durumlar ilaç toksisitelerine karşı koruyucu önlemler alınmasının da önemini ortaya çıkarmaktadır. Sisplatin de klinikte kemoteröpatik olarak kullanılan ve yaygın yan etkileri olan bir ilaçtır (6,7).

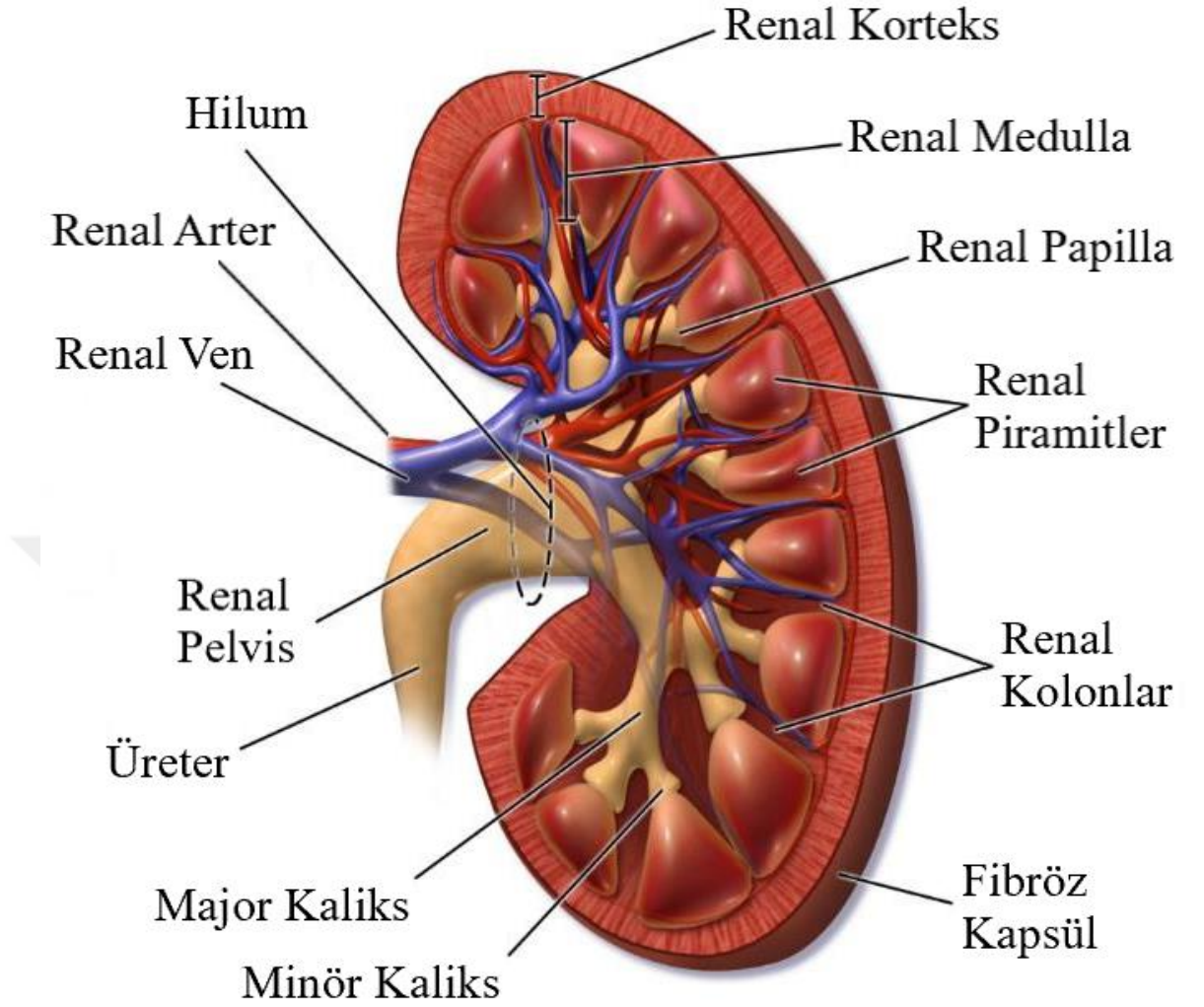
2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREKLERİN YAPI VE İŞLEVLERİ

Böbrekler glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon fonksiyonları ile günde kendilerine ulaşan 1700 L kandan 2-2,5 L idrar oluştururlar ve 'idrar üreten organ' manasında organa üropoetica olarak da isimlendirilirler. Bu kan miktarı kalp debisinin yaklaşık %25'ini oluşturur (8,9).

Böbrekler, retroperitoneal organlardır. Karın arka duvarında, columna vertebralisin her iki yanında, 3.lumbal vertebra ile 12.torakal vertebra seviyeleri arasında yer alır. Böbrekler yaklaşık 12 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Böbreklerin ağırlığı ise yaklaşık olarak yetişkin erkeklerde 150 gr, kadınlarda ise 135 gr'dır. Sol böbrek sağ böbrekten 1 cm daha uzundur. Böbrek dokusu en dıştan kalın ve dayanıklı bir zar olan böbrek kapsülü ile çevrelenmiştir. Böbreğin genel yapısı: *Cortex renalis* ve *Medulla renalis* olmak üzere iki kısma ayrılır. Bu iki bölümün fonksiyonları birbirinden farklıdır. *Cortex renalis* idrar yapan oluşumları içerir. *Medulla renalis* ise toplayıcı kanallardan oluşur (10,11).

Böbrek parankimine giren renal arterin dalları interlober arter olarak adlandırılır. İnterlober arterler medulla ile korteks sınırında yay çizerek arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterlerden kortekse dik olarak giren interlobüler arterler afferent arter dallarını verir. Afferent arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturur ve sonrasında efferent arter olarak glomerülü terk ederek tübüler sistem etrafından medullanın derinliklerine inen düz kapillerleri, vaza rektaları oluştururlar. Vaza rektalar tekrar renal kortekse döner ve interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbreği terk ederler (12).



Renal Anatomi

Şekil 1. Böbrek anatomisi

Böbrek loblardan oluşan bir organdır. Her bir renal lob renal tüpler ve nefronlardan meydana gelir (13).

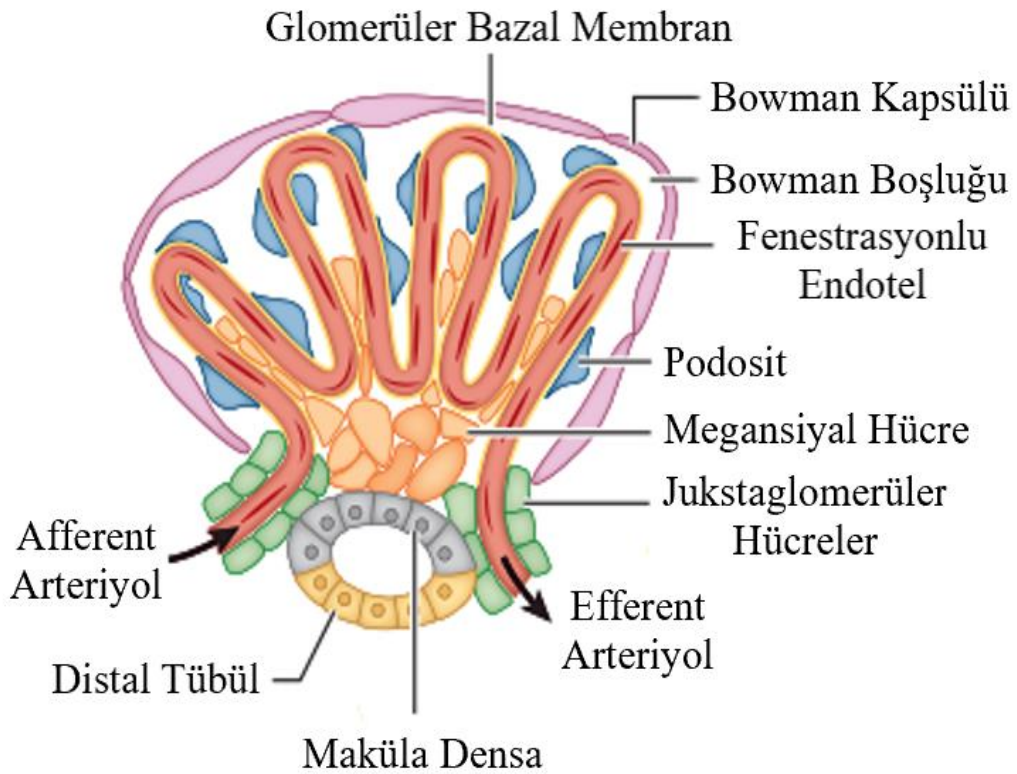
2.1.1. Nefron

Böbreğin primer işlev birimleri nefronlardır. Böbrek fonksiyonlarının çoğu nefron aktivitelerinin toplamı olarak meydana gelir. Bir böbrekte yaklaşık 1,2 milyon nefron bulunur. Yapısal olarak nefron glomerulus ve tübüler yapılar olmak üzere ikiye ayrılır. Glomerülüs; çevresinde podositlerin ve mesangiyal hücrelerin dizildiği kıvrımlı bir kılcal damar ağıdır ve nefronun ilk bölümüdür. Böbreğe gelen kan glomerülüste kapiller boyunca süzülür ve süzülen filtrat, glomerülüsün visseral ve pariyetal bölümleri arasındaki kapsül(idrar) boşluğuna girer. Nefronun tübüler kısmı ise Bowman kapsülü, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı

kanallardan oluşur. Kapiller endotelin çevresinde yer alan podositler, damarı ayak çıkıntılarıyla kaplar ve endotel ile glomerüler bazal membran olarak bilinen kalın bir hücre dışı membran üretir (13, 14, 15, 16, 17, 18).

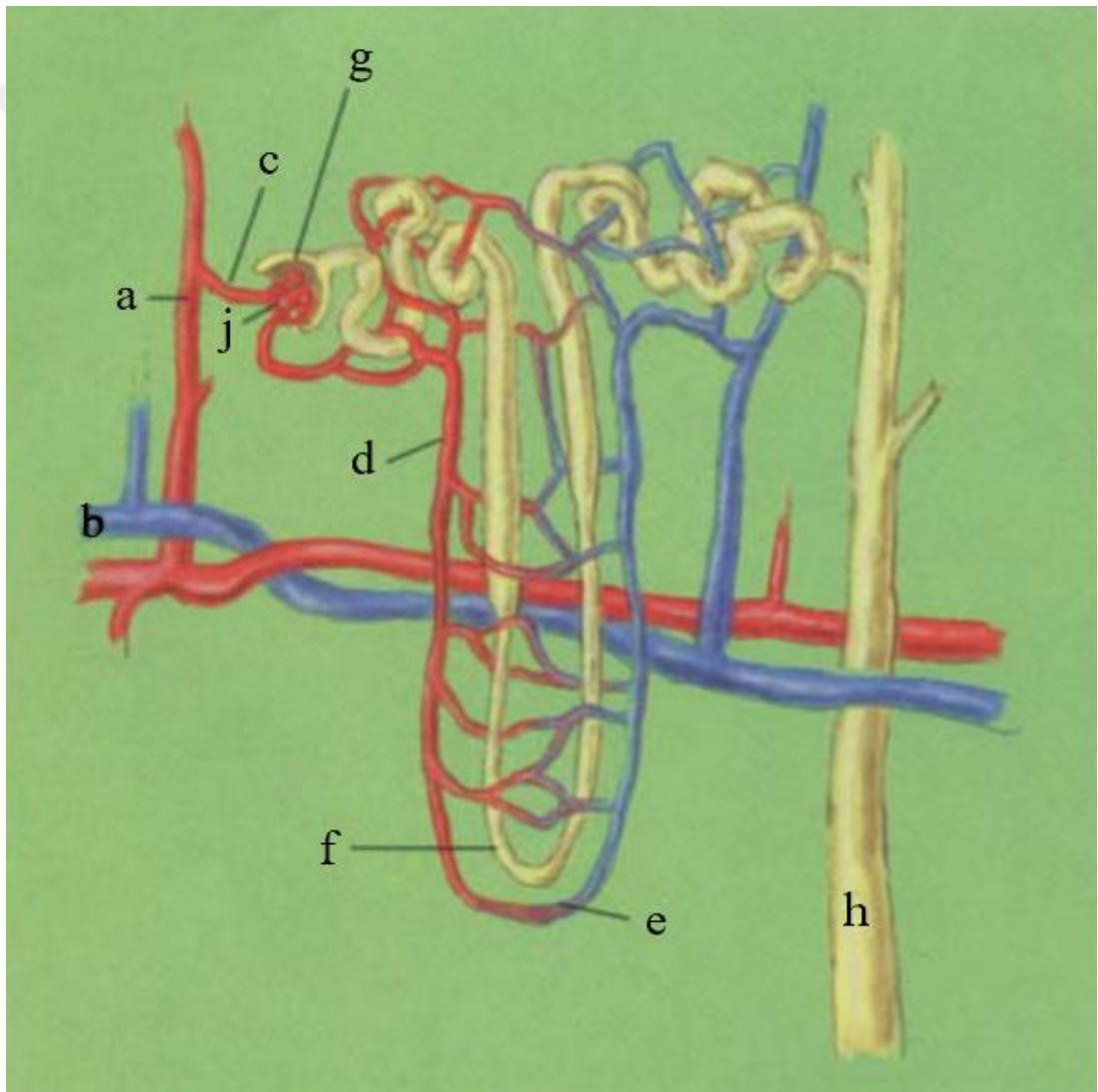
Bir fare böbreğinde yalnızca 12.500 nefron bulunurken yetişkin bir insan böbreğinde yaklaşık 1 milyon nefron bulunur (19). Süzülecek materyal afferent arteriol ile gelir, glomerüler kılcal damarların basınçlı kana maruziyeti ile kılcal duvarlardan Bowman boşluğuna geçer. Sonrasında oluşan filtrat nefronlardaki tübüllere geçerek içeriği değişir. Bu geçiş esnasında lümendeki filtratın bir kısmı tübül hücreleri tarafından tekrar emilir. Atılacak materyal toplayıcı kanallara iletilirken dolaşıma tekrar dönecek materyal efferent arteriol ile taşınır (20).

Glukoz, aminoasit, bikarbonat, su, tuz gibi bileşikler böbrekten reabsorbe edilirken; ürik asit, amonyum, hidrojen, potasyum gibi maddeler idrarla atılır (19).



Şekil 2. Glomerüler yapısı (14).

Glomerulus, aselüler sıvının filtrelendiği fenestrasyonlu endoteli içerir. Podositler kılcal damarların etrafını sarar. Endotel hücreleri ve podositler tarafından salgılanan hücre dışı matris karışımı, glomerüler bazal membranı oluşturur. Oluşan süzüntü Bowman boşluğunda birikir ve buradan proksimal tübüle akar. Glomerül içindeki direnç, kasılma özelliklerine sahip özel bir perisit olan mesangiyal hücreler tarafından düzenlenir. Mesangiyal hücreler ve afferent arteriol, maküladensanın özelleşmiş distal tübül epitel hücreleriyle temas halindedir ve bunlar birlikte jukstaglomerüler aparat olarak bilinir (14).



Şekil 3. Nefronda kanın filtrasyonu

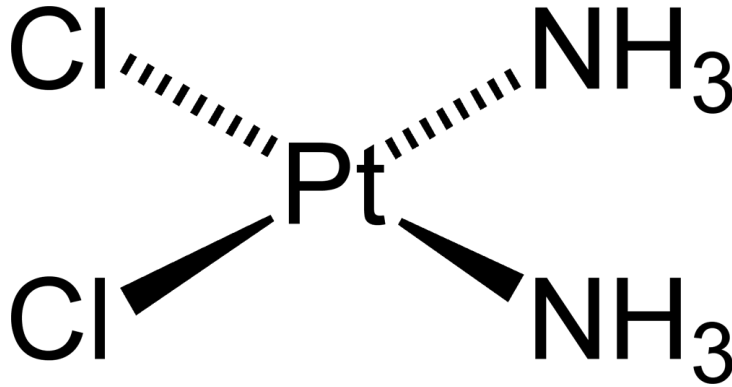
İnterlobular (a)arter ve (b)ven, (c)afferent arteriol, (d)efferent arteriol, (e)vasarecta, (f)henle kulbu, (g)bowman kapsülü, (h)toplayıcı kanal, (j)glomerül (13).

Böbreklerin temel işlevi hücre dışı sıvıların homeostazisini sürdürmektir (21). Böbrekler, kan basıncının düzenlenmesi, kandaki artık maddelerin süzülmesi, vücuttaki su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, asit baz dengesinin korunması, 1,25 Dihidroksikolekalsiferol vitamin D3, eritropoetin, trombopoetin ve renin gibi hormonların sentezi, insülin metabolizması ve idrar ile atılımı gibi birçok işlevi yerine getiren organlardır. Prostaglandin E2, prostosiklin-2 gibi maddelerin sentezi de yine böbrekler tarafından gerçekleştirilir. (22, 23, 24, 25, 26).

2.2. SİSPLATİN

2.2.1. Tanımı ve Kimyasal yapısı

Kimyasal adı ile cis-diaminodikloroplatin olarak da bilinen sisplatin kare düzlemsel şekle sahip, yapısında 2 amin ve 2 klorür bulunduran iki değerli bir inorganik komplekstir. Sisplatinin yapısındaki klorürlerin farmakolojik etki gösterebilmesi için yan yana olması gerekir, karşılıklı olduğu taktirde etkinliği yoktur. (27) (28).



Şekil 4. Sisplatinin kimyasal yapısı(29).

2.2.2. Etki mekanizması

Metaller hücrede gerçekleşen birçok hayati olayda önemli roller oynar. Sisplatin ağır bir metal olan platini (Pt) ihtiva eden, çeşitli kanserler için etkili bir kemoterapötik ajandır. Platinin de içinde bulunduğu VIII. grup metallerin nötral kompleksleri antitümör etki gücüne sahiptir. Aralarında en etkin olan Pt

kompleksleridir ve CP de bunlardan bir tanesidir. Bu bileşikler selektif ve spesifik olarak hücre çoğalmasını inhibe ederler (6, 30).

Sisplatinin çok sayıda mekanizmayı etkilemek suretiyle etkisini gösterdiği düşünülmektedir. En bilinen mekanizma hücre döngüsünün durdurulması ile sonuçlanan DNA hasarı ve onarımı üzerine olan etkisidir. Sisplatin ayrıca reaktif oksijen türleri üretimine neden olması, tümör baskılayıcı protein p53 üzerinde etkimesi, apoptozu indüklemesi, mitokondriyal disfonksiyona sebep olması, endoplazmik retikulum stresi oluşturması gibi birçok yolla etkisini gösterebilmektedir (31).

Sisplatinin *Escherichia coli*'de hücre çoğalmasını önlediği yani antibakteriyel özelliğe sahip olduğu da tespit edilmiştir (27). Sisplatin, DNA çift sarmalında sarmal içi çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engelleyen bir komplekse dönüşerek antikanser etki gösterir ve aynı zamanda mitokondri permeabilitesini artırarak apoptozu indükler. Bu özellikleri antikanser etkisinin yanında toksik etkilerinde de rol oynar (32, 33).

Hücreye giren bütün platinleyici ajanlar, klor ya da oksalat iyonlarını kaybederek iki su molekülü kazanır ve DNA, RNA, proteinler gibi nükleofilik moleküller ile etkileşebilir hale gelir (34).

Sisplatinin DNA bazlarının tümüyle bağ kurduğu araştırmalarla ortaya konmuştur ancak pürin bazlarının nükleofil gücü yüksek N-7 bölgesiyle reaktif olma isteği daha fazladır. DNA'ya bağlanan sisplatin yalnızca biyosentezi inhibe ederek değil, bu bağlanma sonucu ortaya çıkan serbest radikaller ile de kanser hücrelerine zarar vermektedir (7). Oksidatif stresin derecesi, ilaca maruz kalma süresi ve doza bağlı olarak değişmektedir (35).

2.2.3. Teropatik Kullanımı ve Uygulanması

Gastrointestinal kanaldan emilmeyen sisplatin, intravenöz ve intraperitonel yolla uygulanır. İnsanlarda kullanılan dozu, 5 gün boyunca 20 mg/m² /gün; 3-4 hafta boyunca 20-30 mg/hafta veya 4 haftada bir 100 mg/m² şeklindedir (36). Renal toksisiteyi önlemek amacıyla, tedaviden önce 1-2 L serum fizyolojik (SF) infüzyonu ile klor diürezi yapmak önemlidir. Uygun dozda sisplatin, dekstroz ve salin solüsyonlarında dilüe edilerek, 4-6 saat boyunca iv uygulanır (37, 38).

Tek bir doz şeklinde veya bölünmüş dozlar halinde sisplatin uygulamaları mevcuttur. Doz genellikle 50-120 mg/m² aralığında tercih edilir. Genellikle dozunun yükseltilmesi etkisini artırmaktadır ancak doz artışı beraberinde toksik etkilerde artış da getirmektedir (39).

Sisplatin; genitoüriner kanserlerde (over, serviks, prostat, testis), akciğerin küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan kanserlerinde, baş ve boyun kanserlerinde, özefagus ve mide kanserlerinde, osteosarkom, nöroblastom vb. solid tümörlerinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır (40, 41, 42).

Sisplatin aynı zamanda Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomaların tedavisinde diğer kemoterapötik ajanlarla beraber kullanılmış ve hastalarda kısmi ve tam iyileşmelerin olduğu gösterilmiştir (43).

2.2.4. Yan Etkileri

Sisplatinin toksik etkileri klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu etkilerden bazıları nefrotoksisite, hepatotoksisite, kardiyotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisitedir. Ayrıca sisplatinin bulantı, kusma, işitme kaybı yaptığına dair kanıtlar da vardır (7, 28, 44, 45).

Sisplatin; elektrokardiyogramda değişiklikler, aritmiler, miyokardit, kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği gibi birçok kardiyak yan etkiye sahiptir. (46). Ayrıca kemik iliği üzerindeki depresyon etkisi mevcuttur (47).

Sisplatinin teratojenik ve muhtemel karsinojenik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Over kanseri nedeniyle sisplatin tedavisi almış kadınlarda lösemi gelişme riskinin dört kat arttığı bildirilmiştir (33, 48).

2.2.5. Sisplatin Nefrotoksisitesi

Sisplatin nefrotoksiktir ve akut böbrek hasarına ve kronik böbrek hastalığına neden olabilir. (49, 50, 51). Sisplatin kemoterapisi gören hastaların yaklaşık üçte birinde nefrotoksisite gelişmektedir. Sisplatin çeşitli sinyal yollarını aktive ederek böbrek tübül hücrelerinde hasara ve ölüme yol açabilir. Aynı zamanda böbrek damarlarına zarar vererek kanlanmayı azaltır ve iskemiye neden olur (52). Tübül hücresine girdikten sonra sisplatin bir dizi reaksiyon sonucunda daha zararlı toksik metabolitlere dönüşebilmektedir (53).

Sisplatine bağı nefrotoksisitede kan üre azotunda (BUN) artış, glomerül filtrasyon hızında azalma olur, nonspesifik tübüler nekroz, proksimal tübülde histopatolojik dejeneratif ve nekrotik lezyonlar oluşur. Potasyum ve magnezyum kaybı da sisplatine bağı nefrotoksisitede ortaya çıkabilir ve hastalarda hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemide gibi elektrolit bozuklukları görülebilir (50, 54).

Sisplatinine bağı böbrek hasarında birçok histopatolojik değişiklik meydana gelir. Bu değişiklikler; diffüz akut tübüler nekroz, interstisyel dokuda ödem, mitokondriyal şişme, karyomegali, tübüler lümende protein artıklar, parankimal dejenerasyon, epitelyal dökülmeler olarak sayılabilir. Yine yapılan çalışmalarda sisplatin nedeniyle nefrotoksisite gelişmiş böbrek dokusu incelendiğinde, glomerül boyutlarında değişiklik ve glomerüllerde silikleşme, Bowman kapsülünün bazal membranında kalınlaşma, tübüllerde vakuolizasyon gibi birçok bulguya rastlanmıştır (55, 56, 57, 58, 59).

2.2.6. Sisplatinin Toksik Etkilerini Engellemede Kullanılan Moleküller

Sisplatinden kaynaklanan nefrotoksisiteyi azaltmak veya ortadan kaldırmak için farklı kimyasal gruplar içeren çeşitli kimyasal moleküller kullanılmaktadır. Tiyol grubu içeren Amifostin gibi ajanların sisplatine bağlanarak sisplatinin glutatyona bağlanmasını engellemek suretiyle antinefrotoksik etki gösterdiği düşünülmektedir. Prokainamid sisplatinin antitümör etkilerini olumsuz etkilemeden tübüler dejenerasyonu azaltarak nefrotoksisiteyi düşürdüğü bildirilmiştir. Prokainamidin ayrıca DNA'ya bağlanmış olan platin ile kompleks oluşturarak sisplatinin antitümör etkinliğini artırdığı bildirilmiştir. (60).

2.2.7. Sisplatinin Toksik Etkilerini Engellemede Antioksidanların Rolü

2.2.7.1. Vitaminler

C vitamini zincir kırıcı etkisi olan güçlü bir antioksidandır. E vitamini yine zincir kırıcı etkisi olan hücre membranında bulunan lipofilik bir vitamindir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, C vitaminin sisplatine bağı nefrotoksisitede koruyucu olduğu gösterilmiştir. E ve C vitamininin birlikte kullanılması halinde, genellikle daha güçlü bir antioksidan etki gözleendiği bildirilmiştir (61, 62, 63).

2.2.7.2. Glutasyon

Çeşitli deneylerde glutasyonun sisplatine bağlı nefrotoksisiteye karşı koruyuculuğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada 3. ve 4. safhadaki yumurtalık kanseri hastalarında, sisplatin uygulamasının yapıldığı her kürden önce hastalara 1500 mg/m² dozda glutasyon verilmiş ve bu uygulamanın, sisplatin toksisitesini azalttığı ve kemoterapinin tolere edilebilirliğini artırdığı gösterilmiştir (64, 65).

2.2.7.3. Kersetin

Kersetin, serbest radikal süpürücü ve metal şelatör etkisi olan güçlü bir antioksidandır. Sisplatin verilmeden önce kersetin uygulanmış sıçanlarda, serum kreatinin düzeyindeki artışın önlendiği ve nefrotoksisitenin daha az olduğu gösterilmiştir (66).

2.2.7.4. Likopen

Likopen, serbest DNA hasarına karşı koruyucu özellikte radikal süpürücü olan doğal bir karotenoiddir. Likopenin glutasyon, katalaz gibi antioksidanların düzeylerini arttırarak renal hasarı önlediğini ve sitotoksisiteye karşı koruyucu etki göstererek anormal hücre bölünmesini azalttığını gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur (67, 68, 69).

2.2.7.5. L-Karnitin

Uzun yağ asitlerinin mitokondriye transportunda görevli, vitamin benzeri doğal bir bileşik olan L-karnitinin sıçanlarda, sisplatin uygulamasıyla ortaya çıkan histolojik ve morfolojik değişikliklere karşı koruyucu etkisi ve apoptozu önlediğine dair çalışmalar mevcuttur (70).

2.2.7.6. NAC (N-Asetil Sistein)

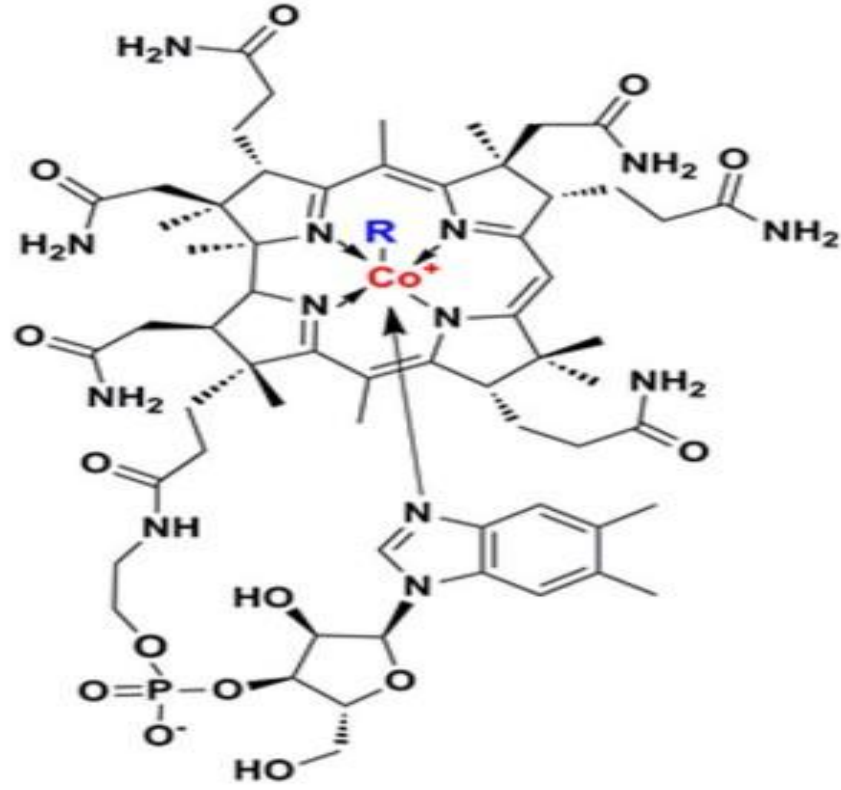
Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda NAC uygulamasının sisplatinin böbreklerde oluşturduğu hemodinamik, biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri düzelttiği böbrekte platin birikimini azalttığı, oligüri, proteinüri ve BUN artışını önleyebildiği gösterilmiştir (56, 71).

2.2.7.7. *Taurin*

Taurin, aminoguanidin (AMG), edaravon gibi moleküllerin soya fasulyesi, susam, yeşil çay, malt haline getirilmiş pirinç, lif ekstraları, buğday gibi işlenmiş gıdaların da antioksidan özellik göstererek sisplatine bağlı toksisiteyi azalttığına dair çalışmalar yapılmıştır (72).

2.3. VİTAMİN B12

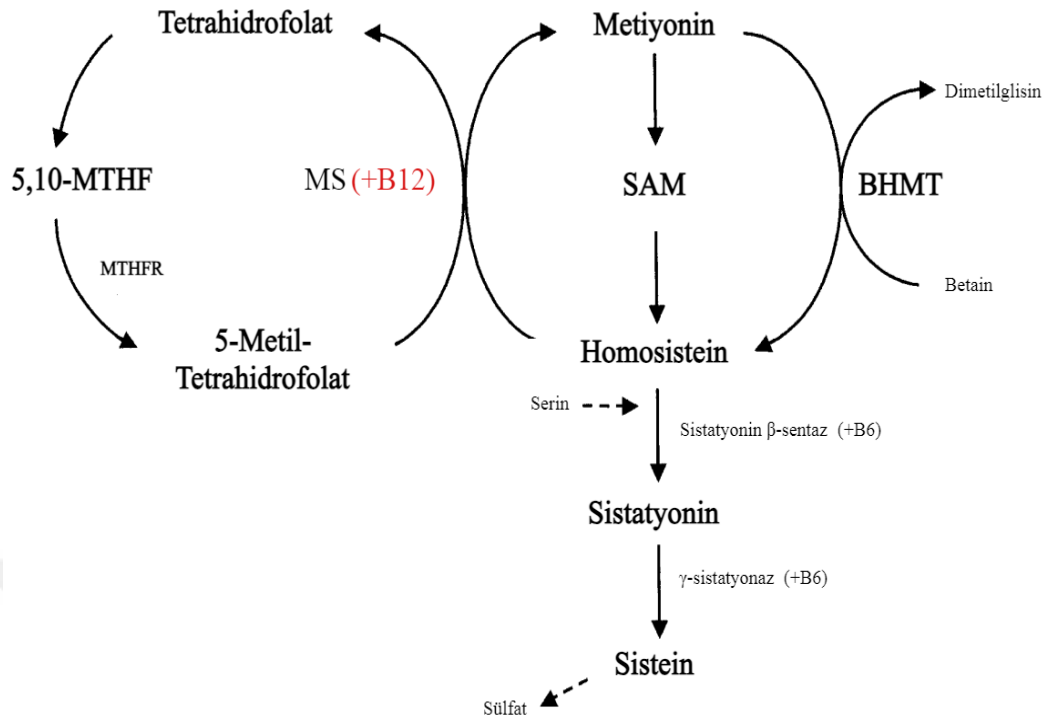
Vitamin B12 (kobalamin), merkezde kobalt atomunu saran tetrapirel (korrin) halkalarından ve bu atomun yan zincirlerinden meydana gelir. Kobalta bağlı R grubuna farklı grupların bağlanmasıyla vitamin B12'nin çeşitli türleri ortaya çıkar. Siyanid bağlanması ile siyanokobalamin, Hidroksil grubu bağlanması ile hidroskobalamin, metil grubu bağlanması ile metilkobalamin, su bağlanması ile akuakobalamin, 5'-deoksiadenozin bağlanması ile 5'-deoksiadenozil-kobalamin, ve nitrit bağlanması ile nitrokobalamin meydana gelir. Vitamin B12'nin dokulardaki aktif metaboliti olan ve koenzim görevi yapan çeşitleri metilkobalamin ve deoksiadenozil-kobalamindir. Bunların öncülü ise hidroskobalamindir. (73, 74, 75).



Şekil 5. Kobalamin biyokimyasal yapısı (76).

Metilkobalamin; homosisteinden metiyonin sentezinde görevli metiyonin sentaz enzimi için kofaktör olarak, deoksiadenozilkobalamin; metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüştürülmesinde görevli metilmalonil-CoA mutaz enzimi için kofaktör olarak çalışır (77).

Homosistein-metiyonin dönüşümünde iki enzim görev alır: Betain-homosistein metil transferaz enzimi (BHMT), metiyonin sentaz (MS) enzimi. MS enzimi metil vericisi olarak folik asit metaboliti 5-metil tetrahidrofolatı (5-metil THF) kullanırken, BHMT enzimi metil vericisi olarak betaini kullanır. MS 5-metil THF'dan metil grubunun homosisteine aktararak metiyonin oluşumuna neden olur (75).

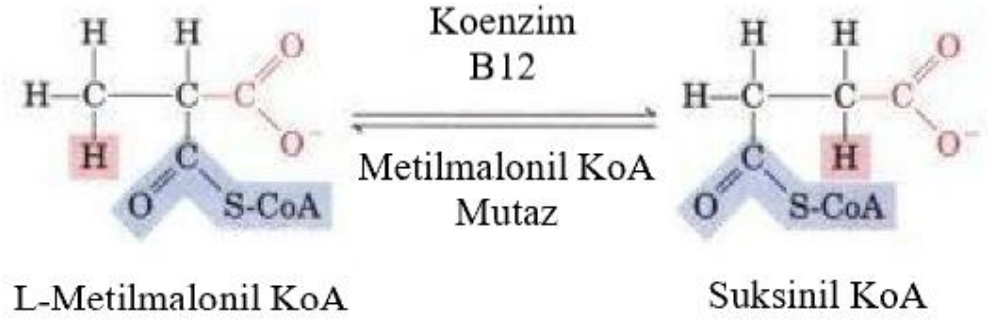


Şekil 6. Vitamin B12 tetrahydrofolat döngüsündeki yeri (78).

Metiyonin protein sentezinde gerekli aminoasitlerden biridir, protein sentezi aşamasındaki ilk aminoasit metiyonindir (79).

Homosisteinin öncüsü olan S-Adenosil-metiyonin (SAM), insanlarda DNA, RNA, fosfolipid ve kreatin sentezi gibi transmetilasyon reaksiyonları için temel metil vericisi olarak görev yapar. S-Adenosil-metiyonin, metabolizmanın remetilasyon veya trans-sülfürasyon lehine düzenlenmesinde önemli rol oynar (80).

Metilmalonil-koenzimA-mutaz enzimi ile metil malonil-koenzimA süksinil-koenzimA'ya dönüşür. Bu enzimatik reaksiyonda deoksiadenozilkobalamin kofaktör olarak kullanılır. Süksinil-koenzimA; krebs siklusu oksidasyonunda, porfirin sentezi yoluyla hem sentezinde, glukoneogenez yolu ile glikoz yapımında görev alır (81).



Şekil 7. Metilmalonil KoA ile Süksinil KoA dönüşümü (81).

Özetle vitamin B12; protein sentezinden RNA, DNA sentezine glukoneogenezden hem sentezine kadar birçok olayda önemli bir role sahiptir. Tüm bunların yanında kobalamin, serbest radikal temizleyici olarak görev yapar, oksidatif ve inflamatuvar doku hasarını önler (82).

Ayrıca vitamin B12'nin gentamisine ve metotreksata bağlı gelişen nefrotoksisitede belirgin koruyucu etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (82, 83).

2.3.1. Vitamin B12'nin Antioksidan Özellikleri

Oksidatif stres, oksidan bileşiklerin antioksidan sistemlerin tamponlayıcı kapasitesini aşma durumu olarak tanımlanabilir. Hücrelerde oksidan bileşikleri endojen antioksidan sistemleri aracılığıyla ortadan kaldırılırlar. Enfeksiyon, sigara tüketimi, bazı ilaç veya kimyasallara maruz kalınması gibi durumlarda oksidatif stres ortaya çıkar ve bu durumun aşılmasında vitamin C, E, kumarinler, flavonoidler gibi moleküllerin yardımcı olduğu bilinmektedir (84).

Bazı çalışmalarda vitamin B12'nin antioksidan özellikleri olduğu bildirilmiştir. Vitamin B12'nin bir formu olan siyanokobalaminin in vitro koşullarda insan aort endotel hücrelerinde sitozolde ve mitokondride süperoksit radikali miktarını düşürdüğü gösterilmiştir (85).

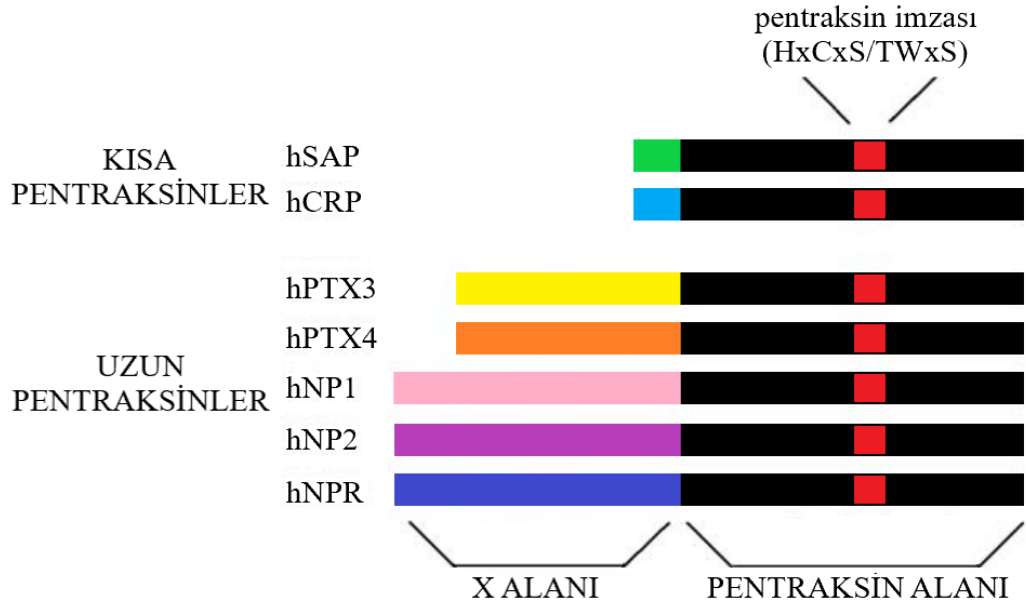
Ratlarda yapılan bir çalışmada vitamin B12'nin doğrudan süperoksit radikalini ortadan kaldırdığı iddia edilmiştir (86).

Vitamin B12'nin tam açıklanamayan bir mekanizma ile glutasyonu korumak suretiyle dolaylı olarak reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasına katkı yaptığı bildirilmiştir (87).

2.4. PENTRAKSİN-3

Pentraksinler, çeşitli biyolojik eylemlerde anahtar rol oynayan; hasarlı hücre zarları, değiştirilmiş plazma proteinleri, apoptotik hücreler, fosfolipitler ve nükleer bileşenler ile mikroorganizmaların glikanları ve fosfolipidleri gibi içsel ve dışsal ligandlara bağlanma ve onlarla etkileşime girme yeteneğine sahip bir çeşit protein ailesidir (88).

Pentraksinler, 8 amino asit uzunluğunda korunmuş bir pentraksin imzasına (HxCxS/TWxS, burada x herhangi bir amino asittir) sahip 200 amino asitlik bir pentraksin alanının karboksi terminallerinde bulunmasıyla karakterizedir. Proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır. Uzun pentraksinler C terminaline bağlanmış ilişkisiz N terminalinin varlığı ile kısa pentraksinlerden farklıdır. C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) kısa pentraksinler grubunda yer alırlar ve çoğunlukla interlökin-6'nın uyarılması ile KC'de sentezlenirler. Nöronal Pentraksin Reseptörü (NPTXR), Nöronal Pentraksin-1 (NPTX1), Nöronal Pentraksin-2 (NPTX2), Pentraksin-3 (PTX3), Pentraksin-4 (PTX4) uzun pentraksinler grubunda yer alır (89, 90, 91).



Şekil 8. Pentraksinler (91).

PTX3, uzun pentraksinler grubunda bulunan, TNF 14 geni tarafından kodlanan, 17 sinyal peptidi olmak üzere 381 amino asitten oluşan multimerik bir glikoproteindir ve primer inflamasyona yanıt olarak fibroblastlar, mononükleer fagositler, nötrofiller, epitelyal ve endotelyal hücreleri tarafından hızlı bir şekilde üretilip serbest bırakılabilir. KC dışında sentezlenmesi ve IL-6'dan etkilenmemesi ile CRP VE SAP'dan farklıdır ve bu nedenle serum PTX3 düzeyinin direkt enfeksiyonun şiddetini yansıttığı, diğer yangısal durumlardan daha az etkilendiği düşünülmektedir (92, 93, 94).

Hücre dışı matris ortamının bir bileşeni olarak PTX3'ün ayrıca yara iyileşmesi/doku yeniden şekillenmesi, kardiyovasküler hastalıklar, doğurganlık, bulaşıcı hastalıklar, çeşitli kanserler, genitoüriner hastalıklar, travmatik beyin hasarı gibi çok farklı durumlarda yükseldiği gösterilmiştir (95, 96, 97).

PTX3, kompleman sistemi ile etkileşim halindedir ve kompleman yollarının aktivasyonuna aktif olarak yardımcı olur. Enflamatuvar yanıtın modülasyonu, ölü hücrelerin temizlenmesi ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak savunmasının tümü kompleman-PTX3 arasındaki etkileşim ile yakından ilişkilidir (98). Kompleman sistemi 30 kadar proteinden oluşur, konak savunması ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde görev alır. Uyarı olmadıkça da inaktif haldedir. Kompleman sistemi; klasik, alternatif ve lektin olmak üzere üç yoldan aktiflenir.

PTX3 C1q, lektinler ve faktör H veya C4BP ile etkileşime girerek her üç yolu da aktive edebilir. PTX3, C1q molekülüne bağlanır ve klasik yoldan kompleman sistemi aktive ederek makrofajlar tarafından patojenlerin tanınmasını sağlar. Bu bağlanma diğer pentraksinlerden farklı olarak kalsiyum bağımsızdır. PTX3 fikolin1, fikolin 2 ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile etkileşime girerek lektin yolunu, C4BP ve faktör H ile etkileşime girerek alternatif yolu aktive eder (99).

PTX3, nötrofillerin ekstraselüler kısımlarında spesifik granüller içinde yerleşmiş olup mikrobiyal tanıma ile inflamatuvar durumlarda salınırlar. Nötrofiller, PTX3 için bir rezervuardır fakat eozinofiller ve bazofiller PTX3'un preformunu içermezler (100).

PTX3 nötrofillerin dışında mononükleer fagositler, fibroblastlar, epitelial ve endotelial hücreleri tarafından da hızlı bir şekilde üretilip serbest bırakılabilir, apoptotik veya nekrotik hücre opsonizasyonu ve temizlenmesinde görev alır. Bu yönüyle humoral bağışıklığın önemli bir parçasıdır (100, 101).

Sağlıklı bireylerde PTX3 plazma düzeyleri ≤ 2 ng/mL'dir ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kan şekeri, lipid profili gibi durumlarla ilişkilidir. Erkeklerde kadınlara göre düşüktür. Erkeklerde yaşla beraber PTX3 düzeyleri giderek artarken kadınlarda sabit kalır (89).

Klinikte; çeşitli enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar, vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, miyokardiyal hastalıklar, akut miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi çok çeşitli hastalık durumlarının takip ve tedavisinde yol gösterici olabileceği bildirilmiştir (102).

Böbrek ve PTX3 ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Böbrek dokusunda saptanabilen tek uzun pentraksin PTX3'tür (103). Son klinik araştırmalar, PTX3'ün böbrek fonksiyon bozukluğunun yanı sıra çeşitli inflamatuvar durumlarda böbrek hastalığı aktivitesi veya ciddiyeti ile büyük ölçüde bağlantılı olduğunu göstermiştir. PTX3'ün plazma konsantrasyonları ile böbrek fonksiyonu arasında negatif korelasyon vardır. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde de plazma PTX3 seviyelerinin yüksek olduğu ve bu yükselmenin sebebinin periferik dokularda ve böbreğin hala sağlam olan kısımlarında artan sentez/salınım olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde plazma PTX3

seviyeleri yüksektir ve CRP, TNF, IL-6 ve (çözünür) vasküler hücre yapışma molekülü (VCAM-1) gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle bağlantılıdır (104, 105).

Diyabetik nefropatili hastalarda yaş, cinsiyet, serum albümin düzeyi yanında PTX3 düzeyinin de endotel disfonksiyonun anlamlı bir belirteci olduğu gösterilmiştir (106).

2.5. ASPROSİN

Asprosin esas olarak açlık sırasında beyaz adipoz dokudan salgılanan, fibrilin1(FB1) geninin iki ekzonu (ekzon65 ve ekzon66) tarafından kodlanan hepatik glukoz salınımın modüle eden protein yapıda bir hormondur. Asprosin çift sarmal yapıdadır, cadherin8 ec1'in kristal yapısına benzer ve N-glikozilasyon fonksiyonu için 3 farklı potansiyel bölgesi bulunur (107).

Asprosin dolaşıma girdikten sonra karaciğere alınır, burada G protein-cAMP-PKA yolunu aktive ederek glukoneojeneze ve dolaşıma hızlı glukoz salınımına neden olur (108, 109). Asprosin aynı zamanda santral etkili iştah arttırıcı bir hormondur. Kan-beyin bariyerini geçerek oreksijenik Agouti-relatedpeptid (AgRP) nöronlarını direkt olarak uyarır (110).

FBN1 mRNA'nın kalp, akciğer vb. birçok organda yüksek oranda eksprese edildiği dikkate alındığında, asprosinin yalnızca beyaz adipositlerden üretilmediği farklı organlar tarafından da salgılandığına dair veriler mevcuttur. Hiperlipidemi durumunda pankreas beta hücrelerinden de asprosin salgılanabilir (111). Yine yapılan çalışmalarda asprosinin adipoz dokunun yanı sıra karaciğer, kas dokusu kaynaklı mezenjiyoblastlar, damar endotel hücreleri menisküs hücreleri ve osteoblast benzeri hücrelerden de sentezlendiği gösterilmiştir (112).

Dolaşımdaki asprosin karaciğerden kana glukozun serbest bırakılmasını ve daha sonra pankreastan insülin salgılanmasını uyarır. Hiperinsülinemi, metabolik sendrom, tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) ve obezite durumlarında kanda yüksek asprosin düzeyleri tespit edilmiştir (109, 113).

Romere ve ark insan ve fare deneylerinde asprosinin sirkadiyen ritme göre kandaki seviyelerinin dalgalandığını ve uzun süreli açlıkta asprosin seviyelerinin yükseldiğini, yemekten hemen sonra da ciddi oranda düştüğünü göstermişlerdir (109).

Beyaz yağ dokusunda aşırı asprosin ekspresyonunun yağ dokusunda esmerleşmeyi engellediğini ve Nrf-2 yolağını inhibe ederek vücudun termogenezini azalttığını, yağ sentezini ve lipid birikimini arttırdığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Diyabetik hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin makroalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda normoalbuminürik hastalara göre daha yüksek olduğu, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinin asprosin düzeyleri ile arttığı, LDL kolesterolün direkt asprosin düzeyini etkilediği tespit edilmiştir (114).

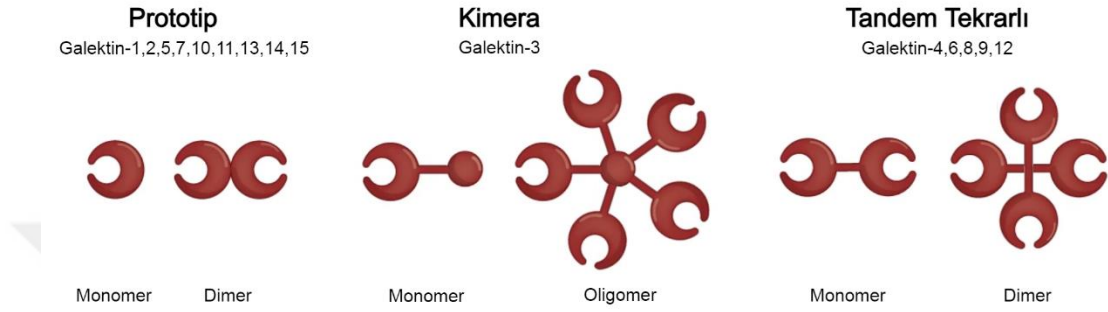
Sağlıklı insanlar, diyabetik böbrek hastalığı bulunan ve böbrek hastalığı bulunmayan diyabetik bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada serum asprosin düzeylerinin hem diyabetik grupta hem de diyabetik böbrek hastalığı bulunan grupta kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada her iki hasta grubunda Kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeyleri daha düşük, IL-6 ve TNF- α seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda ise serum asprosin düzeyi ile HbA1c, insülin, serum kreatinin düzeyi, albuminüri, IL-6 ve TNF- α arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında asprosin düzeyi ile diyabet, nefropati, inflamasyon, dislipidemi durumlarının yakın ilişki içinde olduğu söylenebilir (115).

2.6. GALEKTİN-3

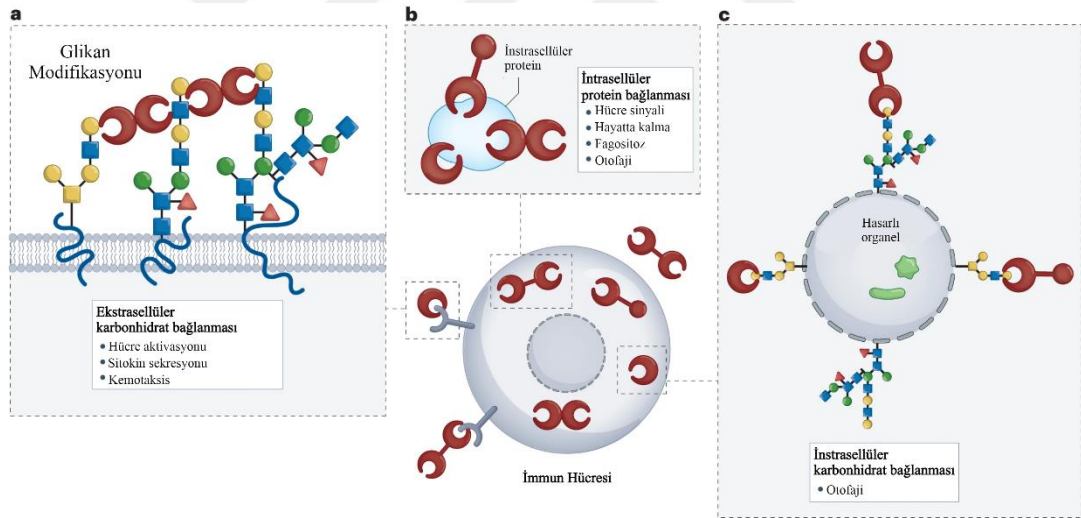
Galektinler, hücre büyümesi, hücre göçü, hücre-hücre etkileşimleri, hücre ekstraselüler matriks etkileşimleri, sinyal iletimi gibi birçok görevi olan; bir veya daha fazla karbonhidrat tanıma alanı (*carbohydrate recognition domains*; CRD) bulunan β -galaktozid bağlayıcı lektinlerdir. 11 tanesi insanlarda olmak üzere 15 çeşit galektin tanımlanmıştır (116, 117, 118).

Galektin ailesi, içerdikleri karbonhidrat tanıma alanı (CRD) sayı ve organizasyonuna göre üç gruba ayrılır: prototip, kimera ve tandem tekrarlı. Monomer veya dimer yapıda yalnızca bir CRD içerenler prototip, kısa bağlayıcı peptid içeren iki farklı CRD içerenler tandem tekrarlı grubunu oluştururlar. Diğerlerinden biraz daha farklı yapısıyla N-terminal prolin ve glisin açısından zengin alana bağlı CRD içeren ve tek üyesi Gal-3 olan kimera grubunu oluşturur (119, 120).

Gal-1 ve Gal-3 hemen hemen her dokuda eksprese edilirken diğer galektinlerin daha sınırlı bir ekspresyon profiline sahip olduğu görülmektedir. Gal-7 esas olarak çok katlı epitelyum hücreler tarafından, Gal-9 gastrointestinal epitelyal hücreler, timus ve endotelyal hücreler tarafından, Gal-12 ise adipositler tarafından eksprese edilir (121).



Şekil 9. Galektinler (121).



Şekil 10. Galektin aktiviteleri (121).

(a) Hücre dışı galektinler, çoğu hücrenin yüzeyinde eksprese edilen birçok farklı glikoprotein ve glikolipit üzerindeki ortak glikan motifleriyle birleşebilir. Bu nedenle, galektinler çok çeşitli glikoprotein ve glikolipid reseptörlerine bağlanabilir ve bu da devreye giren farklı reseptör türlerine göre farklı sinyal oluşumuyla sonuçlanabilir. Daha da önemlisi, hücre yüzey proteinlerinin glikan modifikasyonları, hücre aktivasyonu takiben değişebilir ve farklılaşabilir. Bağışıklık hücrelerinde (makrofajlar, dentritik hücreler, T ve B lenfositler) bu tür etkileşimler hücre aktivasyonunu, sitokin sekresyonunu ve kemotaksiyi etkileyebilir (121).

- (b) Sentezlenen galektinler klasik bir sinyal dizisinin bulunmaması nedeniyle ya salgılanır ya da sitozolde kalır ancak aynı zamanda çekirdeğe de gidebilirler. Sitozolik galektinler, karbonhidrattan bağımsız etkileşimler yoluyla BCL-2 ve ALG2 ile etkileşime giren protein X (ALIX) gibi hücre içi hedefleri doğrudan bağlayarak hücrel sinyal oluşumunu, hayatta kalmayı, fagositozu ve otofajiyi etkileyebilir (121).
- (c) Hücre içi galektinler organel hasarını takiben açığa çıkan glikanları da bağlayarak otofajiyi tetikleyebilir (121).

Gal-3, kimerik yapıda olan, pentamerler oluşturabilen tek galektindir. 14. kromozomda LGALS3 geni tarafından kodlanır (122). N-Terminal bölge, C-terminal bölge ve glisin, trozin ve prolinden zengin kollajen benzeri dizi olmak üzere 3 bölgeden oluşur (123).

C-terminal ucunda karbonhidrat tanıyan bölgesi (karboksi), N-terminal ucunda kolajen benzeri ve 9 amino asidin (Prolin-Glisin-Alanin-Triozin-Prolin-Glisin-X-X) tekrarlayan ünitelerinden oluşan (amino) bölgesi bulunur. Gal-3 genellikle vücut sıvılarında monomer, hücre içinde pentamer yapıdadır. Pentamerik yapı, N-terminal uçlarının bir araya gelmesi ile oluşur ve biyolojik işlevlerin yerine getirilmesi için şarttır (124, 125, 126, 127). C-terminal ucu iyi korunmuş bir NWGR (Aspartat-Triptofan-Glisin-Arginin) motifi içerir ve bu motif, galaktosidlere bağlanmak için şarttır. Bu NWGR motifi anti-apoptotik aktivite için varlığı gereklidir (116, 128).

Gal-3 sitoplazmada üretilir, sitoplazmada, nükleusta ve ekstraselüler alanda işlev görür (122). Gal-3 makrofajlar, epitelyal hücreler, fibroblastlar, aktif T-hücreleri ve tümör hücreleri gibi pek çok farklı hücrede bulunur ve hücre içinde pre-mesajcı ribo nükleik asit (mRNA) ekleme, hücre kontrolü (proliferasyon, büyüme ve farklılaşma) ve apoptozisten koruma gibi görevlere sahiptir. Ekstraselüler alanda ise immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde hücre adhezyonunda rol alır. Gal-3 aynı zamanda AGE (İleri Glikozilasyon Son Ürünleri) reseptörü olarak işlev görür (129, 130, 131, 132, 133). Gal-3'ün patojenik mikroorganizmaların yüzeyindeki glikanları bağlayarak immüniteye neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (134).

Akut koroner sendromlarda, kronik hepatit, glomerülonefrit, ülseratif kolit, romatoid artirit, psoriasis gibi otoimmün hastalıklarda ve çeşitli kanserlerde Gal-3 ekspresyonunun arttığına dair kanıtlar vardır (135, 136, 137, 138, 139, 140). Sepsisli

hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada yüksek Gal-3 düzeyi ile akut böbrek hasarı gelişme riski ve mortalite oranları arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (141). Bozulmuş ejeksiyon fraksiyonlu hipertrofik kalpte Gal-3 ekspresyonu arttığı ve intraperitoneal Gal-3 enjeksiyonu yapılan ratlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı gösterilmiştir (126).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL KARARI

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 24.05.2023 tarihli ve 23/09-10 Sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM) biriminde ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarında yapıldı. Çalışma bütçesinin tamamı münferid olarak karşılandı.

3.2. DENEY HAYVANLARININ TEMİNİ VE BESLENMELERİ

Deneylerde kullanılan 28 adet 8-10 haftalık erişkin Wistar albino cinsi erkek sıçanlar, FÜDAM biriminden temin edildi. Hayvanlar FÜDAM hayvan laboratuvarında bulundukları ortamın sıcaklığı 22–25°C arasında sabit tutularak 12 saat ışık (07:00-19:00) ve 12 saat (19:00-07:00) karanlıkta takip edildi. Sıçanlar özel olarak yaptırılan kafeslerde beslendi ve her gün altları temizlendi. Tüm hayvanlara aynı standart sıçan yemi verilerek addlibitum su ve yiyecek alımları sağlandı. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Hayvan yemleri Elâzığ Yem Sanayi A.Ş. Yem Fabrikası'nda hazırlandı.

3.3. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Gruplar aşağıda sıralanan şekilde oluşturuldu.

Grup I (Kontrol grubu n:7); Sıçanlara deney süresi boyunca herhangi bir işlem uygulanmadı.

Grup II (Sisplatin grubu n:7); 5mg/kg tek doz intraperitoneal (i.p) yolla sisplatin deney başlangıcında uygulandı (142).

Grup III (Sisplatin+vitamin-B12 grubu n:7); 5mg/kg tek doz sisplatin deney başlangıcında tek doz uygulandı. Ardından 4 mg/kg vitamin-B12 ise 14 gün boyunca i.p yolla uygulandı.

Grup IV (vitamin-B12 grubu n:7); 4 mg/kg vitamin-B12, 14 gün boyunca i.p yol ile uygulandı (143).

3.4. DOKU VE SERUM ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Deney süresi sonunda tüm gruplardaki sıçanlardan anestezi altında intrakardiyak olarak kan alındıktan sonra anestezi altında sakrifiye edilmiştir. Alınan böbrek doku örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10'luk formaldehit içine konularak histolojik ve immunohistokimyasal çalışmalar için uygun koşullarda saklanmıştır. Alınan rat kan örnekleri 4000 rpm'de 8 dakika (*Hettich ROTINA 380/380R, Germany*) santrifüj edilerek serumları alındı. Serum örnekleri analiz tarihine kadar -80°C'de saklandı.

3.5. HİSTOLOJİK ANALİZLER

Histopatolojik değerlendirme Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. sakrifiye edilen hayvanlardan alınan doku örnekleri 10'luk formol çözeltilisinin içerisinde bir haftalık post-fiksasyon işleminden sonra ışık mikroskopik analizleri gerçekleştirmek için rutin doku takip işlemleri yapıldı (tablo 1). Otomatik doku takip cihazı (*Leica TP1020, Nussloch, Germany*) ile rutin histolojik takibi (alkol, ksilen ve parafin serilerinden oluşan) yapılarak hazırlanan parafin bloklardan *Thermo Shandon Finesse ME* mikrotom cihazı (*Thermo Fisher Scientific, Cheshire, UK*) kullanılarak 4-6 µm kalınlığında kesitler alındı. Daha sonra kesitler Hematoksilen-Eozin boyama metodu ile boyanıp ışık mikroskopta değerlendirilerek fotoğraflandı.

Tablo 1.Histolojik Takip Serileri

Sıra	İşlem	Süresi
1	%70 Etil Alkol	2 saat
2	%80 Etil Alkol	1.5 saat
3	%96 Etil Alkol I	30 dakika
4	%96 Etil Alkol II	30 dakika
5	%100 Etil Alkol I	30 dakika
6	%100 Etil Alkol II	30 dakika
7	Etil Alkol + Xylol	15 dakika
8	Xylol I	15 dakika
9	Xylol II	15 dakika
10	Yumuşak parafin + Xylol	45 dakika
11	Yumuşak parafin	1 saat
12	Yumuşak parafin + Sert parafin	1.5 saat
13	Sert parafin	3 saat
14	Gömme	

3.5.1. İmmunohistokimyasal Analizler

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alınıp deparafinize edildi. Ardından dereceli alkol serilerinden geçirilen kesitler sitrat tampon solüsyonunda pH: 6'da mikrodalga fırında (750W) 12 dakika kaynatıldı. Kaynatmanın ardından soğutmak için oda ısısında bekletilen dokular PBS (*Phosphate Buffered Saline*) ile yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesinin engellenmesi için 6 dakika hidrojen peroksit solüsyonu uygulandı.

PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara 5 dakika blok solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen primer antikorlar (*anti-asprosin antibody, FNab09797, Fine Test, China, PTX3 antibody Rabbit monoclonal Ig G antibody, sc-373951 santa Cruz Biotechnology, USA, Gal-3 sc-20157, rabbit polyclonal Ig G, Santa Cruz Biotechnology, USA*) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra primer antikor ile uyumlu sekonder antikor ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkanıp *Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, LabVision Corporation, USA)* ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı.

Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) *Substrate+AEC Chromogen* solusyonu damlatılıp ışık mikroskobunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak tüm gruplar PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solüsyonu (*Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, LabVision Corporation, USA*) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (*Leica DFC295*). Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor = yaygınlık x şiddet (144) (145).

3.6. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

3.6.1. Total Antioksidan Seviyesi (TAS) Analizi

Serum örneklerinde Total antioksidan seviyesi (TAS) düzeyi *RelAssay* marka ticari kit (*RelAssay Kit Diagnostics, Türkiye*) kataloğunda belirtilen prosedürlere uygun olarak ölçüldü. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı *Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA)*, absorbands okumalarında *ChroMate, Microplate Reader P4300* cihazı (*Awareness Technology Instruments, USA*) kullanıldı. Sonuçlar mmol Troloxequiv./lt olarak ifade edildi.

3.6.2. İstatistiksel Analiz

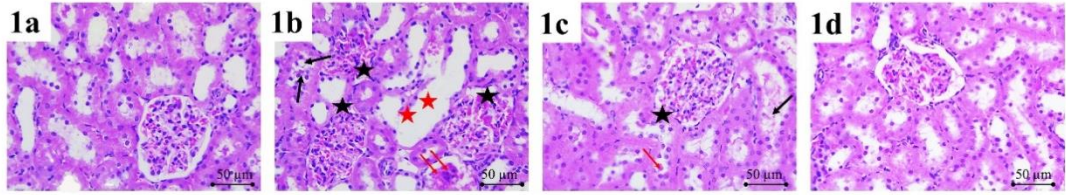
İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Sayısal ölçümler median ve minimum-maksimum olarak özetlendi. İki grup arasında genel karşılaştırmada *Kruskal Wallis* testi kullanıldı. İki grup arasında karşılaştırmada *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Bununla birlikte *bonferroni* düzeltmesi yapılarak tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,01 olarak alındı. Bağımlı değişkenlerin analizinde ise *pairedsamples t* test kullanıldı ve istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. HİSTOLOJİK BULGULAR

4.1.1. Histopatolojik Bulgular

Hematoksilen & eozin, boyamanın ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu; Kontrol (Şekil11.1a) ve Vitamin B12 (Şekil1.1d) gruplarında böbrek dokusu normal histolojik yapısında gözlemlendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında Sisplatin grubunda (Şekil11.1b) glomerüllerde belirgin atrofi ve bowman boşluğunda azalma izlendi (siyah yıldız). Ayrıca proksimal ve distal tübül epitelinde dejenerasyon (siyah ok) ile yer yer hiyalin kistleri (kırmızı ok) görüldü. Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında ise Sisplatin+Vitamin B12 (şekil11.1c) grubunda böbrek dokusunda histopatolojik hasar belirgin bir azalma olmasına rağmen sisplatinin neden olduğu hasar tam olarak giderilmemişti.



Şekil 11. Glomerülün ışık mikroskobu altında histokimyasal boyanması

Hematoksilen & eozin, boyamanın ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu; Kontrol (Şekil11.1a) ve Vitamin B12 (Şekil11.1d) gruplarında böbrek dokusu normal histolojik yapısında gözlemlendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında Sisplatin grubunda(şekil11.1b) Glomerüllerde belirgin atrofi ve Bowman boşluğunda azalma izlendi (siyah yıldız). Ayrıca proksimal ve distal tübül epitelinde dejenerasyon (siyah ok) ile yer yer hiyalin kistleri (kırmızı ok) görüldü. Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında ise Sisplatin + Vitamin B12 (şekil11.1c) grubunda böbrek dokusunda histopatolojik hasar belirgin bir azalma olmasına rağmen sisplatinin neden olduğu hasar tam olarak giderilmemişti.

4.1.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Asprosin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu; asprosin immünreaktivitesi böbrek dokusunda (siyah ok) gözlemlendi. Asprosin immünreaktivitesi Kontrol (Şekil12. 1a) ve Vitamin B12 (Şekil12.1d) gruplarında benzerdi ($p=0,446$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda Asprosin immünreaktivitesi (Şekil12.1b)

istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 (Şekil12.1c) grubunda asprosin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$), (Tablo 2).

Tablo 2. Asprosin histoskoru

	Asprosin histoskoru Median (min-maks)
Kontrol	0, 30(0, 20-, 0,40)
Vitamin B12	0, 20(0, 20-0,30)
Sisplatin	1,80(1,20-2,40) ^a
Sisplatin +Vitamin B12	0, 80(0, 60-0, 90) ^b

Değerler ortalama $\pm$ Median (min-maks) olarak verilmiştir.

a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

b Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında, ($p<0.05$).

PTX3 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu; PTX3 immünreaktivitesi böbrek dokusunda (siyah ok) gözlemlendi. PTX3 immünreaktivitesi Kontrol (Şekil12.2a) ve Vitamin B12 (Şekil12.2d) gruplarında benzerdi ($p=0,816$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda PTX3 immünreaktivitesi (Şekil12.2b) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 (Şekil12.2c) grubunda PTX3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$), (Tablo 3).

Tablo 3. PTX3 histoskoru

	PTX3 histoskoru
	Median (min-maks)
Kontrol	0, 10(0, 10-0,2)
Vitamin B12	0, 10(0, 1-, 0,2)
Sisplatin	1,80(1,20-2,40) ^a
Sisplatin+Vitamin B12	0, 60(0, 40-0, 80) ^b

Değerler ortalama ± Median (min-maks) olarak verilmiştir.

a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

b Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında, (p<0.05).

Gal-3 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu; Gal-3 immünreaktivitesi böbrek dokusunda (siyah ok) gözlemlendi. Gal-3 immünreaktivitesi Kontrol (Şekil12.3a) ve Vitamin B12 (Şekil12.3d) gruplarında benzerdi (p=0,861). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda Gal-3 immünreaktivitesi (Şekil12.3b) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı (p<0,001). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 (Şekil12.3c) grubunda Gal-3 immün reaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü (p<0,001), (Tablo 4).

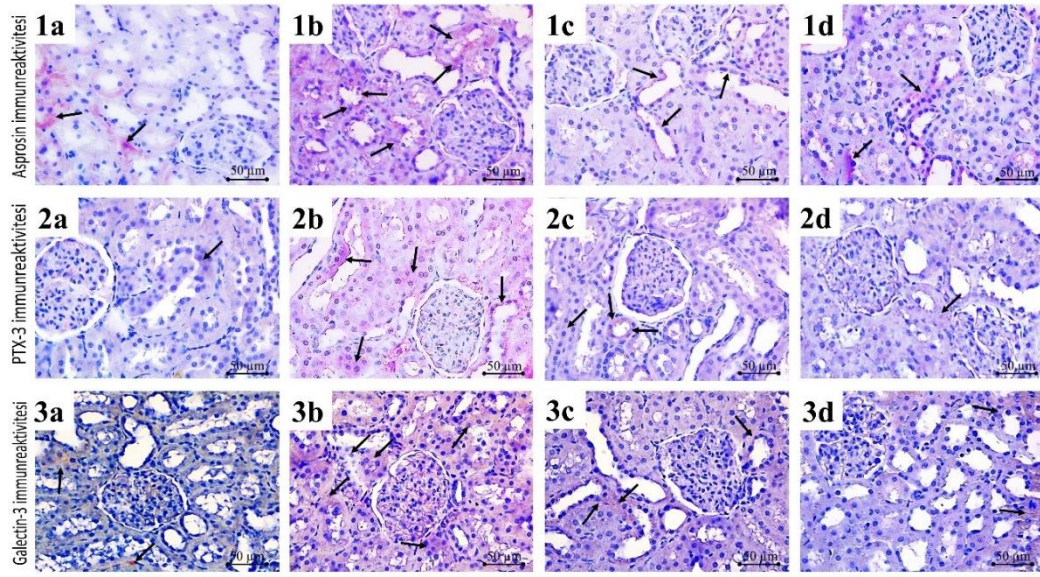
Tablo 4. Gal-3 histoskoru

	Gal-3 histoskoru
	Median (min-maks)
Kontrol	0, 20(0, 20-0, 30)
Vitamin B12	0,2(0,10-0,30)
Sisplatin	1,80(1,80-2,40) ^a
Sisplatin +Vitamin B12	0, 80(0, 80-0, 1,2) ^b

Değerler ortalama ± Median (min-maks) olarak verilmiştir.

a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

b Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında, (p<0.05).



Şekil 12. Böbrek dokusunda asprosin için immünohistokimyasal boyaması. (1a) Kontrol grubu (1b) Sisplatin grubunda artmış asprosin immunoreaktivitesi (1c) Sisplatin+B12 grubunda sisplatin göre azalmış asprosin immünoaktivitesi (1d) B12 grubuna ait asprosin immünoaktivitesi Kontrol grubuyla benzerdi. Böbrek dokusunda PTX3 (siyah ok) için immünohistokimyasal boyama. (2a) Kontrol grubu (2b) Sisplatin grubunda artmış PTX3 immunoreaktivitesi (2c) Sisplatin+B12 grubunda sisplatin göre azalmış PTX3 immünoaktivitesi (2d) B12 grubuna ait PTX3 immünoaktivitesi Kontrol grubuyla benzerdi. Böbrek dokusunda Gal-3 (siyah ok) için immünohistokimyasal boyama. (3a) Kontrol grubu (3b) Sisplatin grubunda artmış Gal-3 immünoaktivitesi (3c) Sisplatin+B12 grubunda Sisplatine göre azalmış Gal-3 immünoaktivitesi (3d) B12 grubuna ait Gal-3 immünoaktivitesi Kontrol grubuyla benzerdi. Mayer'in Hematoksilen ile boyanmıştır. Renklendirmede AEC kromojen kullanılmıştır. Scala bar: 50 µm

4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR

4.2.1. Serum TAS Düzeyi

Tüm gruplara ait serum TAS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TAS düzeyleri, Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,649$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında Sisplatin grubunda, TAS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı. ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında Sisplatin+Vitamin B12 grubunda TAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı ($p<0,001$) (Tablo5).

Tablo 5. Serum TAS Düzeyi

	TAS (mmolTroloxequiv./lt)
	Median (min-maks)
Kontrol	11,3200 (10,20-13,49)
Vitamin B12	11,52 (10,58-13,22)
Sisplatin	7,10 (5,36-7,49) ^a
Sisplatin+Vitamin B12	11,27 (10,22-14,10) ^b

Değerler median (min-maks) olarak verilmiştir.

a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

b Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında, (p<0,01).

4.2.2. Serum TOS Düzeyi

Tüm gruplara ait serum TOS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TOS düzeyleri, Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi (p=0,209). Kontrol grubu ile kıyaslandığında Sisplatin grubunda, TOS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı (p<0,001). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında, Sisplatin+Vitamin B12 grubunda TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı (p<0,001) (Tablo 6).

Tablo 6. Serum TOS Düzeyi

	TOS (μmol H ₂ O ₂ equiv./lt)
	Median (min-maks)
Kontrol	6,20(4,20-7,20)
Vitamin B12	5,12(4,15-5,72)
Sisplatin	19,28(17,78-21,63) ^a
Sisplatin+Vitamin B12	12,89(10,17-13,56) ^b

Değerler median (min-maks) olarak verilmiştir.

a Kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında,

b Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında, (p<0,01).

5. TARTIŞMA

Akut böbrek hasarı ciddi bir sağlık sorunu olup sağlık sistemlerine önemli oranda tıbbi ve ekonomik yük getirmektedir. Aynı zamanda önemli bir mortalite nedeni olmaktadır. Hastalığı atlatanlarda büyük oranda kronik böbrek hastalığı gelişmekte ve sonuçta böbrek nakline ihtiyaç duyulmaktadır (146).

Hastalıkların tedavilerinde kullanılan birçok ilaç farklı derecelerde böbrekte hasara neden olmakta ve akut böbrek hasarlarının % 19-26'sının bu nedenle oluştuğu bildirilmektedir (147).

Kemoterapide önemli etkinlik gösteren ve içlerinde sisplatin, karboplatin, okzalipatin gibi ajanların bulunduğu platin türevi bazı antineoplastik ilaçlar kemoterapideki yararlarının yanında önemli derecede nefrotoksositeye neden olmaktadır (148).

Kemoterapide amaç vücudun sağlıklı dokularına zarar vermeden kanserli hücre bölünmesini durdurmak ve mümkün olduğunca onu yok etmektir. Sisplatin de birçok kanser türünün tedavisinde hem tek başına hem de diğer ilaçlar ile kombine şekilde kullanılan bir antineoplastik ajandır. Aynı zamanda antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immüünsüpresif etkilere de sahiptir (149).

Diğer antineoplastik ajanlar gibi sisplatinin de ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler ilacın klinikteki kullanımını sınırlandırmaktadır. Sisplatinin kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkilerinden biri nefrotoksitedir ve bunun engellenmesi için uygulanan hidrasyon yönteminin her zaman işe yaramadığı ve tedavinin sonlandırıldığı birçok durum ortaya çıkmıştır (28,150,151).

Sisplatinin 50 mg/m² dozunda tek bir uygulamasının hastaların yaklaşık üçte birinde renal yan etkilere neden olduğu ve yüksek doz sisplatin uygulanan hastaların % 40'ında ciddi böbrek yetmezliği görüldüğü bildirilmiştir (152).

Sisplatin böbrekte nefrotoksik etkisini esas olarak tübül ve damarlarda hasar oluşturarak böbreğin hemodinamiğini bozmak suretiyle göstermektedir (153). Sisplatin en fazla proksimal ve distal tübüler epitel hücreleri tarafından alınır ve birçok membran taşıyıcı molekülün ve su kanallarının ekspresyonlarını bozar (154). Bu hücrelerde biriken sisplatin yüksek mitokondriyal yoğunluğa sahip olmaları nedeniyle mitokondriyal fonksiyonlarda bozulmalara, ATP üretiminde inhibisyona neden olur (155, 156).

Sisplatin intrasellüler sinyali iletimini uyararak apoptoz, nekroz ve inflamasyona neden olur. DNA'ya bağlanarak bölünmeyi durdurur ve mitokondriyal permeabiliteyi artırır. Aynı zamanda oksidatif stres oluşumunda önemli bir role sahiptir. Oksidatif stres, hipoksi ve mitokondriyal hasarın yanı sıra böbrekte vasküler hasara yol açarak iskemiye, renal doku hasarına ve GFR'de azalmaya neden olur (32, 33, 52, 154).

Sisplatine bağlı nefrotoksisitede rol alan mekanizmalardan önemli bir tanesi de oksidatif strese bağlı ortaya çıkan reaktif oksijen türleridir. Oluşan bu reaktif oksijen türleri hem antioksidanların işlevini inhibe ederek hem de protein denatürasyonu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı gibi yapısal bozulmalara neden olur (157, 158).

Sisplatine bağlı böbrek hasarında ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler incelendiğinde; diffüz akut tübüler nekroz, interstisyel dokuda ödem, karyomegali, tübüler lümende protein artıkları, parankimal dejenerasyon, tübüllerde vakuolizasyon, nekroz, epitelyal dökülmeler, Bowman kapsülünün bazal membranında kalınlaşma, Bowman boşluğunda genişleme, mitokondriyal şişme, glomerül boyutlarında değişiklik gibi birçok bulguya rastlanmıştır (55, 56, 57, 58, 59).

Sisplatinin böbrekte oluşturduğu hasarların mekanizmaları göz önünde bulundurularak; bu etkileri ortadan kaldırmak veya azaltmak için farklı uygulamalar ve kimyasal yapı olarak birbirinden oldukça farklı birçok ajanın etkinliği test edilmektedir. Bunların arasında olumlu sonuç verenler klinik olarak da uygulama alanı bulmuştur (154). Bu yaklaşımlardan biri karboplatin gibi normal dokularda daha düşük bir toksisiteye sahip yeni bir sisplatin analogunun keşfi ve klinikte kullanımı olmuştur (159).

Klinik uygulamada sisplatin nefrotoksisitesine karşı başlıca yol intravenöz hidrasyondur (160). Çeşitli vitaminler, glutatyon, likopen, kersetin, L-karnitin, NAC gibi maddeler ve hatta çeşitli organik gıdalar (soya fasulyesi, yeşil çay, malt haline getirilmiş pirinç ve siyah üzüm) sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyucu olarak kullanılmış ve az çok toksik etkilerin azaldığı gösterilmiştir. Ancak hiçbir yöntem sisplatine bağlı nefrotoksisiteyi önlemede tam olarak etkin bulunmamıştır (72, 161).

Antioksidan özelliğe sahip birçok madde nefrotoksisiteyi engellemek amacıyla denenmiştir. Selenyum, E vitamini, dimetiltiyoüre (DMTU), L-karnitin, teofilin, kesretin amifostin ve NAC gibi ajanlarla çalışmalar yapılmış ve nefrotoksisitenin önlenmesinde olumlu etkileri gösterilmiştir (66, 70, 160).

Kanter ve ark. sisplatin uygulanmış sıçanlara E vitamini enjeksiyonu yapmış ve sıçanların böbrek doku kesitlerini ışık ve elektron mikroskopunda incelemiştir. Sisplatine bağlı olarak glomerül boyutlarında değişiklikler Bowman boşluğunda genişleme, tübül bazal membranında kalınlaşma, mitokondriyal şişme, Bowman bazal membranında kalınlaşma, kortikomedüller sahadaki tübülerde genişlemeler, fırçamsı kenarda bozulma gibi bulgulara rastlamışlardır. E vitamini enjeksiyonu yapılan sıçanların böbrek dokuları incelendiğinde bu bulguların bariz şekilde azaldığı ama tam olarak yok olmadığı görülmüştür (55).

Söğüt ve ark. E vitaminin glikoliz ve pentoz fosfat yolunu aktive ederek sisplatin nefrotoksisitesinde koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur (162).

Zunino ve ark. sisplatin enjekte edilmiş sıçanlar üzerinde yaptığı bir deneyde, enjeksiyon öncesi ve sonrasında sıçanlara glutatyon uygulamış ve sisplatin enjeksiyonundan önce glutatyon uygulamasının renal toksisiteye karşı daha güçlü koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (64).

Francescato ve ark. sisplatin öncesi kesretin uygulamasının sıçanlarda ranal hasarı azalttığı ve serum kreatinin seviyesini düşürdüğünü göstermiştir. Sisplatin ile kesretin uygulamasının sisplatinin neden olduğu apoptotik etkiyi arttırdığı ve bu şekilde antineoplastik etkiye karşı direnç gelişiminin engellenebileceğini öne sürmüştür (66).

Taurin sülfonik asit yapıda antioksidasyon, osmoregülasyon, safra asidi konjugasyonu dahil çeşitli hücre fonksiyonlarında görevli bir aminoasittir (163). Abdel-Wahab ve ark.'nın yaptığı çalışmada taurinin sisplatine bağlı nefrotoksisitede koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş. Aynı çalışmada taurin ile NAC kombine tedavinin bu koruyucu etkiyi daha da güçlendirdiği sonucuna varılmıştır (164).

B12 vitamini merkezde kobalt atomu ve buna bağlanan değişken R grubu taşıyan (R grubuna göre farklı türleri meydana gelir) bir suda eriyen vitamindir. DNA, RNA, fosfolipid ve çeşitli protein sentezinde görev alır ve hayati enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak çalışır. Tüm bu görevlerin yanında kobalamin oksidatif ve inflamatuvar doku hasarını önleyen serbest radikal temizleyici özelliğiyle de ön plana çıkmaktadır (73, 74, 75, 82).

Hajihashemi ve ark. 2017 yılında gentamisine bağlı nefrotoksisite gelişen ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada eş zamanlı ve sonrasında kobalamin uygulanan ratların böbreklerinde gentamisine bağlı hasarı gösteren bulguların azaldığını göstermişlerdir.

Gentamisinin neden olduğu Na-K ATPaz inhibisyonu, idrarda Na ve K ekskresyonunun artması ve kreatinin klirensinin azalmasıyla serum kreatinin yüksekliği ve serum elektrolit bozukluğu görölmüştür. Aynı zamanda gentamisine bağlı hücrede şişme ve nekroz meydana gelmiştir. Kobalamin uygulanan ratlarda kreatin klirensinin arttığı Na ve K ekskresyonunun azaldığı ve sonuç olarak serum kreatin düzeyinin daha düşük, elektrolit bozukluğunun ise daha az olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışma gösteriyor ki Kobalamin; Gentamisine bağlı nefrotoksisitede hem histopatolojik hem de biyokimyasal olarak protektif bir özelliğe sahiptir (82).

Mevcut çalışmamızda vitamin B12'nin sisplatin ile oluşturulan nefrotoksisite ve oksidatif strese karşı koruyucu ve düzeltici etkisi test edilmiştir. Sisplatin uygulanan grupta TOS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış görüldü ($p<0,001$) ve bu artışın vitamin B12 uygulaması ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0,001$). Vitamin B12'nin antioksidan kapasitesi ile çok sayıda mekanizma olduğu bildirilmiştir.

Öztürk ve ark. rat böbrek dokusunda metotreksat (MTX) ile oluşan hasara karşı vitamin B12'nin koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada vitamin B12'nin metotreksata bağlı gelişen tübül dilatasyonu, Bowman kapsülü dilatasyonu gibi değişikliklerin vitamin B12 uygulaması ile normale döndüğünü bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ratlarda oksidan antioksidan durum incelenmiş ve MTX uygulamasının sebep olduğu TOS düzeylerindeki artışın ve TAS düzeylerindeki düşüşün vitamin B12 uygulaması ile önemli derecede düzeldiği bildirilmiştir. Ancak vitamin B12'nin oksidan antioksidan düzeylerindeki olumlu etkisinin olası mekanizmaları hakkında bilgi verilmemiştir (83).

Moreira ve ark. (85) insan aort endotel hücre hattında yaptıkları bir çalışmada Siyanokobalaminin süperoksid radikalini ortamdan temizlediğini ve bu yolla doğrudan oksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite çalışmasında gentamisin uygulamasının lipid peroksidasyon göstergelerinden malondialdehid (MDA) düzeylerinde artışa neden olduğu ve vitamin B12 uygulamasının MDA düzeylerinde önemli düşüşlere neden olduğu gösterilmiş ve bu düşüşün vitamin B12'nin glutatyon benzeri antioksidan etkisi ile lipid peroksidasyonunun başlangıcını ve ilerleyişini durdurabilme özelliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Vitamin B12'nin tam

açıklanamayan bir mekanizma ile glutasyonu korumak suretiyle dolaylı olarak reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasına katkı yaptığı bildirilmiştir (87).

Pentraksinler, karboksi terminallerinde 8 amino asit uzunluğunda korunmuş bir pentraksin imzasına (HxCxS/TWxS, burada x herhangi bir amino asittir) sahip 200 amino asitlik bir pentraksin alanının varlığıyla karakterize bir glikoprotein ailesidir (89; 90; 91).

İlk olarak 1930'larda insan serumunda karaciğer tarafından inflamatuvar veya enfeksiyöz durumlarda üretilen prototipik akut faz yanıt proteini olarak tanımlanan CRP tarif edilmiştir. Daha sonra insan SAP'si, amino asit sekansı homolojisi ve elektron mikroskopundaki benzer görünümüyle CRP'nin bir akrabası olarak tanımlanmış, 1990'ların başlarında, yeni bir pentraksin alanı içeren, endotel hücrelerinde IL-1 ile indüklenebilir PTX3 tanımlanmıştır (91).

PTX3, CRP ve SAP'dan farklı olarak uzun pentraksinler grubunda yer alır ve KC dışı hücrelerden (düz kas hücreleri, endotel hücreler, mononükleer fagositler, dentritik hücreler, adipositler, fibroblastlar gibi) sentezlenir. PTX3, IL-6'dan etkilenmez. Bu özellikleriyle PTX3 düzeyinin direkt enfeksiyonun şiddetini yansıttığı, diğer yangısal durumlardan daha az etkilendiği düşünülmektedir (92, 165).

Aynı zamanda PTX3 düzeylerinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğu, enflamasyon bölgesinde üretilip hızlıca endotele bağlandığı bildirilmektedir (94).

Birçok çalışmada plazma PTX3 düzeyleri ile böbrek fonksiyonu arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Çok sayıda klinik araştırmaya göre PTX3, böbrek fonksiyon bozukluğu ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi veya ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (166, 167).

Bussolatti ve ark. yaptıkları bir çalışmada tip I membranöz glomerülonefrit ve IgA Nefropatili hastalardan elde edilen böbrek biyopsilerini incelemiş ve genişlemiş mezangiyal bölgelerinin PTX3 yoğun boyandığını göstermiştir. Aynı çalışmada yaygın proliferatif lupus nefropatisi, membranöz glomerülonefrit veya fokal segmental glomerüloskleroza olan hastaların böbrek biyopsilerinde glomerüllerde ise neredeyse PTX3 ile hiç boyanmadığını göstermiştir (103).

Pang ve ark. böbrek tutulumu olan ve olmayan 288 lupus hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum, idrar ve böbrek biyopsilerinde PTX3 düzeyleri karşılaştırılmış. Lupus nefritinin aktif dönemde olduğu hastalarda serum ve idrar

PTX3 düzeyinin daha yüksek olduğu ve böbrek biyopsilerinde PTX3 antikoru tutulumunun fazla olduğu bildirilmiştir. PTX3'un lupus nefritinde remisyona giren hastalarda düzeyinin düştüğünün gösterilmesiyle tübülointertisyel hasarın progresyonunda bir biyobelirteç olabileceği öngörülmüştür (168).

Tong ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada; KBH hastalarında PTX3 düzeylerinin arttığı, eGFR ve PTX3 düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (167). Boehme ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında PTX3 düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu rapor etmiştir (169).

Suliman ve ark. 2008 yılında tip 2 DM ve proteinürlü hastalar ve diyalize girmek üzere olan evre 5 KBY hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada serum PTX3 düzeyleri ile endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve albüminüri arasından anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (106).

Asprosin hormonu esas olarak açlık sırasında beyaz adipoz dokudan salgılanan Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki ekzonu (ekzon 65 ve ekzon 66) tarafından kodlanan glukojenik bir adipokindir (108).

Romero ve ark. 2016 yılında 'Neonatal progeroid sendromlu' (NPS) bireyler üzerinde yapılmış çalışmalarda ilk olarak asprosini keşfetmiş ve bu bireylerde asprosin düzeylerinin oldukça düşük olduğunu göstermiştir. Neonatal progeroid sendromun kliniğinde gözlenen ciddi zayıflık, iştahsızlık, düşük kalori alımı, lipodistrofi, insülin düzeylerinin düşük ve insülin sensitivitesinin yüksek olmasını; serum asprosin düzeylerinin özellikle heterozigot bireylerde düşük olması ile açıklamışlardır (109).

Zhang ve ark.; tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus ve gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda serum asprosin düzeylerinin yükseldiğini bildirmiş, sağlıklı kontrollere kıyasla diyabetik böbrek hastalığı bulunan bireylerde serum asprosin düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Hatta erken evre diyabetik böbrek hastalığında (DBH) bile serum asprosin düzeylerinde artış saptamışlardır. Bu çalışmada ek olarak serum asprosin seviyeleri ile eGFR arasında negatif korelasyon, serum asprosin seviyeleri ile albüminüri arasında pozitif bir korelasyon saptanmış ve her 1 birim asprosin yüksekliğinin erken evre Diyabetik Böbrek Hastalığı gelişme riskini 3.9 kat arttırdığı gösterilmiştir (170, 171).

Deng ve ark. 2020 yılında 207 tip 2 DM hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada idrar albümin/kreatinin oranına göre normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olarak hastaları gruplandırarak serum asprosin düzeylerini incelemiş, makro ve mikroalbuminürik diyabetik hastalarda normoalbuminürik hastalara göre istatistiksel olarak serum asprosin düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptamıştır. Aynı çalışmada serum asprosin düzeyleri ile albüminüri, serum BUN ve kreatinin seviyeleri arasında pozitif, serum asprosin düzeyleri ile eGFR düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir (172).

Gal-3 Yaklaşık 35 kilodalton (kDa) molekül ağırlığına sahip; sitoplazma, çekirdek ve ekstraselüler alanda çeşitli olaylarda görevli karbonhidrat tanıma bölgesi içeren kimerik yapıda bir proteindir. Gal-3, lektin ailesinin bir üyesi olup beta galaktozidaza yüksek affiniteyle bağlanır. İnflamasyon, hücre-hücre etkileşimi, tümörögenesis, pre-mRNA eklenmesi, hücre farklılaşması, gen transkripsiyonu ve hücre siklusu gibi birçok hadisede görev alır (122). Fagositoz sırasında makrofajlar tarafından eksprese edilen Gal-3, anjiyogenezde rol oynayan çeşitli immün hücrelerinin farklılaşmasını ve büyümesini etkiler ve aynı zamanda endotel hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonunu uyarır (173).

Gal-3 çok çeşitli hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilmektedir. Bunlardan bazıları çeşitli maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlardır (122).

Serum Gal-3 düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. KAH'da plak yükü ve hastalıklı damar sayısı ile Gal-3 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiş, yüksek Gal-3 seviyesinin, KAH'da aterosklerotik inflamatuvar sürecin önemli bir aktivatörü ve belirteci olduğu gösterilmiştir (174, 175).

Kanser hücrelerinin yüzeyindeki Gal-3 ekspresyonunun arttığını gösteren pek çok çalışma vardır. Tiroid, karaciğer, mide, dil kanserlerinde Gal-3'ü determine eden gen transkripsiyonu artarken ovaryum, uterus ve meme malignitelerinde azaldığı gösterilmiştir. Kolon kanserlerinde bazı vakalarda artıp bazılarında azaldığı gösterilmiştir (139, 140, 176).

Pugliese ve ark. Gal-3'ün glomerüllerdeki etkilerini değerlendirdiği bir çalışmada diyabetik olmayan ratlarda 12 ay boyunca glomerüllerde Gal-3

izlenmezken diyabetik ratlarda hastalık başlangıcından 2 ay sonra glomerüllerde Gal-3 izlenmiş ve sonrasında Gal-3 düzeyinin giderek arttığı gösterilmiştir (177).

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki böbrek hasarı ile PTX3 Gal-3 ve asprosin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bizde bu tez çalışmamızda sisplatin ile indüklenmiş nefrotoksisiteye sahip sıçanların böbrek dokularında PTX3, Gal-3 ve asprosin düzeylerinin B12 vitamini ile olan ilişkisini ve B12 vitamininin renal koruyucu özelliğini araştırmayı amaçladık.

Sisplatin ile indüklenen böbrek hasarının incelendiği çalışmalarda histopatolojik olarak birçok değişiklik gözlemlenmiştir. Ödem, fokal inflamasyon, nekroz, tübüllerde genişleme, vakualizasyon bunlardan bazılarıdır (178, 179). Aynı zamanda sisplatinin böbrek dokusunda lipid peroksidasyonuna ve oksidatif strese neden olduğu, oluşan bu oksidanların böbrek dokusuna zarar verdiği de bilinmektedir (161).

Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında böbrek dokusu normal histolojik yapısında gözlemlendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında Sisplatin grubunda glomerüllerde belirgin atrofi ve bowman boşluğunda azalma izlendi. Ayrıca proksimal ve distal tübül epitelinde dejenerasyon ile yer yer hiyalin kistleri görüldü. Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda böbrek dokusunda histopatolojik hasar belirgin bir azalma olmasına rağmen sisplatinin neden olduğu hasar tam olarak giderilmemişti.

İmmünohistokimyasal olarak gruplara ait kesitler ışık mikroskobu altında incelendiğinde; PTX3 immünreaktivitesi Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,816$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda PTX3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda PTX3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$).

Asprosin immünreaktivitesi Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,446$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda asprosin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda asprosin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$).

Gal-3 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu; Gal-3 immünreaktivitesi böbrek dokusunda

gözlendi. Gal-3 immünreaktivitesi Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,861$). Kontrol ile karşılaştırıldığında Sisplatin grubunda Gal-3 immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında ise Sisplatin+Vitamin B12 grubunda Galectin-3 immün reaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış görüldü ($p<0,001$).

Tüm gruptaki sıçanlardan anestezi altında alınan intrakardiyak kan örneklerinden elde edilen serumlar incelendiğinde; TAS düzeyleri, Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,649$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında Sisplatin grubunda, TAS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında Sisplatin+Vitamin B12 grubunda TAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı ($p<0,001$). Tüm gruplara ait serum TOS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TOS düzeyleri, Kontrol ve Vitamin B12 gruplarında benzerdi ($p=0,209$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında Sisplatin grubunda, TOS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı ($p<0,001$). Sisplatin grubu ile kıyaslandığında, Sisplatin+Vitamin B12 grubunda TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştı.

6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada vitamin B12 sisplatine bağlı nefrotoksisitede ortaya çıkan histopatolojik bulguların azalmasını sağlamıştır. Aynı zamanda sisplatine bağlı artan oksidan düzeyini düşürmüş ve antioksidan düzeyini arttırmıştır. Sisplatin tedavisi verilen sıçanların böbrek dokularında PTX3, asprosin ve Gal-3 immünreaktivitesi artmış olup vitamin B12 bu moleküllerin immünreaktivitelerinde azalma sağlamıştır. Tüm bu veriler ışığında vitamin B12'nin Sisplatin ile indüklenen nefrotoksisiteye karşı protektif özellik gösterdiğini, oksidasyon ve inflamasyonu azalttığını söylemek mümkündür.

Yeterli veri olmamakla birlikte literatürde yüksek B12 vitamini düzeyi ile bazı maligniteler arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (180).

Bu açıdan sisplatin nefrotoksisitesinde vitamin B12'nin protektif olarak kullanılması tümör yükünü arttırabileceği tartışmalarını da beraberinde getirmektedir. Bu konunun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. World Cancer Report. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. Published by the International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2020.
2. Dünya Kanseri Raporu 2008. Ed: Boyle P, Levin B. Uluslararası Kanseri Araştırmaları Kurumu Yayını, Lyon, Fransa 2008.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Jan ve 73(1):17-48.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
5. Kurkjian DC ve Ozer H. Management of adverse effects of treatment. In: Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). Cancer, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2617-2638.
6. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. Exp Toxicol Pathol. 2009 May ve 18986801., 61(3):223-42.
7. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. Vet Comp Oncol. 2008 Mar ve 6(1):1-18.
8. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. Curr Drug Metab. 2018 ve 29119923., 19(7):559-567.
9. Yıldırım M. (2000) İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevi, 5. Baskı.
10. 2006, Cumhur M. Temel Anatomi. ODTÜ Yayıncılık. 2. Basım.
11. Ross MH, Pawlina W. Üriner Sistem. Baykal B, editör. Histoloji Konu Anlatımı Ve Atlas İlişkili Hücre Biyolojisi Ve Moleküler Biyoloji. 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık ve 2014.
12. Gray's anatomy, 4 edisyon, Editor Susan Standring, 2008 Churchill Livingstone Elsevier.
13. Wallace, MA. Anatomy and physiology of the kidney. AORN J. 1998 Nov;68(5):800, 803-16, 819-20, quiz 821-4.
14. Oxburgh, L. Kidney Nephron Determination. Annu Rev Cell Dev Biol. 2018 Oct 6;34:427-450.
15. Dudek RW. Embriyoloji. 8th ed. Greenville, North Carolina: Wolters Kluwer Health, 2014. Chapter 13, Urinary system ve 155-166.
16. Ross MH, Pawlina W. Üriner Sistem. Baykal B, editör. Histoloji Konu Anlatımı Ve Atlas İlişkili Hücre Biyolojisi Ve Moleküler Biyoloji. 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık ve 2014.
17. Eroschenko VP. Atlas of histology with functional correlations. 13th ed. Moscow, Idaho: Wolters Kluwer, 2017. Chapter 18, Urinary System ve 694-719.
18. Kluwer, Gartner LP. Color atlas and text histology. 7th ed. Philadelphia: Wolters, 2017. Chapter 16, Urinary System ve 1258-1336.
19. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. Adv Exp Med Biol. 2019 ve 1165:3-15.

20. Brown SA, Crowell WA, Brown CA, Barsanti JA, Finco DR. Pathophysiology and management of progressive renal disease. *Vet J.* 1997 Sep ve 154(2):93-109.
21. Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Oct ve 14(10):626-635.
22. Tanrıverdi M., Karadağ F., Akut Böbrek Yetersizliği, *Konuralp Tıp Dergisi.* 2010 ve 2(1):46-52.
23. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology.* 2009 Apr ve 136(4):1317-27, e1-2.
24. Acharya V, Olivero J. The Kidney as an Endocrine Organ. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018 Oct-Dec ve 30788019, 14(4):305-307.
25. Leete J, Layton AT. Sex-specific long-term blood pressure regulation: Modeling and analysis. *Comput Biol Med.* 2019 Jan ve 30472496, 104:139-148.
26. Hall JE, Editör ve Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen, Prof. Dr. İnci Alican, Prof. Dr. Zeynep Solakoğlu 2017. “Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji”. Güneş Tıp Kitapevi 13. Baskı.
27. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014 Oct 5 ve 740:364-78.
28. Kazdal D, Hofman V, Christopoulos P, Ilić M, Stenzinger A, Hofman P. Fusion-positive non-small cell lung carcinoma: Biological principles, clinical practice, and diagnostic implications. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022 May ve 10.1002/gcc.2, 61(5):244-260.
29. Weiss RB, Christian MC. New cisplatin analogues in development. A review. *Drugs.* 1993 Sep ve 46(3):360-377.
30. Goyer RA: Clarkson TW, Casarett and Doull’s Toxicology, The Basic Science of Poisons, 6. Baskı, McGraw-Hill Companies Inc., Medical Publishing Division, USA, 2001.
31. Florea AM, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel).* 2011 Mar 15 ve 3(1):1351-71.
32. Sueishi K, Mishima K, Makino K, Itoh Y, Tsuruya K, Hirakata H, Oishi R. Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002 Sep 13 ve 451(2):203-8.
33. Florea AM, Büsselberg D. Anti-cancer drugs interfere with intracellular calcium signaling. *Neurotoxicology.* 2009 Sep ve 30(5):803-10.
34. Zorbas H, Keppler BK. Cisplatin damage: are DNA repair proteins saviors or traitors to the cell? *Chembiochem.* 2005 Jul ve 6(7):1157-66.
35. Dasari S, Njiki S, Mbemi A, Yedjou CG, Tchounwou PB. Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 28 ve 23(3):1532.
36. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ. Antineoplastic agents. In :Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). *The pharmacological basis of therapeutics* 11 th ed.The McGraw-Hill Companies, Inc, New York, 2005: p 1333-1334).
37. Jul, Earhart RH. Instability of cis-dichlorodiammineplatinum in dextrose solution. *Cancer Treat Rep.* 1978 ve 688249., 62(7):1105-6. PMID:.

38. Oct, Litterst CL. Alterations in the toxicity of cis-dichlorodiammineplatinum-II and in tissue localization of platinum as a function of NaCl concentration in the vehicle of administration. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1981 ve 61(1):99-108.
39. Loehrer ve Einhorn. 1984.
40. Yayıncılık, Bağcivan İ. Temel Ve Klinik Farmakoloji. 5. Baskı. Ankara: TUSEM Tıbbi, 2017. Bölüm 9, Kemoterapötikler ve 363-364.
41. Katzung BG. Kanser kemoterapisi. Özüner Z, editör. Temel ve klinik farmakoloji. İstanbul: Barış Kitabevi ve 1995.
42. Kayaalp PD. Antibiyotikler Ve Diğer Kemoteropötikler. Kayaalp PD, editör. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 13. Baskı. İstanbul: Pelikan Tıp Ve Teknik Kitapçılık ve 2012.
43. Cavalli F, Jungi WF, Nissen NI, Pajak TF, Coleman M, Holland JF. Phase II trial of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignant lymphoma: a study of the cancer and acute leukemia group B. *Cancer.* 1981 Nov, s. 1;48(9):1927-30. .
44. Kidani Y, Noji M, Tashiro T. Antitumor activity of platinum(II) complexes of 1,2-diamino-cyclohexane isomers. *Gan.* 1980 Oct ve 7227714., 71(5):637-43.
45. Dec, Christian MC. The current status of new platinum analogs. *Semin Oncol.* 1992 ve 19(6):720-33.
46. Dasari & Bernard Tchounwou, 2014.
47. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 8. Baskı, Cilt 1-2, Hacettepe-Tağ Kitapçılık Ltd şirketi, Ankara 1998.
48. Klaassen CD, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10. Baskı, McGraw-Hill Companies Inc. Medical Publishing Division, USA, 2001.
49. Tang C, Livingston MJ, Safirstein R, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications. *Nat Rev Nephrol.* 2023 Jan ve 19(1):53-72.
50. Borch RF, Pleasants ME. Inhibition of cis-platinum nephrotoxicity by diethyldithiocarbamate rescue in a rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979 Dec ve 76(12):6611-4.
51. Hannemann J, Baumann K. Cisplatin-induced lipid peroxidation and decrease of gluconeogenesis in rat kidney cortex: different effects of antioxidants and radical scavengers. *Toxicology.* 1988 Oct ve 51(2-3):119-32.
52. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008 May ve 73(9):994-1007.
53. Townsend DM, Hanigan MH. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase or cysteine S-conjugate beta-lyase activity blocks the nephrotoxicity of cisplatin in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jan ve 300(1):142-8.
54. Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Change of lipid peroxide levels in rat tissues after cisplatin administration. *Toxicol Lett.* 1991 Jul ve 57(2):159-66.
55. Kanter M, Tarladaçalışır Y, Uygun M. Cisplatin nefrotoksitesinde E vitamininin koruyucu etkileri: ışık ve elektron mikroskopik çalışma. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 2007 ve 5:83-90.
56. Abdelrahman AM, Al Salam S, AlMahruqi AS, Al husseni IS, Mansour MA, Ali BH. N-acetylcysteine improves renal hemodynamics in rats with cisplatin-induced nephrotoxicity. *J Appl Toxicol.* 2010 Jan ve 30(1):15-21.

57. Atasayar S, Gürer-Orhan H, Orhan H, Gürel B, Girgin G, Özgüneş H. Preventive effect of aminoguanidine compared to vitamin E and C on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2009 Jan ve 61(1):23-32.
58. Maliakel DM, Kagiya TV, Nair CK. Prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity by glucosides of ascorbic acid and alpha-tocopherol. *Exp Toxicol Pathol.* 2008 Sep ve 60(6):521-7.
59. Jariyawat S, Kigpituck P, Suksen K, Chuncharunee A, Chaovanalikit A, Piyachaturawat P. Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice by *Curcuma comosa* Roxb. ethanol extract. *J Nat Med.* 2009 Oct ve 63(4):430-6.
60. Esposito M, Viale M, Vannozzi MO, Zicca A, Cadoni A, Merlo F, Gogioso L. Effect of the antiarrhythmic drug procainamide on the toxicity and antitumor activity of cis-diamminedichloroplatinum(II). *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 Oct ve 140(2):370-7.
61. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot.* 2003 Jan ve No(2):179-94., 91 Spec.
62. 15, Nefic H. Anticlastogenic effect of Vitamin C on cisplatin induced chromosome aberrations in human lymphocyte cultures. *Mutat Res.* 2001 Nov ve 498(1-2):89-98.
63. Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly FJ, Kraemer K, Packer L, Parthasarathy S, Sies H, Traber MG. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr.* 2005 Apr ve 81(4):736-45.
64. Zunino F, Pratesi G, Micheloni A, Cavalletti E, Sala F, Tofanetti O. Protective effect of reduced glutathione against cisplatin-induced renal and systemic toxicity and its influence on the therapeutic activity of the antitumor drug. *Chem Biol Interact.* 1989;70(1-2):89-101.
65. Di Re F, Böhm S, Oriana S, Spatti GB, Zunino F. Efficacy and safety of high-dose cisplatin and cyclophosphamide with glutathione protection in the treatment of bulky advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990 ve 25(5):355-60.
66. Francescato HD, Coimbra TM, Costa RS, Bianchi Mde L. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-induced acute tubular necrosis. *Kidney Blood Press Res.* 2004 ve 27(3):148-58.
67. Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I, Ceribasi AO, Karaoglu A. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology.* 2005 Sep 1 ve 212(2-3):116-23.
68. Sendão MC, Behling EB, dos Santos RA, Antunes LM, de Lourdes Pires Bianchi M. Comparative effects of acute and subacute lycopene administration on chromosomal aberrations induced by cisplatin in male rats. *Food Chem Toxicol.* 2006 Aug ve 44(8):1334-9.
69. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2004 Mar ve 58(2):100-10.
70. Tufekci O, Gunes D, Ozoğul C, Kolatan E, Altun Z, Yilmaz O, Aktaş S, Erbayraktar Z, Kirkim G, Mutafoğlu K, Soyulu A, Serbetçioğlu B, Güneri EA, Olgun N. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Chemotherapy.* 2009;55(6):451-9.

71. Appenroth D, Winnefeld K, Schröter H, Rost M. Beneficial effect of acetylcysteine on cisplatin nephrotoxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 1993 May-Jun ve 13(3):189-92.
72. Minamiyama Y, Takemura S, Toyokuni S, Nishino Y, Yamasaki K, Hai S, Yamamoto S, Okada S. Amelioration of cisplatin toxicity by a fermented grain food product. *Biofactors*. 2002 ve 16(3-4):105-15.
73. Nawaz A, Khattak NN, Khan MS, Nangyal H, Sabri S, Shakir M. Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2020 ve 81(1):10.
74. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010 Mar ve 2(3):299-316.
75. Yılmaz S. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul T. Vitamin B12 yetersizliğine Yaklaşım. *Konuralp Tıp Derg [Internet]*. 2019 [cited 2021 Dec 11] ve 8., 11(3):482–.
76. Young DB, Comas I, de Carvalho LP. Phylogenetic analysis of vitamin B12-related metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Mol Biosci*. 2015 Mar 4 ve 2:6.
77. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012 Apr ve 24(4):541-56.
78. van der Griend R, Biesma DH, Banga JD. Postmethionine-load homocysteine determination for the diagnosis hyperhomocysteinaemia and efficacy of homocysteine lowering treatment regimens. *Vasc Med*. 2002 Feb ve 7(1):29-33.
79. Takemoto C, Spremulli LL, Benkowski LA, Ueda T, Yokogawa T, Watanabe K. Unconventional decoding of the AUA codon as methionine by mitochondrial tRNA^{Met} with the anticodon f5CAU as revealed with a mitochondrial in vitro translation system. *Nucleic Acids Res*. 2009 Apr;37(5):1616-27.
80. van der Griend R, Biesma DH, Banga JD. Hyperhomocysteinaemia as a cardiovascular risk factor: an update. *Neth J Med*. 2000 Mar ve 56(3):119-30.
81. Ede G, Ayaz A. The Effect of Vitamin B12 and folic acid on adiposity. *Bes Diy Derg* 2016; 44(1): 47-54.
82. Hajhashemi S, Hamidizad Z, Rahbari A, Ghanbari F, Motealeghi ZA. Effects of Cobalamin (Vitamin B12) on Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Rat. *Drug Res (Stuttg)*. 2017 Dec ve 28898907., 67(12):710-718. doi: 10.1055/s-0043-117418. Epub 2017 Sep 12. PMID:.
83. Ozturk E, Karabulut D, Akin AT, Kaymak E, Kuloglu N, Yakan B. Evaluation by different mechanisms of the protective effects of vitamin B12 on methotrexate nephrotoxicity. *J Mol Histol*. 2022 Feb ve 53(1):133-143.
84. Noori, S. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. *IUBMB Life* 2012, 1, 241–244.
85. Moreira ES, Brasch NE, Yun J. Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2011 Aug 15 ve 51(4):876-83.
86. Chan W, Almasieh M, Catrinescu MM, Levin LA. Cobalamin-Associated Superoxide Scavenging in Neuronal Cells Is a Potential Mechanism for Vitamin B12-Deprivation Optic Neuropathy. *Am J Pathol*. 2018 Jan ve 188(1):160-172.

87. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov ve 13(6):662-8.
88. Vilahur G, Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol*. 2015 Oct ve 73:38-44.
89. Günaştı N, Balcı Ş, Tamer L. Pentraksinler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.10(1):65-71.
90. Balhara J, Koussih L, Zhang J, Gounni AS. Pentraxin 3: an immuno-regulator in the lungs. *Front Immunol*. 2013 May 31 ve 4:127.
91. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol*. 2005 ve 23:337-66.
92. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, Maina V, Cotena A, Moalli F, Vago L, Salustri A, Romani L, Mantovani A. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol*. 2006 May;79(5):909-12.
93. Napoleone E, di Santo A, Peri G, Mantovani A, de Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R. The long pentraxin PTX3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *J Leukoc Biol*. 2004 Jul;76(1):203-9.
94. Doni A, Mantovani G, Porta C, Tuckermann J, Reichardt HM, Kleiman A, Sironi M, Rubino L, Pasqualini F, Nebuloni M, Signorini S, Peri G, Sica A, Beck-Peccoz P, Bottazzi B, Mantovani A. Cell-specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells. *J Biol Chem*. 2008 Oct 31;283(44):29983-92.
95. Giacomini A, Ghedini GC, Presta M, Ronca R. Long pentraxin 3: A novel multifaceted player in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Jan ve 1869(1):53-63.
96. Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. *Physiol Rev*. 2018 Apr 1 ve 98(2):623-639.
97. Porte R, Davoudian S, Asgari F, Parente R, Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. *Front Immunol*. 2019 Apr 12 ve 10:794.
98. S., Sethi. New 'Antigens' in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):268-278.
99. Inforzato A, Doni A, Barajon I, Leone R, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. PTX3 as a paradigm for the interaction of pentraxins with the complement system. *Semin Immunol*. 2013 Feb ve 25(1):79-85.
100. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*. 2007 Apr 16;204(4):793-804.
101. Ermiş T, Turgan N, Ersöz B (2006): Trombomodulin. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, 4: 39-48.

102. Ge W, Wang HL, Sun RP. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Eur J Pediatr*. 2014 Feb ve 173(2):213-8.
103. Bussolati B, Peri G, Salvidio G, Verzola D, Mantovani A, Camussi G. The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells. *J Immunol*. 2003 Feb 1 ve 170(3):1466-72.
104. Angkasekwinai P, Chang SH, Thapa M, Watarai H, Dong C. Regulation of IL-9 expression by IL-25 signaling. *Nat Immunol*. 2010 Mar ve 11(3):250-6.
105. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie AN, Mebius RE, Powrie F, Vivier E. Innate lymphoid cells- a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb ve 13(2):145-9.
106. Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ, Qureshi AR, Saglam M, Ipcioglu OM, Yenicesu M, Tong M, Heimbürger O, Barany P, Alvestrand A, Lindholm B, Stenvinkel P. Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):976-85.
107. Liu L, Liu Y, Huang M, Zhang M, Zhu C, Chen X, Bennett S, Xu J, Zou J. The Effects of Asprosin on Exercise-Intervention in Metabolic Diseases. *Front Physiol*. 2022 Jul 11 ve 13:907358.
108. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 19 ve 11:64.
109. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Saha PK, Del Solar M, Zhu B, York B, Sarkar P, Rendon DA, Gaber MW, LeMaire SA, Coselli JS, Milewicz DM, Sutton VR, Butte NF, Moore DD, Chopra AR. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):566-79.
110. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Saha PK, Lee ME, Phillips KJ, Jain M, Jia P, Zhao Z, Farias M, Wu Q, Milewicz DM, Sutton VR, Moore DD, Butte NF, Krashes MJ, Xu Y, Chopra AR. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017 Dec;23(12):1444-1453.
111. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Apr 15 ve 486:96-104.
112. Hruz T, Laule O, Szabo G, Wessendorp F, Bleuler S, Oertle L, Widmayer P, Gruissem W, Zimmermann P. Genevestigator v3: a reference expression database for the meta-analysis of transcriptomes. *Adv Bioinformatics*. 2008 ve 2008:420747.
113. Zhang H, Hu W, Zhang G. Circulating asprosin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with early-stage diabetic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2020 Aug ve 52(8):1517-1522.
114. Miao Y, Qin H, Zhong Y, Huang K, Rao C. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue. *J Endocrinol*. 2021 May ve 249(2):83-93.
115. Goodarzi G, Setayesh L, Fadaei R, Khamseh ME, Aliakbari F, Hosseini J, Moradi N. Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep*. 2021 Jul;48(7):5443-5450.

116. Kus I, Ogeturk M, Oner H, Sahin S, Yekeler H, Sarsilmaz M. Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats: a light microscopic and biochemical study. *Cell Biochem Funct.* 2005 May-Jun ve 23(3):169-74.
117. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem.* 1994 Aug 19 ve 269(33):20807-10.
118. Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F. Introduction to galectins. *Glycoconj J.* 2002 ve 19(7-9):433-40.
119. Kaur T, Thakur K, Singh J, Arora S, Kaur M. Genotypic-Phenotypic Screening of Galectin-3 in Relation to Risk Towards Rheumatoid Arthritis. *Arch Med Res.* 2019 May ve 50(4):214-224.
120. Hu Y, Yéléhé-Okouma M, Ea HK, Jouzeau JY, Reboul P. Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017 Jan ve 84(1):15-20.
121. Liu FT, Stowell SR. The role of galectins in immunity and infection. *Nat Rev Immunol.* 2023 Aug ve 23(8):479-494.
122. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018 Feb ve 41(2):599-614.
123. Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology.* 2015 Feb ve 25(2):136-50.
124. Birdsall B, Feeney J, Burdett ID, Bawumia S, Barboni EA, Hughes RC. NMR solution studies of hamster galectin-3 and electron microscopic visualization of surface-adsorbed complexes: evidence for interactions between the N- and C-terminal domains. *Biochemistry.* 2001 Apr 17;40(15):4859-66.
125. Liu FT, Hsu DK, Zuberi RI, Kuwabara I, Chi EY, Henderson WR Jr. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol.* 1995 Oct ve 147(4):1016-28.
126. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3121-8.
127. Miller MC, Klyosov A, Mayo KH. The alpha-galactomannan Davanet binds galectin-1 at a site different from the conventional galectin carbohydrate binding domain. *Glycobiology.* 2009 Sep ve 19(9):1034-45.
128. Luckey SW, Petersen DR. Activation of Kupffer cells during the course of carbon tetrachloride-induced liver injury and fibrosis in rats. *Exp Mol Pathol.* 2001 Dec ve 71(3):226-40.
129. Nio J, Takahashi-Iwanaga H, Morimatsu M, Kon Y, Iwanaga T. Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of galectin-3, a beta-galactoside binding lectin, in the urinary system of adult mice. *Histochem Cell Biol.* 2006 Jul ve 126(1):45-56.
130. Jeng KC, Frigeri LG, Liu FT. An endogenous lectin, galectin-3 (epsilon BP/Mac-2), potentiates IL-1 production by human monocytes. *Immunol Lett.* 1994 Oct ve 42(3):113-6.

131. Jin WP, Quan XQ, Meng FP, Cui XD, Piao HJ. [Relationship among hepatocyte apoptosis, P450 2E1 and oxidative stress in alcoholic liver disease of rats]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007 Jul ve Chinese., 19(7):419-21.
132. Joza N, Susin SA, Daugas E, Stanford WL, Cho SK, Li CY, Sasaki T, Elia AJ, Cheng HY, Ravagnan L, Ferri KF, Zamzami N, Wakeham A, Hakem R, Yoshida H, Kong YY, Mak TW, Zúñiga-Pflücker JC, Kroemer G, Penninger JM. Essential role of the mitochondrial apoptosis-inducing factor in programmed cell death. *Nature*. 2001 Mar 29;410(6828):549-54.
133. Yan J, Katz A. PectaSol-C modified citrus pectin induces apoptosis and inhibition of proliferation in human and mouse androgen-dependent and-independent prostate cancer cells. *Integr Cancer Ther*. 2010 Jun ve 9(2):197-203.
134. Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, Kyburz D, Hirt A, Klinzing S, Michel BA, Gay RE, Liu FT, Gay S, Neidhart M. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct ve 48(10):2788-95.
135. Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, Sato H, Odashiro K, Nobuyoshi M, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature*. 2004 May 6;429(6987):72-5.
136. Baum LG, Blackall DP, Arias-Magallano S, Nanigian D, Uh SY, Browne JM, Hoffmann D, Emmanouilides CE, Territo MC, Baldwin GC. Amelioration of graft versus host disease by galectin-1. *Clin Immunol*. 2003 Dec ve 109(3):295-307.
137. Santucci L, Fiorucci S, Cammilleri F, Servillo G, Federici B, Morelli A. Galectin-1 exerts immunomodulatory and protective effects on concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology*. 2000 Feb ve 31(2):399-406.
138. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol*. 2002 Jun ve 23(6):313-20.
139. Jackson CL, Dreaden TM, Theobald LK, Tran NM, Beal TL, Eid M, Gao MY, Shirley RB, Stoffel MT, Kumar MV, Mohnen D. Pectin induces apoptosis in human prostate cancer cells: correlation of apoptotic function with pectin structure. *Glycobiology*. 2007 Aug;17(8):805-19.
140. Johnson KD, Glinskii OV, Mossine VV, Turk JR, Mawhinney TP, Anthony DC, Henry CJ, Huxley VH, Glinsky GV, Pienta KJ, Raz A, Glinsky VV. Galectin-3 as a potential therapeutic target in tumors arising from malignant endothelia. *Neoplasia*. 2007 Aug;9(8):662-70.
141. Sun H, Jiang H, Eliaz A, Kellum JA, Peng Z, Eliaz I. Galectin-3 in septic acute kidney injury: a translational study. *Crit Care*. 2021 Mar 18 ve 25(1):109.
142. Alhoshani AR, Hafez MM, Husain S, Al-Sheikh AM, Alotaibi MR, Al Rejaie SS, Alshammari MA, Almutairi MM, Al-Shabanah OA. Protective effect of rutin supplementation against cisplatin-induced Nephrotoxicity in rats. *BMC Nephrol*. 2017 Jun 15;18(1):194.
143. Kaplan S, Türk A. Effects of vitamin B12 on rat ovary with ischemia-reperfusion injury. *Biotech Histochem*. 2022 May ve 97(4):284-289.
144. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*. 1981 Apr ve 29(4):577-80.

145. Ahmet, T. Ü. R. K., KULOĞLU, T., ZENCİRCİ, B., GÜREL, A., KARADAĞ, A., Yusuf, Ö. Z. A. Y., ... & ÖZKAYA, A. (2023). Effects of 3-Benzoyl-7-Hydroxy Coumarin Compound on TNF- α and Caspase-3 Immunoreactivity in Kidneys of Rats Exposed to Aluminum. *Commagene J.*
146. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol.* 2018 Apr ve 50(4):705-713.
147. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, Chakaravarthi R, Holden AL, Goldstein SL. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015 Aug ve 88(2):226-34.
148. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep.* 2017 Feb 16 ve 2(4):504-514.
149. Jan, Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf.* 2001 ve 24(1):19-38.
150. Weiner MW, Jacobs C. Mechanism of cisplatin nephrotoxicity. *Fed Proc.* 1983 Oct ve 42(13):2974-8.
151. Goldstein RS, Mayor GH. Minireview. The nephrotoxicity of cisplatin. *Life Sci.* 1983 Feb 14 ve 10.1016/0024-3205(83)90299-0., 32(7):685-90. doi:.
152. Ashrafi F, Ebrahimi Z, Nematbakhsh M. Effect of Short Hydration on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Cancer Patients: A Retrospective Study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017 Oct 1 ve 11(4):262-267.
153. Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, López-Novoa JM, Morales AI. An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity. *Crit Rev Toxicol.* 2011 Nov ve 41(10):803-21.
154. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007 Aug ve 334(2):115-24.
155. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel).* 2010 Nov ve 2(11):2490-518.
156. Zhu X, Jiang X, Li A, Zhao Z, Li S. S-Allylmercaptocysteine Attenuates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity through Suppression of Apoptosis, Oxidative Stress, and Inflammation. *Nutrients.* 2017 Feb 20 ve 9(2):166.
157. Tarladacalisir YT, Kanter M, Uygün M. Protective effects of vitamin C on cisplatin-induced renal damage: a light and electron microscopic study. *Ren Fail.* 2008 ve 30(1):1-8.
158. Aksoy A, Karaoglu A, Akpolat N, Naziroglu M, Ozturk T, Karagoz ZK. Protective Role of Selenium and High Dose Vitamin E against Cisplatin - Induced Nephrotoxicity in Rats. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015 ve 16(16):6877-82.
159. Pasetto LM, D'Andrea MR, Brandes AA, Rossi E, Monfardini S. The development of platinum compounds and their possible combination. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Oct ve 60(1):59-75.
160. Hayati F, Hossainzadeh M, Shayanpour S, Abedi-Gheshlaghi Z, Beladi Mousavi SS. Prevention of cisplatin nephrotoxicity. *J Nephropharmacol.* 2015 Aug 22 ve 5(1):57-60.
161. Cetin R, Devrim E, Kiliçoğlu B, Avci A, Candir O, Durak I. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *J Appl Toxicol.* 2006 Jan-Feb ve 26(1):42-6.

162. Söğüt, S., Yılmaz, H. R., Songür, A., Güleç, M., Kotuk, M., & Ağlamış, S. (2004). Sıçanlarda sisplatin ile oluşturulan nefrotoksisitede bazı metabolik enzim aktiviteleri ve bunlar üzerine E vitamininin etkileri.
163. Qaradakhi T, Gadanec LK, McSweeney KR, Abraham JR, Apostolopoulos V, Zulli A. The Anti-Inflammatory Effect of Taurine on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2020 Sep 17 ve 12(9):2847.
164. Abdel-Wahab WM, Moussa FI, Saad NA. Synergistic protective effect of N-acetylcysteine and taurine against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Mar 20 ve 11:901-908.
165. Ogawa Y, Yamakawa K, Ogura H, Kiguchi T, Mohri T, Nakamori Y, Kuwagata Y, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S. Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 May;72(5):1150-7.
166. Yılmaz MI, Sonmez A, Ortiz A, Saglam M, Kilic S, Eyileten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Çakar M, Egido J, Altun B, Yenicesu M, Blanco-Colio LM, Carrero JJ. Soluble TWEAK and PTX3 in nondialysis CKD patients: impact on endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):785-92.
167. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;2(5):889-97.
168. Pang Y, Tan Y, Li Y, Zhang J, Guo Y, Guo Z, Zhang C, Yu F, Zhao MH. Pentraxin 3 Is Closely Associated With Tubulointerstitial Injury in Lupus Nephritis: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan ve 95(3):e2520.
169. Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schröder M, Pommer W, Fischer C, Becker H, Müller C, Schindler R. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Aug ve 22(8):2224-9.
170. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*. 2019 Feb ve 489:183-188.
171. Zhang X, Jiang H, Ma X, Wu H. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020 Mar ve 11(2):349-355.
172. Deng X, Zhao L, Guo C, Yang L, Wang D, Li Y, Xia H, Wang C, Cai Z, Li L, Zhao Z, Yuan G. Higher Serum Asprosin Level is Associated with Urinary Albumin Excretion and Renal Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Nov 13 ve 13:4341-4351.
173. van der Hoeven NW, Hollander MR, Yıldırım C, Jansen MF, Teunissen PF, Horrevoets AJ, van der Pouw Kraan TC, van Royen N. The emerging role of galectins in cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*. 2016 Jun ve 81:31-41.
174. Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, Nar G, İnci S, Yıldız SS, Kaplan Ö, Soylu K, Kılıçkesmez KO, Şahin M. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis? *J Investig Med*. 2016 Mar ve 64(3):764-70.

175. Ozturk D, Celik O, Satilmis S, Aslan S, Erturk M, Cakmak HA, Kalkan AK, Ozyilmaz S, Diker V, Gul M. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2015 Aug;26(5):396-401.
176. Jung EJ, Moon HG, Cho BI, Jeong CY, Joo YT, Lee YJ, Hong SC, Choi SK, Ha WS, Kim JW, Lee CW, Lee JS, Park ST. Galectin-1 expression in cancer-associated stromal cells correlates tumor invasiveness and tumor progression in breast cancer. *Int J Cancer.* 2007 Jun 1;120(11):2331-8.
177. Pugliese G, Pricci F, Leto G, Amadio L, Iacobini C, Romeo G, Lenti L, Sale P, Gradini R, Liu FT, Di Mario U. The diabetic milieu modulates the advanced glycation end product-receptor complex in the mesangium by inducing or upregulating galectin-3 expression. *Diabetes.* 2000 Jul;49(7):1249-57.
178. Parlakpınar H, Sahna E, Ozer MK, Ozugurlu F, Vardi N, Acet A. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin-induced acute renal injury. *J Pineal Res.* 2002 Oct ve 33(3):161-6.
179. Ozyurt H, Yildirim Z, Kotuk M, Yilmaz HR, Yağmurca M, Iraz M, Söğüt S, Gergerlioglu S. Cisplatin-induced acute renal failure is ameliorated by erdosteine in a dose-dependent manner. *J Appl Toxicol.* 2004 Jul-Aug ve 24(4):269-75.
180. Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose TL, Yuan JM, Stevens VL, Weinstein SJ, et al. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer.* 2019 Sep 15;145(6):1499-1503.



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARARLARI

Oturum Tarihi
24.05.2023

Oturum Saati
14:00

Oturum Sayısı
2023/09-10

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 24.05.2023 tarihinde saat 14:00'da Kurul Başkanı Prof. Dr. Mustafa İSSİ başkanlığında, aşağıda imzaları bulunan kurul üyelerinin katılımlarıyla toplanarak gündemdeki konuları görüşmüş ve aşağıdaki kararları almıştır.

Prof. Dr. Ramazan ULU tarafından yürütülecek olan "**Vitamin B12 'nin Sisplatin Uygulanmış Sıçanların Böbrek Dokusunda Galectin-3, Asprosin ve Pentraxin-3 Düzeylerine Etkileri**" başlıklı araştırma projenizde **28 adet erkek Sprague-Dawley Rat** kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait projenin "Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi" gereği altı ay aralıklarla Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna bilgi verilmesi şartıyla uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Prof. Dr. Ramazan ULU
2. Arş. Gör. Dr. Rüya TEK
3. Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU
4. Dr. Öğr. Üyesi Ahmet TÜRK
5. Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCI

Kurul Üyeleri:

Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE
Prof. Dr. Sinan CANPOLAT (Bulunmadı)
Prof. Dr. Asiye BAŞUSTA (Bulunmadı)
Prof. Dr. Cemal Georg ORHAN (Bulunmadı)
Doç. Dr. Serkan DÜNDAR
Doç. Dr. Burcu GÜL
Dr. Öğr. Üyesi Esef BOLAT
Öğr. Gör. Vet. Hek. Ebru GÖKDERE
Murat ÇİÇEK
Şaban YAŞA

Başkan
Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE

Doç. Dr. Serkan DÜNDAR

Doç. Dr. Burcu GÜL

Dr. Öğr. Üyesi Esef BOLAT

Öğr. Gör. Ebru GÖKDERE

Murat ÇİÇEK

Şaban YAŞA



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARARLARI

Oturum Tarihi
24.05.2023

Oturum Saati
14:00

Oturum Sayısı
2023/09-10

