



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL KOLESTAZ KAYNAKLI HEPATORENAL HASAR VE  
KARDİYOMİYOPATİNİN TEDAVİSİNDE KÜSKÜT (*CUSCUTA SP.*)  
BİTKİSİNİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

BİLGE NUR HATİPOĞLU  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. GÖKSEL ŞENER  
FARMAKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL KOLESTAZ KAYNAKLI HEPATORENAL HASAR VE  
KARDİYOMİYOPATİNİN TEDAVİSİNDE KÜSKÜT (*CUSCUTA SP.*)  
BİTKİSİNİN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

BİLGE NUR HATİPOĞLU  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. GÖKSEL ŞENER  
FARMAKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2025



Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü

**DOKTORA  
TEZ ONAY FORMU**

**Doküman No: SBE-DR-9f**

**İlk Yayın Tarihi:  
18.01.2022**

**Revizyon Tarihi:  
09.05.2022**

**Revizyon No: 01**

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program türü : Doktora

Anabilim Dalı : Farmakoloji

Tez Sahibi : Bilge Nur HATİPOĞLU

Snav Tarihi ve Saati : 03.02.2025 11:00

Tez Başlığı : Deneysel Kolestaz Kaynaklı Hepatorenal Hasar Ve Kardiyomiyopatinin Tedavisinde Küsküt (Cuscuta Sp.) Bitkisinin Etkisinin İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ**

**Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)**

**İmza**

Danışman

**Prof. Dr. Göksel ŞENER**

Üye

**Prof. Dr. Levent KABASAKAL**

Üye

**Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN**

Üye

**Doç.Dr. Neriman İpek SÖNMEZ**

Üye

**Prof. Dr. Elif OĞUZ**

Üye

**Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK**

**ONAY**

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Snav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .....tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Bilge Nur HATİPOĞLU

## TEŞEKKÜR

Doktora sürecim boyunca bana rehberlik eden ve değerli yönlendirmeleri ve derin tecrübesiyle bana ilham kaynağı olan; engin bilgisi, sonsuz sabrı ve yardımları sayesinde bu süreci başarıyla tamamlamamda en büyük katkı sahibi değerli hocam Prof. Dr. Göksel ŞENER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Deneyimi ve bilgi birikimi ile doktora sürecime katkı sağlayan Farmakoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Levent KABASAKAL'a, tez sürecimde sorduğum her soruyu cevaplayan, bana değerli yorumlar ve eleştirilerde bulunan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım Doç.Dr. Dilek ÖZBEYLİ'ye ve Doç.Dr. Ali ŞEN'e katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamızda emeği geçen; dokuların histoloji analizindeki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Feriha ERCAN ve Dr. Fatma KANPALTA'ya ve dokuların biyokimyasal analizi sırasında desteklerini esirgemeyen Prof.Dr. Özge ÇEVİK'e çok teşekkür ederim.

Doktora yolculuğum boyunca desteğini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Ömercan ALBAYRAK ve Seren EDE'ye minnettar olduğumu belirterek sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her alanında beni destekleyen ve tüm hayatım boyunca sonsuz fedakarlık gösteren, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim değerli annem Feyza HATİPOĞLU ve değerli babam Hasan HATİPOĞLU'na, sevgi ve saygılarını her zaman kalbimde hissettiğim, her daim bana desteklerini hissettiren biricik kardeşlerim Bahar HATİPOĞLU ve Betül HATİPOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma arkadaşlarım olan Sultan Abdulhamid Han EAH eczacıları ve tüm eczane personeline bu süreçte moral kaynağı oldukları ve her zaman yanımda oldukları için teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ.....</b>  | <b>i</b>  |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ.....</b>  | <b>iv</b> |
| <b>TABLO LİSTESİ.....</b>  | <b>v</b>  |
| <b>1. ÖZET.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. SUMMARY .....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>3. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>  | <b>5</b>  |
| 4.1. Kolestazın Tanımı.....  | 5         |
| 4.2. Kolestaz türleri.....   | 5         |
| 4.3.Safra Salgısının Fizyolojisi.....  | 5         |
| 4.4. Karaciğer Fibrozu.....  | 6         |
| 4.1.1. Karaciğer fibrozunda oksidatif hasar ve inflamatuvar yanıt.....               | 7         |
| 4.5. Karaciğer Sirozu.....   | 8         |
| 4.5.1. Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon.....                                 | 9         |
| 4.5.1.1. Portal hipertansiyon patofizyolojisi.....                                   | 10        |
| 4.5.2. Karaciğer sirozu ve hiperdinamik dolaşım.....                                 | 11        |
| 4.6. Hepatorenal Sendrom.....  | 13        |
| 4.6.1. Hepatorenal sendrom patofizyolojisi.....                                      | 14        |
| 4.6.1.1. Hepatorenal sendrom gelişiminde dolaşım bozukluğunun etkisi.....            | 14        |
| 4.6.1.2. Hepatorenal sendrom gelişiminde sistemik inflamasyonun rolü.....            | 14        |
| 4.6.1.3. Hepatorenal sendrom gelişiminde renal hemodinamik değişikliklerin rolü..... | 15        |
| 4.6.1.4. Hepatorenal sendrom gelişimi ve sirotik kardiyomiyopati.....                | 15        |
| 4.7. Sirotik Kardiyomiyopati.....  | 16        |
| 4.7.1. Sirotik kardiyomiyopatide klinik bulgular.....                                | 16        |
| 4.7.1.1. Sistolik disfonksiyon.....  | 16        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.7.1.2. Diyastolik disfonksiyon.....  | 17        |
| 4.7.1.3. Elektrofizyolojik anormallikler.....                                | 17        |
| 4.7.2. Sirotik kardiyomiyopati patofizyolojisinde rol oynayan faktörler..... | 19        |
| 4.7.2.1. Lipopolisakkaritler.....  | 19        |
| 4.7.2.2. Membran akışkanlığının değişmesi.....                               | 19        |
| 4.7.2.3. Oksidatif hasar.....  | 20        |
| 4.7.2.4. TNF- $\alpha$ .....   | 21        |
| 4.7.2.5. Endojen kannabinoidler.....   | 21        |
| 4.7.2.6. $\beta$ - Adrenerjik sistem.....                                    | 22        |
| 4.8. Safra Kanalı Bağlama Yöntemi (SKB).....                                 | 22        |
| 4.9. Küsküt Bitkisi ve Türleri ( <i>Cuscuta</i> sp.).....                    | 23        |
| <b>5. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>   | <b>25</b> |
| 5.1. Hayvanların Temini ve Bakımı.....                                       | 25        |
| 5.2. Bitki Materyali.....  | 25        |
| 5.3. Metanol Ekstresinin Hazırlanması.....                                   | 25        |
| 5.4. Safra Kanalı Bağlama Yöntemi.....                                       | 25        |
| 5.5. Deney Grupları ve Deney Protokolü .....                                 | 26        |
| 5.6. Biyokimyasal Analizler.....   | 26        |
| 5.6.1. Serumda Yapılan Biyokimyasal Analizler .....                          | 26        |
| 5.6.2. Kalp ve Böbrek Dokularında Yapılan Biyokimyasal Analizler .....       | 26        |
| 5.6.2.1. Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz tayini.....                  | 26        |
| 5.6.2.2. TGF- $\beta$ tayini .....   | 27        |
| 5.6.2.3. Hidroksiprolin tayini.....  | 28        |
| 5.6.2.4. 8-OHdG tayini.....  | 29        |
| 5.7. Histolojik İncelemeler.....   | 30        |
| 5.8. İstatistik Yöntemi.....   | 30        |
| <b>6. BULGULAR.....</b>  | <b>31</b> |
| 6.1. Serum Örneklerine Ait Biyokimyasal Bulgular.....                        | 31        |
| 6.2. Kalp ve Böbrek Doku Örneklerine Ait Biyokimyasal Bulgular.....          | 32        |
| 6.2.1. Kalp dokusuna ait biyokimyasal bulgular.....                          | 32        |

|   |           |
|---|-----------|
| 6.2.2. Böbrek dokusuna ait biyokimyasal bulgular.....       | 34        |
| 6.3. Kalp ve Böbrek Dokularına Ait Histolojik Bulgular..... | 35        |
| 6.3.1. Kalp dokusuna ait histolojik bulgular.....           | 35        |
| 6.3.2. Böbrek dokusuna ait histolojik bulgular.....         | 36        |
| <b>7. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>                            | <b>38</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR.....</b>                                    | <b>43</b> |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                    | <b>55</b> |
| <b>10. BİLİMSEL FAALİYETLER .....</b>                       | <b>56</b> |
| <b>11. EKLER .....</b>                                      | <b>57</b> |

## KISALTMALAR LİSTESİ

8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin

ABH : Akut Böbrek Hasarı

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartra aminotransferaz

ATP: Adenozin trifosfat

BNP : Beyin Tipi Natriüretik Peptid

Ca+2 : Kalsiyum iyonu

Ca+2pompa ATPaz : Kalsiyum Adenozin Trifosfataz

cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

CB1 : Kannabinoid Reseptörü 1

CB2 : Kannabinoid Reseptörü 2

CGRP: Kalsitonin Genine Bağlı Peptid

Cl-: Klorür iyonu

CO : Karbon monoksit

CTGF : Bağ Dokusu Büyüme Faktörü

DAMP : Hasarla İlişkili Moleküler Yapılar

DB: Direkt Bilirubin

EKG : Elektrokardiyogram

ESM: Ekstraselüler matriks

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gamma-Glutamil Transferaz

GSH : Glutasyon

HO: Hidroksil radikali  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : Hidrojen peroksit  
HRS : Hepatorenal Sendrom  
HSH: Hepatik stellat hücreler  
IL-13: İnterlökin-13  
IL-1 $\beta$ : İnterlökin-1 $\beta$   
IL-6: İnterlökin- 6  
JNK : c-Jun N-terminal Kinaz  
K<sup>+</sup> : Potasyum iyonu  
Küs: Küsküt Otu  
LPS : Lipopolisakkarit  
LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
MAPK : Mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz  
Mg<sup>2+</sup>ATPaz : Magnezyum Adenozin Trifosfataz  
Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz: Sodyum-Potasyum adenozin trifosfataz  
NO : Nitrik Oksit  
O<sub>2</sub><sup>-</sup> : Süperoksit anyonu  
PAMP : Patojenle İlişkili Moleküler Yapılar  
PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü  
RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi  
ROT: Reaktif oksijen türleri  
SEH : Sinüzoidal Endotel Hücreleri  
SF: Serum Fizyolojik  
SKB: Safra kanalı bağı  
SSS : Sempatik Sinir Sistemi

TB: Total Bilirubin

TGF- $\beta$ : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta

TLR4 : Toll-benzeri Reseptör 4

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktörü alfa

UDKA: Ursodeoksikolik Asit

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## ŞEKİL LİSTESİ

|   | Sayfa Numarası |
|---|----------------|
| Şekil 1. Karaciğer fibrozuna ilişkin mekanizmalara dair örnekler.....   | 8              |
| Şekil 2. Sirotik çok organlı sendromun gelişimine yönelik patofizyolojik arka plan.....   | 10             |
| Şekil 3. HSH-SEH İlişkisinde NO Yolağı.....   | 11             |
| Şekil 4. Hiperdinamik dolaşım mekanizması.....  | 12             |
| Şekil 5. Sirotik kardiyomiyopatide sistolik disfonksiyon, kardiyak morfoloji, hepatik ve dolaşım bulgularındaki eş zamanlı değişiklikler arasındaki ilişkinin genel görünümü..... | 19             |
| Şekil 6. Kalp fonksiyonunda oksidatif hasarın patojenik mekanizması.....  | 21             |
| Şekil 7. Küsküt otu (Cuscuta sp.) görseli.....  | 24             |
| Şekil 8. Seruma ait a)ALT, b)AST, c)Direkt Bilirubin ve d)Total Bilirubin sonuç grafikleri.....   | 32             |
| Şekil 9. Kalp dokusuna ilişkin a)TGF- $\beta$ , b)8-OHdG, c)Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz ve d)Hidroksiprolin sonuçları.....   | 33             |
| Şekil 10. Böbrek dokusuna ilişkin a)TGF- $\beta$ , b)8-OHdG, c)Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz ve d)Hidroksiprolin sonuçları.....  | 35             |
| Şekil 11. Gruplardaki kalp örneklerine ait ışık mikroskobu görüntüleri.....   | 36             |
| Şekil 12. Gruplardaki böbrek örneklerine ait ışık mikroskobu görüntüleri .....  | 37             |

## TABLO LİSTESİ

|  | <b>Sayfa Numarası</b> |
|--|-----------------------|
| Tablo 1. Hiperdinamik sendromun klinik bulguları .....   | 13                    |
| Tablo 2. Serum AST, ALT, Direkt Bilirubin ve Total Bilirubin<br>değerleri.....   | 31                    |
| Tablo 3. Kalp dokusunda TGF- $\beta$ , 8-OHdG, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz, Hidroksiprolin değerleri .....  | 33                    |
| Tablo 4. Böbrek dokusunda TGF- $\beta$ , 8-OHdG, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz, Hidroksiprolin değerleri..... | 34                    |

## 1.ÖZET

**Tezin başlığı :** Deneysel Kolestaz Kaynaklı Hepatorenal Hasar Ve Kardiyomiyopatinin Tedavisinde Küsküt (Cuscuta Sp.) Bitkisinin Etkisinin İncelenmesi

**Öğrencinin Adı Soyadı :** Bilge Nur Hatipoğlu

**Danışmanın Adı Soyadı :** Prof. Dr. Göksel Şener

**Programın Adı :** Farmakoloji Doktora Programı

**Amaç:** Bu çalışmada, sıçanlarda safra kanalı bağlama (SKB) yöntemi ile geliştirilen kolestazın neden olduğu hepatorenal hasar ve kardiyomiyopatide Küsküt otu ekstresinin potansiyel koruyucu veya önleyici etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Spraque Dawley sıçanlar Kontrol, Küsküt (Küs), SKB ve SKB+Küs olarak 4 gruba ayrılmıştır. Safra kanalı bağlama işlemi safra kanalının çift ligasyonu ile yapılmıştır. 28 gün boyunca iki gruba (Kontrol ve SKB ) serum fizyolojik (SF) ve diğer iki gruba da (Küs ve SKB+Küs) 250 mg/kg Küsküt metanol ekstresi oral gavaj ile verilmiştir. 28. günün sonunda tüm hayvanlar dekapite edilmiş olup serum, kalp ve böbrek dokusu örnekleri alınmıştır. Serumda ALT (Alanin transaminaz), AST (Aspartat aminotransferaz), DB (Direkt Bilirubin) ve TB (Total Bilirubin) seviyeleri incelenirken kalp ve böbrek dokularında ise TGF- $\beta$  (Dönüştürücü büyüme faktörü- beta), 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin), Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz (Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz) ve Hidroksiprolin seviyeleri ölçülüp histolojik analizler yapılmıştır.

**Bulgular:** SKB grubu hayvanlarda serum ALT, AST, Direkt Bilirubin ve Total Bilirubin seviyeleri ile kalp ve böbrek dokularında 8-OHdG, TGF- $\beta$ , ve hidroksiprolin düzeyleri yüksek Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz düzeyleri düşük bulunmuştur. Küsküt metanol ekstresi ile tedavi edilen grupta biyokimyasal parametreler anlamlı derecede (p<0,05-0,001) tersine çevrilmiştir. Biyokimyasal sonuçlar histolojik sonuçlarla desteklenmiştir.

**Sonuç:** : Çalışmamız sonuçları, kolestaz kaynaklı gelişen hepatorenal hasar ve kardiyomiyopatide Küsküt otunun yararlı etkileri olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Safra kanalı bağlama, fibroz, hepatorenal hasar, kardiyomiyopati, küsküt otu

## 2. SUMMARY

**Title of Thesis:** Investigation of the effects of *Cuscuta* sp. in the treatment of hepatorenal injury and cardiomyopathy induced by experimental cholestasis

**Student Name, Surname:** Bilge Nur Hatipoğlu

**Supervisor Name :** Prof. Dr. Göksel Şener

**Program Name :** Pharmacology PhD Program

**Objective: :** In this study, it was aimed to investigate the potential protective or preventive effect of the extract of *Cuscuta* sp. in hepatorenal injury and cardiomyopathy due to cholestasis induced by bile duct ligation (BDL) in rats.

**Materials and Methods:** Spraque Dawley rats were divided into 4 groups as Control, *Cuscuta* sp. (CUS), BDL and BDL+ CUS. Bile duct ligation was performed by double ligation of the bile duct. For 28 days, two groups (Control and BDL) were given physiological saline and the other two groups (CUS and BDL+CUS) 250 mg/kg *Cuscuta* methanol extract by oral gavage. At the end of the 28th day, serum and tissue samples were collected from all animals after decapitation. While ALT (alanine transaminase), AST (aspartate aminotransferase), DB and TB levels were examined in blood samples, 8-OHdG, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, TGF-β and Hydroxyproline were determined in heart and kidney tissues followed by histological analyses.

**Results:** In animals with bile duct ligated, serum ALT, AST, DB and TB levels and TGF-β, 8-OHdG and Hydroxyproline levels in heart and kidney tissues were high and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase levels were low. Biochemical parameters were significantly reversed (p<0.05-0.001) in the group treated with *Cuscuta* methanol extract. Histological results also supported the biochemical results.

**Conclusion:** The results of our study suggest that *Cuscuta* sp. may be beneficial in hepatorenal injury and cardiomyopathy caused by cholestasis.

**Keywords:** Bile duct ligation, fibrosis, hepatorenal injury, cardiomyopathy, *Cuscuta* sp.

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Safra kanallarının tıkanması, safra akışını engeller ve safra ve/veya safrada atılan toksik maddelerin karaciğerde birikmesine neden olur. Hidrofobik safra asitlerinin birikmesi serbest radikalleri üreterek karaciğerde oksidatif hasara neden olur (Orellana et al., 2000). Kolelatazın erken evresinde parankimal hücrelerde oluşan hasar, parankimal olmayan hücrelerde inflamatuvar ve fibrinojenik etkilere neden olabilir (Maher & Friedman, 1993). Karaciğer hasarından sonra hepatik stellat hücrelerinin (HSH) aktivasyonu ve dengesiz kollajen sentezi fibrozisin patogeneğinde rol oynayan başlıca faktörlerdir. Fibrozis, karaciğer sirozunda önemli bir patolojik süreçtir (Zhou et al., 2014).

Sirozlu hastada prognozu kötüleştiren ciddi komplikasyonlardan biri portal hipertansiyondur. Karaciğer, portal hipertansiyon nedeniyle portosistemik şantlar sonucu bypass edilir ve nitrik oksit (NO), karbon monoksit (CO) ve endojen kanabinoidler gibi vazodilatörler vücutta dolaşmaya devam eder. Hepatositlerde oluşan hasar, bu maddelerin splanknik dolaşıma salınımını artırır ve bu da arteriyel vazodilatasyona yol açar (Bolognesi, 2014). Portal hipertansiyonun ileri evrelerinde ; arterlerde azalmış kan basıncı, sistemik vasküler direnç, artmış kalp debisi ve yüksek kalp hızı ile tanımlanan hiperdinamik dolaşım sendromu görülür ve bu durum çoklu organ yetmezliğinin ön aşaması olarak kabul edilir(Pereira et al., 2008). Vazodilatör faktörlerin üretimi veya aktivitesinin artmasıyla arteriyel kan basıncı düşerken, düşen basıncı telafi etmek için vazokonstriktör mekanizmalar (Renin-anjiotensin sistemi, arginin vazopressin vb.) aktive olur, ancak bunun sonucunda böbrek perfüzyonu azalır ve sonunda hepatorenal sendrom (HRS) olarak adlandırılan böbrek hasarı meydana gelir(Gupta et al., 2021). Splanknik ve sistemik dolaşımdaki değişikliklerin yanı sıra, inflamasyon da HRS'nin ilerlemesinde önemli bir role sahiptir (Arroyo et al., 2021).

Siroz ilerledikçe, sistemik vasküler dirençteki düşüş artar ve kardiyak debinin artışı uygun organ perfüzyonunu sağlamak için yetersiz kalır. Bu durum sirotik kardiyomiyopati olarak adlandırılır ve kalıcı portal hipertansiyonla yakından ilişkilidir (Gupta et al., 2021). Siroza bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğu, bilinen kalp hastalığı olmayan hastalarda ortaya çıkabilir. Patolojik mekanizmalar arasında vazodilatasyon ve azalmış miyokardiyal beta-adrenerjik fonksiyon ve bozulmuş sodyum ve kalsiyum taşınması bulunur (Møller & Henriksen, 2010). Bu sendromda, hiperdinamik dolaşıma ek olarak, strese karşı bozulmuş

kasılma tepkisi ve/veya anormal diyastolik gevşeme ve elektrofizyolojik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (Carvalho et al., 2019).

Safra kanalı bağlama (SKB) yöntemi insan karaciğer sirozuna benzer morfolojik değişiklikler gösterdiğinden ; sıçanlarda hepatik kolestaz ve fibrozis için deneysel bir model olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Tag et al., 2015).

Obstrüktif sarılıkta doku hasarının başlaması ve devam etmesinde serbest oksijen radikallerinin rolü çeşitli deneysel ve klinik araştırmalarla gösterilmiştir (Padillo et al., 2002; Peres et al., 2000; Sener et al., 2006). Bu nedenle, kolestatik karaciğer hasarını tedavi etme stratejisi olarak serbest radikalleri ortadan kaldırmak, safra tıkanıklığından sonra oksidatif hasarı ve fibrozisi azaltmaya yardımcı olabilir (Toklu et al., 2007).

Küsküt türleri genellikle sarı, turuncu ve kırmızı renkte olan parazitik bitkilerdir. Bu türler, alkaloidler, karotenoidler, yağ asitleri, flavonoidler, steroidler/steroller, triterpenler ve diğer bileşikler ikincil metabolitler olarak taşırlar. Bazı çalışmalar, bu cinsin farklı türlerinin antiproliferatif, antioksidan, anti-inflamatuar, hepatoprotektif, antimikrobiyal ve anksiyolitik aktiviteye sahip olduğunu ve yumurtalık ve meme kanserinde antikanser ve antiviral etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Ahmad et al., 2017; Sekeroglu, 2012).

Bu araştırmada, sıçanlarda safra kanalı bağlama yöntemi ile oluşturulan kolestaz sonrası gelişen hepatorenal hasar ve kardiyomiyopatide Küsküt bitkisinin (*Cuscuta* sp.) potansiyel koruyucu veya tedavi edici etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Kolestazın Tanımı**

Kolestaz, klinik olarak yorgunluk, kaşıntı ve sarılık ile ortaya çıkabilen; safra oluşumu ya da akışındaki bozulmayla karakterize edilen; intrahepatik veya ekstrahepatik faktörlerin yol açtığı patolojik bir durumdur. Bu durum, safra asitlerinin birikmesine ve sistemik dolaşımdaki safra asidi konsantrasyonunun artmasına yol açar. Kolestaz sırasında, safra üretimi ve işlenmesi bozulur, bu da safra miktarının duodona yetersiz ulaşmasına neden olur. Sonuç olarak, intrahepatik ve sistemik safra asitleri birikir ve safra asidine affinitesi olan toksik bakteriler artar (Hilscher et al., 2020; Wu et al., 2021). Kolestazdan etkilenen hastalarda görülen klinik belirtiler arasında kaşıntı, halsizlik, koyu renkli idrar ve sarılık bulunur. Kolestazın erken dönemlerinde, hastalar genellikle belirti vermez ve yalnızca serum alkalen fosfataz (ALP) ve gamma-glutamil transferaz (GGT) seviyelerinde yükselme gösterebilirler. Hastalığın ilerlemesiyle hiperbilirubinemi ortaya çıkabilir ve karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği veya hatta ölüme yol açabilir (Lu, 2022).

### **4.2. Kolestaz Türleri**

İntrahepatik kolestaz, safra kanalikülleri, hepatosit fonksiyonu veya intrahepatik safra kanallarındaki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerden bazıları şunlardır: Hepatit (viral, alkolik, kolestatik), Primer biliyer kolanjit, sepsis, kistik fibrozis, ilaçlar, hormonlar, total parenteral nutrisyon vb. (Hilscher et al., 2020).

Ekstrahepatik kolestazın nedenleri, ekstrahepatik kanalları, ortak karaciğer kanalını veya ortak safra kanalını etkileyen durumlardır. Bunlara örnek olarak da pankreatit, koledok kisti, koledokolitiazis, sklerozan kolanjit, cerrahi ya da travma sonrası darlık gibi durumlar verilebilir (Hilscher et al., 2020).

### **4.3. Safra Salgısının Fizyolojisi**

Safra, esas olarak hepatositlerde ve bir kısmı da safra kanallarının sekretuar epitelinde sentezlenip safra kanallarından geçerek ihtiyaç durumunda duodona iletilir. İhtiyaç haricinde safra kesesinde depolanan safra burada depolanması; sodyum, klorür, su ve bazı elektrolitlerin safra kesesi mukozasından emilimi sayesinde olur.

Yağlı yiyeceklerin sindirimine başlandığında, kolesistokinin hormonunun etkisiyle safra kesesi kasılır, Oddi sfinkteri gevşer ve duodona safra akışı meydana gelir. Safra

yaklaşık %94'ü kana geri emilir, geriye kalan %5-10'luk kısmı ise feçesle atılır. Safra tuzlarının büyük bir bölümü bağırsaklardan, çoğunlukla terminal ileumdan absorbe olur ve daha sonra tamamına yakını portal kanla hepatositlere geri taşınır. Bağırsaklar ile karaciğer arasında meydana gelen bu döngüye enterohepatik sirkülasyon adı verilir (Uçok ve ark., 2010).

Kolesterolden safra asitlerinin sentezi sırasında ilk oluşan ürünler, primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Bu iki safra asidi, karaciğerde salgılanmadan önce taurin veya glisin ile birleşerek konjugat safra asitlerini oluşturur. Bağırsaklara ulaştığında, bu safra asitleri ileum, çekum ve kolonda dekonjuge edilir ve sekonder safra asitlerine dönüşür. Bu sekonder safra asitleri arasında deoksikolik asit ve litokolik asit bulunur. Litokolik asit, toksik bir safra asididir ve çok küçük bir miktarı emilir. Karaciğere ulaştığında, önce sülfatlanır, ardından glisin veya taurin ile konjuge edilerek detoksifiye edilir.(Uçok ve ark., 2010).

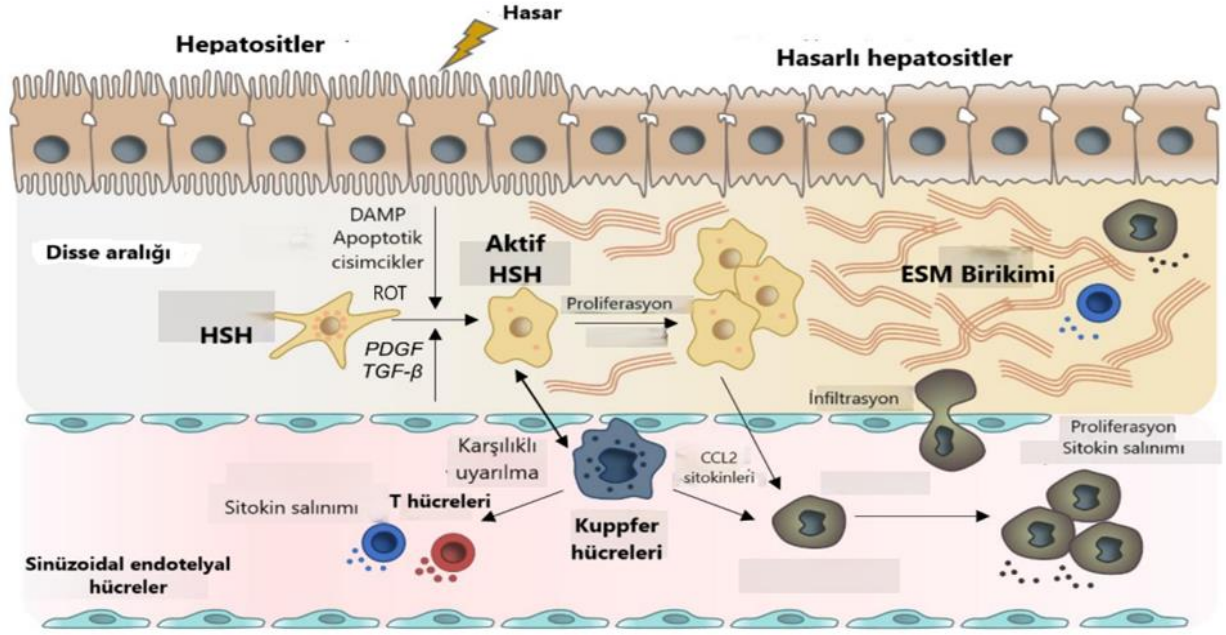
#### **4.4. Karaciğer Fibrozu**

Kronik karaciğer hastalıklarının ilerlemesi, etiyolojik nedenden bağımsız olarak, uzun süreli kronik parankima hasarı, sürekli inflamasyon ve karaciğerin yara iyileşme mekanizmalarının sürekli olarak devrede olması ile ilişkilidir. Bu süreçte bağ dokusu birikmeye başlar ve zamanla karaciğerde fibrozis gelişir (Parola & Pinzani, 2019). Karaciğer fibrozunun geri döndürülebilir bir hastalık süreci olduğu belirtilse de, ilerlemiş fibroz sıklıkla siroz, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olur. Bu durumlar genellikle karaciğer nakli dışında başka bir tedavi seçeneği sunmaz (Li et al., 2023).

Karaciğer hasarının devam etmesi kronik inflamatuvar yanıtla desteklenir ve bu yanıt, çeşitli zararlı mediatörler aracılığıyla gerçekleşir. Kronik inflamatuvar yanıt ve doğuştan gelen ya da adaptif bağışıklık hücrelerinin devreye girmesi ve aktive olması, profibrojenik hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümünü başlatmak ve sürdürmek için hayati öneme sahiptir. Bu süreç, sitokinler, kemokinler, reaktif oksijen türleri (ROT) ve diğer birçok mediatörün salınımı ile tetiklenir. Karaciğer fibrozisi ekstrasellüler matriksin (ESM) progresif birikimi ile karakterizedir ve bu birikim karaciğerin fizyolojik yapısını bozar. Patogenez açısından, toksik, metabolik veya viral hastalıklar hepatositlerde hasara yol açar ve bağışıklık hücrelerinin karaciğere infiltrasyonu ile birlikte, hepatik stellat hücrelerinin (HSH) kollajen üreten miyofibroblastlara dönüşümü başlar.(Roehlen et al., 2020)

#### **4.4.1. Karaciğer fibrozunda oksidatif hasar ve inflamatuvar yanıt**

Karaciğer hasarına neden olan etkenler (toksinler, enfeksiyonlar, alkol vd.) oksidatif stres yaratarak ROT üretimini artırır ve epitelyal hücrelerin (hepatositler ve/veya kolanjiyositler) zarar görmesine neden olurlar. Bu zarar, inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikleyerek anti-fibrinolitik bir koagülasyon sürecini başlatır (Crosas-Molist & Fabregat, 2015; Pellicoro et al., 2014). Hepatosit hasarına yanıt olarak hepatik makrofajlar olan Kupffer hücreleri ve diğer bağışıklık hücreleri aktive olur ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi pro-inflamatuvar sitokinler üretilir ve T hücreleri bölgeye yönlendirilir. Hasar bölgesine çekilen lökositler, ölü ya da apoptoza uğramış hücreleri fagosite ederken inflamatuvar yanıtı artırır. Bu süreçte hücre hasarından kaynaklanan pro-inflamatuvar mediyatörler ile uyarılmış bağışıklık hücrelerinin salgıladığı büyüme faktörleri ve sitokinler, özellikle trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin-13 (IL-13), HSH'leri aktive ederler (Koyama & Brenner, 2017; Pellicoro et al., 2014). Bu hücrelerin aktivasyonu karaciğer fibrozunun başlamasında ve ilerlemesinde kritik rol oynar ve kolajen miktarının artmasına önemli düzeyde katkıda bulunurlar. HSH'lerin aktivasyonu, hücre çoğalması, migrasyonu, miyofibroblastlara dönüşümü, büyük miktarda kollajen ve ESM üretimi ile karakterizedir ve bu süreç, sonucunda karaciğer fibrozisine yol açar (Koyama & Brenner, 2017; Zhou et al., 2014) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Karaciğer fibrozuna ilişkin mekanizmalara dair örnekler. Kronik hepatosit hasarı, HSH'leri aktive eden ve bağışıklık hücrelerini bölgeye toplayan DAMP'ler ve apoptotik cisimciklerin salınımına neden olur. Aktif HSH'ler ile Kupffer hücreleri ve doğuştan gelen bağışıklık hücreleri arasındaki karmaşık çok yönlü etkileşimler, proliferatif ve hücre dışı matris üreten miyofibroblastlara farklılaşmayı teşvik eder. HSH: Hepatik Stellat Hücresi, DAMP: Hasarla ilişkili moleküler yapılar, ROS:Reaktif Oksijen Türleri, ESM: Ekstraselüler matris, PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü, TGF- $\beta$ : Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta, CCL2: kemokin (C-C motif) ligand 2.(Roehlen et al., 2020'den yararlanılarak değiştirilerek kullanılmıştır.)

#### 4.5. Karaciğer Sirozu

Siroz, gelişmiş ülkelerde giderek artan bir morbidite ve mortalite nedeni olarak dikkat çekmektedir. Dünya genelinde en yaygın ölüm sebeplerinden biri olarak görülmektedir(Tsochatzis et al., 2014). Sirozun başlıca nedenleri arasında kronik viral hepatitler(Hepatit B, Hepatit C vb.), alkol tüketimi ve biliyer hastalıklar (Primer biliyer siroz, Primer sklerozan kolanjit, Sekonder biliyer siroz vb.) yer alır. Bunlara ek olarak, kalıtsal metabolik hastalıklar (Hemokromatozis, Wilson hastalığı vb.), hepatik venlerin tıkanması ve diğer başka durumlar (Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) da siroz gelişimine neden olabilir (Schuppan & Afdhal, n.d.).

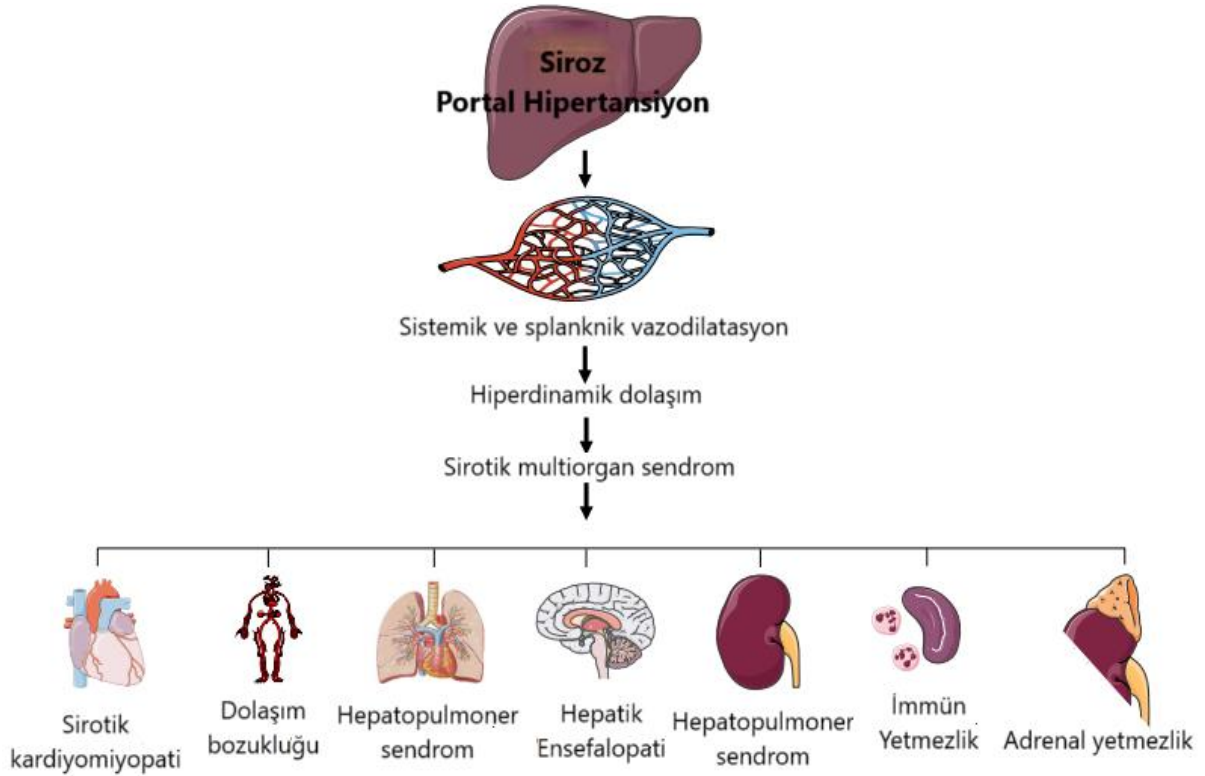
Siroz, karaciğer damar yapısının bozulmasıyla birlikte görülen karaciğer fibrozunun ileri bir aşamasıdır. Histolojik olarak siroz, yoğun fibrotik bantlarla çevrili nodüller yenilenme ile tanımlanır ve bu durum parankimal kayıp ve karaciğer yapılarının çöküşüne yol açar. Bu süreçlerin tamamı, karaciğerin damar yapısında belirgin bir bozulmaya neden olur (Schuppan & Afdhal, n.d.). Bu durum, portal ve arteriyel kan akışının doğrudan hepatik çıkışa (santral venlere) yönlendirilmesine yol açar, böylece hepatik sinüzoidler ile çevresindeki hepatositler

arasındaki değişim bozulur. Bu bozulma, portal kan akışında direnç artışına ve bunun sonucunda portal hipertansiyon ile karaciğerin sentetik fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (Tsochatzis et al., 2014). Sirozun başlıca klinik sonuçları, hepatosit (karaciğer) fonksiyonunun bozulması, intrahepatik dirençte artış (portal hipertansiyon) ve hepatoselüler karsinom gelişimidir (Schuppan & Afdhal, n.d.).

Sirozda görülen genel dolaşım bozuklukları, splanknik vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, böbrek hipoperfüzyonu, su ve tuz tutulumu ile artmış kardiyak debiyi içerir ve bu durumlar, karaciğerin vasküler değişiklikleriyle doğrudan bağlantılı olup, portal hipertansiyonun gelişmesine yol açar (Desmet & Roskams, 2004; Schuppan & Afdhal, n.d.).

#### **4.5.1. Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon**

Portal hipertansiyon, sirozlu hastanın prognozunu kötüleştiren ciddi bir komplikasyondur. Sirozlu hastaların neredeyse %90'ında sonunda portal hipertansiyon gelişir ve bu durum sirozlu hastalardaki ölümlerin birçoğunun sorumlusudur (Gunarathne et al., 2020). Özofagus veya mide varisleri oluşumu ve yırtılması, asit (karında sıvı birikimi), spontan bakteriyel peritonit, hepatopulmoner sendrom, hepatik ensefalopati ve HRS gibi çeşitli klinik komplikasyonlara yol açabilir (Bolognesi, 2014)(Şekil 2). Portal hipertansiyon, sirozdan bağımsız da gelişebilir ve bu da sirotik olmayan portal hipertansiyon olarak adlandırılır (Gunarathne et al., 2020).



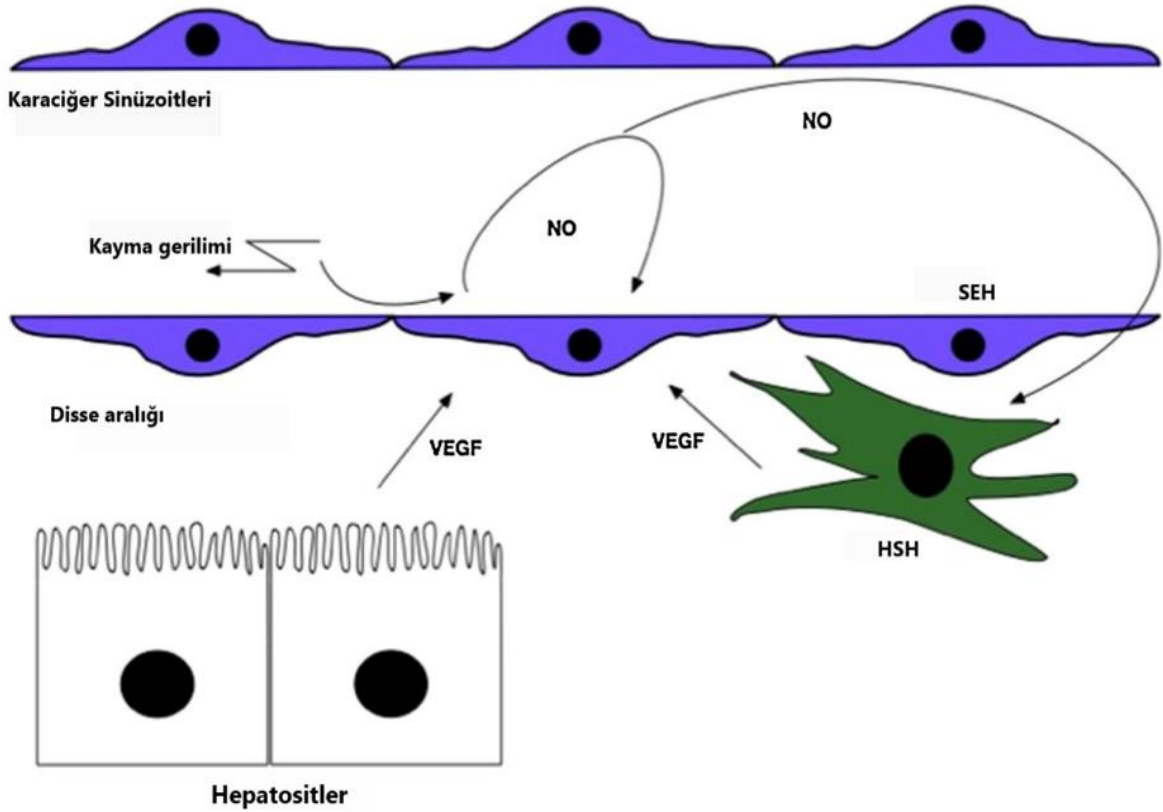
**Şekil 2.** Sirotik çok organlı sendromun gelişimine yönelik patofizyolojik arka plan. Bu sendrom, birçok organın fonksiyonlarını farklı derecelerde etkiler. (Møller & Bendtsen, 2015'ten değiştirilerek kullanılmıştır)

#### 4.5.1.1. Portal hipertansiyon patofizyolojisi

İleri evre sirozun tipik hemodinamik değişiklikleri arasında vazodilatasyon, sonuçta çok organlı etkilere yol açan ilk damar değişikliği olarak ortaya çıkar. Ancak, vazodilatasyonun mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmamıştır (Licata et al., 2014). Splanchnik vazodilatasyon, portal hipertansiyon patofizyolojisinde temel bir noktadır. İntrahepatik vasküler direncin artması portosistemik şantaların oluşmasına yol açar ve vazodilatör bazı maddelerin [NO, kalsitonin genine bağlı peptid (CGRP), araşidonik asit metabolitleri vd.)] sistemik dolaşıma katılmasına neden olur. Artan vazodilatasyon splanchnik ve hepatic akışı daha da arttırarak, portal basıncın daha çok artmasına splanchnik dolaşımdaki kayma gerilimi (shear stress) yoluyla vazodilatörlerin aşırı üretimine ve salınımına neden olduğu düşünülmektedir (Di Pascoli et al., 2017; Kimer et al., 2014; Møller & Bendtsen, 2018).

Hepatic vasküler direnç gelişimine neden olan sabit faktörler, fibroz artışı ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumuna ek olarak steatoz ve trombozudur. Dinamik faktörler ise, karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (SEH), hepatic stellat hücreleri (HSH) ve düz kas hücrelerine bağlı gerçekleşir. SEH'ler, bağırsaklardan emilen portal kanın bileşenleriyle etkileşime girer.

Bu nedenle, bakteriyel DNA ve lipopolisakaritler (LPS) gibi farklı bakteriyel bileşenlere maruz kalmaları, hücre hasarına ve iltihaba yol açar. Aynı zamanda artan karaciğer kan akışı, kayma gerilimi ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörler tarafından uyarılarak, NO salınımını sürekli olarak gerçekleştirirler (Greuter & Shah, 2016; Møller & Bendtsen, 2018) (Şekil 3).

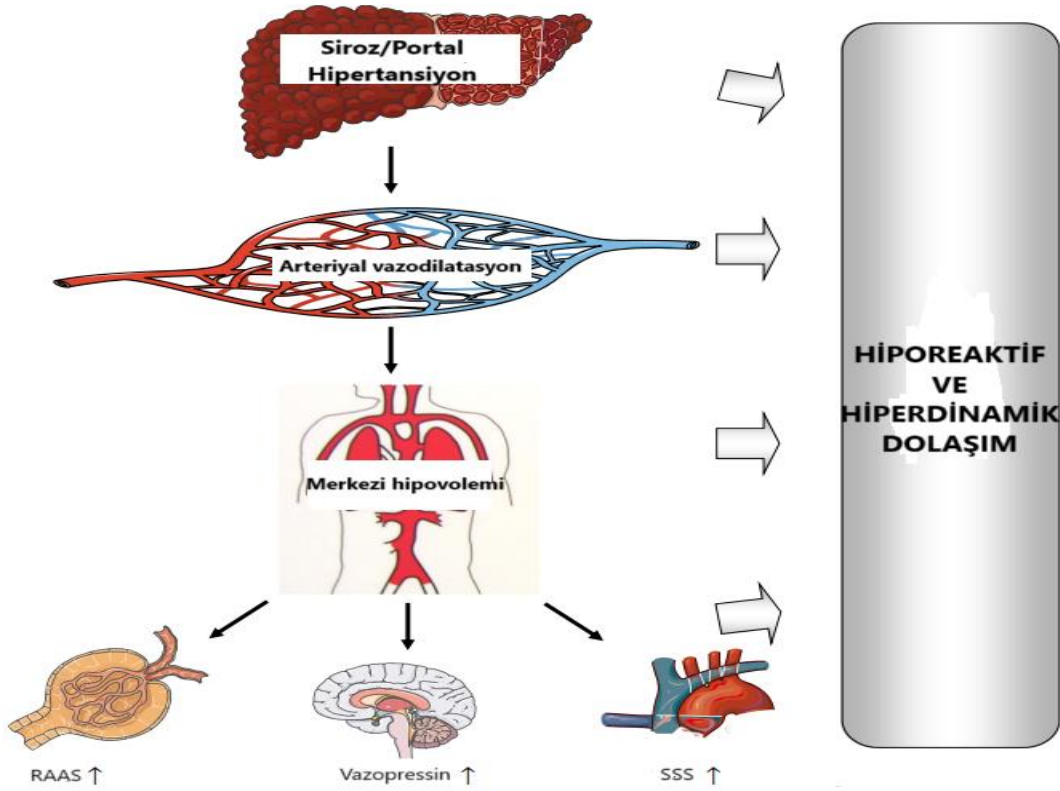


**Şekil 3.** HSH-SEH İlişkisinde NO Yolağı. NO, SEH'lerden kayma gerilimi (otoregülasyon) gibi dış uyaranlara ve VEGF gibi diğer parakrin faktörlere yanıt olarak üretilir ve salınır. Salınan NO, SEH fenotipinin korunmasını sağlar, HSH'nin aktivasyonunu önler ve bu hücrelerin sakin duruma geri dönmesini destekler. Bu nedenle, NO düzeyindeki azalma, erken fibrozisin önemli bir adımıdır. NO: Nitrik Oksit, SEH: Sinüzoidal Endotel Hücre, HSH: Hepatik Stellat Hücre, VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Greuter & Shah, 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır.)

#### 4.5.2. Karaciğer sirozu ve hiperdinamik dolaşım

Portal hipertansiyonun ileri evrelerinde arterlerde azalmış kan basıncı ve sistemik vasküler direnç, artmış kardiyak debi ve yüksek kalp hızı ile tanımlanan hiperdinamik dolaşım sendromu görülür ve bu durum çoklu organ yetmezliğinin başlangıç aşaması olarak kabul edilir (Gunarathne et al., 2020).

Portal hipertansiyon sonrası portosistemik şantların oluşumuyla, özellikle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dolaşımdaki vazodilatörler ve patojenle ilişkili moleküler yapıların (PAMP) seviyelerini artmasıyla, sistemik vazodilatasyon gelişir ve bunun sonucunda sistemik vasküler direncin azalması ile merkezi hipovolemi ve arteriyel hipotansiyon gelişir (Møller & Bendtsen, 2018). Baroreseptörlerin uyarılmasıyla, sempatik sinir sistemi (SSS), Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) ve vazopressin sistemi aktive olur, bu da kalp atış hızı, atım hacmi ve kardiyak debinin artmasına yol açar. Ancak, damarların vazokonstrüktörlere karşı duyarsızlaşması nedeniyle arteriyel hipotansiyon devam eder (Tazi et al., 2000)(Şekil 4). Artan kardiyak debi, özellikle NO gibi vazodilatörlerin endotel hücrelerinden üretimini ve salınımını tetikler, bu da vazodilatasyonu daha da güçlendirir ve kardiyak debiyi yükseltir (Greuter & Shah, 2016). Sonuç olarak, sistemik NO aşırı üretimi, birincil hiperdinamik dolaşımın bir yansıması olarak görülebilir (Møller et al., 2007; Møller & Bendtsen, 2018).



**Şekil 4.** Hiperdinamik dolaşım mekanizması. Siroz ve portal hipertansiyon, kan dolaşımında yeniden dağılıma neden olarak merkezi hipovolemiye yol açar. Bu durum, RAAS gibi vazokonstrüktif sistemlerin aktivasyonunu, hipofiz bezinden nonozmotik vazopressin salınımını ve sempatik sinir sisteminin (SSS) uyarılmasını tetikler. Sonuç olarak, splanknik bölgede belirgin bir arteriyel vazodilatasyon gelişir. Bu süreç, kardiyovasküler sistemde hiporeaktif ve hiperdinamik bir dolaşım modeli ortaya çıkarır. (Møller & Bendtsen, 2015'den değiştirilerek kullanılmıştır.)

Hiperdinamik sendromun ilk klinik bulguları arteriyel hipotansiyon, geniş nabız basıncı, taşikardi, sıcak ekstremiteler ve palmar eritemdir. Portal hipertansiyon ve hipardinamik dolaşım sonucu meydana gelen klinik durumlar arasında; özofageal veya mide varis kanamaları, asit ve buna bağlı olarak gelişen spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, HRS, sirotik kardiyomiyopati, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon ve hepatik hidrotoraks bulunur (Licata et al., 2014) (Tablo 1).

Konunun devamında tez çalışmamızın konusu olan; hiperdinamik dolaşım sonrası gelişen bu klinik durumlardan hepatorenal sendrom ve sirotik kardiyomiyopatiye değinilecektir.

**Tablo 1.** Hiperdinamik sendromun klinik bulguları. (Licata A. Ve ark., 2014'ten değıştırılarak kullanılmıştır.)

| <b>Organlar</b>  | <b>Bulgular</b>  |
|------------------|--|
| Kaslar ve cilt   | Palmar eritem  |
| Hepato-splanknik | Özofageal varisler ve kanama; asit ve bakteriyel peritonit               |
| Böbrek           | Hepatorenal sendrom  |
| Beyin            | Ödem/Hepatik ensefalopati  |
| Akciğerler       | Hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, hepatik hidrotoraks |
| Kalp             | Sirotik kardiyomiyopati  |

#### **4.6. Hepatorenal Sendrom**

Böbrek yetmezliği, ilerlemiş sirozlu hastalarda sık görülen bir komplikasyondur (Ginès et al., 2003). HRS, kronik karaciğer hastalığı ve ileri evre karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda, böbrek yetmezliğine neden olabilecek belirgin bir klinik sebep olmaksızın gelişen ilerleyici

böbrek yetmezliği olarak tanımlanmıştır (Pereira et al., 2008). HRS, dolaşım sistemi ve böbrek fonksiyonlarındaki bozuklukların aynı anda görülmesiyle karakterizedir (Ginès et al., 2003). Ancak son yıllarda bu sendromun gelişiminde sadece dolaşım sistemindeki bozukluklar değil; sistemik inflamasyon, renal mikrosirkülasyon değişiklikler, sirotik kardiyomiopatiye bağlı kalp fonksiyon bozukluğu, adrenal yetersizlik ve oksidatif stres sonucu doğrudan tübüler hasar gibi diğer süreçlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir (Adebayo & Wong, 2023).

#### **4.6.1. Hepatorenal sendrom patofizyolojisi**

HRS, birçok patogenetik mekanizmanın karmaşık etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Adebayo & Wong, 2023). Bu sendroma neden olan durumlar ayrıntılı olarak ele alınacaktır:

##### **4.6.1.1. Hepatorenal sendrom gelişiminde dolaşım bozukluğunun etkisi**

Karaciğer sirozunun ilerleyen aşamalarında görülen ve kötü prognozu gösteren portal hipertansiyon ve hiperdinamik dolaşım oluşum mekanizmalarından yukarıda bahsetmiştik. Tüm bu mekanizmaların sonucunda meydana gelen sistemik vazodilatasyona bağlı olarak renal hipoperfüzyon ve sistemik hipotansiyon gelişir (Pose et al., 2024). Arteriyel basınçtaki bu düşüşü telafi etmek için arteriyel baroreseptörler, endojen vazokonstriktör sistemlerini (SSS, RAAS, vazopressin salınımı) aktif hale getirir. Aldosteron ve vazopressin böbreklerde su ve tuz tutulumuna neden olur (Amin et al., 2019). Endotelin-1, tromboksan-A2 ve adenosin gibi diğer vazokonstriktörler de HRS patogenezinde rol oynamaktadır. Renal hipoperfüzyon, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasına yol açarak hastayı akut böbrek hasarı gelişimine yatkın hale getirir (Adebayo & Wong, 2023; Velez et al., 2020).

##### **4.6.1.2. Hepatorenal sendrom gelişiminde sistemik inflamasyonun rolü**

Portal hipertansiyon ve sirozda sistemik inflamasyonun, HRS gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Albillos et al., 2014). Bağırsaklardan portal dolaşıma bakteriyel translokasyonun, sistemik inflamasyonda rolü olduğu ileri sürülmektedir (Albillos et al., 2020, 2022). Portal hipertansiyon, bağırsaklarda tıkanıklık ve atrofiye yol açarak bağırsaklardan mikroorganizmaların ve bakteriyel ürünlerin (patojenle ilişkili moleküler yapılar - PAMP'ler) translokasyonunu artırır. Bu PAMP'ler, portal dolaşımdan karaciğere ulaşarak burada Kupffer hücrelerini aktive eder ve inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, TNF- $\alpha$ , IL-6) salınımını başlatırlar (Adebayo & Wong, 2023; Pose et al., 2024). Ayrıca, hepatositlerden salınan hasarla ilişkili moleküler yapılar (DAMP'ler) de bağışıklık sistemini aktive eder ve inflamatuvar yanıtı artırırlar. PAMP'ler ve DAMP'ler birlikte, sistemik dolaşıma

karışarak vazoaaktif bileşiklerin salınımını tetikler ve vasküler vasodilatasyon ile böbrek perfüzyonunun bozulmasına yol açarlar (Adebayo & Wong, 2023). Bu inflamatuvar yanıt, aynı zamanda HSH'leri uyararak karaciğer fibrozisini artırabilir, bu da intrahepatik dirençte artışa ve portal hipertansiyonun daha da şiddetlenmesine yol açar (Adebayo & Wong, 2023; D. Chen et al., 2019). Sonuç olarak, bu patolojik süreçler, HRS'nin gelişimine zemin hazırlar ve böbrek fonksiyonlarını daha da bozar.

#### **4.6.1.3. Hepatorenal sendrom gelişiminde renal hemodinamik değişikliklerin rolü**

Renal hemodinamik değişiklikler ve renal mikrosirkülasyondaki inflamatuvar değişiklikler, asitli sirozda böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur (Adebayo & Wong, 2023). Karaciğer hasarı ve endotoksemi nedeniyle salınan PAMP'ler ve DAMP'ler, glomerüler filtrasyon ve peritübüler kapillerler aracılığıyla tübüler boşluğa ulaşır. Bu moleküllerin tübüler epitel hücreleri üzerindeki TLR4 reseptörleri ile etkileşimi inflamatuvar sitokinlerin üretimine, ROT oluşumuna ve endotel aktivasyonuna yol açar ve inflamasyon artar (Peerapornratana et al., 2019).

Tübüler işlev bozukluğu, tübüloglomerüler geri bildirim mekanizmasını uyarır, bu da afferent arteriyolün daralmasına ve GFR'nin düşmesine yol açar (Gomez et al., 2014). Ayrıca, filtrelenen endotoksin tübüler akış hızını düşürerek oligüri (idrar çıkışının azalması) gelişimine neden olabilir (Peng et al., 2020). Endotel aktivasyonu, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına yapışmalarını artırarak mikrovasküler akışın bozulmasına ve trombüs oluşumu riskinin artmasına yol açar (Arroyo et al., 2021; Peerapornratana et al., 2019). Tüm bu faktörler renal hipoperfüzyona katkı sağlayarak HRS gelişmesine zemin hazırlar (Adebayo & Wong, 2023).

#### **4.6.1.4. Hepatorenal sendrom gelişimi ve sirotik kardiyomiyopati**

Sirotik kardiyomiyopati, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda görülen, stres altında kasılma fonksiyonunun bozulması, diyastolik fonksiyon değişiklikleri ve elektrofizyolojik anormallikler ile karakterize bir durumdur. Bu durum, bilinen bir kardiyovasküler hastalık olmaksızın, karaciğer sirozunun etiyojisinden bağımsız olarak gelişir ve miyokardiyal yapı ve fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (Licata et al., 2014).

Siroz ilerledikçe, splanknik ve sistemik arteriyel vazodilatasyon daha şiddetli hale gelmesiyle sistemik vasküler dirençte önemli bir azalma gözlenir. Bu durum, kalp debisindeki artışla telafi edilemez ve etkili arteriyel hipovolemi ve hipotansiyon gelişir (Ginès et al., 2003). Bu

sistolik yetersizlik, böbrek perfüzyonunu bozar ve hastayı HRS'ye daha yatkın hale getirir. Ayrıca, kalp fonksiyonunun bozulması ve plazma hacmi yükü nedeniyle oluşan venöz konjesyon, renal venöz basıncı artırarak böbrek kan akışını engeller.(Krag et al., 2010) Bu hemodinamik bozukluklar, sirotik kardiyomiyopatinin HRS gelişimine dolaylı katkı sağladığını göstermektedir (Kazory & Ronco, 2019).

Konunun devamında siroza bağlı gelişen kardiyomiyopati ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

#### **4.7. Sirotik Kardiyomiyopati**

Karaciğer ve kalp fonksiyonları arasındaki ilişkinin bildirilmesi yıllar öncesine dayanmaktadır (Møller & Lee, 2018). Sirozlu hastalardaki kardiyovasküler anormallikler 70 yıldan fazla bir süre önce rapor edilmiştir. Bu anormallikler azalmış ortalama arter basıncı, azalmış periferik vasküler direnç ve artmış kardiyak debinin birlikte geliştiği hiperdinamik dolaşım durumudur (Kowalski & Abelmann, 1953; Yoon et al., 2020). Sirozlu hastalarda ortaya çıkan kalp fonksiyon bozukluklarıyla karakterize edilen bu duruma 'sirotik kardiyomiyopati' adı verilmiştir (S. S. Lee, 1989; Yoon et al., 2020).

Sirotik kardiyomiyopati, bilinen bir kalp hastalığının olmadığı durumlarda, stres uyaranlarına karşı bozulmuş kasılma yanıtı veya diastolik gevşeme ile elektrofizyolojik anormalliklerle karakterize kronik bir kalp fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (Kazory & Ronco, 2019). Sirozda kardiyovasküler değişikliklerin patofizyolojisi çok yönlüdür ve hala tüm mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Oksidatif stres ve inflamasyonun bu patofizyolojide önemli rol oynadığı bildirilmiştir (H. Liu et al., 2023).

##### **4.7.1. Sirotik kardiyomiyopatide klinik bulgular**

###### **4.7.1.1. Sistolik disfonksiyon**

İleri evre siroz ve portal hipertansiyonda dolaşım hiperdinamik olup, sirotik kardiyomiyopati ile ilişkilidir; bu durum, kalbin hiperdinamik yüklenmesiz yetmezliği olarak tanımlanmıştır (H. Keller et al., 1988; Møller et al., 2009). Sirozlu hastaların çoğunda istirahatte kan basıncı normaldir ancak bazılarında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu görülebilir (Ahmed et al., 1984; Møller et al., 2009). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) sistolik disfonksiyonun ve aynı zamanda siroza bağlı gelişen kardiyomiyopati tanımının bir bileşenidir (H. Liu et al., 2017). Yapılan çalışmalarda dinlenme durumunda LVEF'nin normal olduğu, ancak egzersiz sonrası normal hastalara oranla biraz daha arttığı gösterilmiştir (Carvalho et al., 2019; Møller & Bendtsen, 2018).

Aerobik egzersiz kapasitesi ve maksimum kalp hızı, sirozlu hastalarda normal bireylere göre daha düşüktür. Bu azalmış kardiyak performans, egzersize karşı doğrudan düşük kalp hızı yanıtı, azalmış miyokard kontraktilesi ve iskelet kaslarının belirgin şekilde zayıflaması ve kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir (Carvalho et al., 2019; Epstein et al., 1998).

#### **4.7.1.2. Diyastolik Disfonksiyon**

Diyastolik disfonksiyonun sirotik hastalarda sistolik disfonksiyona göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, sirotik hastaların yaklaşık yarısının istirahatte saptanabilen diyastolik disfonksiyona sahip olduğunu göstermektedir (Møller et al., 2016; Yoon et al., 2020).

Sirozda, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun temeli, hafif miyokard hipertrofisi, fibrozis ve subendotelyal ödemin bir kombinasyonudur. Bu durum, sol ventrikül esnekliğinin ve gevşemesinin azalmasına, ventriküllerin anormal dolum paterniyle sonuçlanmasına neden olur (Glenn et al., 2011; Møller et al., 2016). Sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu, artan sertlik nedeniyle meydana gelir ve ekstrasellüler kollajenin değişimi bu süreçte önemli bir rol oynar (H. Liu et al., 2017).

#### **4.7.1.3. Elektrofizyolojik anormallikler**

Sirotik kardiyomyopatide üç elektrofizyolojik anormallik bildirilmiştir: elektrokardiyografik QT uzaması, elektromekanik uyumsuzluk, ve kronotropik yetersizlik (H. Liu et al., 2017). Bu anormalliklerin ortaya çıkışı, otonom sinir sistemi bozuklukları (sempatik sinir sistemi defektleri ve vagal fonksiyon bozuklukları), şiddetli portal hipertansiyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sitokinler ve endotoksinlerle ilişkilendirilmektedir (Bernardi et al., 1998).

Uzamış QT aralığı, sirotik hastaların %50'sinden fazlasında ve en sık görülen elektrofizyolojik değişikliktir (Carvalho et al., 2019). QT aralığı, miyokard hücrelerinin gecikmiş repolarizasyonunun göstergesi olarak, ciddi ventriküler aritmilere, senkoplara ve hatta ani ölüme yol açabilir (H. Liu et al., 2017). QT aralığındaki uzama, karaciğer hastalığının şiddeti, portal hipertansiyonun derecesi, portosistemik şantların yaygınlığı, BNP ve proBNP seviyelerinde yükselme, artmış plazma noradrenalin düzeyleri ve düşük sağkalım ile güçlü bir ilişki göstermektedir. (Yüksek İhtisas Hastanesi & Kliniği, n.d.).

Sirozu olan hastalarda QT aralığının uzamasının patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır ancak sempatik-adrenerjik sistemin aşırı aktivitesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir; çünkü fazla noradrenalin salınımı, miyokard hasarına ve beta-adrenerjik reseptörlerin azalmış

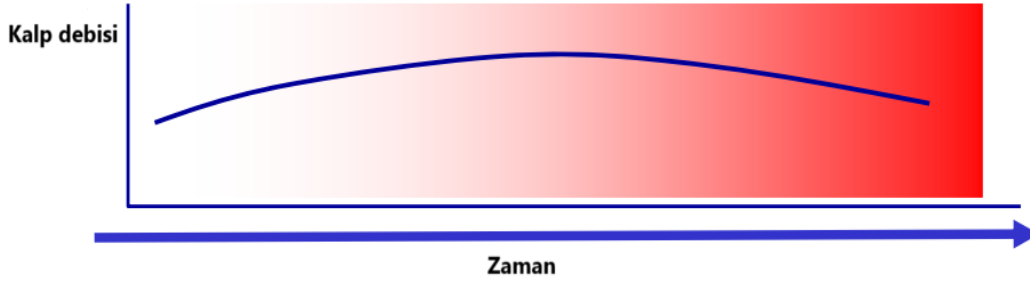
yanıtına neden olmaktadır (Carvalho et al., 2019). Bir çalışmada, sirozlu hastalarda ventriküler repolarizasyon süresi (QT aralığı ile ölçülen) portal basınçtaki küçük değişikliklere göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (Genovesi et al., 2009).

Elektromekanik uyumsuzluk ya da dissenkroni, elektriksel sinyalin başlangıcı (elektrokardiyogramdaki QRS kompleksi) ile mekanik sistol (ventrikül kasılması) arasındaki normalde çok uyumlu olan zaman aralığındaki geniş değişkenliği ifade eder, kalbin elektriksel aktivitesinin ve kasılmasının senkronize olmaması durumudur (Yoon et al., 2020). Sirozlu hastalarda, özellikle QT aralığı uzun olanlarda, QT aralığı normal olanlara göre elektriksel sinyal ile mekanik kasılma arasındaki süre daha uzundur. Bu fark, sirozlu kalplerde uyarılma ve kasılma süreçlerinin uyumsuz olduğunu göstermektedir (Yüksek İhtisas Hastanesi & Kliniği, n.d.).

Kronotropik yetersizlik, kalbin, artan metabolik ihtiyaçlara yanıt olarak kalp hızını yeterince hızlandıramaması durumudur. Sirozlu hastalarda, hastalığın nedenine bakılmaksızın kronotropik yetersizlik sıklıkla görülmektedir. Ayrıca, asit gelişmiş siroz hastalarında, afterload (kan damarlarındaki direnç) düşmesine rağmen kalp kasılma fonksiyonunda daha fazla bozulma olduğu gözlemlenmiştir (Elleuch et al., 2020).



| Kalp morfolojisi     | Normal         | Hipertrofi (Fibroz, Ödem)                  | Hipertrofi/Dilatasyon                    |
|----------------------|----------------|--|--|
| Kardiyak fonksiyon   | Normal         | Diyastolik disfonksiyon                    | Sistolik disfonksiyon/Kalp yetmezliği    |
| Karaciğer fonksiyonu | Kompanse siroz | Kompanse/Hafif kompanse olmayan siroz Asit | Dekompanse siroz Asit Renal disfonksiyon |
| Sistemik dolaşım     | Vazodilatasyon | Hiperdinamik durum                         | Hiperdinamik durum/Azalmış kalp debisi   |



**Şekil 5.** Sirotik kardiyomyopati de sistolik disfonksiyon, kardiyak morfoloji, hepatik ve dolaşım bulgularındaki eş zamanlı değışiklikler arasındaki ilişkinin genel görünümü. Sirozda kalp fonksiyon bozukluğu gelişiminin zamansal ve fonksiyonel ilişkisini özetlemektedir. (Møller & Bendtsen, 2015'ten değıştirilerek kullanılmıştır.)

#### 4.7.2. Sirotik kardiyomyopati patofizyolojisinde rol oynayan faktörler

##### 4.7.2.1. Lipopolisakkaritler

Portal hipertansiyon ve mezenterik konjesyon, bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye yol açarak sirozlu hastalarda plazma LPS seviyelerinin önemli ölçüde artmasına neden olur. Özofageal varis kanaması gibi komplikasyonlar da plazma endotoksin seviyelerini artırabilir. LPS artışı, Child-Pugh sınıflamasına göre hastalığın ilerlemesiyle doğrudan ilişkilidir. Child-Pugh, sirozun şiddetini ve karaciğer fonksiyonlarını değerlendiren bir sistemdir. LPS artışı ayrıca protrombin zamanı (kanın pıhtılaşma süresi) ile ters orantılıdır, yani LPS seviyesinin yükselmesi protrombin zamanını uzatabilir (Fukui, 2015; Yoon et al., 2020). LPS'nin kalp üzerinde olumsuz etkileri vardır. LPS'ler sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum depolarını ve kalsiyum geçişi amplitüdünü önemli ölçüde azaltarak kalbin kasılma yeteneğini düşürür, kalbin kasılma fonksiyonlarını bozarlar (Joseph et al., 2020). Aynı zamanda

kardiyomiyositlerde ve kalpte, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyararak kalp kasının kasılma kapasitesini inhibe ederler (Asgharzadeh et al., 2018). Sonuç olarak, vücutta LPS birikimi ve endotoksemi, sirotik kardiyomiyopatinin gelişimi ve kardiyak fonksiyon bozukluğu ile doğrudan ilişkilidir.

#### **4.7.2.2. Membran akışkanlığının değişmesi**

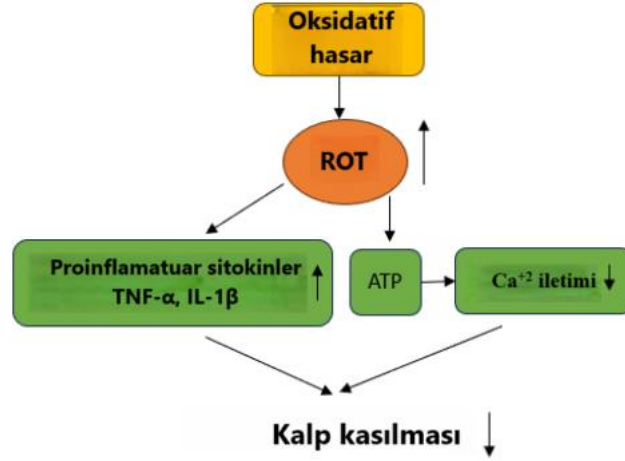
Sirozlu hastalarda ve deneysel siroz modellerinde, membran akışkanlığında değişiklikler gözlemlenmiştir (Ruiz-Del-Arbol & Serradilla, 2015). Yapılan bir çalışmada sirozlu hastaların eritrositlerinden alınan plazma zarlarının akışkanlığının, zar kolesterol içeriğindeki artışlarla daha sert ve daha az geçirgen hale geldiği gösterilmiştir (Kakimoto et al., 1995; Ruiz-Del-Arbol & Serradilla, 2015). Kardiyak miyositlerin plazma membranı akışkanlığındaki değişikliklerin,  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin ( $\beta$ AR) ve membranda bulunan kalsiyum kanallarının aktivasyonunu engellediği bildirilmiştir (Ma et al., 1997; Ruiz-Del-Arbol & Serradilla, 2015). Membran kolesterol içeriğindeki değişikliklerin; Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz, Mg<sup>+2</sup>ATPaz, Ca<sup>+2</sup>pompa ATPaz ve Ca<sup>+2</sup> bağımlı K<sup>+</sup> kanallarının aktivitelerini değiştirerek, kalbin kasılma ve elektriksel iletim fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir (M. Keller et al., 2004). Ayrıca, Ca<sup>+2</sup> ve K<sup>+</sup> kanallarındaki değişiklikler, EKG anormallikleri ve pacemaker fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir. L-tipi kalsiyum kanallarındaki azalma ve hücre içi kalsiyum yönetiminin etkilenmesi, kardiyak disfonksiyona katkıda bulunan diğer faktörlerdir (Ruiz-Del-Arbol & Serradilla, 2015).

#### **4.7.2.3. Oksidatif hasar**

Oksidatif hasar, kronik karaciğer hastalıklarının siroza ilerlemesinde ve buna bağlı komplikasyonların gelişmesinde çok önemli bir rol oynar. Sirozda karaciğer fonksiyonunun önemli ölçüde bozulmasıyla antioksidan fonksiyon da tehlikeye girer. ROT'un ilk üç hücresel kaynağı nötrofiller, monositler ve kardiyomiyositlerdir. Yapılan çalışmalarda sirozlu deneklerde aşırı üretildiği gözlenmiştir (Banerjee et al., 2023; H. Liu et al., 2023). Safra kanalı bağlanmış sıçanlarda kalp dokusunda oksidatif stresin değerlendirildiği bir çalışmada; ROT seviyeleri ve lipid peroksidasyonunun kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada sirotik kalpteki glutatyon (GSH) seviyesi ve toplam antioksidan kapasitesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Mousavi et al., 2020).

Mitokondriler, süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve hidroksil radikali (HO) gibi çeşitli ROT üretir. Her bir ROT türünün kimyasal reaktivitesi farklılık gösterse de, hepsi kardiyomiyositlerin işlev bozukluğuna yol açar. Bu nedenle mitokondriyal denge, kalp

fonksiyonlarının korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Mitokondriyal işlev bozukluğu, sirotik kardiyomiyopatide merkezi bir rol oynayan hücresel enerji krizine neden olur (H. Liu et al., 2023)(Şekil 6).



**Şekil 6.** Kalp fonksiyonunda oksidatif hasarın patojenik mekanizması. TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör, IL-1 $\beta$ : İnterlökin 1 $\beta$ , ATP: Adenozin trifosfat.(H. Liu et al., 2023'ten değiştirilerek kullanılmıştır.)

#### 4.7.2.4. TNF- $\alpha$

Sirozda, bakteriyel translokasyon ve endotoksemi sonucu kan dolaşımında miktarı artan ve güçlü bir pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın miyokard üzerinde negatif inotropik etkisinin olduğu bildirilmiştir (Jude et al., 2018; Yoon et al., 2020). Jude ve arkadaşları, TNF- $\alpha$ 'nın kardiyomiyositlerde sarkomer kısalmasına neden olduğunu ve geri dönüş hızını (kasılma sonrası gevşeme hızı) azalttığını bulmuşlardır (Jude et al., 2018).

#### 4.7.2.5. Endojen kannabinoidler

Kannabinoidler, kannabinoid reseptörü 1 (CB1) ve kannabinoid reseptörü 2 (CB2) reseptörlerine bağlanan endojen ligandlardır. Araşidonil etanolamin (anandamid) ve 2-araşidonilgliserol, kardiyovasküler etkileri ayrıntılı bir şekilde incelenen ve en çok araştırılan iki endokannabinoiddir (Bátkai & Pacher, 2009). Miyokardda bulunan kannabinoid reseptörlerinin aktivasyonunun, kardiyomiyositlerde miyokardiyal kasılmayı azalttığı bulunmuştur (Mukhopadhyay et al., 2010). CB1 reseptörünün aktivasyonu, p38 ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) Mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) sinyal yolu aracılığıyla hücre ölümünü (apoptoz) teşvik ettiğini, ve kardiyomiyosit apoptozunun da sirotik

kardiyomiyopatinin patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Nam et al., 2014; Yoon et al., 2020).

#### **4.7.2.6. $\beta$ -Adrenerjik Sistem**

$\beta$ -adrenerjik reseptörün, kalp kasılmasında önemli bir uyarıcı rol oynadığı bilinmektedir.  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, adenilat siklazı aktive eder ve ikinci mesajcı olan siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretilir. cAMP, protein kinaz A'yı uyararak, L-tipi kalsiyum kanalları, fosfolamban, troponin I, ryanodin reseptörleri ve miyozin bağlama proteini-C gibi kardiyak kasılmaya ilişkili proteinleri fosforile ederek kasılma gücünü artırır (R. F. Lee et al., 2007; Yoon et al., 2020).

Sirozlu hastalarda, uzun süreli vazodilatasyon sempatik sinir sistemini uyarır ve bu da  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonuna yol açarak, bu reseptörlerin desensitizasyonuna ve işlev bozukluğuna neden olur (R. F. Lee et al., 2007; Yoon et al., 2020). Çeşitli yöntemlerle siroz oluşturulmuş hayvan modellerinde de, beta adrenerjik sinyalizasyonunda bozulmalar gözlemlenmiştir (Henriksen et al., 2004).

#### **4.8. Safra Kanalı Bağlama Yöntemi (SKB)**

Karaciğer fibrojenesi, dünya çapında önemli bir klinik problem teşkil ettiğinden, son yıllarda akut ve kronik karaciğer yetmezliğini modellemek amacıyla çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Örneğin, farelerde yaygın olarak kullanılan modeller arasında farklı hepatotoksinlerin uygulanması, ortak safra kanalının ligasyonu, immün aracılı karaciğer hasarı indüksiyonu ve karaciğer fibrozisinin patogenezinde rol oynayan kritik sinyal yollarını etkileyen genetik defektlerin hedeflenmesi veya transgenlerin aşırı ekspresyonu yer almaktadır (Tag et al., 2015).

Farelerde safra kanalı bağlama metodu, araştırmalarda deneysel bir yöntem olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu protokol, sıçanlarda sirozun yüksek oranda oluşumuna yol açtığı ve morfolojik değişikliklerle, insan biliyer sirozu ile benzerlik gösterdiği için tercih edilmektedir. İlgili protokol oldukça basittir, cerrahi uygulama hızlı bir şekilde yapılabilir ve hayvanların hayatta kalma oranı %95'in üzerindedir (Tag et al., 2015).

Safra kanalının bağlanması sonucunda safra yolları tıkanması ve safra akımının engellenmesi, safra ile atılan toksik maddelerin karaciğerde birikmesine ve karaciğerde hasar oluşmasına neden olur. Ligasyon oksidatif hasara, karaciğer hücrelerinde fibroza, sonuçta siroz ve portal hipertansiyona yol açmaktadır (Marley et al., 1999).

SKB modeli, karaciğer yetmezliğinin renal etkilerini araştırmayı amaçlayan çok sayıda çalışmada kullanılmıştır (Maoka et al., 2018). Bu modelin hepatorenal hasarı ölçmek açısından avantajı ise böbrek fonksiyonlarında kısa sürede değişikliklere neden olmasıdır (Pereira et al., 2008). Matyas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada SKB'nin sirotik kardiyomyopatinin patofizyolojisini klinik öncesi düzeyde incelemek için uygun bir deneysel model olduğu gösterilmiştir (Matyas et al., 2020).

#### **4.9. Küsküt Bitkisi Ve Türleri (*Cuscuta Sp.*)**

Ülkemizin özel coğrafi konumu, çeşitlenen iklim koşulları ve farklı toprak yapıları, ona pek çok farklı bitki türü yetiştirme imkânı sunmaktadır. Bu durum, Türkiye'yi binlerce bitki türünün bulunduğu zengin bir floraya sahip kılmaktadır. Bitkiler, birçok alanda kullanılmalarının yanı sıra insan sağlığı için de birçok önemli fayda sağlar ve bunlardan en dikkate değer olanlardan biri de tedavi edici özellikleridir.

Mardin bölgesinde yetişen, tarımsal açıdan istenmeyen ve parazitik bir bitki olan Küsküt (*Cuscuta sp.*) bunun örneklerinden biridir. Mardin yöresiyle özdeşleşmiş ve bölge kültürünün bir parçası haline gelmiş olan ve yörede 'İkşut' adıyla da bilinen bitki; halk arasında karaciğer hastalıklarının ve yenidoğan bebeklerde fizyolojik sarılık tedavisinde kullanılmaktadır (Sekeroglu et al., 2012).

Türkçe Bitki Adları Sözlüğüne göre ülkemizde Küsküt bitkisine Bostanbozan, Canavarotu, Bağbozan, Cinsaçı, Eftimon, Gelinsaçı, Kızıl sarmaşık, Küşüt ve Şeytansaçı gibi yöresel isimler verilmekle birlikte genel olarak "Bostanbozan" ismiyle bilindiği belirtilmektedir (Baytop, 1997; Sekeroglu et al., 2012).

*Cuscuta* cinsi 100-170 türden oluşur; esas olarak sarı, turuncu, kırmızı ve nadiren de yeşil renkli bitkilerdir (Ahmad et al., 2017). *Cuscuta* türlerinin tıbbi olarak önemli olanları şunlardır: *C. reflexa* Roxb. , *C. chinensis* Lam., *C. japonica* Choisy , *C. australis* R. Br., *C. europaea* Linn., *C. gigantea* Griff., *C. hyalina* Roth., *C. campestris* Yuncker., *C. racemosa* Mart., *C. pedicellata* Ledeb., *C. epithymum* L., *C. kilimanjari* Oliv., *C. kotschyana* Boiss., *C. mitraeformis* Engelm., *C. tinctoria* Mart. *Cuscuta* türleri, dünya genelinde; geleneksel tıpta pürgatif, antelmintik, diüretik ve tonik olarak ve ayrıca kaşıntı ve safra bozuklukları için bir tedavi olarak kullanılmaktadır (Noureen et al., 2019) (Şekil 7) .

*Cuscuta* sp.'nin fitokimyasal içeriği bitki çeşitliliğine göre farklılık gösterse de, bugüne kadar farklı *Cuscuta* türlerinden flavonoidler, polisakkaritler, alkaloidler, tanenler ve lignanlar izole edilmiştir, bunların yanı sıra uçucu yağlar ve eser elementler de içerirler.

Flavanoitler bitkilerde yaygın olarak bulunan antialerjik, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser gibi çok çeşitli farmakolojik etkilere sahip bileşiklerdir. *C. reflexa*, ve *C. chinensis* türleri çok çeşitli flavanoit ve flavanoit glikozitlerine (kersetin, hiperozit, kamferol) sahiplerdir. Azotlu organik yapıya sahip doğal moleküller olan alkaloitler (kuskutamin, spartein, lupanin vb.) de bu türlerde fazla miktarda bulunurlar. Kuskutin gibi glikozitlere ve stigmasterol, sitosterol gibi steroidlere de yine bu türlerde rastlanmıştır (Ahmad et al., 2017).

Farmakolojik alışmalar, *Cuscuta* bitkisinin (*Cuscutaceae*) antiaging, antikanser, antihipertansif, antienflamatuar, antiosteoporotik, antioksidan, hepatoprotektif, immünomodülatör, immnostimlan ve hafıza artırıcı aktivitelere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Koca-Caliskan et al., 2018).



**şekil 7.** Küsküt otu (*Cuscuta* sp.) görseli.Bitki üzerinde oklarla gösterilen sarı renkli parazit yapılarıdır.

## **5. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **5.1. Hayvanların Temini ve Bakımı**

07.01.2021 tarihinde tez önerisinin Enstitü Kurul Kararı ile kabul edilmesinin ardından, Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 10.03.2021 tarihli toplantısında 36.2021.mar karar no'lu onayı alınarak çalışma başlatılmıştır (Ek 1). 28 adet, 200- 300 g ağırlığında, erkek Sprague Dawley türü sıçan Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezinden (DEHAMER) temin edilmiştir. Deney süresince sıçanlar 12 saat karanlık 12 saat aydınlık ışıklandırılmalı, 20- 22°C derecede, %45- 50 nem oranında ayarlı odalarda ve şeffaf kafeslerde tutulmuştur. Sıçanlara standart sıçan yemi ve çeşme suyu verilmiştir.

### **5.2. Bitki Materyali**

*Cuscuta* sp.'nin toprak üstü kısımları 2018 yılı Mayıs ayında Mardin'deki bir aktardan temin edilmiştir. Bitki Dr.Ahmet Doğan tarafından tespit edilmiştir. Bitki örneği Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda kayıt altına alınmıştır (MARE No: 22668).

### **5.3. Metanol Ekstresinin Hazırlanması**

Bitkinin kuru toprak üstü kısımları toz haline getirildikten sonra belirli bir miktarda (757,06 g) tartılmış ve 1600 ml metanol ile masere edilmiştir. Süzülükten sonra elde edilen metanol ekstraktının solventi döner buharlaştırıcıda kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Elde edilen metanol ekstraktı (Küs) (%10,83) analize kadar +4°C'de tutulmuştur.

### **5.4. Safra Kanalı Bağlama Yöntemi**

Sıçanlara cerrahi öncesi ketamin (100mg/kg) ve klorpromazin(10 mg/kg) ile genel anestezi uygulanmıştır. Karın bölgesinde povidon-iyot ile bölge asepsisi sağlandıktan sonra orta hat kesisi yapılarak karın açılmıştır. Safra ligasyonu işlemi Criado ve arkadaşlarının uyguladığı (Criado et al., 1997) tekniğe uygun olarak karaciğer lobları ile duodenum arasında yerleşik koledok kanalı açığa çıkarılmış ve çevre dokulardan temizlenerek tıkanma oluşturmak amacı ile iki yerden 4,0 ipek iplikle bağlanmıştır Birinci düğüm hepatik kanal kavşağının hemen altından, ikinci düğüm ise pankreatik kanalın giriş yerinin hemen üstünden yapılmıştır. Sonra bu iki bağlantı arasından kesi yapılarak işlem gerçekleştirilmiş, cilt ve cilt altı birbirinden bağımsız olarak devamlı süturla kapatılmıştır.

## 5.5. Deney Grupları ve Deney Protokolü

Çalışmada kullanılan 28 deney hayvanı 4 gruba ayrılmıştır. Cerrahi işlemden hemen sonra tedavilerine başlanmıştır. Deney grupları şu şekildedir:

Kontrol Grubu (K): 6 hayvandan oluşan bu gruptaki hayvanlara yalancı operasyon sonrasında 4 hafta boyunca oral gavaj ile 1 ml Serum Fizyolojik verilmiştir.

Kontrol+Küsküt Grubu (K+Küs): 6 hayvandan oluşan bu gruptaki hayvanlara yalancı operasyon sonrası 4 hafta boyunca 250mg/kg Küsküt metanol ekstresi oral gavaj ile verilmiştir.

Safra Kanalı Bağlı (SKB) Grubu: 8 hayvandan oluşan bu gruptaki hayvanlara Safra Kanalı Bağlama operasyonu sonrası 4 hafta boyunca 1ml Serum Fizyolojik oral gavaj ile verilmiştir.

Safra Kanalı Bağlı+ Küsküt Grubu (SKB+Küs): 8 hayvandan oluşan bu gruptaki hayvanlara 4 hafta boyunca 250mg/kg Küsküt metanol ekstresi oral gavaj ile verilmiştir.

28 gün süren deney sonunda dekapite edilen hayvanlardan alınan ve -20°C'de saklanan kan, kalp ve böbrek dokusu örneklerinde biyokimyasal ve histolojik çalışmalar yapılmıştır.

## 5.6. Biyokimyasal Analizler

### 5.6.1. Serumda Yapılan Biyokimyasal Analizler

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ticari kitler ve spektrofotometrik yöntemler kullanılarak serum AST, ALT, DB ve TB seviyeleri ölçüldü (BT Laboratory, Shanghai).

### 5.6.2. Kalp ve Böbrek Dokularında Yapılan Biyokimyasal Analizler

#### 5.6.2.1. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz tayini

Dokuda Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz seviyeleri ticari kit (AFG, EK720668) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı. Doku örnekleri PBS (pH 7.4) içerisinde homojenize edildikten sonra 3000 rpm'de +4°C'de santrifüj edildi ve üst faz kit ölçümleri için kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 50-1000 pg/mL ve sensitivitesi 20 pg/mL.

Standartların hazırlanması: Kitin içindeki stok standart (1350 pg/mL) dilüe edilerek 900 pg/mL-75 pg/mL aralığında standart hazırlandı.

Deneyin yapılışı: Hazırlanan örnek ve standartlar için kit içerisindeki özel antikor bağlı plakalar kullanıldı.

1. Plakalardaki kuyucuklara her bir standarttan 50 µL, her bir örnekten 10 µL eklenerek üzerine 40 µL dilüsyon tamponu konuldu. Kör kuyucuğuna hiçbir şey eklenmedi. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
2. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.
3. Örneklerin ve standartların üzerine 50 µL HRP konjugatlı reaktif eklendi. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.
5. Kör kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 50 µL substrat Kromojen A sonra 50 µL Kromojen B substrat solüsyon eklenip karanlıkta 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonunda mavi renk oluşumu gözlenince, 50 µL durdurma solüsyonu konulup oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü.
7. Standart konsantrasyonlarından elde edilen grafik sonucundaki değerlere göre örneklerin içerisinde bulunan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz değerleri hesaplandı.

#### **5.6.2.2. TGF-β tayini**

Dokuda TGF-β seviyeleri ticari kit (AFG, EK720060) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı. Doku örnekleri PBS (pH 7.4) içerisinde homojenize edildikten sonra 3000 rpm'de +4°C'de santrifüj edildi ve üst faz kit ölçümleri için kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 10 ng/mL-200 ng/mL ve sensitivitesi 3 ng/mL.

Standartların hazırlanması: Kitin içindeki stok standart (225 ng/mL) dilüe edilerek 150 ng/mL-12.5 ng/mL aralığında standart hazırlandı.

Deneyin yapılışı: Hazırlanan örnek ve standartlar için kit içerisindeki özel antikor bağlı plakalar kullanıldı.

1. Plakalardaki kuyucuklara her bir standarttan 50 µL, her bir örnekten 10 µL eklenerek üzerine 40 µL dilüsyon tamponu konuldu. Kör kuyucuğuna hiçbir şey eklenmedi. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
2. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.

3. Örneklerin ve standartların üzerine 50 µL HRP konjugatlı reaktif eklendi. 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
4. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.
5. Kör kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 50 µL substrat Kromojen A sonra 50 µL Kromojen B substrat solüsyon eklenip karanlıkta 37°C’de 15 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonunda mavi renk oluşumu gözlenince, 50 µL durdurma solüsyonu konulup oluşan sarı rengin absorbanı 450 nm’de ölçüldü.
7. Standart konsantrasyonlarından elde edilen grafik sonucundaki değerlere göre örneklerin içerisinde bulunan TGF- β değerleri hesaplandı.

### 5.6.2.3. Hidroksiprolin tayini

Dokuda Hidroksiprolin seviyeleri ticari kit (AFG, EK720734) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı. Doku örnekleri PBS (pH 7.4) içerisinde homojenize edildikten sonra 3000 rpm’de +4°C’de santrifüj edildi ve üst faz kit ölçümleri için kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 1 ug/mL-20 ug/mL ve sensitivitesi 0.5 ug/mL.

Standartların hazırlanması: Kitin içindeki stok standart (22.5 ug/mL) dilüe edilerek 15 ug/mL-1.25 ug/mL aralığında standart hazırlandı.

Deneyin yapılışı: Hazırlanan örnek ve standartlar için kit içerisindeki özel antikor bağlı plakalar kullanıldı.

1. Plakalardaki kuyucuklara her bir standarttan 50 µL, her bir örnekten 10 µL eklenerek üzerine 40 µL dilüsyon tamponu konuldu. Kör kuyucuğuna hiçbir şey eklenmedi. 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
2. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.
3. Örneklerin ve standartların üzerine 50 µL HRP konjugatlı reaktif eklendi. 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
4. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapıp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.

5. K r kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 50  L substrat Kromojen A sonra 50  L Kromojen B substrat solusyon eklenip karanlıkta 37 C'de 15 dakika inkübe edildi.
6.  nkubasyon sonunda mavi renk oluşunu gözlenince, 50  L durdurma solusyonu konulup oluşan sarı rengin absorbanısı 450 nm'de  l ld .
7. Standart konsantrasyonlarından elde edilen grafik sonucundaki değerlere göre örneklerin içerisinde bulunan Hidroksiprolin değerleri hesaplandı.

#### **5.6.2.4. 8-OHdG tayini**

Dokuda 8-OHdG seviyeleri ticari kit (AFG, EK720424) kullanılarak üretici firmanın prosedürüne uygun olarak yapıldı. Doku  rnekleri PBS (pH 7.4) içerisinde homojenize edildikten sonra 3000 rpm'de +4 C'de santrifüj edildi ve üst faz kit ölümleri için kullanıldı. Kitin  l m aralığı 0.625 ng/mL-20 ng/mL ve sensitivitesi 0.078 ng/mL.

Standartların hazırlanması: Kitin içindeki stok standart (22.5 ng/mL) dilüe edilerek 15 ng/mL-1.25 ng/mL aralığında standart hazırlandı.

Deneyin yapılışı: Hazırlanan  rnek ve standartlar için kit içerisindeki özel antikor bağlı plakalar kullanıldı.

1. Plakalardaki kuyucuklara her bir standarttan 50  L, her bir örnekten 10  L eklenerek üzerine 40  L dilusyon tamponu konuldu. K r kuyucuğuna hiçbir Şey eklenmedi. 37 C'de 30 dakika inkübe edildi.
2. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapılp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.
3. Örneklerin ve standartların üzerine 50  L HRP konjugatlı reaktif eklendi. 37 C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. 30 dakika sonunda 30X olan yıkama tamponu 1X yapılp hazırlanan yıkama tamponu ile plaka 5 defa yıkama yapıldı.
5. K r kuyucuk dahil her bir kuyucuğa önce 50  L substrat Kromojen A sonra 50  L Kromojen B substrat solusyon eklenip karanlıkta 37 C'de 15 dakika inkübe edildi.
6.  nkubasyon sonunda mavi renk oluşunu gözlenince, 50  L durdurma solusyonu konulup oluşan sarı rengin absorbanısı 450 nm'de  l ld .

7. Standart konsantrasyonlarından elde edilen grafik sonucundaki değerlere göre örneklerin içerisinde bulunan 8-Hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) değerleri hesaplandı.

### **5.7. Histolojik İncelemeler**

Işık mikroskopik incelemeler için böbrek ve kalpten alınan numuneler %10 formaldehit ile sabitlendi, dereceli alkol serilerinde dehidre edildi, toluen ile temizlendi ve parafine gömüldü. Parafin kesitler (5 µm kalınlığında) histopatolojik değerlendirme için hematoksilen ve eozin ile boyandı, daha sonra bir fotomikroskopun (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) dijital kamerası (Olympus DP72, Tokyo, Japonya) ile incelendi ve fotoğraflandı. Deney gruplarının her birinde histopatolojik değerlendirme için her hayvandan bir kesit ve her bir kesitte en az beş benzer alan gözlendi.

### **5.8. İstatistik Yöntemi**

İstatistiksel analiz GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak ifade edilmiştir. Veri grupları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile oluşturuldu ve  $p < 0,05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

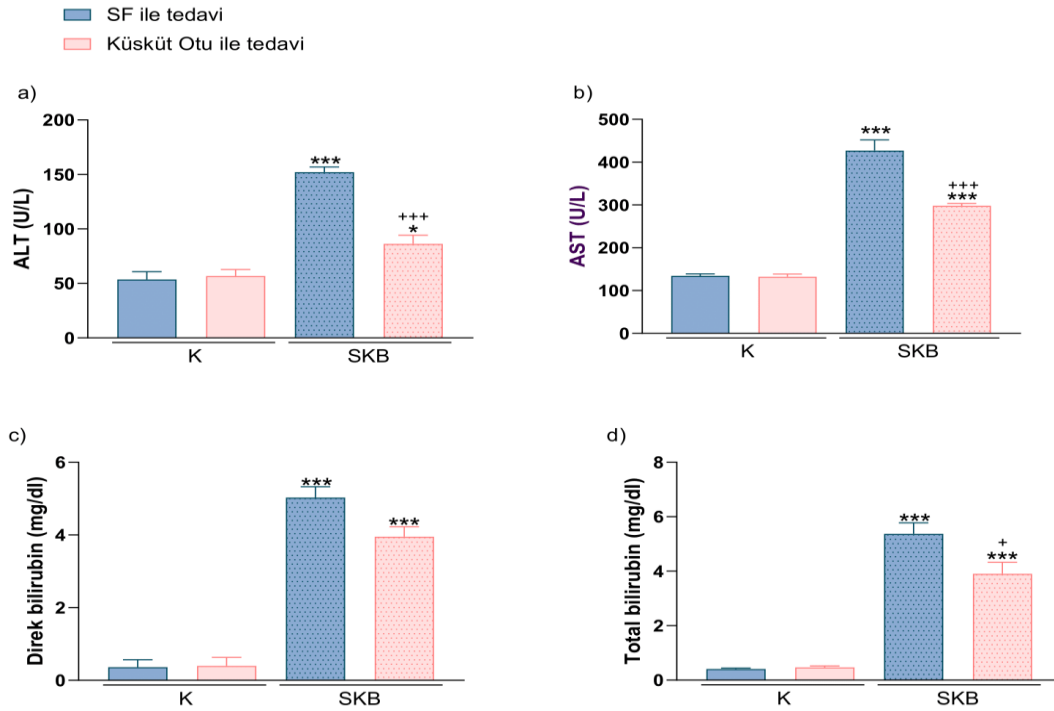
## 6. BULGULAR

### 6.1. Serum Örneklerine Ait Biyokimyasal Bulgular

SKB grubunda serum ALT, AST, DB ve TB düzeyleri; K grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 2 ve Şekil 10). Küskülle tedavi edilen SKB+Küs grubunda ise SKB grubuna kıyasla ALT, AST ve TB seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 2 ve Şekil 8a, 8b, 8d). DB değeri de SKB+Küs grubunda SKB grubuna göre daha düşük bulunmuş fakat anlamlılık gözlenmemiştir (Tablo 2 ve Şekil 8c).

**Tablo 2.** Serum AST, ALT, Direkt Bilirubin ve Total Bilirubin değerleri. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, DB: Direk bilirubin, TB: Total bilirubin, K: Kontrol grubu, SKB: Safra kanalı bağlanmış, Küs: Küsküt metanol ekstresi. \*\*\* $p<0,001$  K grubu ile, + $p<0,05$ , +++ $p<0,001$  SKB grubu ile kıyaslamalar.

| Serum                   | K           | K+Küs       | SKB             | SKB+Küs            |
|-------------------------|-------------|-------------|-----------------|--------------------|
| ALT (U/L)               | 53,5 ± 7,3  | 56,8 ± 6,1  | 152,0 ± 5,0***  | 86,3 ± 7,9 *.+++   |
| AST (U/L)               | 134,3 ± 4,5 | 132,4 ± 6,0 | 427,0 ± 24,8*** | 298,3 ± 5,2***.+++ |
| Direk Bilirubin (mg/dl) | 0,4 ± 0,2   | 0,4 ± 0,2   | 5,0 ± 0,3***    | 4,0 ± 0,3***       |
| Total Bilirubin (mg/dl) | 0,4 ± 0,03  | 0,5 ± 0,1   | 5,4 ± 0,4***    | 3,9 ± 0,4***.+     |



**Şekil 8.** Seruma ait a)ALT, b)AST, c)Direkt Bilirubin ve d)Total Bilirubin sonuçları. ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; K: Kontrol grubu; SKB: Safra kanalı bağlanmış. \*\*\*p<0,001; K grubu ile, +p<0,05, +++p<0,001; SKB grubu ile kıyaslamalar.

## 6.2. Kalp ve Böbrek Dokularına Ait Biyokimyasal Bulgular

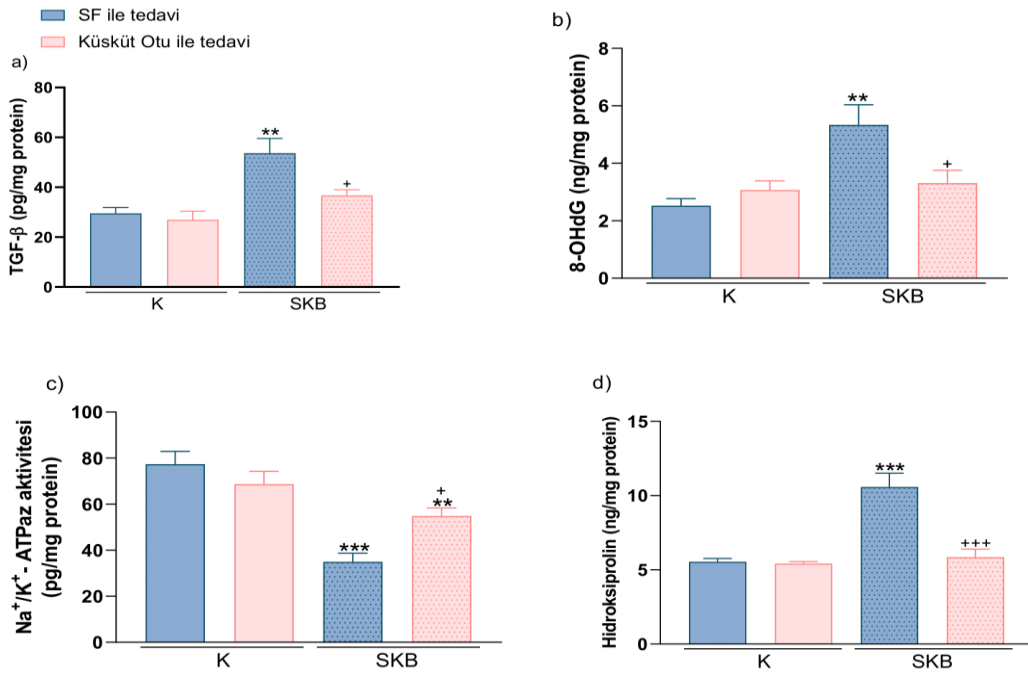
### 6.2.1. Kalp dokusuna ait biyokimyasal bulgular

Kalp dokusu Hidroksiprolin, 8-OHdG ve TGF- $\beta$  seviyeleri SKB grubunda Kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekken ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) ve SKB+Küs grubunda SKB grubuna kıyasla anlamlı derecede ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ) daha düşük bulunmuştur. (Tablo 3 ve Şekil 9a, 9b, 9d).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, SKB grubunun kalp dokularındaki Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesinin anlamlı derecede azaldığı ( $p<0,001$ ), ancak Küs ile tedavi edilen SKB+Küs grubunda ise SKB grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ( $p<0,05$ ) olduğu gözlenmiştir (Tablo 3 ve Şekil 9c).

**Tablo 3.** Kalp dokusuna ilişkin TGF- $\beta$ , 8-OHdG, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz, Hidroksiprolin değerleri. 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfat, TGF- $\beta$ : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta, Küs: Küsküt metanol ekstresi, K: Kontrol, SKB: Safra kanalı bağlanmış. \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 K grubu ile, +p<0,05, +++p<0,001 SKB grubuna ile kıyaslamalar.

| Kalp   | K              | K+Küs          | SKB               | SKB+Küs                      |
|--|----------------|----------------|-------------------|------------------------------|
| TGF- $\beta$ (pg/mg protein)                                       | 29,5 $\pm$ 2,4 | 27,0 $\pm$ 3,5 | 53,6 $\pm$ 6,0**  | 36,7 $\pm$ 2,3 <sup>+</sup>  |
| 8-OHdG (ng/mg protein)   | 2,5 $\pm$ 0,2  | 3,1 $\pm$ 0,3  | 5,3 $\pm$ 0,7**   | 3,3 $\pm$ 0,5 <sup>+</sup>   |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> - ATPaz aktivitesi (pg/mg protein) | 77,3 $\pm$ 5,6 | 68,7 $\pm$ 5,6 | 35,0 $\pm$ 3,7*** | 54,9 $\pm$ 3,5* <sup>+</sup> |
| Hidroksiprolin(ng/mg protein)                                      | 5,5 $\pm$ 0,2  | 5,4 $\pm$ 0,1  | 10,6 $\pm$ 0,9*** | 5,9 $\pm$ 0,5 <sup>+++</sup> |



**Şekil 9.** Kalp dokusuna ilişkin a)TGF- $\beta$ , b)8-OHdG, c)Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz ve d)Hidroksiprolin sonuçları. , 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfat, TGF- $\beta$ :Dönüştürücü büyüme faktörü-beta, SKB: Safra kanalı bağlanmış, K: Kontrol grubu. \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001; K grubu ile, +p<0,05, +++p<0,001; SKB grubu ile kıyaslamalar.

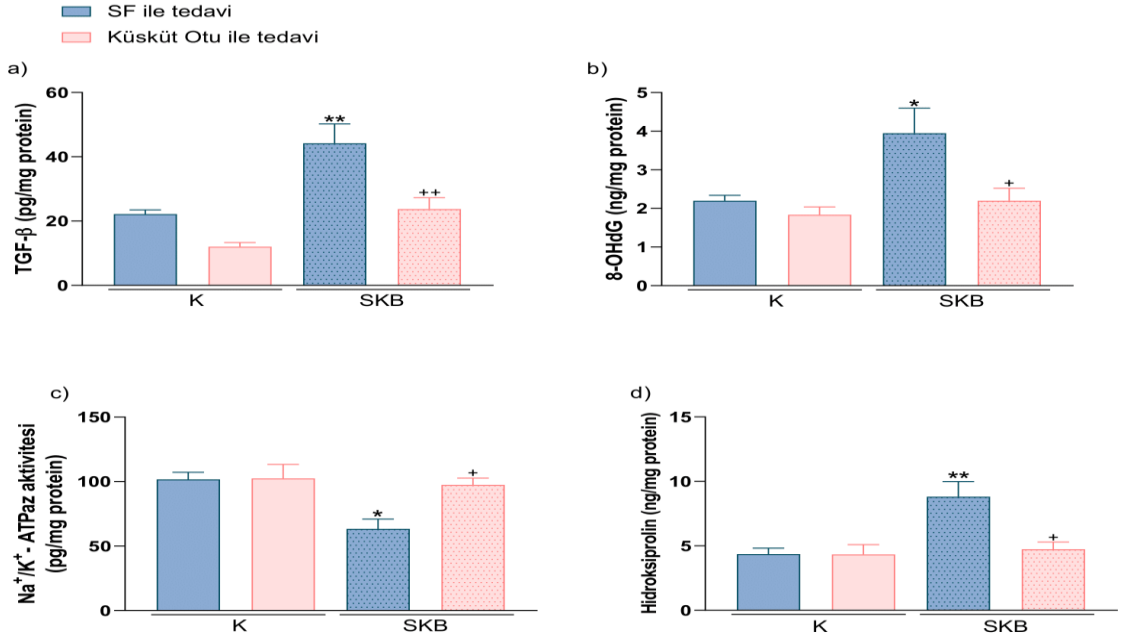
## 6.2.2. Böbrek dokusuna ait biyokimyasal bulgular

SKB grubunun böbrek dokusunda Hidroksiprolin, 8-OHdG ve TGF- $\beta$  düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek iken ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ), Küsküt metanol ekstresi verilen grupta (SKB+Küs) ise bu değerler SKB grubundan anlamlı olarak daha düşük ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) bulundu. (Tablo 4 ve Şekil 10a, 10b, 10d).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, SKB grubunun böbrek dokusundaki Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesinin anlamlı derecede düşük ( $p<0,05$ ) olduğu, ancak Küsküt metanol ekstresi ile tedavi edilen SKB+Küs grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4 ve Şekil 10c).

**Tablo 4.** Böbrek dokusuna ilişkin TGF- $\beta$ , 8-OHdG, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz, Hidroksiprolin değerleri. 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz, TGF- $\beta$ : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta, Küs: Küsküt methanol ekstresi, K: Kontrol, SKB: Safra kanalı bağlanmış. \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  K grubu ile, + $p<0,05$ , ++ $p<0,01$  SKB grubu ile kıyaslamalar.

| Böbrek   | K               | K+Küs            | SKB              | SKB+Küs                      |
|--|-----------------|------------------|------------------|------------------------------|
| TGF- $\beta$ (pg/mg protein)                                       | 22,2 $\pm$ 1,3  | 12,0 $\pm$ 1,3   | 44,2 $\pm$ 6,0** | 23,7 $\pm$ 3,6 <sup>++</sup> |
| 8-OHdG (ng/mg protein)   | 2,2 $\pm$ 0,1   | 1,8 $\pm$ 0,2    | 4,0 $\pm$ 0,6*   | 2,2 $\pm$ 0,3 <sup>+</sup>   |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> - ATPaz aktivitesi (pg/mg protein) | 101,6 $\pm$ 5,5 | 102,5 $\pm$ 10,8 | 63,3 $\pm$ 7,6*  | 97,4 $\pm$ 5,3 <sup>+</sup>  |
| Hidroksiprolin(ng/mg protein)                                      | 4,4 $\pm$ 0,5   | 4,3 $\pm$ 0,8    | 8,8 $\pm$ 1,2**  | 4,7 $\pm$ 0,6 <sup>+</sup>   |

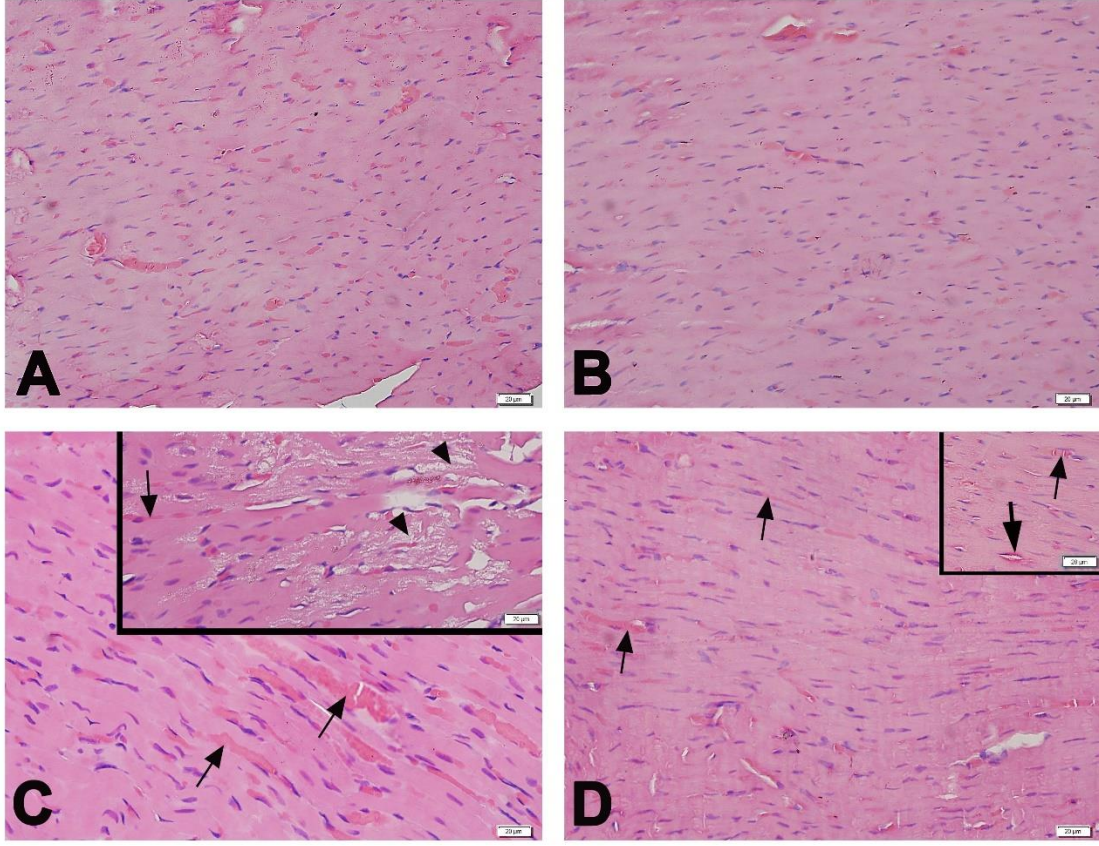


**Şekil 10.** Böbrek dokusuna ilişkin a)TGF-β, b)8-OHdG, c)Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz ve d)Hidroksiprolin sonuçları. 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz, TGF-β:Dönüştürücü büyüme faktörü-beta, K: Kontrol, SKB: Safra kanalı bağlanmış. \*p<0,05, \*\*p<0,01; K grubu ile, +p<0,05, ++p<0,01; SKB grubu ile kıyaslamalar.

### 6.3. Kalp ve Böbrek Dokularına Ait Histolojik Bulgular

#### 6.3.1. Kalp dokusuna ait histolojik bulgular

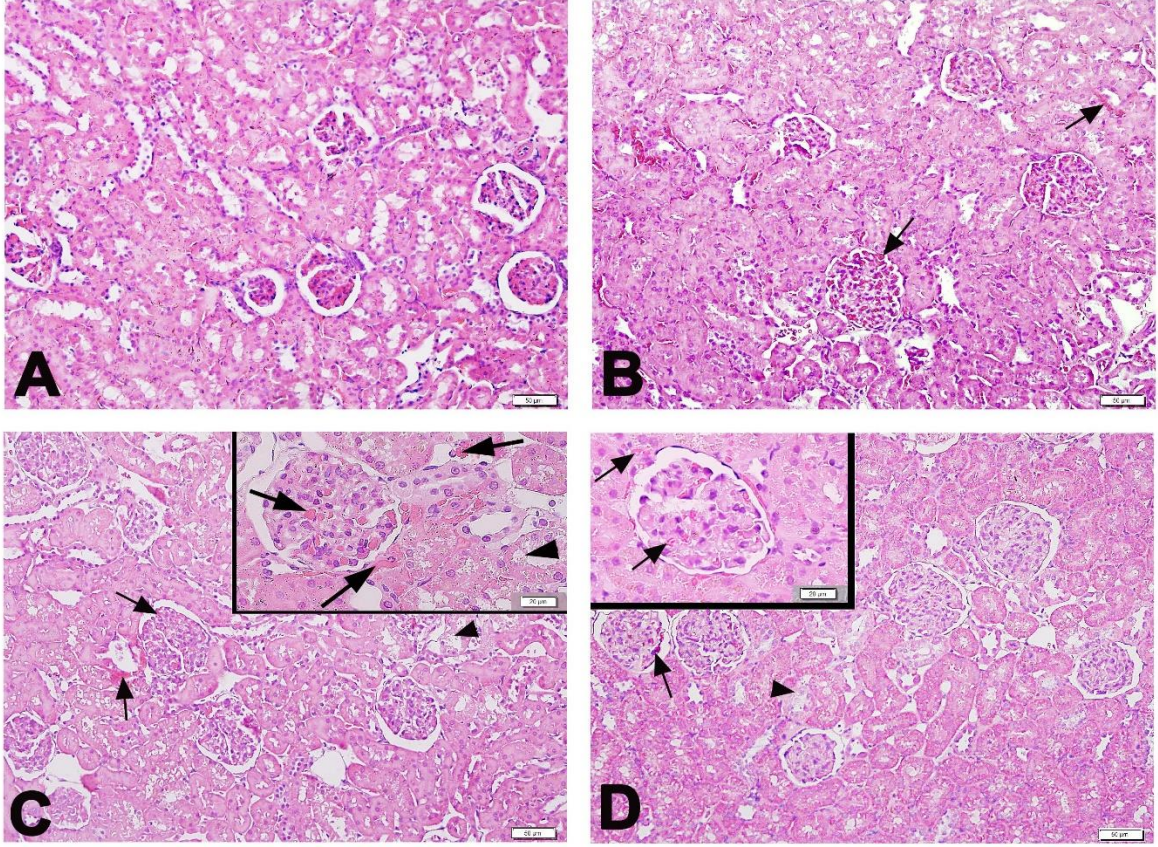
Kontrol (Şekil 11A) ve K+Küs (Şekil 11B) gruplarında kardiyomiyosit ve kılcal damarlar içeren düzenli kalp kası gözlenirken SKB grubunda şiddetli vasküler konjesyon ve dejenere kardiyomiyositler gözlenmiştir(Şekil 11C). SKB+ Küs grubunda ise oldukça düzenli kardiyomiyosit ve hafif vasküler konjesyon gözlenmiştir (Şekil 11D).



**Şekil 11.** Gruplardaki kalp örneklerine ait ışık mikroskobu görüntüleri. A) Kontrol ve B) Kontrol+Küs gruplarında kardiyomiyosit ve kılcak damarlara sahip düzenli kalp kası görülmektedir. C) SKB grubunda güçlü vasküler konjesyon (ok) ve dejenere kardiyomiyositler (ok ucu) görülmektedir. D) SKB+Küs grubunda, oldukça düzenli kardiyomiyosit ve orta düzeyde vasküler konjesyon (ok) fark edilmektedir. Hematoksilen ve eozin boyama, ölçek çubukları: 20  $\mu$ m.

### 6.3.2. Böbrek dokusuna ait histolojik bulgular

Kontrol grubunda Bowman boşlukları, glomerüller ve tübüler epitelyum ile birlikte normal böbrek morfolojisi (Şekil 12A) gözlenirken, K+Küs grubunda Bowman boşluğu ve tübüler epitelyum ile birlikte oldukça normal böbrek morfolojisi, hafif glomerüller ve interstisyel konjesyon gözlenmiştir (Şekil 12B). SKB grubunda orta derecede interstisyel ve glomerüller vasküler konjesyon ile hafif tübüler epitelyum dejenerasyonu gözlenirken (Şekil 12C), SKB+Küs grubunda ise hafif interstisyel ve glomerüller vasküler konjesyon ve tübüler epitelyum dejenerasyonu gözlendi (Şekil 12D).



**Şekil 12.** . Gruplardaki böbrek örneklerine ait ışık mikroskobu görüntüleri. A) Kontrol grubunda böbreğin düzenli yapısı fark ediliyor. B) Kontrol+Küsküt grubunda hafif glomerüler ve interstisyel konjesyon (ok) ve düzenli tübüller görülmektedir. C) SKB grubunda orta düzeyde interstisyel ve glomerüler vasküler konjesyon (ok) ve hafif tübüler epitel dejenerasyonu (ok ucu) mevcuttur (C). D) SKB+ Küsküt grubunda orta düzeyde interstisyel ve glomerüler vasküler konjesyon (ok) ve tübüler epitel dejenerasyonu (ok ucu) fark ediliyor. Hematoksilen ve Eozin boyama, ölçek çubukları: 50 µm ve ekler: 20 µm.

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Safra akışının kronik olarak bozulması, safra asitlerinin birikmesine ve buna bağlı olarak oksidatif strese yol açarak karaciğer sirozunun başlıca nedenlerinden birini oluşturur(Sener et al., 2006). Siroz ayrıca böbrek, beyin, kalp ve akciğer gibi diğer organların da etkilenmesine yol açabilir(Sheibani et al., 2020; Tannuri et al., 2021). Sirotik hastalarda etkili arteriyel kan hacminin azalması, böbrek perfüzyonunun azalmasına neden olur. Sirozun en tehlikeli sonuçlarından biri, hastanede yatan hastaların yarısına kadarını etkileyen ve yüksek ölüm oranına sahip akut böbrek hasarı olan HRS'dir. Son gelişmeler, HRS patogenezinde sistemik inflamasyon ve dolaşımsal anormalliklerin, sistemik ve splanknik dolaşımdaki değişikliklere ek olarak önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (Sasso et al., 2021).

Sirozlu hastalarda kalp doku yapısında ve işlevinde anormallikler tespit edilmiş ve "sirotik kardiyomiyopati" olarak adlandırılan özel bir kalp fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır (Møller & Lee, 2018; Mousavi et al., 2020). Sirotik kardiyomiyopatide, sistolik ve diyastolik kontraksiyon bozuklukları, uzun QT aralığı ile elektrofizyolojik repolarizasyon değişiklikleri ve kalp odacıklarının genişlemesi veya hipertrofisi tanımlanmıştır (L. Liu et al., 2012). Bazı çalışmalarda, kardiyomiyosit ödemi, hafif yaygın fibrozis, atipik pigmentasyon, ventriküler dilatasyon ve hipertrofi gibi histolojik anormalliklerin sirozla bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Kazory & Ronco, 2019).

Bu çalışmada, biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla kanıtlandığı üzere SKB'nin hem kalp hem de böbrek dokusunda hasara yol açtığını tespit ettik. Bu dokularda TGF- $\beta$ , 8-OHdG ve Hidroksiprolin seviyelerinin arttığı, buna karşın Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, SKB grubundaki böbrek dokularında orta derecede interstisyel ve glomerüler vasküler tıkanıklık ve hafif tübüler epitel dejenerasyonu tespit edilirken, kalp dokularında ciddi vasküler konjesyon ve dejenerasyona uğramış kardiyomiyositler gözlemlendi. Öte yandan, Küsküt otu ekstresi ile yapılan tedavi bu değişiklikleri tersine çevirdi.

Karaciğer fibrozisi için birçok deneysel model kullanılmaktadır. Ancak bu modellerden hiçbiri sistematik olarak HRS modeli olarak değerlendirilmemiştir. En yaygın kullanılan iki deneysel model, karbon tetraklorür uygulaması ve safra kanalı bağlanmasıdır. SKB modelinin avantajı, kısa sürede böbrek fonksiyonlarında değişikliklere neden olmasıdır (Pereira et al., 2008). Matyas ve arkadaşlarının bir çalışmasında, SKB'nin sirotik kardiyomiyopatinin patofizyolojisini prelinik düzeyde incelemek için uygun bir deneysel model olduğu

gösterilmiştir (Matyas et al., 2020). Buna uygun olarak, kolestaza bağlı böbrek ve kalp fonksiyonlarındaki hasar üzerinde Küsküt bitkisinin olası etkilerini araştırmak için bu yöntemi tercih ettik.

Kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde çeşitli ilaçlar mevcut olmasına rağmen, hepatik kardiyomyopati için henüz spesifik bir tedavi geliştirilmemiştir. Karaciğer yetmezliğine bağlı kardiyak ve vasküler komplikasyonların tedavisi için ilaç tedavilerine olan ihtiyaç giderek artmaktadır (Matyas et al., 2020). Dünya genelinde doğal ürünler, uzun süredir ilaç keşif çalışmalarının önemli bir bileşeni olmuştur. Serbest radikallerin neden olduğu doku hasarını azaltarak karaciğer hasarını onarabilen antioksidan bileşenlere sahip doğal ürünlerin bulunması, karaciğer hasarının iyileşmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Birçok çalışma, *Cuscuta* türlerinin antioksidan, antimikrobiyal, immün uyarıcı, antibakteriyel, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, antiproliferatif ve antiülser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir (Ahmad et al., 2017; Donnapee et al., 2014; Liao et al., 2014; Lin et al., 2018). Kardiyomyosit apoptozunun D-galaktoz ile indüklendiği bir sıçan grubunda yapılan bir çalışmada, *Cuscuta chinensis* tohumlarından elde edilen polisakkaritlerin apoptozu azalttığı gösterilmiştir (Sun et al., 2014). Çalışmamızda histopatolojik bulgular, SKB ile kardiyomyositlerde belirgin vasküler konjesyon ve dejenerasyon olduğunu gösterirken, Küsküt tedavisi ile bu bulguların iyileştiği gözlemlenmiştir.

Kolestazda karaciğer hasarını gösteren ALT, AST ve TB seviyelerinin arttığı iyi bilinmektedir. Koca-Çalışkan ve arkadaşları, *Cuscuta arvensis*'in metanolik ekstresinin asetaminofen kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerindeki etkilerini incelemiş ve ekstrenin antioksidan etkileriyle doku hasarını önlediğini, serum ALT, AST ve TB seviyelerini azalttığını ve böylece karaciğer fonksiyonlarını düzenlediğini göstermiştir (Koca-Caliskan et al., 2018). Benzer şekilde, çalışmamızda SKB'li grupta artan ALT, AST, DB ve TB seviyelerinin, Küsküt tedavisiyle azaldığı gözlemlenmiştir.

Günümüzde, antifibrotik ilaç arayışları devam etmekte ve bu çalışmalarda bitkisel ekstraktlar incelenmektedir. *Cuscuta chinensis* ekstresinin, tiyoasetamid ile indüklenen fibrozis modelindeki antifibrotik aktivitelerini inceleyen bir çalışmada, *Cuscuta chinensis* ekstresi ile yapılan tedavinin sıçanların karaciğer dokusundaki TGF- $\beta$  ekspresyonundaki artışı anlamlı şekilde baskıladığı gözlemlenmiştir (J. S. Kim et al., 2017).

İnflamasyon ve ROT artışıyla tetiklenen aşırı ESM birikimi ile gelişen renal fibrozis, kronik böbrek hastalıklarının önemli patolojik nedenlerinden biridir. TGF- $\beta$ 'nin böbrekteki tüm hücre tipleri tarafından sentezlendiği ve önemli bir profibrotik mediyatör olduğu öne sürülmüştür (K. P. Kim et al., 2022). Bu bulguya paralel olarak Jia ve çalışma arkadaşları, streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda artan oksidatif stresin böbrek dokusunda TGF- $\beta$  ekspresyonunu ve fibrozisi artırdığını bildirmiştir. Ayrıca, bu diyabetik sıçanların böbrek dokularında kollajen birikimini gösteren Hidroksiprolin seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Jia et al., 2018). Başka bir çalışmada, farelerde SKB ile indüklenen böbrek disfonksiyonunda böbrek dokusunda Hidroksiprolin seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (S. Y. Liu et al., 2021). Benzer şekilde, çalışmamızda kolestaz nedeniyle renal ve kalp dokularında artan TGF- $\beta$  ve Hidroksiprolin seviyeleri sonucunda fibrozis varlığını göstermektedir.

Yang ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada CCl<sub>4</sub> ile indüklenen sirotik kardiyomiyopatiye sahip sıçan kalp dokularında TGF- $\beta$  seviyelerinin oldukça yüksek olduğunu bulmuşlar, ve kullandıkları; Çin'de karaciğer hastalıklarında kullanılan ve *San Huang Shel Shin Tang* olarak bilinen bitkisel ilaç formülünün ve siklodekstrin kompleksinin kalp dokusundaki bu yüksek TGF- $\beta$  seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir (Yang et al., 2014). Bu kullanılan bitkisel formülün bileşenleri, bitkimizinkine benzer şekilde içerdiği flavonoidler ve alkaloidler sayesinde antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Çalışmamızda, kalp dokusunda SKB ile artan TGF- $\beta$  ve Hidroksiprolin seviyelerindeki azalmanın, Küsküt metanol ekstresinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle doku hasarını azalttığını düşünmekteyiz.

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz, hücresel taşıma için kritik bir rol oynar, ancak serbest radikal reaksiyonlarına ve lipid peroksidasyonuna karşı oldukça hassastır. Sonuç olarak, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesindeki azalma, oksidatif membran hasarını gösterir (Toklu et al., 2010). Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz tarafından yönlendirilen elektrokimyasal sodyum gradyanı, proksimal renal tübüllerin çeşitli maddeleri geri emmesi için gereklidir. Toksik safra asitlerinin neden olduğu böbrek hasarı, proksimal tübüllerde geri emilimi bozabilir ve elektrolit anormalliklerine yol açabilir (Heidari et al., 2019). Bazı çalışmalar, SKB'nin karaciğer dokusunda Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesini azalttığını göstermiştir (Ede et al., 2023; Muriel, 1995). Savcun ve arkadaşları, antiinflamatuvar ve antioksidan bir ajan olan kurkuminin; sepsis kaynaklı hepatorenal doku hasarı üzerindeki etkisini incelemiş ve sepsisin karaciğer ve böbrek dokularında Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz seviyelerini azalttığını bildirmiştir. Öte yandan, kurkumin tedavisinin bu azalmanın

tersine çevrilmesini sağladığı gösterilmiştir (Savcun et al., 2013). Deneysel akut böbrek yetmezliği modelinde *Cuscuta chinensis*'in etkilerini araştıran başka bir çalışmada, iskemi/reperfüzyon kaynaklı akut böbrek yetmezliğinin renal medullada  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz ekspresyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. Ancak *Cuscuta chinensis* tedavisi,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde artırmıştır.(Shin et al., 2011) Mevcut çalışmamızda, SKB'nin böbrek ve kalp dokularında  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz aktivitesini azalttığını tespit ettik. Ancak her iki dokuda da Küsküt tedavisi sonrasında bu seviyelerde anlamlı bir artış gözlemledik.

Hidrofobik safra asitlerinin birikmesi, karaciğerin artan oksidatif stres ve reaktif oksijen serbest radikalleriyle zarar görmesine yol açar. Karaciğer hasarının ardından, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ve dengesiz kollajen sentezi, karaciğer fibrozisinin nedenlerindedir (Pellicoro et al., 2014). Oksidatif stres tarafından tetiklenen DNA hasarını değerlendirmek için doku 8-OHdG seviyesinin faydalı bir belirteç olduğu kabul edilmiştir. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, SKB yöntemiyle indüklenen karaciğer hasarında 8-OHdG seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Huang et al., 2003). Matono ve arkadaşlarının çalışması da bu sonuçlarla uyumlu olup, 8-OHdG'nin SKB'li sıçanlarda oksidatif bir belirteç olduğunu vurgulamıştır (Matono et al., 2010). Serum 8-OHdG seviyelerinin, interstisyel kardiyak fibrozis, miyokard enfarktüsü ve kalp hipertrofisi sonrası sol ventrikül remodelizasyonu gibi çeşitli kardiyovasküler hasarlarda yükseldiği keşfedilmiştir (K.-H. Chen et al., 2017). Çalışmamızda, SKB ile indüklenen artmış renal ve kardiyak 8-OHdG seviyelerinin Küsküt metanol ekstresi tedavisiyle azaldığı gözlemlenmiştir. Bu azalmış 8-OHdG seviyeleri, Küsküt bitkisinin kolestaz kaynaklı böbrek ve kalpteki oksidatif hasarları engelleyebileceğini göstermektedir.

Siroza bağlı kolemik nefropatinin patogenezi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, SKB uygulanan hayvanların böbrek dokularındaki histopatolojik incelemede interstisyel inflamasyon, belirgin nekroz ve tübüler dilatasyon gözlemlenmiştir (Heidari et al., 2019). Sheibani ve arkadaşları, siroz kaynaklı değişiklikleri histolojik olarak incelemiş ve SKB grubundaki böbrek dokusunda hücre içi tıkaç oluşumu, kalp dokusunda ise miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal hipertrofi gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir (Sheibani et al., 2020). Bu sonuçlarla tutarlı olarak, bizim histopatolojik bulgularımız, SKB grubunda böbrek dokusunda orta derecede interstisyel ve glomerüler vasküler tıkanıklık ve hafif tübüler epitel dejenerasyonu, kalp dokusunda ise şiddetli vasküler tıkanıklık ve

dejenerasyona uğramış kardiyomiyositlerin varlığını gösterdi. Tüm bu bulguların tedavi grubunda iyileştiğini gözlemledik.

Önceki bir çalışmada, *Cuscuta* türlerinin özellikle flavonoidler gibi birçok fenolik bileşen içerdiği bildirilmiştir (Ahmad et al., 2017). Benzer şekilde, ekip arkadaşlarımız *Cuscuta* ekstrelerini analiz etmiş ve yüksek fenolik içeriğe sahip olduğunu, ayrıca antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteler sergilediğini göstermişlerdir (Albayrak et al., 2022). Fenolik bileşenler ve/veya fenolik bileşenler açısından zengin tıbbi bitkilerin hepatorenal ve kardiyak hasarlara karşı koruyucu etkiler gösterdiği öne sürülmüştür (Birdane et al., 2024; Razavi-Azarkhiavi et al., 2016). Bitkilerde bulunan antioksidan ve antiinflamatuvar bileşenlerin hepatorenal (Othman et al., 2021; Sief, 2015) ve kardiyak hasara (Guo et al., 2022; Menon et al., 2019) karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, fenolik bileşenler ve bitkide bulunan diğer bileşenler, daha önce antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri olduğu bildirilen Küsküt bitkisinin bu etkilerinden sorumlu olabilir.

Histolojik bulgularımız, biyokimyasal bulgularımızı desteklemektedir ve bu doğrultuda SKB grubunun renal ve kalp dokularında önemli bir hasar gözlemlenirken, bu hasarın Küsküt metanol ekstresi tedavisi uygulanan grupta iyileştiği görülmüştür. Buna göre, bu dokulardaki iyileşmenin *Cuscuta* türlerinin antioksidan ve antifibrotik etkilerinden kaynaklandığını ve bitkinin daha ileri çalışmalarda incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## 8. KAYNAKLAR

- Adebayo, D., & Wong, F. (2023). Pathophysiology of Hepatorenal Syndrome – Acute Kidney Injury. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 21, Issue 10, pp. S1–S10). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.034>
- Ahmad, A., Tandon, S., Xuan, T. D., & Nooreen, Z. (2017). A Review on Phytoconstituents and Biological activities of *Cuscuta* species. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 92, pp. 772–795). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.124>
- Ahmed, S. S., Howard, M., ten Hove, W., Leevy, C. M., & Regan, T. J. (1984). Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: Absence of overt cardiomyopathy—myth or fact? *Journal of the American College of Cardiology*, 3(3), 696–702. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80245-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80245-4)
- Albayrak, O., Ozbeyli, D., Sen, A., Cevik, O., Erdogan, O., Ercan, F., Kanpaltı, F., Ede, S., & Sener, G. (2022). Dodder (*Cuscuta* sp.) Extract Ameliorates Liver Fibrosis in Bile Duct-Ligated Rats. *European Journal of Biology*, 81(1), 31–40. <https://doi.org/10.26650/EurJBiol.2022.1097509>
- Albillos, A., de Gottardi, A., & Rescigno, M. (2020). The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of Hepatology*, 72(3), 558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
- Albillos, A., Lario, M., & Álvarez-Mon, M. (2014). Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*, 61(6), 1385–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>
- Albillos, A., Martin-Mateos, R., Van der Merwe, S., Wiest, R., Jalan, R., & Álvarez-Mon, M. (2022). Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19(2), 112–134. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00520-7>
- Amin, A. A., Alabsawy, E. I., Jalan, R., & Davenport, A. (2019). Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. In *Seminars in Nephrology* (Vol. 39, Issue 1, pp. 17–30). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.002>
- Arroyo, V., Angeli, P., Moreau, R., Jalan, R., Clària, J., Trebicka, J., Fernández, J., Gustot, T., Caraceni, P., & Bernardi, M. (2021). The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 74(3), 670–685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>
- Asgharzadeh, F., Bargi, R., Beheshti, F., Hosseini, M., Farzadnia, M., & Khazaei, M. (2018). Thymoquinone Prevents Myocardial and Perivascular Fibrosis Induced by Chronic Lipopolysaccharide Exposure in Male Rats. *Journal of Pharmacopuncture*, 21(4), 284–293. <https://doi.org/10.3831/KPI.2018.21.032>

- Banerjee, P., Gaddam, N., Chandler, V., & Chakraborty, S. (2023). Oxidative Stress–Induced Liver Damage and Remodeling of the Liver Vasculature. *The American Journal of Pathology*, *193*(10), 1400–1414. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.002>
- Bátkai, S., & Pacher, P. (2009). Endocannabinoids and cardiac contractile function: pathophysiological implications. *Pharmacological Research*, *60*(2), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.04.003>
- Baytop, T. (1997). *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. Türk Dil Kurumu Yayınları.
- Bernardi, M., Calandra, S., Colantoni, A., Trevisani, F., Raimondo, M. L., Sica, G., Schepis, F., Mandini, M., Simoni, P., Contin, M., & Raimondo, G. (1998). Q-T interval prolongation in cirrhosis: Prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*, *27*(1), 28–34. <https://doi.org/10.1002/hep.510270106>
- Birdane, Y. O., Atik, H., Atik, O., & Aslan, R. (2024). Mandarin peel ethanolic extract attenuates diclofenac sodium induced hepatorenal toxicity in rats by mitigating oxidative stress and inflammation. *Drug and Chemical Toxicology*, *47*(2), 180–190. <https://doi.org/10.1080/01480545.2022.2158848>
- Bolognesi, M. (2014). Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(10), 2555. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2555>
- Carvalho, M. V. H., Kroll, P. C., Kroll, R. T. M., & Carvalho, V. N. (2019). Cirrhotic cardiomyopathy: The liver affects the heart. In *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (Vol. 52, Issue 2). Associacao Brasileira de Divulgacao Cientifica. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187809>
- Chen, D., Le, T. H., Shahidipour, H., Read, S. A., & Ahlenstiel, G. (2019). The Role of Gut-Derived Microbial Antigens on Liver Fibrosis Initiation and Progression. *Cells*, *8*(11), 1324. <https://doi.org/10.3390/cells8111324>
- Chen, K.-H., Chou, Y.-C., Hsiao, C.-Y., Chien, Y., Wang, K.-L., Lai, Y.-H., Chang, Y.-L., Niu, D.-M., & Yu, W.-C. (2017). Amelioration of serum 8-OHdG level by enzyme replacement therapy in patients with Fabry cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *486*(2), 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.030>
- Criado, M., Flores, O., Ortiz, M. C., Hidalgo, F., Rodriguez-Lopez, A. M., Eleno, N., Atucha, N. M., Sanchez-Rodriguez, A., Arevalo, M., Garcia-Estan, J., & Lopez-Novoa, J. M. (1997). Elevated glomerular and blood mononuclear lymphocyte nitric oxide production in rats with chronic bile duct ligation: Role of inducible nitric oxide synthase activation. *Hepatology*, *26*(2), 268–276. <https://doi.org/10.1002/hep.510260203>

- Crosas-Molist, E., & Fabregat, I. (2015). Role of NADPH oxidases in the redox biology of liver fibrosis. In *Redox Biology* (Vol. 6, pp. 106–111). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.005>
- Desmet, V. J., & Roskams, T. (2004). Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *Journal of Hepatology*, *40*(5), 860–867. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.03.007>
- Di Pascoli, M., Sacerdoti, D., Pontisso, P., Angeli, P., & Bolognesi, M. (2017). Molecular Mechanisms Leading to Splanchnic Vasodilation in Liver Cirrhosis. *Journal of Vascular Research*, *54*(2), 92–99. <https://doi.org/10.1159/000462974>
- Donnapee, S., Li, J., Yang, X., Ge, A. H., Donkor, P. O., Gao, X. M., & Chang, Y. X. (2014). *Cuscuta chinensis* Lam.: A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 157, pp. 292–308). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.032>
- Ede, S., Özbeyli, D., Erdoğan, Ö., Çevik, Ö., Kanpaltı, F., Ercan, F., Yanardağ, R., Saçan, Ö., Ertik, O., Yüksel, M., & Şener, G. (2023). Hepatoprotective effects of parsley (*Petroselinum Crispum*) extract in rats with bile duct ligation. *Arab Journal of Gastroenterology*, *24*(1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2022.10.006>
- Elleuch, N., Mrabet, S., Slama, A. Ben, Jaziri, H., Hammami, A., Brahim, A., Ajmi, S., Ksaa, M., & Jmaa, A. (2020). Revue systématique Cirrhotic cardiomyopathy La cardiomyopathie du cirrhotique. In *LA TUNISIE MEDICALE* (Vol. 98, Issue 03).
- Epstein, S. K., Ciubotaru, R. L., Zilberberg, M. D., Kaplan, L. M., Jacoby, C., Freeman, R., & Kaplan, M. M. (1998). Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, *43*(8), 1701–1707. <https://doi.org/10.1023/A:1018867232562>
- Fukui, H. (2015). Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World Journal of Hepatology*, *7*(3), 425. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.425>
- Genovesi, S., Prata Pizzala, D. M., Pozzi, M., Ratti, L., Milanese, M., Pieruzzi, F., Vincenti, A., Stella, A., Mancina, G., & Stramba-Badiale, M. (2009). QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clinical Science*, *116*(12), 851–859. <https://doi.org/10.1042/CS20080325>
- Ginès, P., Guevara, M., Arroyo, V., & Rodés, J. (2003). Hepatorenal syndrome. *The Lancet*, *362*(9398), 1819–1827. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14903-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14903-3)
- Glenn, T. K., Honar, H., Liu, H., ter Keurs, H. E. D. J., & Lee, S. S. (2011). Role of cardiac myofilament proteins titin and collagen in the pathogenesis of diastolic dysfunction in

- cirrhotic rats. *Journal of Hepatology*, 55(6), 1249–1255. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.030>
- Gomez, H., Ince, C., De Backer, D., Pickkers, P., Payen, D., Hotchkiss, J., & Kellum, J. A. (2014). A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock*, 41(1), 3–11. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000052>
- Greuter, T., & Shah, V. H. (2016). Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *Journal of Gastroenterology*, 51(6), 511–519. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1190-4>
- Gunarathne, L. S., Rajapaksha, H., Shackel, N., Angus, P. W., & Herath, C. B. (2020). Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 26, Issue 40, pp. 6111–6140). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111>
- Güncel Gastroenteroloji Dergisi* • 2024;26(1): 33-47. (n.d.).
- Guo, W., Long, X., Lv, M., Deng, S., Liu, D., & Yang, Q. (2022). Effect of thymoquinone on sepsis-induced cardiac damage *via* anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 50(9). <https://doi.org/10.1177/03000605221118680>
- Gupta, K., Bhurwal, A., Law, C., Ventre, S., Minacapelli, C. D., Kabaria, S., Li, Y., Tait, C., Catalano, C., & Rustgi, V. K. (2021). Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 27, Issue 26, pp. 3984–4003). Baishideng Publishing Group Inc. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.3984>
- Heidari, R., Mandegani, L., Ghanbarinejad, V., Siavashpour, A., Ommati, M. M., Azarpira, N., Najibi, A., & Niknahad, H. (2019). Mitochondrial dysfunction as a mechanism involved in the pathogenesis of cirrhosis-associated cholemic nephropathy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109, 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.104>
- Henriksen, J. H., Bendtsen, F., Hansen, E. F., & Møller, S. (2004). Acute non-selective  $\beta$ -adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q–T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 40(2), 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.10.026>
- Hilscher, M. B., Kamath, P. S., & Eaton, J. E. (2020). Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, Issue 10, pp. 2263–2279). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.015>
- Huang, Y. T., Hsu, Y. C., Chen, C. J., Liu, C. T., & Wei, Y. H. (2003). Oxidative-stress-related changes in the livers of bile-duct-ligated rats. *Journal of Biomedical Science*, 10(2), 170–178. <https://doi.org/10.1159/000068715>

- Jia, Q., Yang, R., Liu, X., Ma, S., & Wang, L. (2018). Genistein attenuates renal fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular Medicine Reports*. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9635>
- Joseph, L. C., Reyes, M. V., Lakkadi, K. R., Gowen, B. H., Hasko, G., Drosatos, K., & Morrow, J. P. (2020). PKC $\delta$  causes sepsis-induced cardiomyopathy by inducing mitochondrial dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 318(4), H778–H786. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00749.2019>
- Jude, B., Vetel, S., Giroux-Metges, M. A., & Pennec, J. P. (2018). Rapid negative inotropic effect induced by TNF- $\alpha$  in rat heart perfused related to PKC activation. *Cytokine*, 107, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.015>
- Kakimoto, H., Imai, Y., Kawata, S., Inada, M., Ito, T., & Matsuzawa, Y. (1995). Altered lipid composition and differential changes in activities of membrane-bound enzymes of erythrocytes in hepatic cirrhosis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 44(7), 825–832. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(95\)90233-3](https://doi.org/10.1016/0026-0495(95)90233-3)
- Kazory, A., & Ronco, C. (2019). Hepatorenal Syndrome or Hepatocardiorenal Syndrome: Revisiting Basic Concepts in View of Emerging Data. In *CardioRenal Medicine* (Vol. 9, Issue 1, pp. 1–7). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000492791>
- Keller, H., Bezjak, V., Stegaru, B., Buss, J., Holm, E., & Heene, D. L. (1988). Ventricular function in cirrhosis and portasystemic shunt: a two-dimensional echocardiographic study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 8(3), 658–662. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080337>
- Keller, M., Pignier, C., Niggli, E., & Egger, M. (2004). Mechanisms of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange inhibition by amphiphiles in cardiac myocytes: importance of transbilayer movement. *The Journal of Membrane Biology*, 198(3), 159–175. <https://doi.org/10.1007/s00232-004-0668-9>
- Kimer, N., Goetze, J. P., Bendtsen, F., & Møller, S. (2014). New vasoactive peptides in cirrhosis: organ extraction and relation to the vasodilatory state. *European Journal of Clinical Investigation*, 44(5), 441–452. <https://doi.org/10.1111/eci.12249>
- Kim, J. S., Koppula, S., Yum, M. J., Shin, G. M., Chae, Y. J., Hong, S. M., Lee, J. D., & Song, M. (2017). Anti-fibrotic effects of *Cuscuta chinensis* with *in vitro* hepatic stellate cells and a thioacetamide-induced experimental rat model. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1909–1919. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1340965>
- Kim, K. P., Williams, C. E., & Lemmon, C. A. (2022). Cell–Matrix Interactions in Renal Fibrosis. *Kidney and Dialysis*, 2(4), 607–624. <https://doi.org/10.3390/kidneydial2040055>
- Koca-Caliskan, U., Yilmaz, I., Taslidere, A., Yalcin, F. N., Aka, C., & Sekeroglu, N. (2018). *Cuscuta arvensis* Beyr “dodder”: *In Vivo* Hepatoprotective Effects Against

- Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 21(6), 625–631. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0139>
- Kowalski, H. J., & Abelmann, W. H. (1953). THE CARDIAC OUTPUT AT REST IN LAENNEC'S CIRRHOSIS 1. *Journal of Clinical Investigation*, 32(10), 1025–1033. <https://doi.org/10.1172/JCI102813>
- Koyama, Y., & Brenner, D. A. (2017). Liver inflammation and fibrosis. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 127, Issue 1, pp. 55–64). American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
- Krag, A., Bendtsen, F., Henriksen, J. H., & Moller, S. (2010). Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 59(01), 105–110. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.180570>
- Lee, R. F., Glenn, T. K., & Lee, S. S. (2007). Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 21(1), 125–140. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.06.003>
- Lee, S. S. (1989). Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *The Western Journal of Medicine*, 151(5), 530–535.
- Liao, J.-C., Chang, W.-T., Lee, M.-S., Chiu, Y.-J., Chao, W.-K., Lin, Y.-C., Lin, M.-K., & Peng, W.-H. (2014). Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of *Cuscuta chinensis* Seeds in Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, 42(01), 223–242. <https://doi.org/10.1142/S0192415X14500153>
- Licata, A., Mazzola, A., Ingrassia, D., Calvaruso, V., Cammà, C., & Craxì, A. (2014). Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. In *European Journal of Internal Medicine* (Vol. 25, Issue 9, pp. 795–802). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.09.004>
- Li, H., Zhang, R., Hu, Y., Li, J., Yang, Y., Wu, D., Gu, X., Zhang, F., Zhou, H., & Yang, C. (2023). Axitinib attenuates the progression of liver fibrosis by restoring mitochondrial function. *International Immunopharmacology*, 122, 110555. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110555>
- Lin, M. K., Lee, M. S., Huang, H. C., Cheng, T. J., Cheng, Y. D., & Wu, C. R. (2018). *Cuscuta chinensis* and *c. Campestris* attenuate scopolamine-induced memory deficit and oxidative damage in mice. *Molecules*, 23(12). <https://doi.org/10.3390/molecules23123060>
- Liu, H., Jayakumar, S., Traboulsi, M., & Lee, S. S. (2017). Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation. In *Liver Transplantation* (Vol. 23, Issue 6, pp. 826–835). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/lt.24768>

- Liu, H., Nguyen, H. H., Hwang, S. Y., & Lee, S. S. (2023). Oxidative Mechanisms and Cardiovascular Abnormalities of Cirrhosis and Portal Hypertension. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 23). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms242316805>
- Liu, L., Liu, H., Nam, S. W., & Lee, S. S. (2012). Protective effects of erythropoietin on cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Digestive and Liver Disease*, *44*(12), 1012–1017. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.06.020>
- Liu, S. Y., Huang, C. C., Huang, S. F., Liao, T. L., Kuo, N. R., Yang, Y. Y., Li, T. H., Liu, C. W., Hou, M. C., & Lin, H. C. (2021). Pioglitazone ameliorates acute endotoxemia-induced acute on chronic renal dysfunction in cirrhotic ascitic rats. *Cells*, *10*(11). <https://doi.org/10.3390/cells10113044>
- Lu, L. (2022). Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, *10*(4), 757–769. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00147>
- Maher, J., & Friedman, S. (1993). Parenchymal and Nonparenchymal Cell Interactions in the Liver. *Seminars in Liver Disease*, *13*(01), 13–20. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007334>
- Malhi, H., & Gores, G. J. (2008). Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology*, *134*(6), 1641–1654.
- Maoka, T., Kawata, T., Koike, T., Mochizuki, T., Schnermann, J., & Hashimoto, S. (2018). Defective renal autoregulation in the chronic bile duct ligation model of liver failure. *Clinical and Experimental Nephrology*, *22*(5), 1052–1060. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1551-9>
- Marley, R., Holt, S., Fernando, B., Harry, D., Anand, R., Goodier, D., Davies, S., & Moore, K. (1999). *Lipoic Acid Prevents Development of the Hyperdynamic Circulation in Anesthetized Rats With Biliary Cirrhosis*.
- Matono, T., Koda, M., & Tokunaga, S. (2010). The effects of the selective mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on hepatic fibrosis induced by bile duct ligation in rat. *International Journal of Molecular Medicine*, *25*(6). [https://doi.org/10.3892/ijmm\\_00000417](https://doi.org/10.3892/ijmm_00000417)
- Matyas, C., Erdelyi, K., Trojnar, E., Zhao, S., Varga, Z. V, Paloczi, J., Mukhopadhyay, P., Nemeth, B. T., Haskó, G., Cinar, R., Rodrigues, R. M., Ahmed, Y. A., Gao, B., & Pacher, P. (2020). Interplay of Liver-Heart Inflammatory Axis and Cannabinoid 2 Receptor Signaling in an Experimental Model of Hepatic Cardiomyopathy. *Hepatology*, *71*(4). <https://doi.org/10.1002/hep.30916/supinfo>

- Ma, Z., Lee, S. S., & Meddings, J. B. (1997). Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of Hepatology*, 26(4), 904–912. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80259-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80259-0)
- Menon, S., Lawrence, L., Sivaram, V. P., & Padikkala, J. (2019). Oroxylum indicum root bark extract prevents doxorubicin-induced cardiac damage by restoring redox balance. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 10(3), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.06.007>
- Møller, S., & Bendtsen, F. (2015). Cirrhotic Multiorgan Syndrome. In *Digestive Diseases and Sciences* (Vol. 60, Issue 11, pp. 3209–3225). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3752-3>
- Møller, S., & Bendtsen, F. (2018). The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. In *Liver International* (Vol. 38, Issue 4, pp. 570–580). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/liv.13589>
- Møller, S., Dümcke, C. W., & Krag, A. (2009). The heart and the liver. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 3(1), 51–64. <https://doi.org/10.1586/17474124.3.1.51>
- Møller, S., & Henriksen, J. H. (2010). Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of Hepatology*, 53(1), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023>
- Møller, S., Iversen, J. S., Henriksen, J. H., & Bendtsen, F. (2007). Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(6), H2966–H2972. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01227.2006>
- Møller, S., & Lee, S. S. (2018). Cirrhotic cardiomyopathy. In *Journal of Hepatology* (Vol. 69, Issue 4, pp. 958–960). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.006>
- Møller, S., Wiese, S., Halgreen, H., & Hove, J. D. (2016). Diastolic dysfunction in cirrhosis. *Heart Failure Reviews*, 21(5), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9552-9>
- Mousavi, K., Niknahad, H., Ghalamfarsa, A., Mohammadi, H., Azarpira, N., Ommati, M. M., & Heidari, R. (2020). Taurine mitigates cirrhosis-associated heart injury through mitochondrial-dependent and antioxidative mechanisms. *Clinical and Experimental Hepatology*, 6(3), 207–219. <https://doi.org/10.5114/ceh.2020.99513>
- Mukhopadhyay, P., Rajesh, M., Bátkai, S., Patel, V., Kashiwaya, Y., Liaudet, L., Evgenov, O. V., Mackie, K., Haskó, G., & Pacher, P. (2010). CB1 cannabinoid receptors promote oxidative stress and cell death in murine models of doxorubicin-induced cardiomyopathy and in human cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*, 85(4), 773–784. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp369>

- Muriel, P. (1995). Interferon- $\alpha$  preserves erythrocyte and hepatocyte atpase activities from liver damage induced by prolonged bile duct ligation in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, *15*(6), 449–453. <https://doi.org/10.1002/jat.2550150606>
- Nam, S. W., Liu, H., Wong, J. Z., Feng, A. Y., Chu, G., Merchant, N., & Lee, S. S. (2014). Cardiomyocyte apoptosis contributes to pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated mice. *Clinical Science*, *127*(8), 519–526. <https://doi.org/10.1042/CS20130642>
- Noureen, S., Noreen, S., Ghumman, S. A., Batool, F., & Bukhari, S. N. A. (2019). The genus *Cuscuta* (Convolvaceae): An updated review on indigenous uses, phytochemistry, and pharmacology. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *22*(11), 1225–1252. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.35296.8407>
- Orellana, M., Rodrigo, R., Thielemann, L., & Guajardo, V. (2000). Bile duct ligation and oxidative stress in the rat: effects in liver and kidney. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP*, *126*(2), 105–111. [https://doi.org/10.1016/s0742-8413\(00\)00102-x](https://doi.org/10.1016/s0742-8413(00)00102-x)
- Othman, M. S., Khaled, A. M., Al-Bagawi, A. H., Fareid, M. A., Ghany, R. A., Habotta, O. A., & Abdel Moneim, A. E. (2021). Hepatorenal protective efficacy of flavonoids from *Ocimum basilicum* extract in diabetic albino rats: A focus on hypoglycemic, antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *144*, 112287. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112287>
- Padillo, F. J., Muntane, J., Montero, J. L., Briceño, J., Miño, G., Solorzano, G., Sitges-Serra, A., & Pera-Madrado, C. (2002). Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. *World Journal of Surgery*, *26*(11), 1328–1332. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6232-9>
- Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. In *Molecular Aspects of Medicine* (Vol. 65, pp. 37–55). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*, *96*(5), 1083–1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- Pellicoro, A., Ramachandran, P., Iredale, J. P., & Fallowfield, J. A. (2014). Liver fibrosis and repair: Immune regulation of wound healing in a solid organ. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 14, Issue 3, pp. 181–194). <https://doi.org/10.1038/nri3623>

- Peng, J. L., Techasatian, W., Hato, T., & Liangpunsakul, S. (2020). Role of Endotoxemia in Causing Renal Dysfunction in Cirrhosis. *Journal of Investigative Medicine*, 68(1), 26–29. <https://doi.org/10.1136/jim-2019-001056>
- Pereira, R. M., dos Santos, R. A. S., Oliveira, E. A., Leite, V. H. R., Dias, F. L. C., Rezende, A. S., Costa, L. P., Barcelos, L. S., Teixeira, M. M., & Silva, A. C. S. (2008). Development of hepatorenal syndrome in bile duct ligated rats. *World Journal of Gastroenterology*, 14(28), 4505–4511. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4505>
- Peres, W., Tuñón, M. J., Collado, P. S., Herrmann, S., Marroni, N., & González-Gallego, J. (2000). The flavonoid quercetin ameliorates liver damage in rats with biliary obstruction. *Journal of Hepatology*, 33(5), 742–750. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80305-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80305-0)
- Pose, E., Piano, S., Juanola, A., & Ginès, P. (2024). Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. In *Gastroenterology* (Vol. 166, Issue 4, pp. 588-604.e1). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.11.306>
- Razavi-Azarkhiavi, K., Iranshahy, M., Sahebkar, A., Shirani, K., & Karimi, G. (2016). The Protective Role of Phenolic Compounds Against Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: A Comprehensive Review. *Nutrition and Cancer*, 68(6), 892–917. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1187280>
- Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020). Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives. In *Cells* (Vol. 9, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- Ruiz-Del-Arbol, L., & Serradilla, R. (2015). Cirrhotic cardiomyopathy. *World Journal of Gastroenterology*, 21(41), 11502–11521. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11502>
- Sasso, R., Abou Yassine, A., & Deeb, L. (2021). Predictors of Development of Hepatorenal Syndrome in Hospitalized Cirrhotic Patients with Acute Kidney Injury. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23), 5621. <https://doi.org/10.3390/jcm10235621>
- Savcun, G. Y., Ozkan, E., Dulundu, E., Topaloglu, U., Sehirli, A. O., Tok, O. E., Ercan, F., & Sener, G. (2013). Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of Curcumin Against Hepatorenal Oxidative Injury in the Experimental Sepsis Model Created in Rats. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 19(6), 507–515. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2013.76390>
- Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (n.d.). *Liver Cirrhosis*.
- Sekeroğlu, N. İ., Koca, U., Aknıl MERALER, S. (2012). Geleneksel Bir Halk İlacı: *İkşut*, Üniversitesi, A., Fakültesi Biyoloji Bölümü, F., Üniversitesi, G., Fakültesi, E., & Abd, F. (n.d.). *Derleme/Review* (Vol. 2012, Issue 1).

- Sener, G., Kabasakal, L., Sehirli, O., Ercan, F., & Gedik, N. (2006). 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against biliary obstruction-induced oxidative damage in rats. *Hepatology Research*, 35(2), 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2006.02.009>
- Sheibani, M., Nezamoleslami, S., Mousavi, S. E., Faghir-Ghanesefat, H., Yousefi-Manesh, H., Rezayat, S. M., & Dehpour, A. (2020). Protective Effects of Spermidine Against Cirrhotic Cardiomyopathy in Bile Duct-Ligated Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 76(3), 286–295. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000872>
- Shin, S., Lee, Y. J., Kim, E. J., Lee, A. S., Kang, D. G., & Lee, H. S. (2011). Effect of *Cuscuta chinensis* on renal function in ischemia/reperfusion-induced acute renal failure rats. *American Journal of Chinese Medicine*, 39(5), 889–902. <https://doi.org/10.1142/S0192415X11009287>
- Sief, M. M. (2015). Ameliorative Role of *Melissa officinalis* against Hepatorenal Toxicities of Organophosphorus Malathion in Male Rats. *MOJ Toxicology*, 1(3). <https://doi.org/10.15406/mojt.2015.01.00014>
- Sun, S.-L., Guo, L., Ren, Y.-C., Wang, B., Li, R.-H., Qi, Y.-S., Yu, H., Chang, N.-D., Li, M.-H., & Peng, H.-S. (2014). Anti-apoptosis effect of polysaccharide isolated from the seeds of *Cuscuta chinensis* Lam on cardiomyocytes in aging rats. *Molecular Biology Reports*, 41(9), 6117–6124. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3490-1>
- Tag, C. G., Sauer-Lehnen, S., Weiskirchen, S., Borkham-Kamphorst, E., Tolba, R. H., Tacke, F., & Weiskirchen, R. (2015). Bile duct ligation in mice: Induction of inflammatory liver injury and fibrosis by obstructive cholestasis. *Journal of Visualized Experiments*, 96. <https://doi.org/10.3791/52438>
- Tannuri, A. C. A., Chavez, L. S., Guimarães, J. X., Gonçalves, J. de O., Serafini, S., Souza, G. C. de, Malheiros, D. M. A. C., Paes, V. R., & Tannuri, U. (2021). Cardiac and renal effects of liver cirrhosis in a growing animal model. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 36(8). <https://doi.org/10.1590/acb360806>
- Tazi, K. A., Moreau, R., Heller, J., Poirel, O., & Lebrec, D. (2000). Changes in protein kinase C isoforms in association with vascular hyporeactivity in cirrhotic rat aortas. *Gastroenterology*, 119(1), 201–210. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.8522>
- Toklu, H. Z., Dumlu, M. U., Sehirli, O., Ercan, F., Gedik, N., Gökmen, V., & Sener, G. (2007). Pomegranate peel extract prevents liver fibrosis in biliary-obstructed rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(9), 1287–1295. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.9.0014>
- Toklu, H. Z., Şehirli, Ö., Erşahin, M., Süleymanoğlu, S., Yiğiner, Ö., Emekli-Alturfan, E., Yarat, A., Yeğen, B. Ç., & Şener, G. (2010). Resveratrol improves cardiovascular function and reduces oxidative organ damage in the renal, cardiovascular and cerebral

- tissues of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(12), 1784–1793. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01197.x>
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- Uçok K, Mollaoğlu H, Genç A, et al. Biliary System Physiology. *Journal of Surgical Arts* 2010;3.1:1-8
- Velez, J. C. Q., Therapondos, G., & Juncos, L. A. (2020). Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nature Reviews Nephrology*, 16(3), 137–155. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0218-4>
- Wu, H., Chen, C., Ziani, S., Nelson, L. J., Ávila, M. A., Nevzorova, Y. A., & Cubero, F. J. (2021). Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease. In *Cells* (Vol. 10, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells10051107>
- Yang, C. H., Ting, W. J., Day, C. H., Ju, D. T., Yeh, Y. L., Chung, L. C., Tsai, F. J., Tsai, C. H., Tsai, Y., & Huang, C. Y. (2014). SHSST cyclodextrin complex prevents the fibrosis effect on CCl4-induced cirrhotic cardiomyopathy in rats through TGF- $\beta$  pathway inhibition effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(5), 8037–8048. <https://doi.org/10.3390/ijms15058037>
- Yoon, K. T., Liu, H., & Lee, S. S. (2020). Cirrhotic Cardiomyopathy. In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 22, Issue 9). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00783-1>
- Yüksek İhtisas Hastanesi, T., & Kliniği, G. (n.d.). *Sirotik Kardiyomyopati Erkin ÖZTAŞ, Dilek OĞUZ*.
- Zhou, W. C., Zhang, Q. B., & Qiao, L. (2014). Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), 7312–7324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>