



## Fötal Gelişim Süresince Sığır Karaciğerinde İnterlökin-37 ve Reseptörünün İmmunohistokimyasal Lokalizasyonu

Uğur TOPALOĞLU<sup>1,a,✉</sup>, Mehmet Erdem AKBALIK<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>a</sup>ORCID: 0000-0002-8306-491X; <sup>b</sup>ORCID: 0000-0001-9898-0593

Geliş Tarihi/Received  
26.09.2023

Kabul Tarihi/Accepted  
23.10.2023

Yayın Tarihi/Published  
31.12.2023

### Öz

Karaciğer, proteinlerin üretimi ve metabolik homeostazın sürdürülmesinin yanı sıra, lokal immün düzenleyici ortamın korunmasındaki rolü nedeniyle de kritik öneme sahip temel bir organdır. Karaciğerde bulunan parankimal ve parankimal olmayan hücreler, uyarılara cevap amacıyla sitokinlerle bağlantıya geçerek homeostazın devamlılığı için iş görürler. Bu çalışma, sığırlarda fötal karaciğerde interlökin-37 (IL-37) ve reseptörünün lokalizasyonu, farklılıklarının karşılaştırılması ve olası fizyolojik etkileri belirlemek için tasarlandı. Çalışmanın materyalini, özel mezbahalardan temin edilen sağlıklı 27 Holstein sığır fütusu oluşturdu. Fötusların yaşları hesaplandı ve fötuslar 3 aylık dönemlerden oluşan üç gruba ayrıldı. Her fötustan karaciğer örnekleri alınıp rutin histolojik işlemleri takiben immunohistokimya metodu uygulandı. Bunun sonucunda; IL-37'nin gebeliğin ilk döneminde sadece bazı hepatik arter ve vena interlobularislerde, ikinci ve üçüncü dönemde ise hepatositlerde; reseptörünün hepatositler ve özellikle ikinci dönemde hemopoietik adacığindeki hücrelerde değişik yoğunluklarda ifade edildiği gözlemlendi. Sonuç olarak, IL-37'nin endotel ve kas hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasında; reseptörünün adacıktaki hücrelerin olgunlaşmasında, her ikisinin karaciğerdeki metabolik olayların düzenlenmesinde ve bağışıklık fonksiyonlarına katkı sunmada önemli etkilere sahip olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** İnterlökin-37, karaciğer, sığır

### Immunohistochemical Localization of Interleukin-37 and its Receptor in Bovine Liver During Fetal Development

#### Abstract

In addition to the production of proteins and maintenance of metabolic homeostasis, the liver is an essential organ of critical importance for its role in maintaining the local immune regulatory environment. Parenchymal and non-parenchymal cells in the liver function to maintain homeostasis by engaging cytokines in response to stimuli. This study was designed to determine the localization of interleukin-37 (IL-37) and its receptor in the fetal liver of cattle, to compare their differences and to determine possible physiological effects. The study material consisted of 27 healthy Holstein cattle fetuses obtained from private slaughterhouses. The ages of the fetuses were calculated and the fetuses were divided into three groups consisting of 3-month periods. Liver samples were taken from each fetus and immunohistochemistry method was applied following routine histologic procedures. As a result, it was observed that IL-37 was expressed only in some hepatic arteries and vena interlobularis in the first period of pregnancy, in hepatocytes in the second and third periods, and its receptor was expressed in hepatocytes and hemopoietic islet cells in different intensities especially in the second period. In conclusion, IL-37 may have important effects on the proliferation and differentiation of endothelial and muscle cells, its receptor on the maturation of islet cells, and both may have important effects on the regulation of metabolic events in the liver and contribute to immune functions.

**Key Words:** Bovine, interleukin-37, liver

### GİRİŞ

Protein yapısında ve birer hücrel düzenleyici olan sitokinler, vücudun farklı dokularında çeşitli hücreler tarafından belli uyarıcılara karşı salgılanmaktadır. Çeşitli biyolojik fonksiyonları düzenleyen sitokinlerin en kritik rollerinden biri hücre bölünmesi olduğu bilinmektedir. Sitokinlerin hem hücre döngüsünün düzenlenmesinde pozitif rol oynadığı hem de hücre bölünmesini engelleyici bir fonksiyon sergilediği bildirilmektedir (1). Ayrıca sitokinler; enfeksiyöz hastalıklarda, hücrelerarası etkileşimde, hücre farklılaşması ve aktivasyonu'nun yanı sıra embriyogenezis ve organ gelişimi gibi

kritik biyolojik süreçlerde etkin rollere sahiptirler (2). Sitokinler fonksiyonlarına veya üretildikleri yerlere göre farklı kategoriler halinde sınıflandırılabilir. Bunlar; monokinler (tek çekirdekli fagositik hücreler tarafından üretilen sitokinler), lenfokinler (Aktive lenfositlerden, özellikle Th hücreleri tarafından üretilen sitokinler), interlökinler (lökositler arasında mediatör olarak hareket sitokinler) ve kemokinlerdir (öncelikle lökosit göçünden sorumlu küçük sitokinler) (3).

Sitokinlerin bir türü olan İnterlökinler (IL), başlarda yalnızca lökositler tarafından üretildiği düşünülse de daha sonra birçok farklı vücut hücresi tarafından üretildiği anlaşılmıştır. IL'ler bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşmasının

yanı sıra hücrelerin çoğalması, olgunlaşması, göçü ve yapışmasında da önemli roller oynarlar. Ayrıca proinflatuar ve antiinflatuar özelliklere de sahiptirler. Bu nedenle interlökinlerin birincil işlevi, inflamatuar ve immün yanıtlar sırasında büyümeyi, farklılaşmayı ve aktivasyonu düzenlemektir. İnterlökinler, hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörlere bağlanarak hücre ve dokularda birçok reaksiyonu ortaya çıkarabilen geniş bir protein grubundan oluşur (4).

Yapılan araştırmalarda, yedi reseptör agonisti (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ), üç ligand (IL-1Ra, IL-36Ra ve IL-38Ra) ve yeni adlandırılan anti-inflatuar sitokin olan IL-37 dahil olmak üzere IL-1 ailesinin on bir üyesinin olduğu görülmüştür (5-7). IL-37'nin, doğal öldürücü hücreler, uyarılmış B hücreleri, monositler, cilt keratinositleri, epitel hücreleri, lenf düğümü, timus, akciğer, karaciğer, kolon, uterus ve kemik iliği dahil olmak üzere çeşitli hücre ve dokularda eksprese edildiği ifade edilmiştir (8, 9, 10). IL-37'nin biyolojik fonksiyonlarının hala tam olarak anlaşılmadığı ancak, bağışıklık yanıtlarında kritik roller üstlenmesi, inflamatuar ve otoimmün hastalıklarının tanısı ve tedavisinde büyük bir potansiyele sahip olabildiği belirlenmiştir (8).

IL-37 ligandı, yapısal olarak IL-18'e benzer özelliklerde olduğu ifade edilmiştir. Hücre zarında IL-37, IL-18 reseptör alfa'ya (IL-18R $\alpha$ ) bağlanarak işlev gördüğü bilinmektedir (11). Bununla birlikte IL-37'nin immün yanıt başta olmak üzere sinyal yollarının denetimi ve diğer fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmesinde IL-18R ligandı ile pozitif bir ilişki içinde olduğu ifade edilmiştir (12).

Yetişkinlerde karaciğer; başta metabolik olmak üzere sindirim ve bağışıklık gibi çok sayıda fizyolojik role sahip olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte embriyonal dönemde karaciğerin; kan yapımı ve kan hacminin düzenlenmesi, protein sentezi, bağışıklık sistemine destek, büyüme sinyallerinin endokrin kontrolü, safra salgısı ve detoksifikasyon gibi fizyolojik süreçlerde görev aldığı belirtilmiştir (13, 14). Prenatal dönemdeki karaciğer değişik embriyonal hücre tiplerinden (hepatositler, biliyer epitel hücreleri (kolanjiyositler), stellate hücreleri, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri) meydana gelmektedir. Karaciğerin fizyolojik rollerinin yerine getirebilmesi için elzem olan bu hücrelerden hepatositlerin; besinlerin taşınmasını sağlayarak fötal büyüme ve gelişim gibi yüksek öneme sahip görevleri oldukları görülmüştür (15, 16).

Bu çalışmada; başta immün yanıtın desteklenmesi olmak üzere birçok role sahip olan IL-37 ve reseptörünün fötal sığır karaciğerindeki dağılımlarını immunohistokimya yöntemi ile gösterilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmanın materyalini, farklı gebelik dönemlerine ait, cinsiyet ayrımı yapılmamış ve özel mezbahalardan temin edilen sağlıklı 27 Holstein sığır fötüsü oluşturdu. Fötal yaş, Harris ve arkadaşlarının (17) bildirdiği formül [baş-kıç uzunluğunun (CRL) ölçümü ile] kullanılarak elde edildi. Buna göre fötuslar; ilk dönem (n=9, gebeliğin 69-89. günleri), orta dönem (n=9, gebeliğin 99-178. günleri) ve son dönem (n=9, gebeliğin 190-269. günleri) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her fötustan karaciğer örnekleri alınıp %10'luk formol-alkol solüsyonunda 18 saat süreyle fikse edildi. Bunun ardından kademeli alkol

serilerinden geçirilerek dehidrasyon sağlandı, metil benzoat ve benzende şeffaflandırıldı ve son olarak parafine gömüldü. Parafin bloklardan beş mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve kesitler, immünohistokimyasal boyama için 3-aminopropiltrioksolan (APS) (SigmaAldrich Chemicals, St. Louis, MO, ABD) ile kaplanmış cam lamlara monte edildi.

## İmmunohistokimyasal Prosedür

Seri kesitler adezivli lamlara monte edildikten sonra streptavidin-peroksidaz prosedürü kullanılarak immünohistokimyasal boyamaya tabi tutuldu (18). Kesitler önce deparafinize edildi (ksilolde 2x5 dakika), ardından kademeli bir alkol serisi ile rehidre edildi ve distile suya aktarıldı. Doku endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için kesitler 20 dakika metanolde hazırlanmış %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisinde tutuldu ve ardından fosfat tamponlu salin (PBS) (pH: 7.4, 0.01 M) içinde 3x5 dakika boyunca yıkandı. Daha sonra preparatlar, antijenik bölgeleri açığa çıkarmak üzere 95°C'de 30 dakika sitrat tampon çözeltisinde (pH:6) inkübe edildi ve çözelti oda sıcaklığına gelene kadar soğumaya bırakıldı. Ardından, kesitler primer antikorun spesifik olmayan bağlanmasını engellemek için blok-lama solüsyonunda (Ultra V Blok, katalog numarası: TA125-UB, Thermo Scientific) 10 dakika inkübe edildi ve ardından örnekler, 1/250 sulandırılmada anti-IL-37 (Rabbit polyclonal, Abcam, katalog numarası: ab153889) ve 5  $\mu$ g/ml'lik bir konsantrasyonda anti-IL-18R1 (Rabbit polyclonal, Abcam, katalog numarası: ab117432) primer antikorları ile 4°C'de bir gece boyunca inkübe edildi. PBS'de 3x5 dakika yıkandıktan sonra, kesitler biyotinlenmiş sekonder antikorla (Biyotinlenmiş Anti-Polivalent, katalog numarası: TP-125-BN, Thermo Scientific) 20 dakika süreyle inkübe edildi. PBS'de 3x5 dakikalık bir yıkamanın ardından kesitler streptavidin peroksidaz (katalog numarası: TA-125-HR, Thermo Fisher Scientific) ile 20 dakika muamele edildi. Ardından lamaların üzerine 3.3 diaminobenzidin (DAB Substrat, Thermo Scientific, katalog numarası: TA-125-HD) damlatıldı ve 5-15 dakika bekletildi. Distile suda yıkandıktan sonra Mayer's hematoksilen ile 2 dakika boyunca nükleer boyama yapıldı. Daha sonra, kesitler akan musluk suyu altında 5 dakika boyunca yıkandı, kademeli alkol serileri ile dehidrate edildi, ksilolde temizlendi ve son olarak entellan ile kapatıldı. Uygulanan immünohistokimyasal yöntemin doğruluğu için primer antikor yerine PBS ile inkübe edilen negatif kontroller kullanıldı.

## Yarı Nicel Değerlendirme

Karaciğer örneklerinde IL-37 ve reseptörü için gösterilen immün reaksiyonlar, dijital kamera (Nikon Coolpix 4500) ile donatılmış Nikon Eclipse E400 (Nikon, Tokyo, Japonya) araştırma mikroskobu altında farklı büyütmelerde (10X, 20X ve 40X) gözlemlendi ve yoğunluk skoru için yarı kantitatif olarak değerlendirildi (Tablo 1). Yoğunluk skorları hücrelerin pozitif boyanma yoğunluğuna göre belirlendi. Karaciğerin tüm bölgeleri, immunohistokimyasal boyamanın puanlanması için iki bağımsız araştırmacı (UT ve MEA) tarafından incelendi. Puanlama, 3 puanlık bir ölçek üzerinden yapıldı; 0 - negatif (yüksek mikroskopik büyütmede hücrelerde boyanma gözlenmedi), 1 - zayıf (boyanan hücreler sadece yüksek mikroskopik büyütmede gözlemlendi), 2 - orta (boyanan hücreler düşük

mikroskopik büyütmede kolayca gözlemlendi), 3 - güçlü (boyanan hücreler çok düşük mikroskopik büyütmede gözlemlendi) (19). Her bir hepatik portal alan bileşeni ve komşu hepatositler (hepatositler, hepatik arter dalı, vena interlobularis dalı ve safra kanalları) için yarı kantitatif değerlendirme yapıldı.

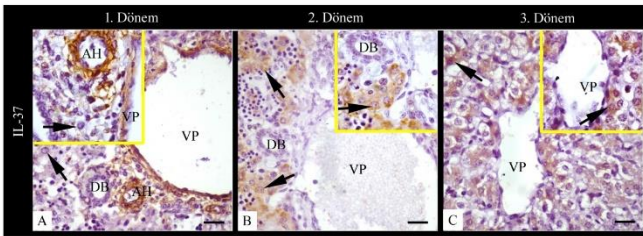
**Tablo 1.** IL-37 ve IL-18R1'in immunohistokimyasal boyanma yoğunluklarına ait semikantitatif değerlendirilmesi

| Antikorlar | Karaciğer Hücreleri | 1. Dönem | 2. Dönem | 3. Dönem |
|------------|---------------------|----------|----------|----------|
| IL-37      | Hepatosit           | -        | ++       | + / ++   |
|            | Vena Porta          | + / ++   | -        | -        |
|            | Arteria Hepatica    | + / ++   | -        | -        |
|            | Hepatica            | -        | -        | -        |
|            | Ductus Biliferus    | -        | -        | -        |
| IL-18R1    | Hepatosit           | ++       | ++       | + / ++   |
|            | Vena Porta          | -        | -        | -        |
|            | Arteria             | -        | -        | -        |
|            | Hepatica            | -        | -        | -        |
|            | Ductus Biliferus    | -        | -        | -        |

## BULGULAR

Gebeliğin farklı dönemlerindeki sığır fötal karaciğerinde IL-37 ve reseptörünün değişen yoğunluklarda immunoreaktivite gösterdiği belirlendi.

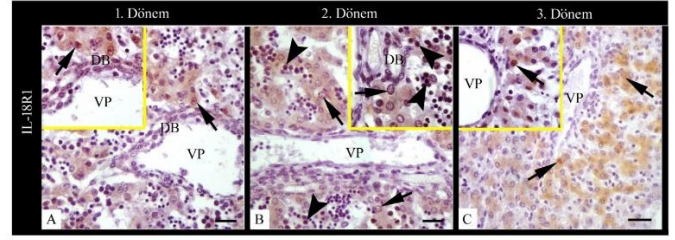
IL-37 için gebelik dönemleri kıyaslandığında; ilk dönemde sadece bazı hepatik arter ve vena interlobularislerde immunoreaktivite şekillendiği ve bu immunreaktivitenin zayıftan orta şiddete doğru bir boyanma yoğunluğuna sahip olduğu gözlemlendi. Gebeliğin orta döneminde ise sadece hepatositlerin immunoreaktivite gösterdiği ve bunun da orta yoğunlukta olduğu belirlendi. Gebeliğin son dönemi de orta dönemle paralel şekilde sadece hepatositlerin immun reaksiyon verdiği ancak boyanmanın orta döneme kıyasla zayıfladığı tespit edildi. Her üç dönem boyunca intrahepatik safra kanallarında immunoreaktiviteye rastlanmadı (Şekil 1).



**Şekil 1.** Fötal gelişim süresince sığır karaciğerinde IL-37'nin immunohistokimyasal gösterimi. VP: Vena Porta, AH: Arteria Hepatica (Hepatik Arter), DB: Ductus Biliferus (Safra kanalı), Ok: Hepatositler. Bar: 25 µm.

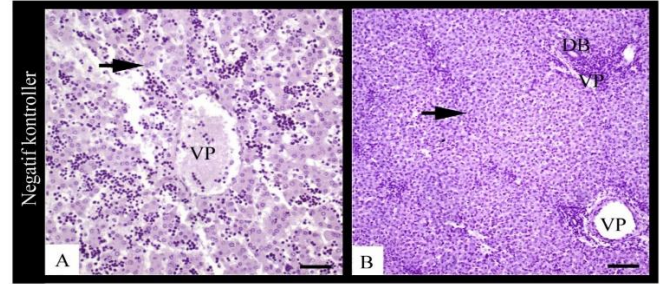
IL-18R1 için gebelik dönemleri kıyaslandığında; ilk dönemde sadece hepatositlerin immunoreaktivite gösterdiği, bazılarında nükleer boyanma olduğu ve orta düzeyde bir boyanma yoğunluğuna sahip olduğu gözlemlendi. Gebeliğin orta döneminde de hepatositlerin orta düzeyde boyandığı gözlemlenirken lenfositlerin immunoreaktivite göstermesi dikkat çekiciydi. Hepatositlerin gebeliğin ilk ve orta dönemine kıyasla son döneminde nispeten daha zayıf immunoreaktivite göz-

terdiği tespit edildi. Öte yandan her üç dönem boyunca hepatik arter, vena interlobularis ve intrahepatik safra kanallarında immunoreaktiviteye rastlanmadı (Şekil 2).



**Şekil 2.** Fötal gelişim süresince sığır karaciğerinde IL-18R1'in immunohistokimyasal gösterimi. VP: Vena Porta, AH: Arteria Hepatica, DB: Ductus Biliferus (Safra kanalı), Ok: Hepatositler, Ok başı: Lenfositler. Bar: 25 µm.

Uygulanan immunohistokimyasal yöntemin doğruluğunu göstermek amacıyla negatif kontroller kullanıldı. Bunun içinde kesitler primer antikor yerine PBS ile inkübe edildi ve sonucunda immun reaksiyon oluşmadığı belirlendi (Şekil 3).



**Şekil 3.** Negatif kontrol; A (IL-37) ve B) IL-18R1. Bar: 50 µm. VP: Vena Porta, DB: Ductus Biliferus (Safra Kanalı), Ok: Hepatositler.

## TARTIŞMA

Karaciğer; parankimal hücreler (yani hepatositler), Kupffer Hücreleri, sinüzoidal endotel hücreleri, yıldız hücreleri, kolanjiyositler ve diğer bağışıklık hücresi türleri dahil olmak üzere çeşitli parankimal olmayan hücrelerden oluşur. Enflamatuar uyarılara yanıt olarak bu hücreler sitokinler ve kemokinler aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurar ve karaciğerde homeostazi sürdürme işlevi görür. Hepatositler karaciğer hücreleri arasında toplam hücre popülasyonunun %60-80'ini oluşturur ve zararlı uyarıların ana hedef hücreleridir; Kupffer hücreleri ise karaciğerde yerleşik makrofajlardır ve parankimal olmayan hücrelerin %20'sini oluştururlar. Kupffer hücrelerinin çeşitli türlerde sitokinler ve kemokinler ürettiği ve inflammatuar durumlarda farklı roller oynadığı bildirilmiştir (20, 21).

Yapılan araştırmalarda IL-37'nin, plazma hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde eksprese edildiği bildirilmiştir (22). Ayrıca IL-37'in karaciğerdeki yıldız hücreleri veya yerleşik lenfositler gibi diğer karaciğer hücre tipleri üzerinde etkisinin olabileceğine ve bu hücrelerin IL-37'ye duyarlı olabileceği öne sürülmüştür. Farelerde yapılan çalışmada, IL-37'nin karaciğer hücreleri üzerinde antiinflammatuar etkilere sahip olduğunu ve karaciğer hasarını azaltabileceği ifade edilmiştir. Bunları da IL-37'nin hepatositler ve Kupffer hücreleri tarafından proinflammatuar sitokin ve kemokin üretimini azaltma, hepatositlerin oksidan kaynaklı hasara karşı doğrudan sito-korunması ve nötrofil aktivasyonu yeteneği ile ilgili

olduğu belirtilmiştir (21). İnsanda yapılan çalışmada IL-37'nin sağlıklı karaciğer hücrelerinde hepatositlerin sitoplazmasında güçlü bir şekilde ekspresye olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında karaciğer kansinomu olan hücrelerde ise bu ekspresyon yoğunluğunun azaldığı ve bununda IL-37'nin tümörlü hücre gelişimini baskılayabildiği ifade edilmiştir (23).

Bazı çalışmalar IL-37'nin karaciğeri, iskemi-reperfüzyon hasarından koruyabildiğini ve T hücresine bağlı karaciğer hasarını inhibe edebildiğini göstermiştir. Ayrıca karaciğer iltihabı ile karaciğer kanseri arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında, IL-37'nin, karaciğer kanserinin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde önemli bir rol oynayabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte insan karaciğerinde IL-37 ekspresyonunun normal dokularda çok düşük düzeyde olduğu ve inflammatuar uyarıya yanıt olarak belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (24). Yine insanlarda (çocuk) yapılan araştırmada IL-37'nin ana kaynağı olarak hepatositlerin olabileceği ve bu hücrelerde ekspresye olmasının yanı sıra kolanjiyositler ve portal yollarda bulunan bağışıklık hücrelerinde (yardımcı ve düzenleyici T hücreleri, kupffer ve hepatik yıldız hücreleri) de lokalize olduğunu bildirmişlerdir (25). IL-37'nin farelerde karaciğerin kupffer ve hepatik yıldız hücrelerinde ekspresye olduğu, karaciğer inflamasyonu ve fibrozisi durumunda IL-37 ekspresyonunun arttığı ve bu durumlara karşı karaciğer hücrelerini korumaya çalıştığı ifade edilmiştir (26). IL-37, elde edilen bulgularda hem hücre içi hem de hücre dışı formlara sahip olduğu, geniş ve karmaşık antiinflammatuar ve immüno-modülatör etkiler uygulayan, inflammatuar doku hasarını önleyen çift işlevli bir sitokin olduğu belirlenmiştir. Hücre içinde bu etkilerini, bazı inflammatuar hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması, sitokin üretimi ve transkripsiyon faktörlerinin ve sinyal kinazlarının aktivasyonu ile yapmaktadır. Hücre dışı olarak IL-37, IL-18R1 ve IL-1R8'e bağlanarak antiinflammatuar sinyaller ileten bir kompleks oluşturur. Bunlar sonucunda transkripsiyonu, çekirdeği, sitokin üretimini ve hücre olgunlaşmasını düzenler (27).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda (24, 25, 26, 27) olduğu gibi IL-37 immunoreaktivitesinin gebeliğin ikinci ve üçüncü dönemlerinde hepatositlerde pozitif olduğu ancak birinci dönemde immunoreaktivite'nin şekillenmediği görülmüştür. Böylece IL-37'nin gebeliğin ilk dönemlerinde hepatositlerin fonksiyonel gelişimi üzerine katkı sağlamadığını düşündürdü. IL-37 immunoreaktivitesinin gebeliğin sadece birinci döneminde damarlarda pozitif olması, IL-37'nin damar endotel hücrelerinin çoğalıp farklılaşmasında rol oynayabileceğini akla getirdi. Bunlarla birlikte IL-37'nin hücre dışında etkinliğini göstermesi için ligandı olarak bilinen IL-18R1'in varlığına ihtiyaç olduğu ifade edilmişti. Fakat çalışmamızda reseptörün IL-37'den farklı olarak gebeliğin birinci döneminde de hepatositlerde immunoreaktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun da IL-18R1'in gebelik süresince hepatositlerin gelişimi ve farklılaşması üzerine etkisi olabileceği, gebelik sonlarına doğru kısmen de olsa azaldığı kanısına varılmıştır. Ayrıca IL-37'nin gebeliğin birinci dönemindeki hepatositlerde immunoreaktivite oluşturmazken IL-18R1'in reaksiyon şekillendirmesi, IL-37 ile ligandının birlikte sinerjik etki gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bunun da türler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Bun-

larla birlikte IL-18R1'in lenfositlerde pozitif reaksiyon göstermesi, IL-18R1'in bu hücrelerin çoğalıp farklılaşmasında ve immun yanıtta fonksiyonel rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; IL-37 ve reseptörünün başta karaciğerdeki hastalık ve enfeksiyonlar için terapötik bir etkiye sahip olmasının yanı sıra, sığırlarda fötal gelişim süresince karaciğerdeki bazı hücrelerin çoğalıp farklılaşmasına ve karaciğerin immun yanıt ile ilgili fizyolojik fonksiyonlarına pozitif katkı sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

## KAYNAKLAR

- Güneş H. (1999). Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri. *Tr J of Biology*. 23:283-292.
- Dinarelo CA. (2007). Historical Insights into Cytokines. *Eur. J. Immunol*. 37: 34-453.
- Yula E. Sitokinler ve İmmüno-regülasyon. Erişim: *Microbiology / Virology / Immunology / Bacteriology / Parasitology Text Book On-line* (microbiologybook.org). Erişim tarihi: 12.09.2023.
- Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. (2011). Interleukins, From 1 to 37, and Interferon- $\gamma$ : Receptors, Functions, and Roles in Diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 127(3): 701-21.
- Garlanda C, Dinarelo CA, Mantovani A. (2013). The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity*. 39: 1003-1018.
- Dinarelo CA. (2011). Interleukin -1 in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Diseases. *Blood*. 117: 3720-3732.
- Smith DE. (2011). The Biological Paths of IL-1 Family Members IL-18 and IL-33. *J Leukoc Biol*. 89: 383-392.
- Wang L, Quan Y, Yue Y, Heng X, Che F. (2018). Interleukin-37: A Crucial Cytokine with Multiple Roles in Disease and Potentially Clinical Therapy. *Oncol Lett*. 15(4): 4711-4719.
- Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. (2011). IL-37: A New Anti-Inflammatory Cytokine of the IL-1 Family. *Eur Cytokine Netw*. 22: 127-147.
- Kumar S, Mc Donnell PC, Lehr R, et al. (2000). Identification and Initial Characterization of Four Novel Members of the Interleukin-1 Family. *J Biol Chem*. 275: 10308-10314.
- Jia Y, Anwaar S, Li L, Yin Z, Ye Z, Huang Z. (2020). A New Target for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Interleukin-37. *Int. Immunopharmacol*. 106391.
- Nold-Petry CA, Lo CY, Rudloff I, et al. (2015). IL-37 Requires The Receptors IL-18Ra and IL-1R8 (SIGIRR) to Carry Out Its Multifaceted Anti-inflammatory Program upon Innate Signal Transduction. *Nat Immunol*. 16 (4): 354-365.
- Akiyoshi H, Inoue AM. (2012). Comparative Histological Study of Hepatic Architecture in the Three Orders Amphibian Livers. *Comp Hepatol*, 11 (1): 2.
- Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. (2017). The Liver. *Curr Biol*. 27 (21): 1147-51.
- Naik KS, Lokanadham S, Gurushanthaiah M. (2020). Different Gestational Age Related Histogenesis of Human Foetal Liver. *Int J Anat Res*. 8 (1.3): 7408-7411.
- Ham AW, Cormack DH. (1979). *Histology: the Pancreas, Liver and Gallbladder*. 8th dn. JB, 694-724, Lippincott Company, Philadelphia and Toronto.

17. Harris RM, Synder BG, Meyer RM. (1983). The Relationship of Bovine Crown Rump Measurement to Fetal Age. *Agri-Practice*. 16-22.
18. Topaloğlu U, Karakoç Z, Akbalık ME, et al. (2021). Farklı Kedi Irklarının Testislerinde Sitokeratin 8'in İmmunohistokimyasal Lokalizasyonu. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*. 15(1): 20-24.
19. Devkota B, Sasaki M, Takahashi KI, et al. (2006). Postnatal Developmental Changes in Immunohistochemical Localization of  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin (SMA) and Vimentin in Bovine Testis. *J Reprod Dev*, 52 (1), 43-49.
20. Racanelli V, Rehermann B. (2006). The Liver As an Immunological Organ. *Hepatology*. 43: 54-62.
21. Sakai N, Van Sweringen HL, Belizaire RM, et al. (2012). Interleukin-37 Reduces Liver Inflammatory Injury via Effectson Hepatocytes and Non-Parenchymal Cells. *J. Gastroenterology and Hepatology*. 27:1609-1616.
22. Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, et al. (2002). Interleukin-1F7B(IL-1H4/IL-1F7) Is Processed by Caspase-1 and Mature IL-1F7B Binds to The IL-18 Receptor But Does Not Induce IFN-Gamma production. *Cytokine*. 18: 61-71.
23. Zhao JJ, Pan QZ, Pan K, et al. (2014). Interleukin-37 Mediates The Antitumor Activity in Hepatocellular Carcinoma: Role for CD57+ NK Cells. *Sci Rep* 4: 5177.
24. Li P, Guo H, Wu K, et al. (2020). Decreased IL-37 Expression in Hepatocellular Carcinoma Tissues and Liver Cancer Cell Lines. *Oncol Lett*. 19(4): 2639-2648.
25. Lucas G, Laura P, Steffeni M, et al. (2022). Expression of IL-37 Correlates with Immune Cell Infiltrate and Fibrosis in Pediatric Autoimmune Liver Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 74 (6): 742-749.
26. Mountford S, Effenberger M, Noll-Puchta H, et al. (2021). Modulation of Liver Inflammation and Fibrosis by Interleukin-37. *Front Immunol*. 12: 603649.
27. Su Z, Tao X. (2021). Current Understanding of IL-37 in Human Health and Disease. *Front Immunol*.12: 696605.

✉ **Sorumlu Yazar:**

Uğur TOPALOĞLU  
Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır /TÜRKİYE  
E-posta: ugur.topaloglu@dicle.edu.tr