

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL RENAL
İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE
LİKOPEN'İN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. CEM KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. RAMAZAN KARABULUT**

**ANKARA
HAZİRAN 2014**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, cerrahinin temel ilkelerini bizlere öğreten değerli hocalarım; Prof. Dr. A. Can BAŞAKLAR, Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ, Prof. Dr. Zafer TÜRKYILMAZ, Prof. Dr. Billur DEMİROĞULLARI, Prof. Dr. İ. Onur ÖZEN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, tez çalışmamın da her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ramazan KARABULUT'a,

Öğrencilik yıllarımda hiç düşünmediğim Çocuk Cerrahisi Bölümü'nü bana sevdiren başta Dr. Alparslan KAPISIZ olmak üzere, Dr. Emrah ALTUĞ, Dr. Bilge CAN ve Dr. Mehmet Celal ŞEN'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum başta kısa bir süre önce uzmanlığını alan Dr. Aslı ÖZBAYOĞLU olmak üzere, Dr. Yıldız PEHLİVAN, Dr. Nurcan GÖKALP, Dr. Faik KÖSE, Dr. Sibel ÇETİNKAYA, hemşire ve personel ekibine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve daima yanımda olan annem Nazan KAYA, babam Dr. Halil KAYA ve abim A. Cüneyt KAYA'ya,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Begül KAYA'ya,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürler

Dr. Cem KAYA

KISALTMALAR

AMP: Adenozin Monofosfat

ATN: Akut Tübüler Nekroz

ATP: Adenozin Trifosfat

Ca⁺²: Kalsiyum

CAT: Katalaz

ET: Endotelin

GSH: Glutasyon

GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz

GSH-R: Glutasyon Redüktaz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HoBr: Hipobromik Asit

HOCL: Hipoklorik Asit

HOI: Hipoiodik Asit

HSP70: Isı Şok Proteini 70

HMBG1: High Mobility Group Box 1

İ/R: İskemi/Reperfüzyon

LT: Lökotrien

MDA: Malondialdehit

MPO: Myeloperoksidaz

Na⁺: Sodyum

NAD⁺: Nikotin Amid Adenin Dinükleotid

NF-kB: Nuclear Factor kappa B

NO: Nitrik Oksit

O₂⁻: Süperoksit Radikali

1O₂: Singlet Oksijen

OH⁻: Hidroksil Radikali

PG: Prostaglandin

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

SOD: Süperoksit Dismutaz

SOR: Serbest Oksijen Radikali

Tx: Tromboksan

XD: Ksantin Dehidrogenaz

XO: Ksantin Oksidaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	IV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İskemi/Reperfüzyon Hasarı.....	3
2.1.1 İskemi.....	3
2.1.2 Reperfüzyon.....	6
2.2 Serbest Radikaller.....	7
2.2.1 Serbest Radikallerin Kaynakları.....	8
2.2.2 Serbest Radikallerin Etkileri.....	10
2.3 Antioksidan Savunma Sistemi.....	11
2.3.1 Enzimatik Endojen Antioksidanlar.....	11
2.3.2 Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar.....	12
2.3.3 Ekzojen Antioksidanlar.....	12
2.4 Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarı.....	12

2.5 Likopen.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1 Deneysel Çalışma Modeli.....	17
3.2 Histopatolojik Değerlendirme.....	18
3.3 Böbrek Dokularında ve Kanda GSH ve MDA Tayini.....	19
3.4 İstatistiksel Değerlendirme.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	25
6.SONUÇ.....	30
7.KAYNAKLAR.....	31
8. ÖZET.....	42
9. SUMMARY.....	43
10. TABLOLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER DİZİNİ.....	44
11. ÖZGEÇMİŞ.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı yetersiz perfüzyon sonucu doku veya organların oksijenden yoksun kalmasına iskemi denir. Reperfüzyon ise, iskemi sonucu doku veya organda oluşan enerji ihtiyacının karşılanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için doku ya da organa kan akımının yeniden başlaması olayıdır. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi hasara yol açar (1, 2).

Böbrek iskemisi; kardiyopulmoner bypass, böbrek transplantasyonu, renal arter ameliyatı, kısmi nefrektomi gibi çeşitli ürolojik girişimler ve travma, şok, sepsis gibi klinik durumlarda görülür (3). İskemi ve reperfüzyon sürecinde; mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun değişmesi, adenozin trifosfat (ATP)'in azalması, hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) artışı ve hücre iskeleti ile membran fosfolipitlerinin bozulmasına öncülük eden proteaz ve fosfatazların aktive olması sonucu serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşarak, oksidatif strese neden olur (4-6). Böbreklerde iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı sonucu mikrovasküler permeabilitede artış, interstisyel ödem, vazoregülasyonda bozulma, enflamatuar hücre infiltrasyonu, parankimal hücre disfonksiyonu ve iskemi sırasında ya da sonrasında akut tubüler nekroz (ATN) geliştiği gösterilmiştir (7-9).

İskemi sırasında düşük miktarda SOR meydana gelmektedir. Reperfüzyon döneminde ise dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük

miktarda SOR oluşmakta ve lipit peroksidasyonuna yol açarak doku hasarını arttırmaktadır (10). Serbest radikaller ve dokulara verdikleri hasar antioksidanlar sayesinde nlenebilir. Bu antioksidanlar katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi endojen kaynaklı; folik asit, vitamin C, vitamin E gibi eksojen kaynaklı olabilir (11). Likopen, insan plazmasında en yüksek düzeyde bulunan karotenoidlerdendir ve tktilen besinlerden elde edilen en önemli enzimatik olmayan eksojen antioksidan ajanlardan biridir (12-13).

Bu deneysel çalışmada böbrek dokusunda deneysel olarak oluşturulan I/R hasarının üzerine likopen'in olası koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 iskemi/Reperfüzyon Hasarı

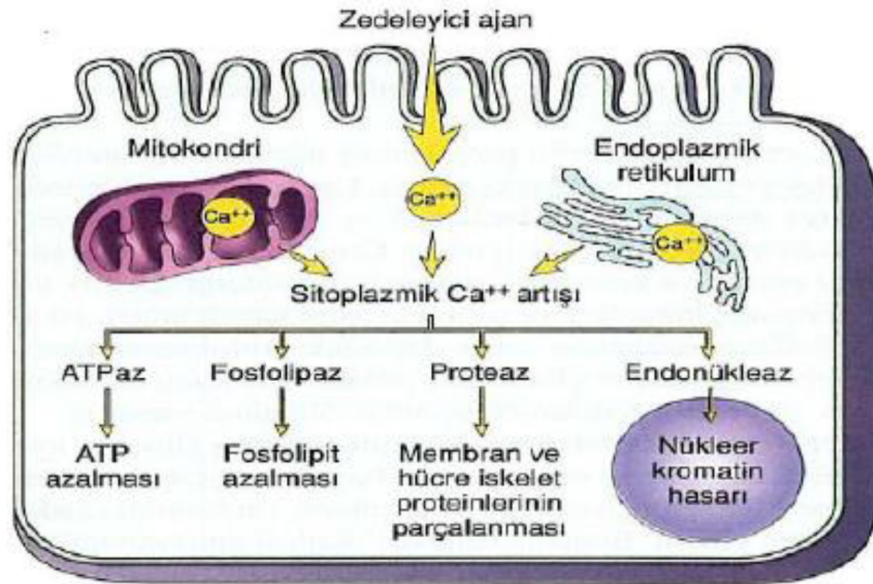
2.1.1 İskemi

Dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının dolaşım tarafından yeterli düzeyde sağlanamaması ve oluşan atık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılamaması iskemi olarak tanımlanır. İskemide, organ veya dokuya gelen kan akımındaki yetersizlik geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre ve/veya doku zedelenmesine neden olabilmektedir (14, 15).

Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücresel oksidatif fosforilasyon ve buna bağlı olarak ATP ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır (16). ATP azalması hücre içinde birçok sistemi etkiler. Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ pompasının aktivitesi azalır. Buna bağlı olarak hücre içinde Na^+ ve Ca^{+2} birikirken, K^+ azalır. Solid materyalin artışı, suyun izoosmotik artışıyla birlikte akut hücresel şişmeye neden olur (11, 17).

ATP miktarındaki azalma, anaerobik glikolizde artmayla ve glikojen depolarında boşalmayla sonuçlanır. Artan glikoliz, fosfat türevlerinin hidrolizi ile laktik asit ve inorganik fosfatların birikimine ve buna bağlı olarak hücre içi pH düşmesine ve asidoza neden olur. ATP ve pH azalması, granüllü endoplazmik retikulumdan ribozomların ayrılmasına ve polizomların monozomlara parçalanmasına ve protein sentezinde azalmaya neden olur (17).

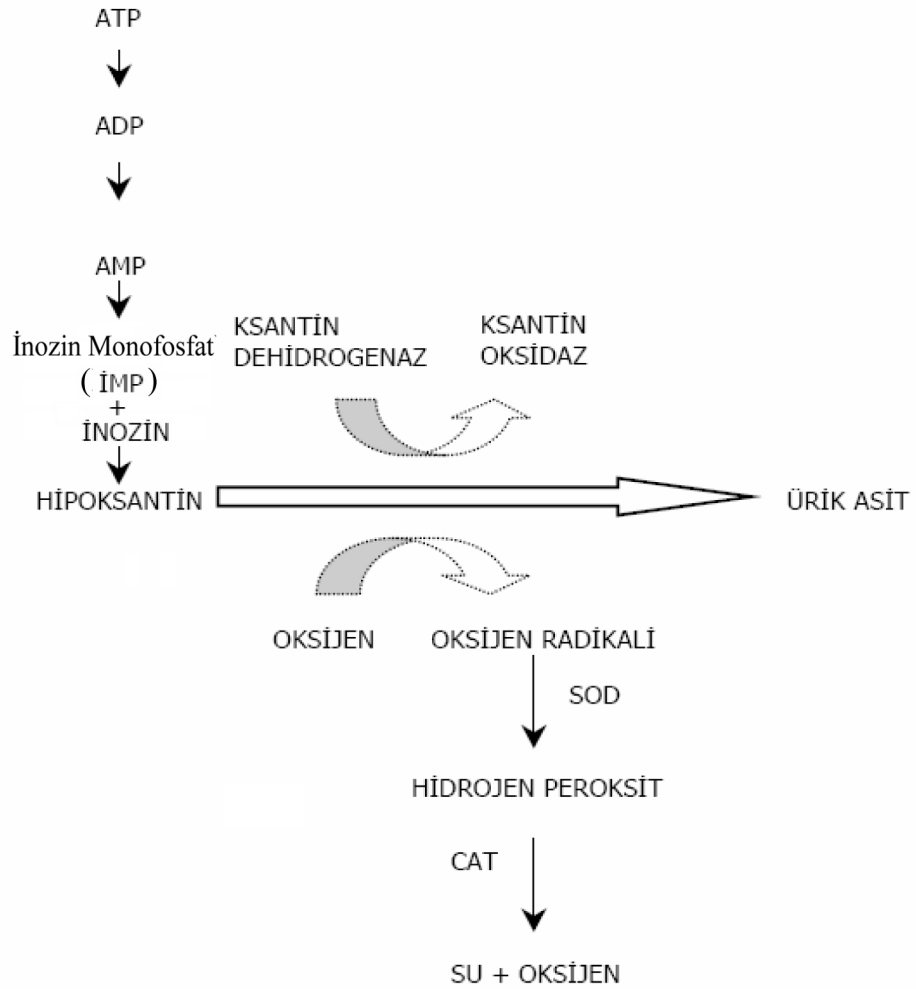
Normal şartlarda ATP bağımlı kalsiyum taşıyıcıları sayesinde sitoplazmik Ca^{+2} ekstrasellüler sıvıya göre düşük konsantrasyonda tutulur ve çoğu da mitokondriler ve endoplazmik retikulum içinde yer alır. İskemi sırasında sitozoldeki Ca^{+2} konsantrasyon artışından plazma membranından geçen, mitonkondri ve endoplazmik retikulumdan salınan Ca^{+2} sorumludur. Sitoplazmada artan Ca^{+2} fosfolipazları, proteazları, ATPazları, endonükleazları aktive eder. Fosfolipaz A_2 'nin aktivasyonu ile membran fosfolipitleri bozulmaya başlayarak membran hasarı ilerler (17-19)(Şekil 1).



Şekil 1. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları (17).

İskemi sırasında ATP üretimi durup, kullanımı devam ettiği için ATP'den adenzin difosfat (ADP), adenzin monofosfat (AMP) ve adenzin oluşur. Adenzin hücre dışına difüze olup inozin ve hipoksantin'e dönüşür. Normal şartlarda hipoksantin, ksantin dehidrogenaz (XD) aracılığıyla ksantin ve ürik

asit'e metabolize olur. Bu reaksiyonda elektron alıcısı okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'dir. Artan hücre içi Ca^{+2} , Ca^{+2} bağımlı proteazlar aracılığıyla XD'ın ksantin oksidaz (XO)'a dönüşümüne neden olur. Reperfüzyonun başlamasıyla hipoksantin'in ksantin'e, ksantin'in ürik asit'e dönüşümü XO tarafından gerçekleştirilir. Bu reaksiyonda elektron alıcısı olarak moleküler oksijen kullanılır ve SOR oluşur (19-21)(Şekil 2)



Şekil 2. İskemide pürin metabolizması, XD'ın XO'a dönüşümü ve reperfüzyonda SOR oluşumu (22).

İskemi devam ederse mitokondri ve kristalarında vakuolizasyon, plazma zarında aşırı zedelenme, lizozomlarda şişme ve matrikste kalsiyumdan zengin şekilsiz yoğun içerik birikimiyle geri dönüşümsüz hasar meydana gelir (17).

2.1.2 Reperfüzyon

İskemi sonucu doku veya organda oluşan enerji ihtiyacının karşılanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için doku ya da organa kan akımının yeniden başlaması olayına reperfüzyon denir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi hasara yol açar (1, 2).

I/R hasarı birbirleriyle ilişkili, karmaşık, hücrel ve humoral olaylar dizisidir. Hasarın fizyopatolojisiyle ilgili özellikle dört faktör başta olmak üzere çeşitli faktörler ileri sürülmüştür:

- 1.Serbest oksijen radikalleri
- 2.Polimorfonükleer lökositler (PMNL)
- 3.Kompleman sistemi
- 4.Endotel hücre (11)

İskemik süreçte dokuda oluşan SOR reperfüzyon sırasında endotel hasarına, mikrovasküler permeabilite artışına ve doku ödemeine sebep olur. SOR aynı zamanda endotel hücre tarafından da üretilmektedir (23-25).

Endotel tarafından sentezlenen ve hemostazdan sorumlu endotelin (ET) ve nitrik oksit (NO) dengesi ET lehine bozulur ve arteriyel vazokonstriksiyon, venöz vazodilatasyon meydana gelir (25).

Endotel hücrelerinin işlevinin bozulması kompleman sisteminin aktivasyonuna sebep olur. Kompleman sistemi, lökosit aktivasyonu ve kemotaksis uyarımı yanında proenflamatuar sitokin üretimini uyararak enflamatuar yanıtı şiddetlendirir (26, 27).

Fosfolipaz aktivasyonu sonucu araşidonik asit metabolitleri prostaglandin (PG), lökotrien (LT) ve tromboksan (Tx) üretilir. PG, LT-B₄, TxA₂ nötrofil kemotaksisinde rol alır. TxA₂ vazokonstriksiyonla kan akımının azalmasına neden olurken, LT-B₄ PMNL'lerden proteolitik enzim salınımına ve SOR oluşumuna neden olur (28, 29).

SOR dokuya doğrudan zarar vermenin yanı sıra PMNL'lerin kemotaksisine de neden olmaktadır. Aktive lökositlerden myeloperoksidaz (MPO), elastaz, proteaz, kollajenaz gibi proteolitik enzimlerin salınması yanında artan XO'a bağlı olarak daha fazla SOR oluşur. Ayrıca aktive lökositler damar içinde hücre topluluğu oluşturarak ve aktif trombositlerle endotele yapışarak mikrovasküler tıkanmaya sebep olur (1, 30).

2.2 Serbest Radikaller

Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kimyasal reaktiviteleri yüksek moleküller serbest radikal olarak adlandırılır. Kimyasal olarak kararsız yapıda olan serbest radikaller, dış yörüngelerindeki elektronu eşlemek için molekül veya atomlar ile etkileşime girerek kararlı duruma geçme eğilimindedirler (31, 32).

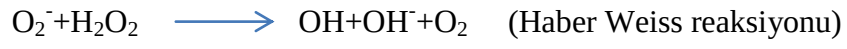
Süperoksit radikali (O₂⁻), oksijen molekülünün bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Serbest radikal olarak direkt zarar vermeyen O₂⁻'nin

önemi hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (33).

O_2^- , spontan olarak ya da SOD enziminin katalizörlüğünde dismutasyona uğrayarak radikal olmayan reaktif oksijen bileşiklerinden H_2O_2 'ye dönüşür (34,35).



H_2O_2 'nin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle veya O_2^- ile tepkimeye girmesi sonucu oluşan hidroksil radikali ($OH^\cdot$) güçlü bir oksijen radikalidir (36).



O_2^- 'nin H_2O_2 ve $OH^\cdot$ radikalleriyle tepkimeye girmesiyle oluşan singlet oksijen ($^1O_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı halde, üretimi sırasında bazı radikal tepkimeler oluşturduğu için serbest radikal sayılır. Ayrıca DNA, RNA, protein, lipid ve sterollerle reaksiyona girerek hücrede zararlı etkilere sebep olur (37-39).

Radikaller bazen diğer radikallerle etkileşerek stabil moleküller meydana getirirken, radikal olmayan bileşiklerle yeni radikaller meydana getirebilirler. Yeni radikaller, daha toksik olabilir veya başka toksik radikal reaksiyonunu başlatabilirler (40, 41).

2.2.1 Serbest radikallerin kaynakları

Serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olabilmektedir. Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunması

sırasında da belirli oranda oluşur ve savunma mekanizmalarıyla serbest radikallerin organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir. Sigara dumanı, radyasyon, hava kirliliği, stres, antineoplastikler, anestezikler, alkol ve uyuşturucu gibi dış etkenlerden dolayı serbest radikaller oluşabilmektedir. Serbest radikallerin endojen kaynakları ise: küçük maddelerin otooksidasyonu (katekolaminler), enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin), mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (Sitokrom P-450), peroksizomlar (oksidazlar), plazma membranı (lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz, fagositlerde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz, lipit peroksidasyonu), oksidatif stres etkenleri (iskemi, travma)'dır (11, 42-44).

Mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon sırasında ATP üretimi için moleküler oksijen suya dönüşür. Fakat O_2^- 'nin %1-5'i bu yoldan kaçarak serbest oksijen radikallerinin olduğu biyokimyasal yollara katılır. Ayrıca iç mitokondriyal membranda yer alan elektron transport enzim kompleksi H_2O_2 üretir (29, 45).

Reperfüzyonda XO tarafından hipoksantin'in ürik asit'e dönüşümü sırasında O_2^- oluşurken, araşidonik asit metabolitlerinden LT-B4 nötrofillerden H_2O_2 oluşumuna neden olur (6, 29).

Reperfüzyonun başlamasıyla dokuya gelen oksijenin yaklaşık %70'i nötrofillerin membranında bulunan ve normalde inaktif olan NADPH bağımlı oksidaz tarafından O_2^- 'ye dönüşür. O_2^- 'nin dismutasyonu sonucu oluşan H_2O_2 MPO'nun katalizörlüğünde klor, iyot ve brom ile tepkimeye girerek kuvvetli

oksidan özellikte olan hipoklorik asit (HOCl), hipoyodik asit (HOI) ve hipobromik asit (HoBr)'i meydana getirir (29, 46).

2.2.2 Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller; nükleik asitler, serbest aminoasitler, proteinler, lipitler, lipoproteinler, karbondhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil organizmadaki hemen hemen tüm biyomoleküllerle reaksiyona girerek geriye dönüşlü veya dönüşsüz etkiler meydana getirebilmektedir. Fakat serbest radikal hasarından en fazla etkilenen lipitlerdir (4-6, 47).

Serbest radikaller plazma ve organel membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile reaksiyona girerek peroksidasyona sebep olur. Lipit peroksidasyonu, serbest radikalın çoklu doymamış yağ asidinden hidrojen atomu uzaklaştırmasıyla başlar. Oluşan lipit radikali oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksit radikalini oluşturur. Lipit peroksit membrandaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girip yeni lipit radikali oluşumunu sağlarken, açığa çıkan hidrojen atomunu alarak lipit hidroperoksit'e dönüşür. Lipit peroksitler de malondialdehit (MDA), 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşür (47, 48).

Serbest radikaller bazı aminoasitlerle reaksiyona girerek enzimleri etkisizleştiren, fonksiyon görmeyen proteinlerin oluşmasına sebep olur. Enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinlerinin özellikle serbest radikallerin modifikasyonuna duyarlı olmalarından dolayı; protein oksidasyonu ile hücrelerin önemli membran ve hücresel fonksiyonları bozulmaktadır (49, 50).

Aktive nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 membranlardan geçerek hücre çekirdeğine ulaşır DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve ölümüne yol açabilir (48).

2.3 Antioksidan Savunma Sistemi

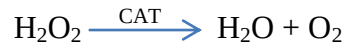
Organizmada, serbest radikallerin oluşumunu ve zararlı etkilerini önlemek için gelişmiş antioksidan savunma sistemleri vardır. Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan endojen kaynaklı olabileceği gibi eksojen kaynaklı da olabilir (50).

2.3.1 Enzimatik Endojen Antioksidanlar

Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz (GSH-R) bu grupta yer alan enzimlerdir (31).

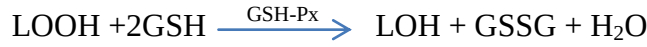
Sitoplazmada, mitokondride ve ekstrasellüler sıvıda bulunan SOD, $O_2^{\cdot-}$ 'nin H_2O_2 'ye dismutasyon hızını artıran antioksidan enzimdir. $O_2^{\cdot-}$ 'nin azalması sonucu H_2O_2 'nin Haber Weiss reaksiyonuyla $OH^{\cdot}$ oluşturmaları engellenmiş olur (29, 34, 36).

Çoğunluğu peroksizomlarda bulunan CAT, H_2O_2 'yi su ve oksijen'e dönüştürerek $OH^{\cdot}$ oluşumunu önler (51).



Glutatyon sistemi, oksidatif hasarın azaltılmasında rol oynayan, serbest radikallerin hücre içinde detoksifikasyonuna neden olan ve lipit peroksidasyonunu önleyen en önemli endojen mekanizmalardandır. GSH-Px; H_2O_2 'yi suya, lipit hidroperoksitleri alkol ve suya dönüştürür (11,52).





Okside GSH, NADPH varlığında GSH-R tarafından tekrar GSH'a indirgenir (11).



2.3.2 Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar

GSH, melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümin bu grupta yer alan endojen antioksidanlardır (11).

2.3.3 Eksojen Antioksidanlar

α -tokoferol (vitamin E), β -karoten (vitamin A), askorbik asit (vitamin C), folik asit yanı sıra bazı ilaçlar ve gıda antioksidanları bu grupta yer alır (11).

2.4 Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarı

Böbrek iskemisi; kardiyopulmoner bypass, böbrek transplantasyonu, renal arter ameliyatı, kısmi nefrektomi gibi çeşitli ürolojik girişimler ve travma, şok, sepsis gibi klinik durumlarda görülür. Meydana gelen akut tübüler nekroz, akut böbrek yetmezliğinin en sık nedeni ve geriye dönüşümlü böbrek hastalığıdır. Böbrek I/R hasarı multifaktöriyel, birbirine bağlı hipoksi, enflamatuar cevap ve serbest radikal hasarıyla ilişkilidir (3, 17, 53, 54).

İskemik böbrekte; vazodilatör maddelerin etkisine karşı direnç, vazokonstriktör maddelerin etkisine karşı duyarlılık vardır. Oksijenlenmenin bozulması, intrasellüler Ca^{+2} artışı yanında arteriyollerde direnç artışına da sebep olur (55).

İskemiye bağlı hipoksi; hücresele enerji depolarının azalmasına, endotel ve düz kas hücrelerindeki aktin hücre iskeletinin bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda hücresele şişme ve çevre dokularda hipoksi artışı olur (56).

İskemik tübüler hasar, distal tübüllere fazla miktarda sodyum gelişine bağlı glomerüler feedback sisteminin aktifleşmesine ve vazokonstriksiyona sebep olur. Aktin hücre iskeletindeki bozulma, proksimal tübül hücrelerinin fırçamsı kenarlarının ve hücrelerin, bazal membrandan koparak tübül lümenine dökülmesine ve lümende tıkanmaya yol açar. Meydana gelen tıkanma üriner akımı durdurup, tübül içi basıncı artırarak glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Zedelenmiş tübüllerden ayrıca interstisyuma sıvı geçer ve interstisyel basınç artışı, tübül kollapsı gelişir (17, 55, 56).

Glomerüler filtrasyon hızının azalmasındaki en önemli neden vazokonstriksiyon olup, buna endotelden üretilen ET miktarındaki artış ve NO üretimindeki azalma neden olmaktadır (17).

Tübüler hasar oluşumunda diğer mekanizma oksidatif streştir. Proksimal tübül hücrelerinin metabolik açıdan yoğun olmaları ve akut tubuler nekroz sırasında meydana gelen mitokondriyal hasar ve intrasitoplazmik Ca^{+2} artışı fazla oksidatif molekül oluşmasını sağlar. Kardiyak output'un %20'sini alan böbrekler, dolaşımdaki PMNL'lerin ve monositlerin glomerüle ve interstisyel dokuya infiltrasyonu sonucu ek bir oksidatif strese maruz kalır. Oksidan strese; proksimal tübül hücreleri, distal tübül hücrelerine göre daha duyarlıdır. Lipit peroksidasyonuna bağlı, özellikle proksimal tübül segmentlerinde tübül yapısı, hücre transport kapasitesi ve enerji üretimi bozulur (29, 55-57).

Böbrek hasarı sonucu oluşan ısı şok proteini (HSP70), high mobility group box 1 (HMBG1) ve diğer yıkım ürünleri Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) aracılı aktif bağışıklık yanıtını başlatır. Tüm hücre tiplerinde sitoplazmada inaktif halde bulunan ve transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin aktifleşmesi ve çekirdeğe geçmesi sonucu proenflamatuar yanıtı açan enflamatuar sitokin genlerinin ekspresyonlarında artış meydana gelir (58, 59).

2.5 Likopen

Önemli bir karotenoid olan likopen en fazla domates ve bu sebzeden elde edilen yan ürünlerinde olmak üzere karpuz, pembe greyfurt gibi meyve ve sebzelerde bulunup, kırmızı renklerini verir. Yüksek sıcaklık, ışık, oksijen, pH ve yüksek yüzey aktivitesi gibi karotenoidlerin parçalanmasına sebep olan fiziksel ve kimyasal faktörlerden etkilenmektedir (60-62).

İnsan plazmasında β -karoten ve diğer diyetel karotenoidlerden daha yüksek miktarda bulunan likopen'in antikanserojen, antienflamatuar, antioksidan etkisi bulunmaktadır (13, 60).

Prostat, uterus, karaciğer kanserlerinden, Alzheimer hastalığı'ndan, kalp-damar hastalıklarından koruyucu etkisi olan likopen, antioksidan özelliğiyle yaşlanma sürecini yavaşlatır (63, 64).

Likopen, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini düzenleyerek prostaglandin, prostasiklin, tromboksan ve lökotrien sentezini baskılayarak enflamasyona yol açan reaksiyonları önler (65).

Likopen, diğ er serbest radikallerin oluşumuna sebep olan $1O_2$ 'yi ortadan kaldırmada etkilidir. $1O_2$ 'nin giderildiğı süreçte enerji ikopen molekülüne transfer edilir. Değ işim sırasında enerji bakımından zengin bir bileşik oluşur. Likopen, enerjiyi fiziksel dönme veya ısı şeklinde dağıtarak eski haline döner ve başka serbest radikalleri ortadan kaldırmak için bileşikten ayrılır. Likopen'in SOD ve GSH-Px aktivitesini artırdığı, lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyini düşürdüğü ve GSH'ı artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66-69).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Şubat 2014'te Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 24 adet Wistar-Albino cinsi sağlıklı erişkin dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar, sabit oda sıcaklığında ve nem ortamında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında, kafeste beslendiler. Deney öncesi herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmedi.

Tüm işlemler genel anestezi altında ve steril koşullarda gerçekleştirildi. Genel anestezi amacıyla her bir sıçana 45mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5mg/kg dozunda xylazine hidroklorür (Alfazyne % 2, Ege Vet, Türkiye) intramüsküler olarak uygulandı.

24 adet sıçan, her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 gruba bölündü:

Kontrol Grubu (Grup K): Hayvanlara hiçbir işlem yapılmadan anestezi altında median laparotomi yapıp böbrek dokusu ve kan örneği alınan grup.

Likopen Grubu (Grup L): 100mg/kg likopen gavaj ile verildikten 6 saat sonra anestezi altında median laparotomi yapıp böbrek dokusu ve kan örneği alınan grup.

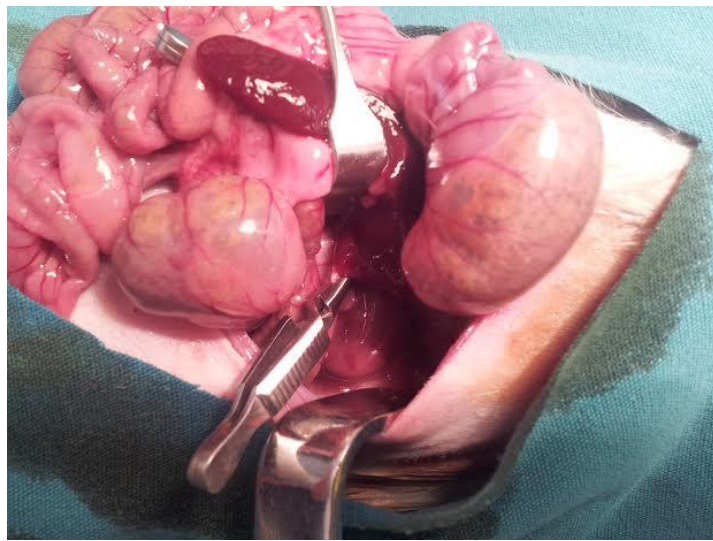
Renal İskemi Grubu (Grup I): anestezi altında median laparotomi takiben her iki renal arterde 45 dakikalık iskemi sonrası reperfüzyonun 6. saatinde yeniden anestezi verilerek böbrek dokusu ve kan örneği alınan grup.

Likopen Tedavi Grubu (Grup T): 100mg/kg likopen gavaj şeklinde verildikten yarım saat sonra anestezi altında median laparotomi takiben her iki renal arterde 45

dakikalık iskemi yapıp, reperfüzyonun 6. saatinde yeniden anestezi verilerek böbrek dokusu ve kan örneği alınan grup.

3.1 Deneysel Çalışma Modeli

Tüm ratlar anestezi uygulamasından sonra operasyon masasına sabitlenerek supin pozisyonda, karın cildi traş edilerek % 10 povidon-iyot ile temizlendikten sonra abdomen 3 cm'lik orta hat insizyonu ile açıldı, bilateral böbrekler açığa çıkarıldı ve renal pediküller diseke edildi. Son iki grupta atravmatik mikrovasküler klemler kullanılarak bilateral renal pediküller oklüde edilip 45 dakikalık renal iskemi uygulandı (Resim 1). Total bilateral böbrek iskemisi, böbrekte solukluk oluşması ile doğrulandı. Ratları hipotermiden korumak için çalışma süresince operasyon masası ısıtıcı bir lamba ile ısıtıldı. Bekleme süreleri boyunca batin ıslak, steril tamponlar ve cerrahi pens ile kapatıldı. İskemi sonrası atravmatik mikrovasküler klemler reperfüzyon için çıkartıldı. Abdominal bölgedeki insizyon hattı 3/0 ipek sütür ile kapatıldı.



Resim 1. Renal pediküle atravmatik mikrovasküler klemp yerleştirilmesi

Operasyon sonrası derlenme döneminde ratlar kafeslerinde gözlem altında tutuldu. Anestezi etkisi geçtikten sonra ratların yem ve su ihtiyaçları karşılanmaya devam edildi. Altı saat sonra, kontrol grubu dahil tüm hayvanlara anestezi uygulanarak laparotomi ile bilateral nefrektomi yapıp, kardiyak ponksiyon ile tüm kanları alındı ve intrakardiyak anestetik madde enjeksiyonu ile hayvanlar sakrifiye edildi. Tüm gruplarda alınan böbreklerden birer tanesi histopatolojik değerlendirme için %10'luk formaldehid içinde saklanırken, diğer böbrekler doku enzim çalışması için -80°C'de dondurularak saklandı. Kan örnekleri 3000 rpm hızında 10 dakika santrifüj edilerek böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için üre(BUN) ve kreatinin düzeyleri bakılıp, serumları MDA ve GSH bakılmak üzere eppendorf tüplerine konarak -80°C'de saklandı.

3.2 Histopatolojik Değerlendirme

Rat böbrekleri, %10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süre ile fiksasyona bırakıldı. Rutin doku takip işlemini takiben hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı ve hematoksilin-eozin (H&E) ve PAS ile boyandı. Hem H&E hem PAS boyalı kesitler, akut böbrek zedelenmesi açısından ışık mikroskopik olarak incelendi ve semikantitatif olarak değerlendirildi. Tübül epitelindeki sitoplazmik şişme, proksimal tübül epitelindeki apikal sitoplazmik fırçamsı kenar varlığı, tübüler nekroz ve tübüler dilatasyon değerlendirildi. Özellikle apikal sitoplazmik fırçamsı kenar devamlılığının değerlendirilmesi "PAS" boyalı preparatlarda yapıldı.

Tübüler nekroz ve proksimal tübül epitelindeki apikal sitoplazmik fırçamsı kenar kaybı “var / yok” olarak not edildi. Tübül epitelinde izlenen sitoplazmik şişme ve tübüler dilatasyon, semikantitatif olarak etkilenen parankim alanı (sitoplazmik şişmenin izlendiği parankim alanı/toplam kortikal alan) not edilerek değerlendirildi (70).

3.3 Böbrek Dokularında ve Kanda GSH ve MDA Tayini

Böbrek dokusu, soğuk %1.15 KCL’de 1/10 homojenize edildi. Doku protein tayini Folin reaktifi kullanılarak Lowry metoduna göre yapıldı. Böbrek homojenatlarında ve serum örneklerinde lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA düzeyleri thiobarbitürik asit kullanılarak Uchiyama M, Mihara M yöntemine göre çalışıldı. Böbrek homojenatlarında ve serum örneklerinde GSH düzeyleri Elman ayırıcı [5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoikacid)] kullanılarak ELLMAN GL. yöntemine göre çalışıldı. Doku MDA ve GSH sonuçları mg protein başına verildi (71, 72).

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin İstatistiksel analizi SPSS for Windows programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Kan ve doku örneklerinden elde edilen biyokimyasal sonuçlar, ortalama değer $\pm$ standart sapma (SS) ile ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıkların test edilmesi amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Histopatolojik değerlendirme sonuçlarının gruplar arasındaki fark tespiti için One-Way Anova testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde gerçekleştirilen çalışmaya toplam 24 rat dahil edildi ve tüm denekler çalışmayı tamamladı.

4.1 Böbrek Dokusu ve Serum Örneklerinde Biyokimyasal Analizler

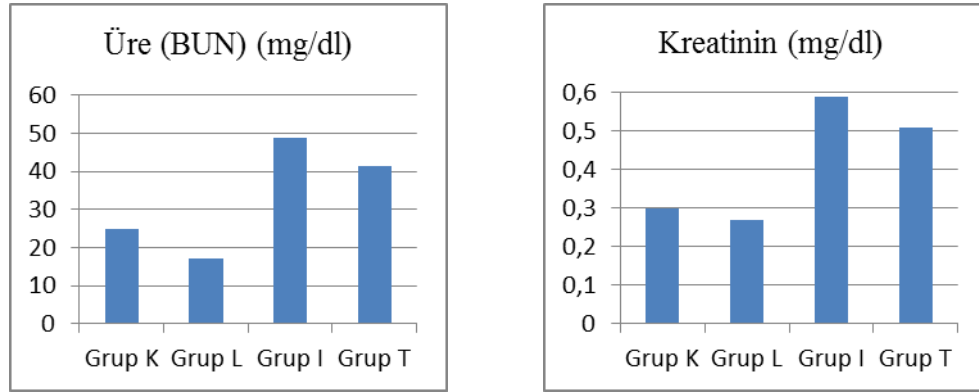
Tablo 1. Deney gruplarına ait hayvanların kan serum örneklerinde ortalama $\pm$ SS Üre(BUN) ve Kreatinin düzeyleri

GRUPLAR	Üre(BUN) (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
Grup K	24,81 $\pm$ 2,54	0,30 $\pm$ 0,03
Grup L	17,01 $\pm$ 4,02	0,27 $\pm$ 0,04
Grup I	48,70 $\pm$ 5,40	0,59 $\pm$ 0,18
Grup T	41,35 $\pm$ 6,37	0,51 $\pm$ 0,11

Grup K'da ortalama BUN değeri 24,81 $\pm$ 2,54, Grup L'de 17,01 $\pm$ 4,02, Grup I'da 48,70 $\pm$ 5,40, Grup T'de 41,35 $\pm$ 6,37 olarak saptanmıştır (Tablo 1). Grup K ile Grup L, Grup I ve Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla p =0,006, 0,006, 0,004). Ayrıca, Grup L ile Grup I ve Grup T arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla p =0,004, 0,004).

Grup K'da ortalama kreatinin değeri 0,30 $\pm$ 0,03, Grup L'de 0,27 $\pm$ 0,04, Grup I'da 0,59 $\pm$ 0,18, Grup T'de 0,51 $\pm$ 0,11 olarak saptanmıştır (Tablo 1). Grup K

ve Grup L ile Grup I ve Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,016, 0,004, 0,01, 0,004$).



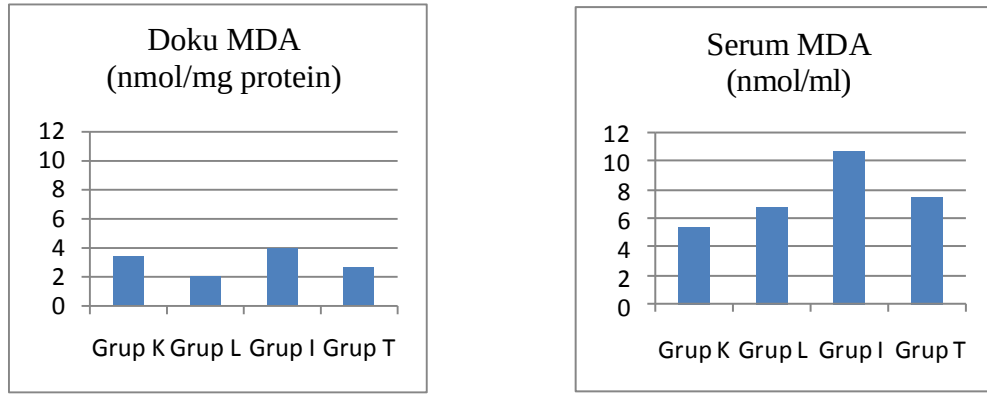
Şekil 3. Deney gruplarına ait serum Üre(BUN) ve Kreatinin de erleri

Tablo 2. Deney gruplarına ait hayvanların doku ve kan serum örneklerinde ortalama $\pm$ SS MDA düzeyleri

GRUPLAR	Doku MDA (nmol/mg protein)	Serum MDA (nmol/ml)
Grup K	3,43 $\pm$ 0,44	5,41 $\pm$ 2,26
Grup L	2,00 $\pm$ 0,41	6,73 $\pm$ 2,14
Grup I	3,96 $\pm$ 1,12	10,66 $\pm$ 2,45
Grup T	2,61 $\pm$ 1,04	7,45 $\pm$ 1,27

Böbrek dokularında ortalama MDA değerleri Grup K’da $3,43 \pm 0,44$, Grup L’de $2,00 \pm 0,41$, Grup I’da $3,96 \pm 1,12$, Grup T’de $2,61 \pm 1,04$ olarak saptanmıştır (Tablo 2). Grup L ile Grup K ve Grup I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,004, 0,004$).

Kan serum örneklerinde ortalama MDA değerleri Grup K'da $5,41 \pm 2,26$, Grup L'de $6,73 \pm 2,14$, Grup I'da $10,66 \pm 2,45$, Grup T'de $7,45 \pm 1,27$ olarak saptanmıştır (Tablo 2). Grup K, Grup L ve Grup T ile Grup I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,006, 0,030, 0,025$).



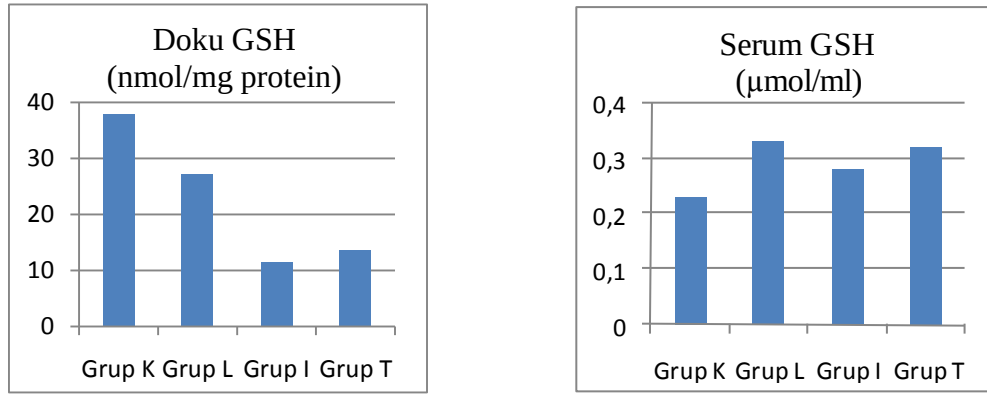
Şekil 4. Deney gruplarına ait doku ve serum MDA değerleri

Tablo 3. Deney gruplarına ait hayvanların doku ve kan serum örneklerinde ortalama $\pm$ SS GSH düzeyleri

GRUPLAR	Doku GSH (nmol/mg protein)	Serum GSH (μ mol/ml)
Grup K	$37,98 \pm 17,01$	$0,23 \pm 0,10$
Grup L	$27,25 \pm 17,52$	$0,33 \pm 0,13$
Grup I	$11,46 \pm 7,27$	$0,28 \pm 0,09$
Grup T	$13,65 \pm 7,93$	$0,32 \pm 0,15$

Böbrek dokularında ortalama GSH değerleri Grup K'da $37,98 \pm 17,01$, Grup L'de $27,25 \pm 17,52$, Grup I'da $11,46 \pm 7,27$, Grup T'de $13,65 \pm 7,93$ olarak saptanmıştır (Tablo 3). Grup K ile Grup I ve Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,006, 0,010$).

Kan serum örneklerinde ortalama GSH değerleri Grup K'da $0,23 \pm 0,10$, Grup L'de $0,33 \pm 0,13$, Grup I'da $0,28 \pm 0,09$, Grup T'de $0,32 \pm 0,15$ olarak saptanmıştır (Tablo 3). İstatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$).



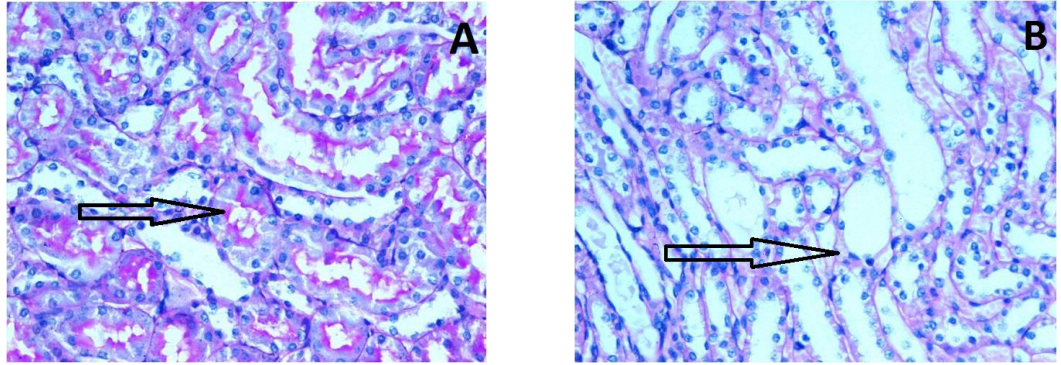
Şekil 5. Deney gruplarına ait doku ve serum GSH değerleri

4.2 Böbrek Dokusunun Histopatolojik Değerlendirmesi

Tablo 4. Deney gruplarına ait hayvanların böbrek dokularının ortalama $\pm$ SS histopatolojik değerlendirilmesi

GRUPLAR	Tübüler vakuolizasyon	Fırçamsı kenar kaybı	Tübüler nekroz	Tübüler dilatasyon
Grup K	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Grup L	$11,66 \pm 19,14$	0 ± 0	0 ± 0	$0,83 \pm 2,04$
Grup I	$35,00 \pm 25,88$	$1,16 \pm 0,68$	$0,16 \pm 0,40$	$15,83 \pm 6,64$
Grup T	$1,66 \pm 4,08$	0 ± 0	0 ± 0	$0,83 \pm 2,04$

Böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi Tablo 4’te verilmiştir. Tübüler vakuolizasyon açısından Grup K ve Grup T ile Grup I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,008$, $0,011$). Grup K, Grup L ve Grup T ile Grup I arasında fırçamsı kenar kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,002$, $0,002$, $0,002$). Tübüler nekroz açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Tübüler dilatasyon açısından Grup K, Grup L ve Grup T ile Grup I arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,000$, $0,000$, $0,000$).



Resim 2. Böbreğin histopatolojik incelemesi

A) Normal böbrek dokusunun histolojik görüntüsü

B) İskemi sonrası böbrek dokusunda fırçamsı kenar kaybı, tübüler dilatasyon ve tübüler vakuolizasyon görüntüsü

5. TARTIŞMA

Böbrek I/R hasarı, iskemi ve sonrasındaki reperfüzyon dönemlerinde meydana gelen zincirleme reaksiyonlar sonucu, böbreğin fonksiyonel ve morfolojik olarak hasarlanmasına sebep olan kompleks bir durumdur (73, 74). Bu hasarlanmayı önlemek için koruyucu olarak literatürde amrinone, silymarin, celecoxib, dexmedetomidine, rosmarinik asit gibi çeşitli maddeler iskemi öncesinde ve sonrasında kullanılmıştır (29, 75-78). Bu deneysel çalışmada da; ratlarda oluşturulan böbrek I/R modelinde antioksidan ve antienflamatuar özelliğinden yararlanmak üzere likopen kullanılmıştır.

Böbrek I/R hasar modeli oluşturmak üzere yapılan çalışmalarda farklı iskemi-reperfüzyon süreleri uygulanmıştır. Singh ve ark. 40 dk, Senbel ve ark. 45 dk, Öztürk ve ark. 60 dk iskemi ve sonrasında reperfüzyon uygulayarak I/R modeli oluşturmuşlardır (76, 78, 79). Williams ve ark. 45 dk iskemi sonrası ratlarda farklı reperfüzyon sürelerinin böbrek histolojisine etkilerini araştırmışlar ve hasarın en erken 4. saatte başladığını, 24. saatte en üst düzeye ulaştığını belirtmişlerdir (80). Bu yüzden bu deneysel çalışmada 45 dk'lık iskemi tercih edilip, 6 saatlik reperfüzyon sonrası işleme son verilmiştir. Çalışmamızda serum BUN, kreatinin, serum ve doku MDA, GSH ve histopatolojik değerlerin karşılaştırılmasında kontrol ve iskemi yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması ($p<0,05$) ratlarda yaptığımız 45 dakikalık renal iskemi süresinin yeterli olduğunu göstermektedir.

Deney sonunda gruplar arasında BUN değerleri karşılaştırıldığında en yüksek Grup I ($48,7 \pm 5,4$ mg/dl), en düşük Grup L ($17,01 \pm 4,02$ mg/dl) olduğu izlenmiştir. Kreatinin değerleri karşılaştırıldığında da en yüksek Grup I ($0,59 \pm 0,18$ mg/dl), en düşük Grup L ($0,27 \pm 0,04$ mg/dl) olduğu grlmştir. Serum BUN ve kreatinin değerlerindeki iskemi sonrası artışın sebebinin, tam netlik kazanmamakla birlikte, tübüler engellenme ya da tübüllerde geriye sızdırmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu sonucu serum BUN ve kreatinin değerleri, tübüler nekroz gelişmeden önceki aşamada yükselir. Bu, glomerüler filtrasyon oranının bir göstergesidir (81). Çalışmamızda Grup K ve Grup L ile I/R yapılan Grup I ve Grup T arasındaki BUN, kreatinin düzeylerindeki artış ve istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$); böbrek işlevinde bir düzensizliğin olduğunu ve I/R modelinin etkinliğini gösterir. Pektaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada tek taraflı renal iskemi yapmadan önce mısır yağı ve likopen verilen grubun incelemesinde bizim çalışmamızın aksine likopen verilen grubun BUN ve kreatinin değerleri iskemi yapılan gruptan daha yüksek bulunmuştur (82). Halbuki bizim çalışmamızda tedavi grubu değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iskemi grubundan düşüktür. Literatürdeki renal iskemi yapılan ve tedavide likopen verilen bu iki çalışma arasındaki fark ilaçların kullanma farklılığından kaynaklanmış olabilir. Bizim alışmamızda likopen tek doz ve yarım saat önce verilirken Pektaş ve ark. 2 gün süreyle vermişlerdir.

I/R hasarı ile ATP azalması, hücre içinde Ca^{+2} artışı ve bunun sonucunda proteaz ve fosfotazların aktivasyonu ve SOR oluşumu meydana gelir.

Reperfüzyonla kompleman sistemi; lökosit aktivasyon ve kemotaksisine, proenflamatuar sitokin üretimini uyararak enflamatuar yanıtın şiddetlenmesine neden olur. SOR, PMNL'lerin kemotaksisine neden olurken, aktive lökositler de daha fazla SOR oluşmasına sebep olur. SOR, plazma ve organel membrandaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA oluşumuna sebep olur. GSH ise, karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda glutamat, sistein ve glisinden sentezlenen, hücreleri oksidan hasara karşı koruyan hücre içindeki en önemli antioksidan bileşiktir (11, 17-19, 25, 26, 30, 48). Nefrotoksik ajanlar kullanılarak veya I/R modeli oluşturularak dokuda MDA düzeyinin arttığı, GSH düzeyinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69, 76, 78, 83, 84). Bu çalışmada gruplar arasında doku ve serum GSH değerlerinin iskemi grubunda ($11,46 \pm 7,27$, $0,28 \pm 0,09$) tedavi grubuna ($13,65 \pm 7,93$, $0,32 \pm 0,15$) göre daha düşük, MDA'nın ise yine iskemi grubunda ($3,96 \pm 1,12$, $10,66 \pm 2,45$) tedavi grubuna ($2,61 \pm 1,04$, $7,45 \pm 1,27$) göre yüksek olması likopen'in renal iskemide antioksidan mekanizması olduğunu göstermektedir. Literatürde Ghavipour ve ark. likopen ile kilolu ve obez kadınlarda yaptıkları çalışmada enflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF-alfa) azaldığını, Doğukan ve ark. ratlarda cisplatin nefrotoksitesisi üzerine likopen'in etkilerini araştırdıkları çalışmada NF-kB aracılı proenflamatuar yanıtı neden olan HSP70 düzeyinin azaldığını göstermişlerdir (83, 85). Likopen'in dokudaki antioksidan özelliğini göstermek üzere nefrotoksik ajanlarla (cisplatin, gentamisin, kadmiyum) yapılan bazı çalışmalarda MDA düzeylerinin düştüğü, GSH düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (69, 83, 84, 86). Literatürde böbrek I/R

hasarında likopen'in etkisi üzerine yapılan tek çalışma olan Pektaş ve ark.'nın çalışmasında MDA ve GSH değerleri düşük bulunup antioksidan etkinin yetersiz olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise; yukarıda bahsedildiği gibi, likopen her iki değer üzerinde pozitif etki ederek komplet antioksidan etki göstermiştir. Likopen'in bu antioksidan etkisi, Rao ve Agarwal tarafından belirtildiği gibi SOR'un yol açtığı lipid, protein ve DNA hasarını azaltmasına bağlanmıştır (87). Likopen'in SOR etkilerini engellenmesinin asıl mekanizması da hidrojen peroksidi ve nitrojen dioksidi inaktive etmesidir (88). Yine diğer bir çalışmada likopen, DNA, RNA, protein, lipit ve sterollerle reaksiyona girerek hücrede zararlı etkilere ve diğer serbest radikallerin oluşumuna sebep olan singlet oksijen'i ortadan kaldırmada etkili bulunmuştur. Likopen'in bu antioksidan etkileri ayrıca antienflamatuar etkisiyle de desteklenmektedir (39, 66, 83, 85). Ayrıca bu çalışmamızda likopen'in tek başına iskemi olmadan verildiği grupta (Grup L) kontrol grubuna göre serum MDA ve doku GSH hariç (istatistiksel olarak anlamlı fark yok) tüm değerleri böbrek lehine koruması, likopen'in iskemi olmadan normal yaşamda da antioksidan ve koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Literatür tarandığı zaman; renal I/R ve nefrotoksik ajanların kullanımı sonrasında böbrek dokusunda oluşan tübüler dilatasyon, tübüler vakuolizasyon, fırçamsı kenar kaybı, glomerüler nekroz, tübüler nekroz gibi histopatolojik değişikliklerin araştırıldığı makaleler fazlaca bulunmaktadır (76-78, 89, 90). Nefrotoksik ajanlarla böbrek hasarı yapılması sonrası likopen'in etkinliğinin araştırıldığı ve likopen'in tübüler vakuolizasyon, fırçamsı kenar kaybı, tübüler dilatasyon, tübüler nekroz gibi histopatolojik parametrelerde iyileşme sağladığını

gösteren yayınlar da mevcuttur (83, 84, 89, 90). Bu deneysel çalışmada likopen ile tedavi edilen iskemi grubunda fırçamsı kenar kaybı, tübüler vakuolizasyon ve tübüler dilatasyon (0 ± 0 , $1,66\pm4,08$, $0,83\pm2,04$) iskemi grubuna göre ($1,16\pm0,68$, $35\pm25,88$, $15,83\pm6,64$) anlamlı biçimde azalmış olarak bulunarak, likopen'in renal iskemide histopatolojik olarak koruyucu olduğu gösterilmiştir. Pektaş ve ark. benzer çalışmasında ise bu parametreler tek başına incelendiğinde anlamlı olarak düşük bulunmazken sadece toplam skorlamada anlamlı olarak likopen'in böbrek histolojisine pozitif etki ettiği ifade edilmiştir. Ateşşahin ve ark. ve Doğukan ve ark. nefrotoksik ajanlarla yaptıkları çalışmalarda likopen'in tübüler vakuolizasyonu, fırçamsı kenar kaybını, tübüler dilatasyonu azalttığını göstermişlerdir (83, 89). Doğukan ve ark. ayrıca likopen'in apoptotik gen olan bax'ı azaltıp, antiapoptotik gen bcl-2'yi artırdığını göstermişlerdir (83). Likopen'in bu histopatolojik değerler üzerinde yaptığı hücre düzeyindeki iyileştirmeler yukarıda anlatılan antioksidan, antiapoptotik ve antienflamatuar etkileri toplamının yansımaya bağlanabilir.

Antioksidan, antiapoptotik ve antienflamatuar etkileri bilinen likopen bu deneysel renal iskemi reperfüzyon modelinde hem histopatolojik, hem de biyokimyasal parametreler üzerinden renal hasarı azaltmıştır. Likopen ilaç olarak rutin kullanılmamakla beraber, domates, salça, ketçap, greyfurt, kavun, karpuz gibi ürünlerle insanlarca bolca tüketilmesi yüzünden ve bu deneyde normal ratlarda da antioksidan etki gösterdiğinden, hem günlük yaşamda hem de klinik uygulamalarda tedavi ve destek amaçlı uygulanabilir bir üründür.

6. SONUÇ

Deneyssel olarak ratlarda oluşturulan böbrek I/R modelinde likopen'in etkileri aşağıda özetlendiği gibidir:

- 1) BUN, kreatinin değerlerinin; tedavi grubunda, iskemi grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir
- 2) Tedavi grubunda, iskemi grubuna göre doku MDA düzeyinin düşük olduğu, serum MDA düzeyindeki azalmanın ise istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı görülmüştür ($p=0,025$)
- 3) Doku ve serum GSH düzeylerinin; tedavi grubunda, iskemi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da yüksek olduğu görülmüştür
- 4) Histopatolojik olarak; tedavi grubunda, iskemi grubuna göre daha az tübüler vakuolizasyon, fırçası kenar kaybı, tübüler dilatasyon olduğu izlenmiştir ($p=0,011, 0,002, 0,000$)

KAYNAKLAR

1. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am 1992; 72: 65-83.
2. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. J Surg Res. 2008; 147:153-9.
3. Conesa LE, Valero F, Nadal JC ve ark. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. Am J Physiol 2001; 281: R730-R737.
4. Laurent B, Ardaillou R. Reactive oxygen species: production and role in the kidney. Am J Physiol 1986; 251: F765-F776.
5. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. Am J Med 2000; 109: 655-678.
6. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in rat. J Clin Invest 1984; 74: 1156-1164.
7. Granger DN, Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. Annu Rev Physiol 1995; 57: 311-32.
8. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. N Engl J Med 1995; 332: 647-55.
9. Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L ve ark. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. J Clin Invest 1997; 99: 1165-72.

10. Paller MS. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. *J Invest Med* 1994; 42: 632-639.
11. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim* 2009; 22 (3): 5- 13.
12. Antunes, LM, Darin, JD, Bianchi, MP. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats. *Pharmacol Res* 2000; 41 (4): 405-411.
13. Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *J Med Food* 2001; 4:9-15.
14. Majino G, Jorris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of the cell death. *Am. J. Pathol* 1995; 146: 3-9.
15. Kandilci HB, Gümüşel B. Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarı ve iskemik önkoşullama, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi 2005; 25, 35-49.
16. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225-246.
17. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic Pathology. 7th edition 2003: P:6-11,531-533
18. Yıldar M. Deneysel Renal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Splenektomi ve Gadolinium Chloride'in Kroyucu Etkisi (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü; 2008
19. McMichael M, Moore MRM. Ischemia–reperfusion injury pathophysiology, part I. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14: 231-41.

20. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988;254(5 Pt 1):G768-74.
21. Grum CM. Cellular energetics. In: Zelenock GB. *Clinical ischemic syndromes: mechanism and consequence of tissue injury.* St. Louis: The C. V. Mosby Company 1990; 47-62.
22. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993; 21: 1376-86.
23. Huang SS, Wei FC, Hung LM. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte endothelial cell interactions role of nitric oxide and protein kinase C. *Circ J* 2006; 70:1070-75.
24. Olguner C, Koca U, Kar A, Karci A ve ark. Ischemic preconditioning attenuates the lipid peroxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral lower limb ischemia reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:150-5.
25. García-Villalón AL, Amezquita YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol.* 2008;48:109-114.
26. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia—reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162-170.
27. Thrane AS, Skehan JD, Thrane PS. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1363-1370.

28. Best B. Ischemia and reperfusion injury in cryonics. www.benbest.com
29. Karabulut R, Sönmez K, Sancak B, Türkyilmaz Z, Demiroğulları B, Ozen IO, Ekingen G, Candan S, Başaklar AC, Kale N. Effects of amrinone on bilateral renal ischemia/reperfusion injury. *Urol Res.* 2002; 30(3):164-8.
30. Otamiri T. Oxygen radicals, lipid peroxidasyon, and neutrophil infiltration after smallintestinal ischemia and reperfusion. *Surgery* 1989;105:593-7.
31. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *Int. J. Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 44-84.
32. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı, *Dicle Tıp Dergisi* 2008; 3: 211-215.
33. Özgür O, Kubilay I, Fazıl TA, Dilara Z, Sevdâ FM. Sildenafil attenuates renal ischemia reperfusion injury by decreasing leukocyte. *Acta Histochem* 2009; 10:10–6.
34. Özel Y. Ratlarda Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarında Grape Seed Proanthocyanidin'in Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü; 2006
35. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3: 348-354.
36. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 612–628.

37. Cheeseman KH, Slater TF. An Introduction to radical biochemistry. *Br. Med. Bull* 1993; 49: 481–493.
38. Garcia FJ, Eleno N. Protective effect of exogenous nitric oxide on the renal function and inflammatory response in a model of ischemia–reperfusion. *Am J Transplant* 1998; 66:982–90.
39. Davies MJ. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 305: 761–70.
40. Akçetin Z, Busch A, Kessler G, Heynemann H, Holtz J, Brömme H.J. Evidence for only a moderate lipid peroxidation during ischemia-reperfusion of rat kidney due to its high antioxidative capacity. *Urol Res* 1999; 27: 280-284.
41. Sorensen V, Nilsson U, Pettersson S, Schersten T, Sjöquist PO, Svensson L, Jonsson O. Effects of pretreatment with an indole-indole compound on lipid peroxidation in the cortex and medulla of rabbit kidneys after ischemia-reperfusion. *Acta Physiol Scand* 1997; 161: 403-409.
42. Greene EL, Paller MS: Oxygen Free Radicals in Acute Renal Failure. *Miner Electrolyte Metab* 17: 124-132, 1991.
43. Ergün O, Ulman C, Kılıçalp AS. Carnitine as a agent in experimental renal ischemia–reperfusion Injury. *J Urol Res* 2001; 29: 186–9.
44. Grace PA. Ischemia–reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81: 637–47.
45. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB: Pharmacological Approach to Tissue Injury Mediated by Free Radicals and Other Reactive Oxygen Metabolites. *Am J Surg* 1991; 161:488-503.

46. Lieberthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: Role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7:289–95.
47. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3:30-39.
48. Akkuş I, Kalak S, Vural H. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 1996; 244:221-7.
49. Nordberg J, Arner E.S.J. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; 31(11):1287-1312.
50. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri, 2. Baskı, Konya: Mimoza Yayınları, 1995.
51. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36: 1-9.
52. Oral T. İnsan biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:665-74.
53. Dillon JJ, Grossman SH, Finn WF Effect of oxypurinol on renal reperfusion injury in the rat. *Renal Failure* 1993; 15: 37-45.
54. Sabbatini M, Sansone G, Uccello F, de Nicola L ve ark. Functional versus structural changes in the pathophysiology of acute ischemic renal failure in aging rats. *ZGdney Znt* 1994; 45: 1355-61.

55. Noiri E, Gailit J, Sheth D. Cyclic RGD peptides ameliorate ischemic acute renal failure in rats. *Kidney Int* 1994; 46: 1050-58.
56. Friedewald JJ, Rabb H: Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *TKidney Int* 2004; 66: 486-91.
57. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *J Biochem* 1984; 222 :1-1.
58. Lin M, Li L, Li L, Pokhrel G, Qi G, Rong R, Zhu T. The protective effect of baicalin against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and apoptosis. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:19.
59. Boventre JV, Yang L. Science in medicine cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Invest*. 2011; 121:4210-4221.
60. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans. *Arch Biochem Biophys*. 1996; 336: 1–9.
61. Yaping Z, Suping Q, Wenli Y, Zheng X, Hong S, Side Y, Dapu W. Antioxidant activity of lycopene extracted from tomato paste towards trichloromethyl peroxy radical CCl₃O₂ *Food Chemistry*. 2002; 77: 209-212.
62. Cemeroglu B, Yemenicioglu A, Özkan M. Meyve ve sebzelerin bileşimi, Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi, Cilt I, Cemeroglu, B. (ed), Başkent Klise Matbaacılık, Ankara, 2004; 1-188.
63. Boileau TW, Clinton SK, Zaripheh S, Monaco MH, Donovan SM, Erdman JW. Testosterone and food restriction modulate hepatic lycopene isomer concentrations in male F344 rats, *J Nutr*. 2001; 131(6): 1746-1752.
64. Mashima R, Witting PK, Stocker R. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis, *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12(4): 411-418.

65. Pruthi RS, Derksen E, Gaston K. Cyclooxygenase-2 as a potential target in the prevention and treatment of genitourinary tumors, a review. *J. Urol.* 2003; 169: 2352-2359.
66. Conn PF, Schalch W, Truscott TG, Photochem J. The singlet oxygen and carotenoid interaction. *J Photochem Photobiol B.* 1991; 11: 41–47.
67. Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: Synergistic effects of lycopene and lutein. *FEBS Lett.* 1998; 427: 305– 308.
68. Bramley PM. Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry*, 2000; 54: 233-236.
69. Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I, Ceribasi AO, Karaoglu A. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology.* 2005; 212(2-3):116-23.
70. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. *Histology-A Text and Atlas* (ki sp k). Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 1989.
71. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978; 86(1):271-8.
72. Elman G. Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochemistry Biophysics.* 1959; 82:70-77.
73. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 376(1-2):1-43.

74. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; 250:749-753.
75. Senturk H, Kabay S, Bayramoglu G, Ozden H, Yaylak F, Yucel M, Olgun EG, Kutlu A. Silymarin attenuates the renal ischemia/reperfusion injury-induced morphological changes in the rat kidney. *World J Urol.* 2008; 26(4):401-7.
76. Senbel AM, AbdelMoneim L, Omar AG. Celecoxib modulates nitric oxide and reactive oxygen species in kidney ischemia/reperfusion injury and rat aorta model of hypoxia/reoxygenation. *Vascul Pharmacol.* 2014 6. pii: S1537-1891(14)00076-7
77. Sugita S, Okabe T, Sakamoto A. Continuous infusion of dexmedetomidine improves renal ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *J Nippon Med Sch.* 2013;80(2):131-9.
78. Ozturk H, Ozturk H, Terzi EH, Ozgen U, Duran A, Uygun I. Protective effects of rosmarinic acid against renal ischaemia/reperfusion injury in rats. *J Pak Med Assoc.* 2014; 64(3):260-5.
79. Singh AB, Koushal V, Megyesi JK, Shah SV, Koushal GP. Cloning and expression of rat caspas-6 and its localization in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2002; 62(1):106-15.
80. Williams P, Lopez H, Britt D, Chan C ve ark. Characterization of renal ischemia/reperfusion injury in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1997; 37: 1-7.
81. Karimi G, Ramezani M, Tahoonian Z. Cisplatin nephrotoxicity and protection by milk thistle extract in rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005; 2(3):383-386.

82. Pektaş A, Gemalmaz H, Balkaya M, Ünsal C, Yenisey Ç, Kılıçarslan N, Çulhacı N. The short-term protective effects of lycopene on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Turkish Journal of Urology*. 2014; 40(1):46-51.
83. Dogukan A, Tuzcu M, Agca CA, Gencoglu H, Sahin N, Onderci M, Ozercan IH, Ilhan N, Kucuk O, Sahin K. A tomato lycopene complex protects the kidney from cisplatin-induced injury via affecting oxidative stress as well as Bax, Bcl-2, and HSPs expression. *Nutr Cancer*. 2011;63(3):427-34.
84. Karahan I, Ateşşahin A, Yilmaz S, Ceribaşı AO, Sakin F. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2005;215(3):198-204.
85. Ghavipour M, Saedisomeolia A, Djalali M, Sotoudeh G, Eshraghyan MR, Moghadam AM, Wood LG. Tomato juice consumption reduces systemic inflammation in overweight and obese females. *Br J Nutr*. 2013;109(11):2031-5
86. Rencuzogullari N, Erdogan S. Oral administration of lycopene reverses cadmium-suppressed body weight loss and lipid peroxidation in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2007; 118(2):175-83.
87. Rao AV, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res*. 1999; 19:305-332.
88. Böhm F, Tinkler JH, Truscott TG. Carotenoids protect against cell membrane damage by the nitrogen dioxide radical. *Nature Medicine*. 1995; 1:98-99.
89. Atessahin A, Ceribasi AO, Yilmaz S. Lycopene, a carotenoid, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007; 100(6):372-6.

90. El-Gerbed MS. Protective effect of lycopene on deltamethrin-induced histological and ultrastructural changes in kidney tissue of rats. *Toxicol Ind Health*. 2014; 30(2):160-73.

ÖZET

Böbrek transplantasyonu, böbrek ameliyatları, şok ve sepsis gibi çeşitli klinik durumlarda böbrek iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı meydana gelmektedir. Çalışmamızda, antienflamatuar ve antioksidan özelliği olan likopen'in böbrek I/R hasarına karşı iyileştirici etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 24 adet Wistar-Albino rat 4 gruba ayrıldı. Tüm ratlara anestezi altında median laparotomi yapıldı. Kontrol grubu (Grup K) herhangi bir işlem yapılmazken Likopen grubunda (Grup L) 100 mg/kg likopen gavaj şeklinde verildi. İskemi grubunda (Grup I) her iki böbreğin arterleri 45 dakikalık süre için klemplenirken Tedavi grubunda (Grup T) renal arterler klemplenmeden 30 dakika önce 100 mg/kg likopen gavaj şeklinde verildi ve iskemi gerçekleştirildi. Tüm ratlardan reperfüzyonun 6. saatinde kan örneği ve böbrek dokusu alındı. Örneklerde serum BUN, kreatinin, MDA, GSH değerleri, böbrek dokusunda MDA ve GSH düzeyleri ve böbrek histopatolojileri incelendi.

Tedavi grubunda serum MDA düzeyi, histopatolojik olarak tübüler vakuolizasyon, fırçamsı kenar kaybı ve tübüler dilatasyon iskemiye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken ($p<0,05$), serum BUN, kreatinin, doku MDA ve doku ve serum GSH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi grubu lehine düzelmiş olduğu saptandı ($p>0,05$).

Çalışmanın sonucu, böbrek I/R hasarı öncesi verilen likopen'in biyokimyasal ve histopatolojik parametreler üzerinden renal hasarı engellediği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Böbrek iskemi/reperfüzyon hasarı, serbest radikal, likopen

SUMMARY

Renal ischemia/reperfusion (I/R) injury occurs in various clinical conditions including kidney transplantation, kidney operations, shock and sepsis. In this study, we aim to investigate the effects of Lycopene, an anti-inflammatory and anti-oxidant agent, on renal I/R injury.

In this study, 24 Wistar – Albino rats, weight between 200-250 gr, were divided into 4 groups. Median laparotomy was performed to all rats under anesthesia. Group K was uninjured and untreated. In Group L (Lycopene group) received 100 mg/kg Lycopene via oral route. In Group I (Ischemia group), both renal arteries were clamped for 45 minutes while in group T (Treatment group) 30 minutes before clamping renal arteries 100 mg/kg Lycopene was administered by gavage. At the sixth hour of reperfusion, blood samples and tissue specimens were obtained from all rats. BUN, creatinin, MDA, GSH levels were utilized in blood samples and renal histopathology were evaluated.

In treatment group, blood MDA levels, tubular vacuolisation, loss of brush border and tubular dilatation were statistically lower when compared with ischemia group ($p < 0,05$). Although it was statistically insignificant, blood BUN, creatinin, tissue MDA and tissue and blood GSH levels were improved in favor of treatment group ($p > 0,05$).

In conclusion, the results of this study demonstrates that, administration of Lycopene before renal I/R injury can prevent renal injury in terms of biochemical and histopathological parameters.

Key words: Renal ischemia/reperfusion injury, free radicals, lycopene

TABLÖLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER

TABLÖLAR

Tablo 1. Deney gruplarına ait hayvanların kan serum örneklerinde ortalama $\pm$ SS Üre(BUN) ve Kreatinin düzeyleri.....	20
Tablo 2. Deney gruplarına ait hayvanların doku ve kan serum örneklerinde ortalama $\pm$ SS MDA düzeyleri.....	21
Tablo 3. Deney gruplarına ait hayvanların doku ve kan serum örneklerinde ortalama $\pm$ SS GSH düzeyleri.....	22
Tablo 4. Deney gruplarına ait hayvanların böbrek dokularının ortalama $\pm$ SS histopatolojik değeriendirilmesi.....	23

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hücre zedelenmesinde sitoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları.....	4
Şekil 2. İskemide pürin metabolizması, XD'ın XO'a dönüşümü ve reperfüzyonda SOR oluşumu.....	5
Şekil 3. Deney gruplarına ait serum Üre(BUN) ve Kreatinin de erleri.....	21
Şekil 4. Deney gruplarına ait doku ve serum MDA de erleri.....	22
Şekil 5. Deney gruplarına ait doku ve serum GSH de erleri.....	23

RESİMLER

Resim 1. Renal pediküle atravmatik mikrovasküler klemp yerleştirilmesi...	17
Resim 2. Böbreğin histopatolojik incelemesi.....	24

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Cem

Soyadı: Kaya

Doğum Yeri ve Tarihi: Fatsa/ORDU - 01.09.1980

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı (2014)

Gazi Üniversitesi (2008)

Samsun Anadolu Lisesi (1997)

Samsun Atatürk İlkokulu (1990)

Yabancı Dili: İngilizce