



**CYCLOPHOSPHAMİDE İLE İNDÜKLENMİŞ
RATLARDA, BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ,
ELEKTROLİT DENGİ VE BAZI HEMATOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE NARİNGİNİN
PROTEKTİF ETKİLERİ**

Yusuf DAĞ

Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. D. Ali ÇINAR**

Yüksek Lisans Tezi-2017

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**CYCLOPHOSPHAMİDE İLE İNDÜKLENMİŞ
RATLARDA, BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ,
ELEKTROLİT DENGİ VE BAZI HEMATOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE NARİNGİNİN
PROTEKTİF ETKİLERİ**

Yusuf DAĞ

Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. D. Ali ÇINAR**

ERZURUM

2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**CYCLOPHOSPHAMİDE İLE İNDÜKLENMİŞ RATLARDA,
BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ, ELEKTROLİT DENGESİ VE
BAZİ HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE
NARİNGİNİN PROTEKTİF ETKİLERİ**

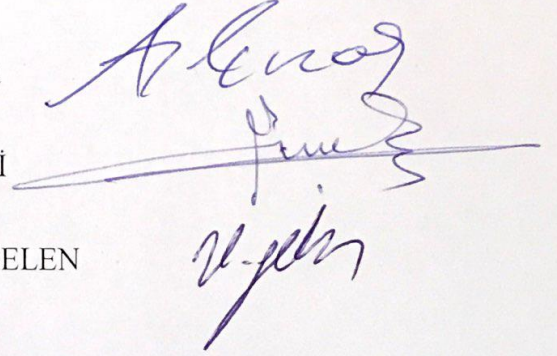
Yusuf DAĞ

Tez Savunma tarihi : 08/06/2017

Tez Danışmanı : Prof. Dr. D. Ali ÇINAR

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Volkan GELEN



Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Mehtap TAN
Enstitü müdürü

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM-2017**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Cyclophosphamide.....	4
2.1.1. CYP'nin kullanımı	4
2.1.2. CYP'in absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması, eliminasyonu.....	5
2.2. Naringin	7
2.3. Böbrekler	11
2.3.1. Böbrek damarlarının sinirleri.....	12
2.4. Böbrek Histolojisi	13
2.4.1. Nefronlar.....	14
2.4.2. Glomerülüs.....	15
2.4.3. Proksimal tübül.....	16
2.4.4. Henle kulpu.....	17
2.4.5. Distal tübül.....	18
2.5. Toplama kanalları	19
2.6. Böbrek Fizyolojisi.....	19
2.6.1. Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması	20

2.6.2. Su ve elektrolit dengenin düzenlenmesi	21
2.6.3. Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi	21
2.6.4. Eritrosit yapımının düzenlenmesi	22
2.6.5. Asit-baz dengesinin düzenlenmesi.....	23
2.6.6. Hormonal düzenleme ve 1,25 dihidroksivitamin D ₃ yapımı.....	23
2.6.7. Glikoz sentezi..	24
3. MATERYAL VE METOT.....	25
3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	25
3.2. Deney Hayvanlarına CYP ve Naringin Uygulaması	25
3.3. Biyokimyasal Prosedür	26
3.4. İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKLAR	38
EKLER	49
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	49
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	50

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim ve öğretimim süresince, gerek ders gerekse tez çalışmamın her aşamasının planlanması, yürütülmesi, kontrol ve değerlendirilmesindeki yakın ilgi ve alaka, bilimsel teşvik, engin hoşgörü ve her türlü desteklerinden dolayı tez danışmanım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. D. Ali ÇINAR'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emin ŞENGÜL'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS'e ve Yüksek Lisans arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim. Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, sevgili babama, anneme ve kardeşlerime destek ve teşviklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yusuf DAĞ

ÖZET

Cyclophosphamide ile İndüklenmiş Ratlarda, Böbrek Fonksiyon Testleri, Elektrolit Denge ve Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Naringinin Protektif Etkileri

Amaç: Kanser tedavisinde Cyclophosphamide (CYP) çok eski yıllardan beri bilinmekte ve kullanılmaktadır. Fakat bu ajanların çok fazla yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkileri en aza indirmek için flavonoid bileşikler kullanılmaktadır. Bu flavonoid bileşiklerden birisi de Naringindir. Bu çalışmada CYP uygulaması yapılan ratlarda böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olan hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine Naringinin protektif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Araştırmamızda yaklaşık 200-250 g ağırlığında, 40 adet erkek erişkin Sprague Dawley ırkı ratlar kullanıldı. Her bir grupta yeterli doku örneklerinin sağlanabilmesi için her bir grupta 8 rat kullanıldı ve 5 grup oluşturuldu. Tüm hayvanlar standart bakım ve beslenme şartlarına tabi tutuldu. Grup 1'e 10 gün boyunca intra gastrik (i.g.) olarak serum fizyolojik (1 ml) verildi. Grup 2'ye 10 gün boyunca i.g. serum fizyolojik verildi ve 10. Gün tek doz intra peritoneal CYP (200 mg/kg) verildi. Grup 3 ve 4'e 10 gün boyunca sırasıyla serum fizyolojikte çözündürülmüş 50 ve 100 mg/kg dozunda i.g. Naringin uygulandı ve 10. Gün Naringin enjeksiyonundan sonra tek doz i.p. CYP (200 mg/kg) uygulaması yapıldı. Grup 5' e ise 10 gün boyunca yalnızca serum fizyolojikte çözündürülmüş 100 mg/kg dozunda i.g. Naringin uygulandı. CYP uygulamasından 48 saat sonra yani deneyin 12. gününde deneysel uygulamalar sonunda tüm hayvanlar tiopental sodyum (20 mg/kg) ile anestezi altına alınarak intra kardiyak kan örnekleri alındı ve servikal dislokasyon metodu ile kurban edildi. Ratlardan alınan kan -80°C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi. Elde edilen serumlardan böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit ölçümleri, Modular PP oto-analizöründe yapıldı. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde hematolojik parametrelerin ölçümü Abocus Junior Vet5 hemogram cihazında rat modunda yapıldı.

Bulgular: Naringinin farklı dozlarının, CYP ile indüklenmiş ratlarda böbrek fonksiyon testlerine, elektrolit dengesine ve bazı hematolojik değerler üzerine protektif etkileri görüldü. CYP li gruplarda alyuvar sayısı, akyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değer, trombosit sayısı ve lenfosit% düşmesine rağmen nötrofil %, monosit% miktarı yükselmektedir. Bu değişimler istatistiki bağlamda $p<0.05$, bazı değerlerde ise $p<0.01$ düzeyindedir. CYP gruplarında kalsiyum (Ca) ve sodyum (Na) düzeyinde istatistiki bağlamda $p<0.05$ düzeyinde düşüş görülürken, diğer parametrelerde fosfor (P), magnezyum (Mg), klor (Cl) ve potasyumda (K) düşüş görülmedi. Böbrek fonksiyon testlerinden glikoz, kreatin, ürik asit ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi istatistiki açıdan $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir şekilde yükselirken, üre ve BUN değerlerindeki yükseliş ise anlamsız bulunmuştur.

Sonuç: Naringinin farklı dozlarının, CYP'nin olumsuz etkilerini ve Nefrotoksisiteyi baskılama etkisine sahip olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: CYP, Kan Parametreleri, Naringin, Nefrotoksisite, Rat.

ABSTRACT

Protective Effects of Naringin on Renal Function Tests, Electrolyte Balance and Some Hematological Parameters in Cyclophosphamide-Induced Rats

Aim: Cyclophosphamide (CYP), has been known and used in the treatment of cancer for many years. However, these agents have many side effects. To minimize these side effects, flavonoid compounds are used. One of these flavonoid compounds is Naringin. In this study, it was aimed to investigate the protective effects of Naringin on hematological and biochemical parameters, which is a sign of kidney function in CYP-induced rats.

Material and Methods: Forty male adult Sprague Dawley rats weighing approximately 200-250 g were used in our study. Eight rats were used in each group and 5 groups were formed. All animals were subjected to standard maintenance and feeding conditions. Group 1 received saline (1 ml) intragastric (i.g.) for 10 days. Group 2 received 10 days intragastric serum physiologic was given and intraperitoneal (i.p.) CYP (200 mg / kg) was given at the 10th day in a single dose. Groups 3 and 4 were treated for 10 days with 50 and 100 mg / kg, respectively, in saline solubilized Naringin was administered and a single dose of CYP (200 mg / kg, i.p.) was administered after 10 days of naringin injection. Group 5 received 100 mg / kg i.g. solubilized in saline only for 10 days Naringine was applied. Forty-eight hours after the CYP administration, on the 12th day of the experiment, intracardiac blood samples were taken under anesthesia with rats thiopental sodium (20 mg / kg) and sacrificed by cervical dislocation method. Blood samples from rats were stored at -80 ° C in freezer. Renal function tests and electrolyte measurements were made on a Modular PP auto-analyzer. Measurement of hematologic parameters in EDTA blood samples was done in the rat mode on the Abocus Junior Vet 5 hemogram instrument.

Results: Different doses of naringin had protective effects on renal function tests, electrolyte imbalance and some haematological values in CYP-induced rats. In the CYP lip groups, Neutrophil%, monocyte% increase despite red blood cell count, white blood cell count, hemoglobin amount, hematocrit value, thrombocyte count and lymphocyte% decrease. These changes are statistically significant $p < 0.05$ and some values are $p < 0.01$. There was a decrease in calcium and sodium levels in the CYP group with a decrease of $p < 0.05$ in the context of the statistical analysis but no decrease in other parameters such as phosphorus, magnesium, chlorine and potassium. Glucose, creatinine uric acid and lactate dehydrogenase levels in renal function tests were statistically significantly increased at $p < 0.05$, while the increase in urea and BUN values was not significant.

Conclusion: It was determined that different doses of naringin suppress nephrotoxicity and the negative effect of CYP.

Keywords: : CYP, Hematological Parameters, Naringin, Nephrotoxicity, Rat.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin konverting enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
Acyl-CoA	: Kolesterol asil transferaz enzimi
ADH	: Antidiüretik hormon
AHH	: Benzo(a)pirin hidroksilaz enzimi
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANP	: Atrial natriüretik peptit
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
Cu	: Bakır
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz MB
CYP	: Cyclophosphamide
Cl	: Klor
DNA	: Deoksirübönükleik asit
Fe	: Demir
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
Gr	: Gram
H	: Hidrojen
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HIF-I	: Hipoksi ile uyarılabilir faktör I
HCO₃	: Bikarbonat
H₂PO₄	: Fosfat

H₂CO₃	: Karbonik asit
HCO₃	: Bikarbonat
K	: Potasyum
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
iNOS	: Nitrik oksit
MDA	: Malondialdehit
Mn	: Mangan
Mg	: Magnezyum
Na	: Sodyum
NO	: Nitrik oksit
NO₂⁻	: Nitrit
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
O₂	: Oksijen
P	: Fosfor
Pb	: Kurşun
PLT	: Trombosit
RBC	: Eritrosit
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SD	: Standart sapma
SOD	: Süperoksit dismutaz
SO₄²⁻	: Sülfat
TNF-α	: Tümör nekroz faktör α
TBARS	: Tiyobarbiturat reaktif maddeler
Zn	: Çinko
WBC	: Total lökosit
$\bar{X}$	: Ortalama

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. CYP'nin genel yapısı.....	4
Şekil 2.2. CYP'nin metabolizması	6
Şekil 2.3. Flavonoid molekülünün genel yapısı.....	9
Şekil 2.4. Naringin ve aktif metaboliti olan Naringenin kimyasal yapısı.....	9
Şekil 2.5. Böbreğin genel yapısı	12
Şekil 2.6. Böbrek kan damarları.....	13
Şekil 2.7. Nefronun genel yapısı.....	15
Şekil 2.8. Glomerülün genel yapısı.....	16

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 3.1. Deney grupları ve kullanılan ratların sayıları.....	25
Tablo 4.1. CYP ile indüklenmiş rat modelinde bazı hematolojik parametreler üzerine Naringin'in farklı dozlarının etkisi	27
Tablo 4.2. CYP ile indüklenmiş rat modelinde elektrolit denge üzerine Naringin'in farklı dozlarının etkisi	28
Tablo 4.3. CYP ile indüklenmiş rat modelinde böbrek fonksiyon testleri üzerine Naringin'in farklı dozlarının etkisi	29

1. GİRİŞ

Cyclophosphamide (CYP) aynı zamanda sitofosfan olarak da bilinir. Kemoterapide antineoplastik bir ajan olarak sıkça kullanılmaktadır. CYP bağışıklık sistemini baskılamakta ve tedavide bazı yan etkileri bulunmaktadır.^{1,2} CYP ayrıca akut ve kronik lösemi, lenfoma, multipl miyeloma, meme kanseri, yumurtalık kanseri, göğüs kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom ve sarkom, romatid artiti tedavi etmek için ve kemik iliği nakillerinde sıkça kullanılır. Ayrıca Bağışıklık bastırıcı olarak nefrotik sendrom ve organ naklinde oral yolla veya intra venöz yolla kullanılır. Antineoplastik kemoterapik ajanlar genelde bir ya da daha fazla hedef dokuda sitotoksik etki oluştururlar.³⁻⁶ CYP'nin başlıca yan etkileri ise akyuvar sayısında azalma, iştahsızlık, kusma, saç dökülmesi ve mesaneden kanama sayılabilir. Diğer ciddi yan etkiler arasında ileride kanser, infertilite, alerjik reaksiyonlar ve pulmoner fibroz riskinin artmasıdır. CYP gonadal toksisiteye ve karaciğerde oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır.⁷⁻⁹

CYP'nin iki aktif metaboliti fosforamid ve akroleindir ve bu metabolitler güçlü sitotoksik etkiye sahiptirler. CYP'nin toksik etkisi aktif metaboliti olan akrolein ile ilgilidir. Yüksek dozlarda ölümcül kardiyomopatiye neden olmaktadır. Akrolein doku antioksidan savunma sistemine müdahale ederek yüksek oranda serbest radikal oluşumuna yol açar. Akrolein doku antioksidan savunma sistemine müdahale ederek yüksek oranda serbest radikal oluşumuna yol açar.¹⁰ Ayrıca inflamatuvar olaylar sırasında makrofaj, nötrofil ve monositlerce oluşturulan reaktif oksijen türleri (ROS), doku hasarının başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. İnflamatuvar hücreler tarafından üretilen ROS; proteinler, yağlar ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girer ve böylelikle oluşan yüksek reaktivitelerden dolayı

doku hasarı meydana gelir.¹¹ Bu kimyasal reaktif metabolik ürünler Deoksirübonükleik Asit (DNA'da) ve DNA'nın çapraz bağlarını oluşturan proteinlerde alkilleyici etki oluşturarak sitotoksiste meydana getirmektedir.¹²

Son zamanlarda antikanser ilaçların sitotoksit ve yan etkilerini en az düzeye indirmek ve oluşabilecek oksidatif stresi azaltmak amacıyla bitkisel kökenli flavonoid bileşikler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en önemli olanlarından birisi de turunçgillerde yaygın olarak bulunan Naringin, Hesperidin ve Naringenin'dir.¹³ Bu flavonoidlerin hem in vitro hem de in vivo güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Bağırsak mikroflorası Naringin'i bağırsaktaki aglycon Naringenin seviyesine indirir; Daha sonra bağırsaktan emilir. Naringin ve Naringenin her ikisi de serbest radikallerin güçlü temizleyicileridir ve lipid peroksidasyonunu önlemektedir. Naringin'in in vitro ksantin oksidaz aktivitesini önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur. Naringin takviyesi, deney hayvanlarında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve GPx gibi antioksidan enzimleri geliştirmiştir.¹⁴ Naringin'in vücutta antioksidan,¹⁵ kemik büyümesini uyarıcı,¹⁶ plazma kolesterol seviyesini düşürücü,¹⁷ anti-aterosklerotik,¹⁸ antitümör¹⁹ ve antifungal²⁰ etkileri içeren çeşitli farmakolojik ve terapötik özellikler sergileyen bir flavonoiddir. Başka bir çalışmada böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) konsantrasyonları ölçülmüş. İskemik kontrol hayvanlarında böbrek fonksiyonlarında, renal morfolojide ciddi böbrek oksidatif stres görülmüştür. Naringin ile hayvanların ön tedavisi, belirgin derecede zayıflatılmış böbrek fonksiyon bozukluğunda, önemli değişiklikler görülmüştür.²¹

Kanser ve kanserin tedavi sürecinde ki etkileri üzerinde pek çok araştırma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Yapılan literatür çalışmalarında da ratlarda CYP ile

böbrek toksisitesi üzerine Naringinin protektif etkilerini araştıran yeterli düzeyde bilimsel bilgiye de rastlanılamamıştır.

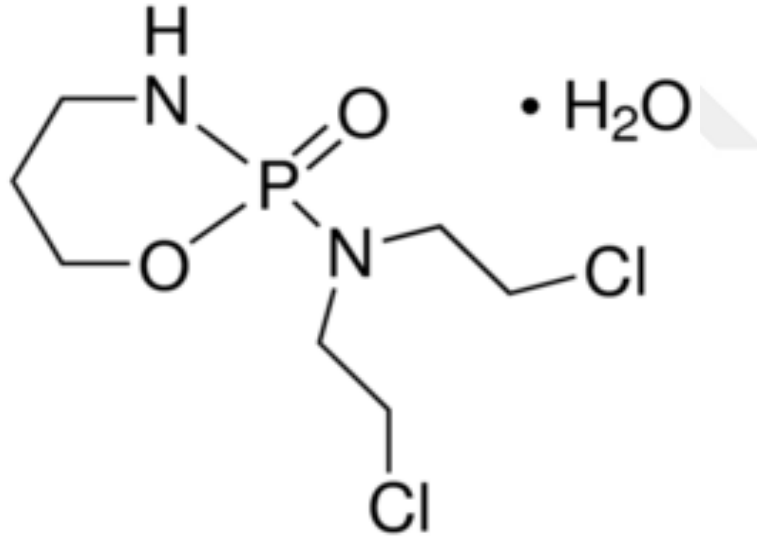
Bu alışmada CYP uygulaması yapılan ratlarda böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olan hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine Naringinin protektif etkilerinin araştırılması ve literatüre katkıda bulunması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cyclophosphamide

CYP kemoterapide yaygın olarak kullanılan bir antikanserojen ajandır.² CYP aynı zamanda iyi bir mutajen ve klastojendir.²² CYP'nin genel formülü $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$ olup, molekül ağırlığı 279.10'dur (Şekil 2.1.). Bu antikanserojen ajan bir ön ilaç olduğundan in vitro şartlarda etkili değildir. Ancak karaciğerde mikrozomal oksidaz sisteminin etkisiyle (sitokrom P-450) 4-hydroxycyclophosphamide dönüşür ve sonrasında periferik doku ve tümör hücrelerinde aldofosfamid ve daha sonra da akrolein ile fosforamid hardalına dönüşmektedir.²³ Bu metabolitlerin son ikisi ve CYP'nin antikanserojen etkili olmayan diğer metabolitleri oldukça sitotoksiktir.²⁴



Şekil 2.1. CYP'nin genel yapısı²⁵

2.1.1. CYP'nin kullanımı

Birçok antineoplastik ilacın karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etkileri vardır. CYP temelde alkilleyici grubunda yer alır ve azotlu hardal türevi antineoplastik kemoteröpotik bir ajandır. Farklı uygulama dozlarında immünsupresif bir ajan olarak da kullanılmaktadır.²⁶ CYP lenfoma, multipl myeloma, kronik lenfositik lösemi,

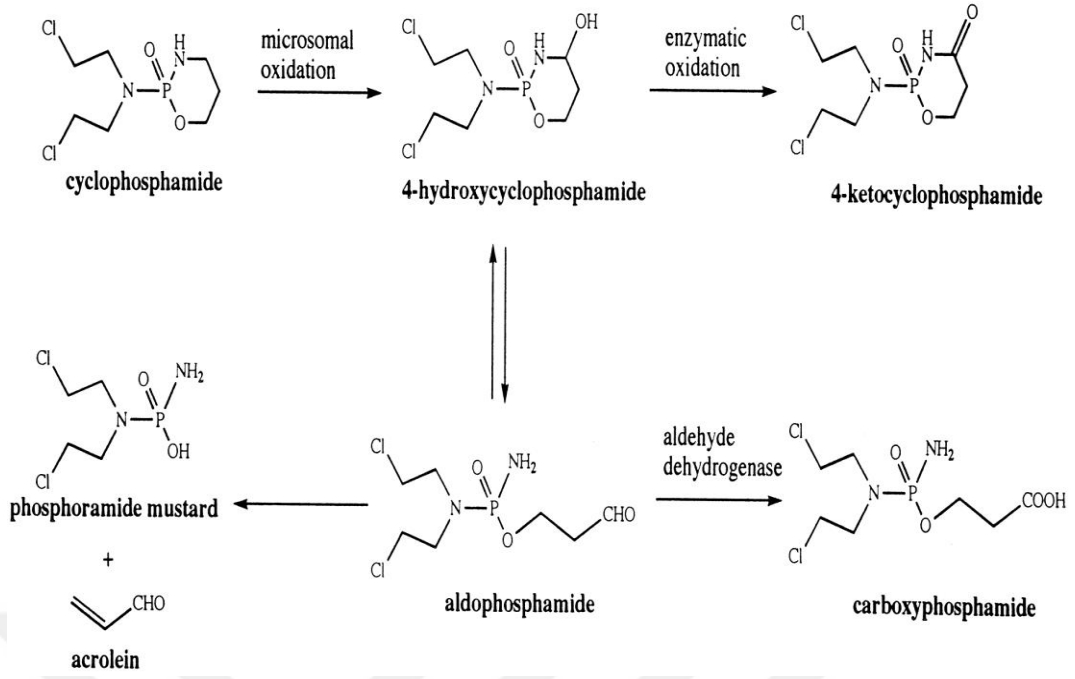
hematolojik malignansilerde ve osteojenik sarkom, nöroblastom, retinoblastom gibi bazı solid tümörlerin ve meme kanserinin tedavilerinde kullanılır.²⁷

İmmünosupresif olarak organ nakillerinde ve otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. İmmünosupresif ilaçların en güçlülerinden biri olduğu bilinmektedir. Fakat çok fazla toksik etkisinden dolayı kısıtlı sayıdaki indikasyonlarda kullanılır. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, nefritik sendrom, trombositopenik purpura ve wegener granulomatozisi gibi nonneoplastik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.^{28,29}

2.1.2. CYP'nin absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması, eliminasyonu

CYP, karaciğerde hepatik P450 enzimlerinden başlıca sitokrom P450-2B6 ve sitokrom P450-3A4 tarafından fosforamid ve akroleine metabolize olmaktadır (Şekil 2.2.). Fosforamid mustardın antikanser aktiviteye sahiptir. Ancak akroleinin istenmeyen toksik yan etkileri vardır. CYP'nin en çok zararlı etkilerinden biri, bir tripeptit olan glutasyon seviyesinde azalmaya bağlı olarak ürotoksisite meydana getirmektedir. Bu toksik etkinin en aza indirilmesinde kullanılan çeşitli tiyol grubu elementler olan kemoprotektif ajanlar kullanılmaktadır.^{28,30}

CYP'nin nekroz, apopitozis gibi toksik veya neoplastik etkileri, iki aktif metaboliti olan fosforamid ve akrolein ile ilişkilidir. CYP'nin immüno süpresif etkisi ile antikor üretimi ve T hücre fonksiyonunu engellediği de bildirilmiştir.^{5,31} CYP'nin metabolize edilmesi sonucunda açığa çıkan kimyasal reaktif ürünler DNA'da ve DNA'nın çapraz bağlarını oluşturan proteinlerde alkilleyici etki oluşturarak genotoksisite meydana getirmektedir.^{28,33}



Şekil 2.2 CYP'nin metabolizması³²

CYP'nin alkilleyici aktiviteleri tümör hücrelerinin DNA'larında terapötik etki yaparlar, fakat akrolein oksidatif strese neden olarak normal hücrelerin DNA'larında hasara yol açarak çeşitli organlarda toksisiteye neden olur. Akrolein hızlıca hücelere girerek intrasellüler ROS ve nitrik oksit (NO) üretimini aktive eder ve peroksinitrit oluşumuna yol açarak hücrenin yapısında bulunan lipidlerde, proteinlerde ve DNA'da hasara yol açar.³⁴

Ayrıca inflamatuvar olaylar sırasında makrofaj, nötrofil ve monositlerce oluşturulan ROS, doku hasarının başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. İnflamatuvar hücreler tarafından üretilen ROS; proteinler, yağlar ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girer ve böylelikle oluşan yüksek reaktivitelerden dolayı doku hasarı meydana gelir.¹¹

Akrolein hücrede ROS ve NO üretimini aktive etmektedir. Bu iki bileşiğin oluşması da peroksinitrit oluşumuna neden olmaktadır. Peroksinitrit hücredeki DNA, proteinler ve lipitler için son derece hasar verici bir bileşiktir. CYP ayrıca Rübönükleik

asit (RNA)'ler arasındaki bağı yıkılmayarak DNA yapımını başarısızlığa uğratar ve protein sentezini inhibe eder.^{35,36} CYP'nin karaciğer üzerine de olumsuz etkileri bulunmakta olup, son yapılan çalışmalarda CYP'nin 100 mg/kg dozunun Swiss farelerinin karaciğer dokularında malondialdehit (MDA) seviyelerini artırarak ve antioksidan savunmasını azaltarak karaciğerde oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir.³⁷ CYP toksikasyonu kan tablosunda da değişimlere neden olur. CYP toksikasyonu neticesinde anemi ve nötropeni tablosu görülmektedir.³⁸ Akut kardiyotoksisite durumunda ise kalbin sistolik fonksiyonlarında bir azalma meydana geldiği belirlenmiştir.^{39,40} CYP uygulaması yapılan ratların böbreklerinde proksimal tübül hücreleri çoğunlukla ROS ve oksidatif stres ile etkilenir. CYP uygulaması yapılan hastalarda glomerular filtrasyon hızının (GFH) azalması ile birlikte glomerular toksisite %10 oranında görülmektedir.⁴¹

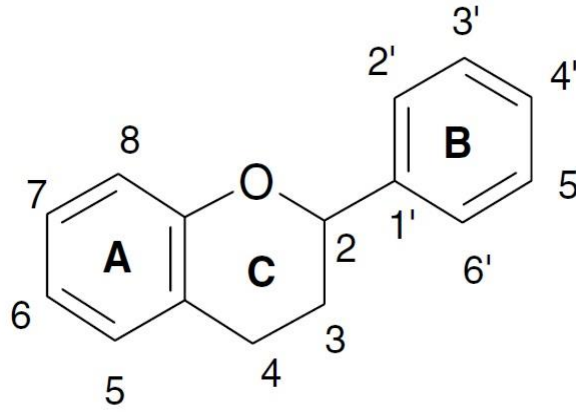
Antikanser ilaçların olası yan etkilerini ve oluşabilecek oksidatif stresi azaltmak için bazı antioksidatif ajanlar kullanılmaktadır.^{42,43} Çeşitli çalışmalarda CYP ile indüklenen hasar üzerine bazı antioksidanların etkileri rapor edilmiştir.^{37,44,45} Bu antioksidan etkili bileşiklerden birisi de Naringin'dir.

2.2. Naringin

Naringin fenolik bileşiklerde bulunmaktadır. Fenolik bileşikler bitkilerde ihtiva etmektedir. Antioksidanların en önemli grubunu suda çözünen fenolik bileşikler meydana getirmektedir. Bu bileşikler antioksidan etkili sekonder metabolitlerdir. Bu bileşikler fenolik asitler ve flavonoidler şeklinde sınıflandırılmaktadırlar. Fenolik asitler ve flavonoidler önemli bir antioksidandır. Bu maddeler aynı zamanda serbest radikal tutucu ve zincir kırıcılar olarak tanımlanmaktadır.⁴⁶

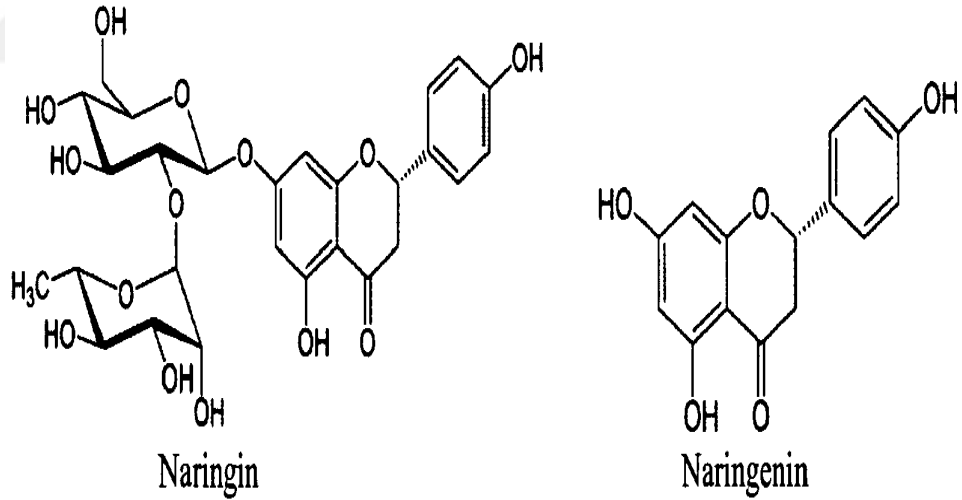
Doğal antioksidan özelliğide gösteren bu maddeler, serbest radikallerden kaynaklanan reaksiyonları kısıtlayarak ve/veya engelleyerek karaciğer⁴⁷, böbrek⁴⁸, kalp, akciğer yetmezliği ve kanser gibi pek çok hastalığın oluşumuna engel olurlar.^{49,50} Bu glikozitler özellikle mandalina, portakal gibi turunçgillerde bolca bulunur ve ayrıca Naringin Çin’de bitkisel ilaç olarak da kullanılmaktadır. Bu glikozitlerin en önemlileri Naringin, Hesperidin ve Naringenin’dir.⁵¹ Tayvan Çin Tıbbı Ulusal Araştırma Enstitüsü tarafından, greyfurt flavanonları naringin ve naringenin’in CYP450 enzimi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Naringenin, farelerde yapılan deneylerde benzo (a) pireni metabolize eden enzim benzo (a) piren hidroksilazın (AHH) güçlü bir inhibitörü olduğunu kanıtlamışlardır.⁵²

Naringenin’in in vitro ve hayvan çalışmalarında oksidatif hasarı azalttığı da gösterilmiştir. Naringenin, yüksek kolesterolü diyetle beslenen sıçanlarda HMG-CoA redüktaz enzimi ve ACAT/Acyl-CoA (kolesterol asil transferaz enzimi) bastırarak plazma ve hepatik kolesterol konsantrasyonlarını düşürdüğü bildirilmektedir.⁵³ Naringin, Naringenin, Nobelitin, Narirutin ve Hesperidin, şimdiye kadar narenciyelerden izole edilen en önemli flavonoidlerdir. Bu flavonoidlerin hem in vitro hem de in vivo güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Naringin ($C_{27}H_{32}O_{14}$ moleküler formülü ve molekül ağırlığı 580.4 g / mol ile) üzüm ve turunçgil meyvelerinde bulunan bir flavanon glikosittir. Greyfurt suyunun acı tadına sahiptir.⁵⁴



Şekil 2.3. Flavonoid molekülünün genel yapısı⁵⁵

İki ramnoz ünitesi, aglikon kısmına, naringenin, 7 karbon pozisyonunda bağlıdır (Şekil 2.4.). Hem Naringin hem de Naringenin güçlü antioksidan bileşiklerdir. Naringin suda az miktarda çözünür. Bağırsak mikroflorası Naringin'i bağırsaktaki aglikon Naringenin seviyesine indirir, Naringenin daha sonra bağırsaktan emilir.⁵⁴



Şekil 2.4. Naringin ve aktif metaboliti olan Naringenin kimyasal yapısı⁵⁶

Naringin ve Naringenin bileşiklerinin her ikisi de serbest radikallerin güçlü temizleyicileridir ve lipid peroksidasyonunu önlemektedir. Hem süperoksit hem de hidroksil radikaller, bu flavonoidler tarafından in vitro olarak temizlenir. Ksantin oksidaz enzimleri, ökaryotik hücrelerdeki süperoksit anyonlarının fizyolojik

kaynaklarıdır.⁵⁴ Naringin'in vücutta antioksidan, kemik büyümesini uyarıcı, plazma kolesterol seviyesini düşürücü, anti-aterosklerotik, antitümör ve antifungal¹⁵⁻²⁰ etkileri içeren çeşitli farmakolojik ve terapötik özellikler sergilemektedir. Naringin'in in vitro ksantin oksidaz aktivitesini önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur. Aynı zamanda, farklı hastalık koşullarında in vivo güçlü antioksidan aktivite göstermiştir. Naringin takviyesi, deney hayvanlarında SOD, katalaz ve GPx gibi antioksidan enzimleri geliştirmiştir.¹⁴ Ayrıca, kolesterol ile beslenen tavşanlarda antioksidan enzim durumunu geliştirmektedir. Naringin ile tedavi edilen yüksek kolesterol ile beslenen tavşanlarda Tiyoarbitüirat reaktif maddeler (TBARS) konsantrasyonları değişmemiştir. Wistar sıçanlarında izoproterenol kaynaklı kardiyotoksistide de benzer antioksidan etkiler gözlemlenmiştir. Naringin takviyesi, izoproterenol uygulanan Wistar sıçanlarının plazmasında ve kalbinde lipid peroksidasyon ürününü ve hidroperoksitleri azaltmıştır.⁵⁴

Chtourou ve ark.⁵⁷ yaptıkları çalışmada Naringinin farklı dozlarda (25, 50 ve 100 mg / kg) uygulanması, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya karşı koruma sağlamış, antioksidan enzim aktivitelerinde görülen düşüşü ortadan kaldırmış ve TBARS, nitrit (NO_2^-) ve Tümör nekroz faktör α (TNF- α) konsantrasyonlarındaki artışları bastırmayı başarmıştır. Ayrıca Naringin, Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) ve Nitrik oksit (iNOS) yollarını, kaspaz-3 ve p53 aktivasyonunu inhibe etti ve sisplatin tarafından indüklenen histolojik değişiklikleri geliştirdi.

Başka bir çalışmada ise iskemi reperfüzyon modelinde, protektif amaçlı Naringin uygulamasının böbrek fonksiyon bozukluğunu düzelttiği, TBARS ve renal antioksidan enzim seviyelerinde düzelmeler meydana getirdiği ve Naringin'in muhtemelen radikal süpürücü ve antioksidan aktivitelerle renal koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir.²¹

2.3. Böbrekler

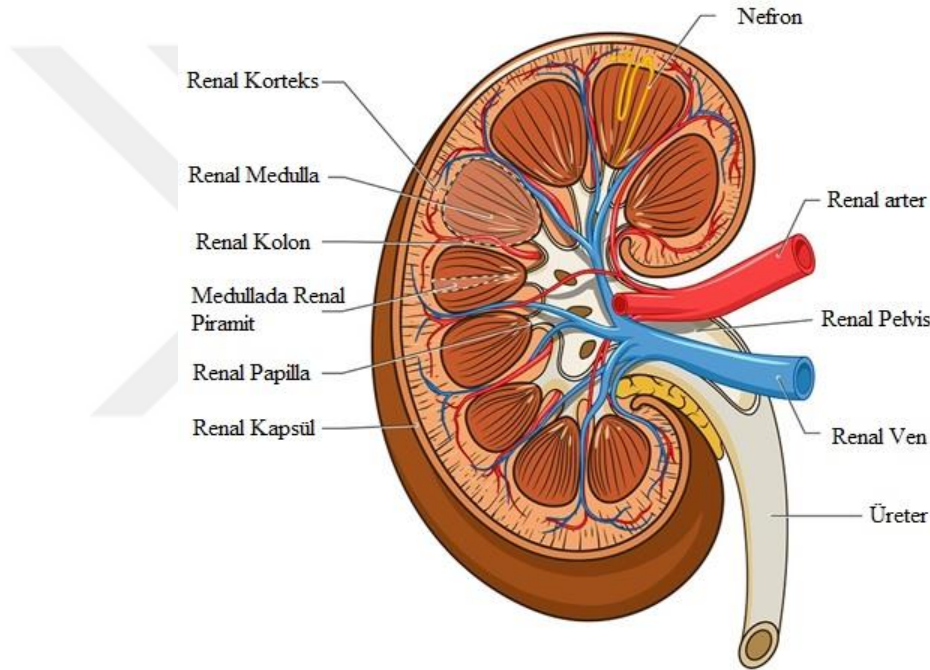
Böbrekler gerçekte cavum abdominaliste olmayan karın boşluğu duvarının arkasında yer alan organlardır. Yani retroperitonealdirler. Peritonun tam arkasında yer almaktadırlar. Canlı türlerinin çoğunda T11 ve L3 vertebralar arasında yer alırlar. İnsanlarda sol böbrek T11-L2, sağ böbrek ise T12-L3 intervertebral aralıktra bulunmaktadır. Sol böbrek sağ böbreğin biraz daha üstündedir. Bunda sağda böbreğin üzerinde karaciğer yer alması rol oynamaktadır. Bir böbreğin ortalama boyutu 12x6x3 santimetredir. Yetişkin insanda herbir böbreğin ağırlığı 120-170 gram (gr) kadardır.⁵⁸

Böbreklerde histolojik yapıya bağlı olarak bölgesel farklılıklar mevcuttur. Dış kısmı böbrek korteksini ve iç kısmı ise böbrek medullasını oluşturmaktadır. Korteks, böbrek kapsülü ve renal piramitlerin arasındaki dış tabakayı kapsayan kısımdır. Bu yapı piramitleri çevreleyerek sinuslara doğru uzanmaktadır. Korteks düz ya da kıvrımlı yapılar, siferik yapı (corpusculum renale) ve kan damarlarından oluşur. Korteksin dış kısmına zona eksterna; bu dış kısım böbrek kapsülüne yakın ve iç kısmına ise zona interna denir; buda malpighi piramitlerine yakın olan kısımdır.⁵⁹

Böbreğin medulla bölümü ise, malpighi ya da böbrek piramitleri (Pyramides renales) denilen 8 veya 10 tane koni biçiminde yapılardan meydana gelir. Taban kısımları basis pyramidis olarak adlandırılan bu piramitler böbreğin dış yüzeyine bakar. Tepe kısımları ise sinüs renalis bakmaktadır. Malpighi veya böbrek piramitleri birbirine değmeyecek şekilde sinüs renalis çevresine dizilmişlerdir. Çevresinde kolumna renalis olarak adlandırılan kortikol uzantılar mevcuttur. Pyramis renalis ve korteks parçasını saran böbrek lobuna lobus renalis denilmektedir. Bu bağlamda böbreklerde piramit sayısı kadar böbrek lobu bulunur. İki ya da üç minor kaliks birleşerek major kaliksleri, bunlarında birleşip böbreğin şekline uygun ve böbreğin içinde yer alan

boşluğun içinde renal pelvisi oluşturur. Pelvis renalis, böbrekten idrar kesesine (vesica urinaria) geçen ureterle devam eder. İdrar vesica urinaria da geçici süreliğine depolanır. Burada belirli bir basınca ulaşınca idrar kesesinden dışa açılan uretra aracılığıyla dışarıya atılır. (Şekil 2.5.).^{58,60,61}

Her böbreğin vücuda bakan kenarı bir girinti şeklindedir ki bu bölgeye hilus renalis denilmektedir. Buradan renal arter, renal ven, sinirler ve üreter böbreğe girip çıkmaktadır.⁶¹

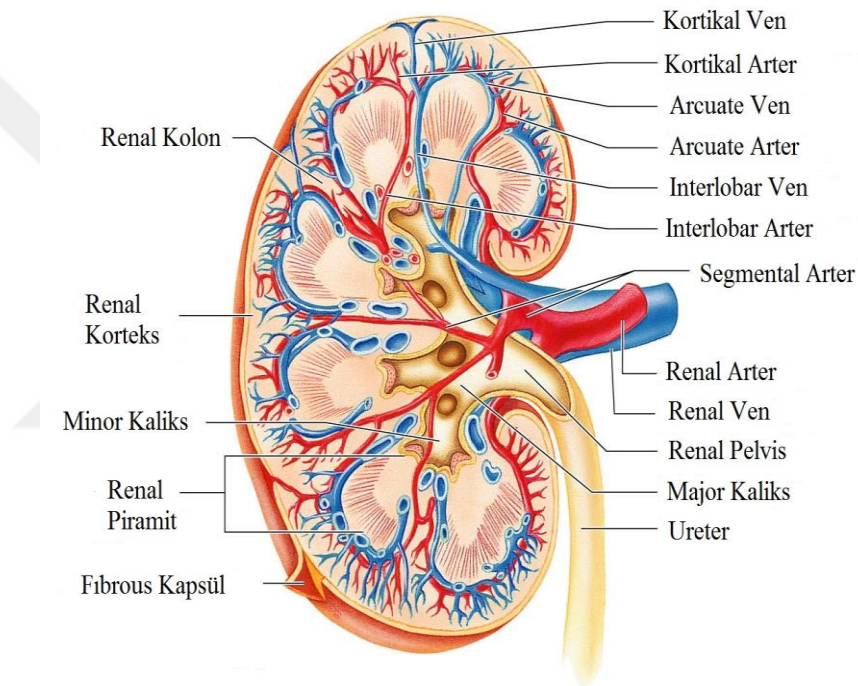


Şekil 2.5. Böbreğin genel yapısı⁶²

2.3.1. Böbrek damarlarının sinirleri

Böbrek sinirleri böbreğe girdikten sonra kan damarları boyunca ilerler. Pek çok postgangliyoner sempatik eferent birkaç aferent lif içerir. İşlevi bilinmemekle birlikte vagustan kaynaklanan kolinerjik sinirler de var gibidir. Sempatik pregangliyoner sinirler başlıca spinal kolonun alt torasik ve üst lomber segmentlerinden orijin alırlar ve postgangliyoner sinirlerin hücre gövdeleri sempatik gangliyon zincirinde superior

mezenterik gangliyonda ve renal arter boyunca yerleşmiştir. Sempatik lifler başlıca afferent ve efferent arteriyollere, proksimal ve distal tübülde ve jukstaglomerüler hücrelere dal verirler. Böbrek hastalığında ağrıya aracılık eden nosiseptik aferentler sempatik eferentlere paralel seyrederken torasik ve üst lomber dorsal köklerden medulla spinalise girerler. Diğer böbrek aferent sinirleri olasılıkla bir renorenal reflekse aracılık eder ki, bu refleksle bir böbrekte üreteral basınç artışı, karşı böbrekte efferent sinir aktivitesinde azalmaya yol açar. Bu azalma Na^+ ve suyun atılımında artışa neden olur.⁶³



Şekil 2.6. Böbrekte kan damarları⁶⁴

2.4. Böbreğin Histolojisi

Homeostazın korunabilmesinde böbreklerin fonksiyonlarını icra etmesinde üç önemli bölümü bulunmaktadır. Bunlar, filtrasyon, rezorpsiyon ve sekresyonu sağlayan nefronlar, oluşan süzüntüyü ileten toplayıcı kanallar ve bu filtratın böbrekte toplanıp üreter vasıtasıyla böbrekten çıkışını sağlayan pelvis renalistir.⁶⁵

2.4.1. Nefronlar

Nefron böbreğin iş gören ünitesidir. Bir bireyin tek böbreğinde ortalama 1 ya da 1,2 milyon nefron olduğu düşünülmektedir. Böbreklerde nefron yapıları yenilenmediği için nefron ortalama sayıları insanlarda her zaman azalmaktadır. Yaş ilerledikçe böbreklerde süzülme sonucu ortaya çıkan hasar ile ortalama kırk yaşından sonrası için her on yıl yüzde on nefron azaldığı görülmektedir.⁶⁵

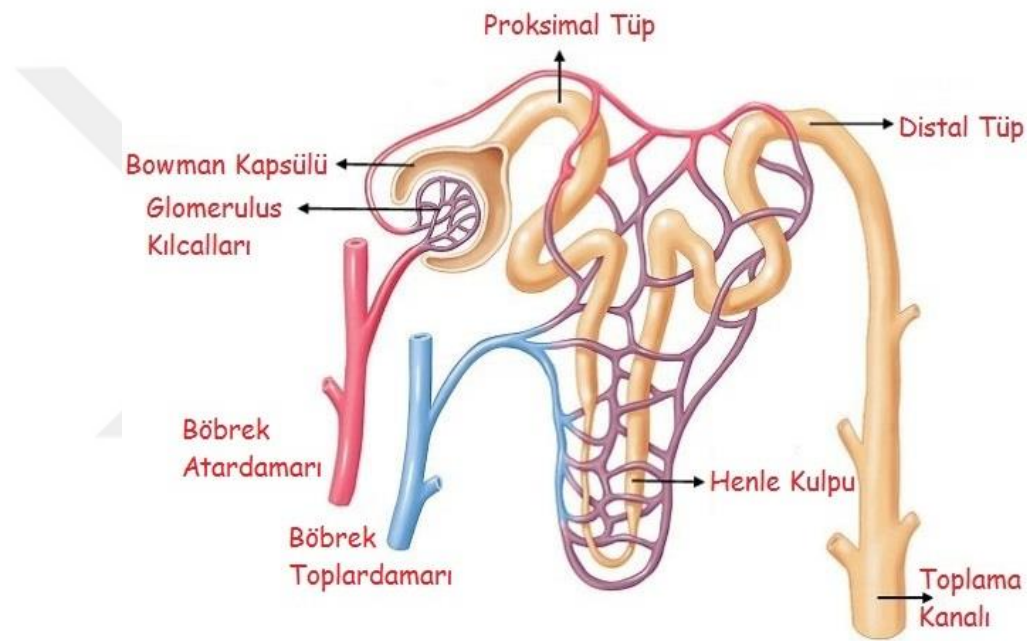
Nefronlar farklı yapılardan oluşmaktadır. Nefronun bu yapıları başlıca Malpigi korpuskülü ya da Malpigi cisimciğinden oluşur. Ayrıca nefronlar kıvrımlı yapılarada sahiptir, bu kıvrımlar proksimal tubul, henle kulpu ve distal tubulden meydana gelirler.⁶⁵ Malpigi cisimciği; Bowman kapsülü ve Glomerulus adı verilen anastomozlaşan kan kılcal damar yumağından ibarettir. Her malpigi cisimciğinin çapı yaklaşık 200 µm'dir ve kapiller bir yumak olan glomerulden oluşmuştur. Glomerul, Bowman kapsülü ile çevrilidir. Bu yumak, Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelden oluşan bir kapsülle sarılmıştır. Glomerular kapillerlerden süzülen sıvı Bowman kapsülü içine ve daha sonra kapsülün devamı olan proksimal kıvrıntılı tübüle geçer. Süzülen sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasına doğru inen Henle kıvrımının inen kalın kolu, tek tabakalı yassı epitelden oluşan ince kolu ve çıkan ince kolundan geçer. Glomerul kılcal damarlar sistemik kapiler damarlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek hidrostatik basınca sahiptir. Glomerul kapillerlerden süzülen sıvı bowman kapsülünün içine ve oradan da proksimal tübüle akar

Böbreğin iş gören ünitesi nefrondur. Hemeostasisin (iç ortamın değişmez tutulmasında) böbrekler fizyolojik fonksiyonları nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bunun için en önemli mekanizmalar şunlardır:

Filtrasyon: Kan plazmasının suyunun bir kısmının içinde erimiş maddeleriyle birlikte, filtrasyon (süzülme) yoluyla çıkarılmasıdır. Kandan ayrılan süzüntünün ترکیبی proteinler ve proteinlere bağlı maddeler hariç kan plazmasının aynıdır.

Rezorpsiyon: Filtrasyon ile kandan ayrılan fakat homeostasis için lüzumlu olan maddelerin kana geri emilmesidir.

Sekresyon: Vücut için yararsız veya zararsız olan artık ve yabancı maddelerin kandan alınıp tübül sıvısına verilmesi işlemine sekresyon işlemi denir.⁶⁶

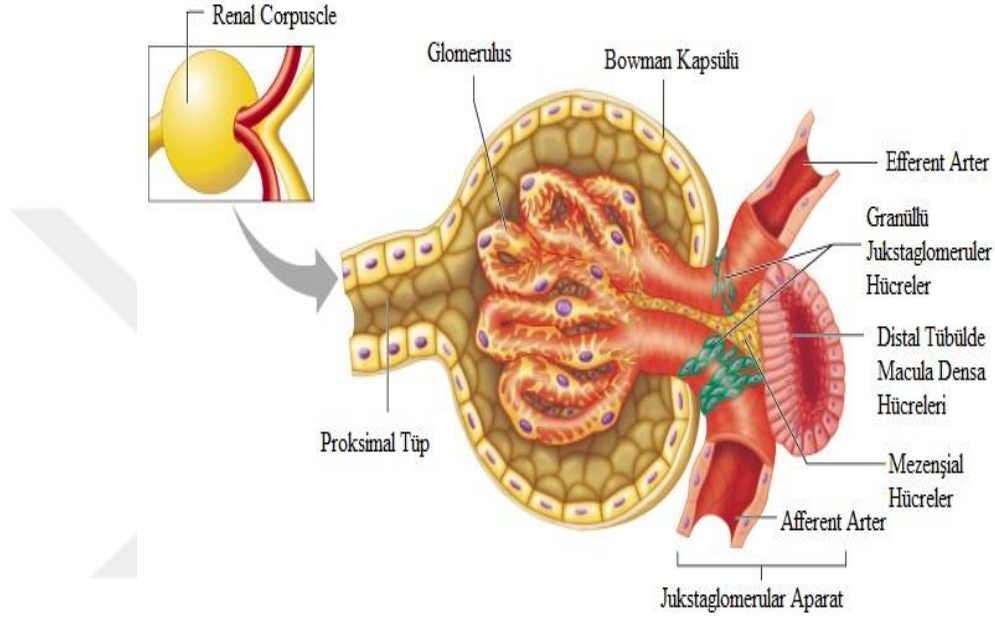


Şekil 2.7. Nefronun genel yapısı⁶⁷

2.4.2. Glomerulus

Glomerül iki kısımdan meydana gelmektedir. Birincisi glomerülün kılcal damarlarıdır. İkincisi ise Bowman kapsülünden oluşmaktadır. Glomerülün kılcal damarları 2 tane arteriyol arasında bulunmaktadır. Bu kılcal damarların bir ucunda afferent arteriyol bulunur. Diğer ucunda ise efferent arteriyol vardır. Bowman kapsülü ise pariyetal ve viseral adı verilen iki tane yaprak şeklide yapıya sahiptir. Bu yapılardan viseral yaprağı podosit adını almakta ve epitel hücreleri ile çevrili olan bu yapıya

Glomerüler kılcal damarları kuşatmıştır. Visseral ve pariyetal yapraklar olarak adlandırılan bu yapılar arasındaki boşluğa bowman kapsülü boşluğu denilmektedir. Bowman kapsülü boşluğuna glomerüler kılcal damarlar yoluyla gelen plazmanın bu bowman boşluğuna süzülmesi (filtrasyon) işlemi ile gerçekleşir. Bowman boşluğu ise proksimal tübül lümenine açılmaktadır.⁵⁸



Şekil 2.8. Glomerülün genel yapısı⁶⁸

Glomerüler kılcal damarları mezenşim denilen hücreler tarafında sarılmıştır. Bu hücreler bu kılcal damarlara yapısal olarak destek olmaktadır. Ayrıca bu mezenşim hücrelerin başka bir görevi ise progstanlandin salgılama ve fagositik özellik göstermektir. Glomerülün afferent ve efferent arteriyoller arasında var olan mezenşial hücreler Lacis hücreleri de (ekstraglomerüler mezenşial hücreler) denmektedir.⁵⁸

2.4.3. Proksimal tübül

Bu tip tübüller böbreklerde en uzun olanlardır ve birçok kıvrımlar yaparlar. Tübül hücrelerinin sitoplazmaları çokça organel (başlıca mitokondri) içerdiğinden belirgin olarak boyanırlar. Bu bölümde bolca mitokondri varlığı burada aktif olayların

meydana geldiğini gösterir. Çünkü mitokondriler yüksek enerji santralleri olarak görev yaparlar.⁶⁹

Proksimal tübüldeki epitel hücreleri mikrovilluslara sahiptirler. Bu mikrovilluslar vasıtasıyla fırça kenar yapısı oluşturmaktadırlar. Bu hücreler sayesinde glomerulusta süzülen, vücut için yararlı olan su, üre, elektrolitler, glukoz ve bazı aminoasitlerle polipeptitlerin geri emilmektedir. Su ve Na^+ 'un büyük bir kısmı, yaklaşık olarak 7/8 i, ihtiyaç durumunda ise tamamı buradan geri emilmektedir. Bunların yanısıra Ca ile K gibi elektrolitler, üre, ürik asit, askorbik asit, glukoz, keton cisimleri, fosfat (H_2PO_4), Cl, Sülfat (SO_4^{2-}) ve karbonik asit (H_2CO_3) gibi organik ve inorganik maddelere de proksimal tubulden geri emilmektedir.⁶⁵

2.4.4. Henle kulpu

Kıvrımlı proksimal tübül düzleşir ve her nefronda sonraki segment olan Henle kulpu ile devam eder. Henle kulpunun inen kolu ve çıkan kolun başlangıcı ince geçirgen hücrelerden oluşmuştur. Diğer taraftan çıkan kalın kısmı ise birçok mitokondri içeren hücrelerden oluşur. Böbrek korteksinin dış kısmında yer alan glomerüllere ait nefronların henle kulpları kısadır (kortikal nefronlar), halbu ki glomerülleri medullaya bitişik kortikal (juktamedullar) bölgede yer alan nefronların henle kulpları medüller piramitlere ulaşacak şekilde uzundur (juktamedüller nefronlar). İnsanlarda nefronların sadece %15'i uzun kollu Henleye sahip nefronlardır. Henle kulpunun çıkan kolunun kalın ucu aynı nefron glomerülünün afferent ve efferent arteryolları arasında kalan yuvaya kadar ulaşır. Buradaki afferent ve efferent arteriyellere komşu olan tübülün epitel hücreleri farklılaşarak makula densa adını alır. Makula densa hücrelerinin distal tübül sıvısı içinde bulunan Na^+ iyonlarının yoğunluğuna karşı duyarlı oldukları kabul edilmektedir. Sistemik kan basıncı düştüğünde GFH düşer, buna paralel olarak distal

tübül sıvısındaki Na^+ yoğunluğu da düşmüş olur. Bu durum jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını kamçılar. Makula densa, komşu hücreler olan Lacis hücreleri ve afferent arteriyoldeki renin salgılayan jukstaglomerüler hücreler ile birlikte jukstaglomerüler aparatı oluştururlar. Jugstaglomerüler hücreler bol miktarda renin enzimi içerirler. Sistemik dolaşımdaki kan basıncı düştüğü zaman aygıt hücreleri kamçılanarak renin salgırlar. Renin angiotensin-aldesteron mekanizmasını etkileyerek kan basıncının artmasına neden olur.^{63,69}

2.4.5. Distal tübül

Tübüler yapının son kısmıdır. Histolojik yapı olarak proksimal tübüle benzer fakat daha az mikrovillus içermektedir. Distal tübüle geçen süzüntü dakikada 16 ml kadardır. İdrar oluşumu ise dakikada yaklaşık olarak 1 ml kadardır. Bu bölgede suyun geri emilimi üzerine Antidiüretik Hormon (ADH) etkisi söz konusudur. Distal tübüllerde Na^+ geri emilimi olmaktadır. Bu emilim aldosteron hormonunun etkisi altında şekillenmektedir. Ekstraselüler sıvının ozmotik basıncı ve volümü büyük ölçüde Na^+ tarafından sağlanmaktadır. Vücuda yeterli kadar Na^+ alınmaz ise vücutta su tutulamaz dehidrasyon şekillenir. Na^+ un gereğinden fazlasını vücutta tutulması ise konjestif kalp yetmezliğine ve böbrek hastalıklarına neden olur. Na^+ , K^+ ve Cl^- gibi iyonların geri emilimi hızlı bir şekilde oluşturulurken, hidrojen (H^+) iyonlarının atılımında aynı hızla şekillenmektedir. Distal tübülden geçen filtrat toplayıcı kanallara akar. Toplayıcı kanallar birleşerek papillar kanalı oluştururlar ve filtratı minor kalikse boşaltırlar. Filtrat artık buradan sonra idrar adını alır ve renal pelvise boşalır. İdrarın buradan sonraki yolu üreterler vasıtasıyla mesaneye doğru gerçekleşir.^{65,69}

2.5. Toplama kanalları

Distal tübüller toplama kanallarına açılmaktadır. Toplanma kanallarının korteks ve medulla bölgelerinde olmak üzere iki segmenti vardır. Fiziksel olarak her iki segment birbirinin benzeridir. Düz yüzeyli, mitokondri ve diğer organeller bakımından fakir yapıya sahiptir. Görev bakımından her iki kısım farklılık gösterir. Kortikal bölgede kalan kısım üreye karşı hemen hemen geçirgen değildir. Buna karşın toplama kanallarının medulla bölgesindeki kısımları üreye geçirgendir ve önemli miktarda üre medullanın doku arasına geri emilir. Toplama kanalları gittikçe kalınlaşır ve taşıdıkları idrarı Bellini kanalları ile pelvis renalise boşaltırlar. Pelvis boşluğu epitel hücrelerle kaplıdır. Ayrıca düz kaslardan oluşan bir duvara sahiptir. Bu düz kasların kasılmasıyla idrar üretere aktarılmış olur.^{66,69}

2.6. Böbrek Fizyolojisi

Böbrekler homeostazisin sağlanmasında görevli organlardan birisidir. Vücut sıvılarının hacim ve bileşiminin kontrol edilmesi, elektrolit dengesinin sağlanması büyük ölçüde böbrekler tarafından sağlanmaktadır.

Böbrekler ayrıca:

a- Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması,

Üre

Kreatin

Bilirubin

Hormon Metabolitleri

Toksinler

Pestisitler

İlaçlar

Besin Katkı Maddeleri vs

- b- Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi,
- c- Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi,
- d- Eritrosit yapımının düzenlenmesi,
- e- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi,
- f- Hormonal düzenleme ve 1,25 dihidroksivitamin D₃ (Vitamin D₃ yapımı)
- g- Glukoz sentezi (Uzun açlık sırasında glikoneojenezde).⁷⁰

2.6.1. Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması

GFH, böbrek glomerüler kılcal damarlardan birimin birim zamanda Bowman kapsülüne süzülen sıvının hacmidir. Böbrekte filtrasyon hızına etki eden en önemli faktör arteriyel kan basıncı ve böbreklerden belirli zamanda geçen kan miktarıdır. Böbrekler, idrarı oluşturur ve idrar içine metabolizma tarafından üretilen çeşitli atık maddeleri salgırlar. Bunlara protein katabolizmasından gelen azotlu atık üre ve nükleik asit metabolizmasından ürik asit dahildir. GFH'nin hızı, girişin vazokonstriksiyonu veya afferent arteriol ile oluşturulan daha yüksek tansiyon ile düşük kan basıncının, çıkışın veya efferent arteriyolün daha az vazokonstriksiyonu yarattığı arasındaki farka bağlıdır.^{65,66,70}

GFH, herhangi bir çözünen madde serbestçe filtrelendiğinde Temizleme Oranı'na eşittir. Dolayısıyla ölçülen oran, hesaplanabilen kan hacminden kaynaklanan idrardaki maddenin miktarıdır. Farklı maddelerin GFH değışiklik gösterir. Bunlardan kreatin gibi bazı yıkım ürünleri böbreklerde glomerüllerden serbestçe filtre olur; fakat tübüllerden ne geri emilir ne de sekrete edilir. Bu nedenle bu maddenin atılma hızı filtre edildiğı hıza eşittir. Na⁺ ve Cl⁻ serbestçe filtre edilir; aynı zamanda tübülden vücudun ihtiyacı oranında kana geri emilirler. Bu maddelerin idrarla atılma hızı glomerül

kapillerlerinden filtrasyon hızından daha azdır. Kandaki amino asitler, glikoz gibi bazı besin maddeleri serbestçe filtre edilir, fakat bütün filtre edilen miktar tübüllerden kana geri emildiği için idrarla atılmaz. Organik asitler ve bazlar kolayca filtre edilir ve geri emilmezler. Bu yüzden bu maddeler kandan kolayca uzaklaştırılmasına ve idrarla fazla miktarda atılmasına olanak tanımaktadır.^{66,70}

2.6.2. Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi

Homeostazisin devamı için sıvı-elektrolitin vücuda alınması ve vücuttan atılması gereken miktarların denge içinde olması gerekmektedir. Eğer vücuda alınan madde miktarı artarsa o yönde bir artış, eğer alınan madde miktarı azalırsa bu maddelerin vücuttaki miktarları da o yönde azalmış olacaktır. Çeşitli elektrolitlerin alınması gereken miktar bir bireyin yaş, kilo, cinsiyet gibi benzer faktörler çok etkilidir. Örneğin böbreğin Na alım ve atımı arasındaki farka tepki olarak bu farkı düzenleme yeteneklerine sahiptir. Bu bağlamda bazı çalışmalarda bazı bireylerin Na plazma konsantrasyonları veya ekstraselüler hacim çokaz farkla Na alımı normalden on kat fazla olacağı gibi normalden on kat azalabileceği gösterilmiştir. Bu oranlar diğer elektrolitler (Cl, K, Ca, H, Mg ve H₂PO₄) ve su içinde geçerlidir.⁶⁹⁻⁷¹

2.6.3. Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi

Jukstaglomeruler aparat Macula densada yer almaktadır. Jukstaglomerüler hücreler, distal tübülün makula densası ve ekstraplomeruler mezengial hücreler (laci hücreleri, polkissen hücreleri) jukstaglomerüler aparatı oluşturur. Makula densa hücreleri distal tübül içinden geçen sıvıdaki Na⁺ ve Cl⁻ iyon konsantrasyonuna duyarlıdır. Arteriyel kan basıncının düşmesi veya böbrek arterinin daralması sonucu GFH'nin azalması distal tübülsten geçen sıvıda Na⁺ ve Cl⁻ azalmasına neden olur. Bu durum makula densa hücrelerini uyarır. Makula densa hücreleri de jukstaglomerul

hücrelerinden renin salgılanmasına neden olur. Kan basıncı düştüğünde Jukstaglomerul hücreleri renin adı verilen proteolitik bir enzim salgırlar. Renin kanda bulunan ve bir polipeptid olan Angiotensinojen'i Anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin I de böbreklerde ve akciğerlerde bulunan Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) aracılığı ile Anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II kuvvetli vazokonstriktor etkiye sahip bir maddedir. Efferent arteriyolu kasarak glomerul kapillerlerindeki basıncı yükseltir. Anjiotensin II aynı zamanda sistemik dolaşımdaki arteriyolları de kasarak kan basıncını yükseltir. Anjiotensin II bu etkilerine ilaveten adrenal korteksten aldosteron salgısını uyarak tuz ve su tutulmasını artırır, hipotalamusa etki ederek ADH salgısını ve susama hissini uyarır. Bütün bunların sonucunda kan basıncı y kseltirilip ekstrasellüler sıvı hacmi artırılmış olur.⁵⁹

2.6.4. Eritrosit yapımının düzenlenmesi

Oksijen (O₂) yetersiz olduğu durumlarda alyuvar üretimini eritropoietin hormonu sağlar. Bu hormon bir glikoproteindir. Alyuvar üretimini için eğer eritropoietin yok ise Hipoksinin fazla bir etkisi yoktur. Böbrekler eritropoietinin yüzde 90'nı kalanını ise karaciğerde üretilir. Eğer böbreklerde hipoksi meydana gelirse hipoksi ile uyarılabilir faktör I (HIF-I) artar. Bu yapı eritropoietin de içeren bir transkripsiyon mekanizması olarak işlev görmektedir. Transkripsiyon sonucu olarak da eritropoietin sentezinin artışı görülür. Eritropoietin esası kemik iliğinin kök hücrelerinden olan proeritroblastları uyarak bu hücrelerin üretimini sağlamaktır. Aynı zamanda eritropoietin, bu hücrelerin değişik eritroblastik safhalarını hızlı geçmesini sağlayarak eritropoezisi hızlandırmaktadır. Bu hücrelerin  rimi kişi O₂'siz bir ortamda ise veya vücudun diğer organlarına O₂ taşınımı yetersiz ise alyuvar  rimi devam eder.⁶⁶⁻⁷⁰

2.6.5. Asit-baz dengesinin düzenlenmesi

Böbreklerin diğer görevlerinden bir tanesi de asit-baz dengesinin düzenlenmesidir. Vücut sıvısında H iyon konsatrasyonları artabilir ya da vücut sıvısının pH azalabilir. Bu olaya asidoz denilmektedir. Burada böbrekler homeostazisi sağlamak için artan H iyonlarını idrar yoluyla atılmasını hızlandırır. Bu arada H iyonları atılırken kan dokusunda bikarbonat (HCO_3) iyonlarını artırmak için reabsorbsiyon mekanizmasını artırmaktadır. Eğer tam tersi bir durum meydana gelirse yani pH artarsa bu olayada alkaloz denilir. Alkaloz meydana gelirse bu sefer H iyonları yerine HCO_3 iyonları idrarla atılımı hızlanır. Homeostazisin sağlanması için vücut sıvılarının pH seviyesi dengede tutulması gerekmektedir. İdrarda ise pH 4.5 ve 8.0 olmak üzere değişim gösterir.⁶⁶

2.6.6. Hormonal düzenleme ve 1,25 dihidroksivitamin D_3 (vitamin D_3 yapımı)

Homeostatik olarak plazma Ca konsatrasyonunu düzenleyen iki önemli hormon paratiroid hormon ve 1,25 dihidroksivitamin D_3 denen D vitaminin aktif şeklidir. Paratiroid horman; kemikten ekstraselüler sıvıya Ca çıkışını sağlayan kemik rezorpsiyonunu arttırır, D vitamininin aktivasyonunu stimule eder ve bu da Ca intestinal absorpsiyonunu arttırır, fosfatın tübüler reabsorbsiyonunu azaltır.^{66,71}

D Vitamini; D_3 vitamini deride bulunan 7-dehidrokolesterol meddesinden ultraviyole ışığı etkisiyle meydana gelir. D vitamininin vücuda ikinci alma şekli ise besinle alınımıdır. D_3 vitamini önce karaciğerde, sonra böbreklerde hidroksil grubu eklenerek metabolize olur. Bu değişim neticesinde, D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D_3 vitamini oluşur.(1,25-(OH) $_2\text{D}_3$) Vücutta yapıldığından 1,25-(OH) $_2\text{D}_3$ bir vitamin değil hormon olarak ele alınmaktadır. 1,25-(OH) $_2\text{D}_3$ önemli işlevi Ca bağırsaktaki aktif absorpsiyonunu stimule etmektir. D vitamini eksikliği Ca

absorpsiyonu azalmasıyla sonuçlanır. Böylece düşük plazma Ca konsantrasyonu paratiroid hormon sekresyonunu uyarır ve böylece 1,25-(OH)₂D₃ yapımı artar ve her iki hormon da plazma Ca konsantrasyonunun normale dönmesine katkıda bulunur.⁷¹

2.6.7. Glukoz sentezi

Beyin, eritrositler, egzersiz halindeki kaslar, böbrek, testis ve gözdeki kornea gibi dokular enerji eldesi için devamlı glukoz gereksinim duyarlar. Devamlı glukoz alımı olmadığına göre, bu gereksinim depo şekerinden (glikojenden) karşılanmalıdır. Depo şekeri de sınırlı olduğu düşünülürse, uzamış açlıkta glukoz laktat, pirüvat, alfa-ketoasidler ve gliserol gibi prekürsörlerden üretilir. Karaciğer başta olmak üzere, özellikle uzamış açlıktan böbreklerde glukoz üretimini başarır. Glukozun böbrekler tarafından üretilmesi olayına glikoneojenezis denilmektedir.⁷²

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın tüm deneysel uygulamaları ve aşamaları Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30.06.2016 tarih ve 75296309-050.01.04-E.16001158891 sayılı yazısında belirtilen Etik Kurul Raporunun 122 nolu kararı ile onaylandı.

3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Araştırmada deney hayvanı olarak yaklaşık 200-250 g ağırlığında, 40 adet erişkin Sprague Dawley ırkı erkek ratlar kullanıldı. Gruplarda yeterli örneğin sağlanabilmesi için her bir grupta 8 rat kullanıldı ve 5 grup oluşturuldu. Deney grupları aşağıdaki gibi şekillendirildi;

Tablo.3.1. Deney Grupları ve Kullanılan Rartların Sayıları

Gruplar sayısı	Grup isimleri	Hayvan sayısı
Grup 1	Sağlıklı (Kontrol)	8
Grup 2	CYP (200 mg/kg)	8
Grup 3	50 mg/kg Naringin+CYP	8
Grup 4	100 mg/kg Naringin+CYP	8
Grup 5	100 mg/kg Naringin	8

3.2. Deney Hayvanlarına CYP ve Naringin Uygulaması

Tüm hayvanlar standart bakım ve besleme şartlarına tabi tutuldu. Grup 1'e 10 gün boyunca intra peritoneal (i.p.) olarak serum fizyolojik (1ml) verildi. Grup 2'ye 10 gün boyunca i.p. serum fizyolojik verildi ve 10.gün tek doz CYP (200 mg/kg) verildi.

Grup 3 ve 4'e 10 gün boyunca sırasıyla 50 ve 100 mg/kg dozunda i.p. Naringin uygulandı ve 10. gün Naringin enjeksiyonundan sonra tek doz CYP (200 mg/kg, i.p.) uygulaması yapıldı. Grup 5'e ise 10 gün boyunca yalnızca 100 mg/kg dozunda i.p. Naringin uygulandı. CYP uygulamasından 48 saat sonra yani deneyin 12. gününde ratların tiopental sodyum (20 mg/kg) ile anestezi altına alındı. İntra kardiyak kan örnekleri alındıktan sonra ve servikal dislokasyon metodu ile sakrifiye edildi.

3.3. Biyokimyasal Prosedür

Sıçanların kalplerinden alınan kanlar an-tikoagülansız ve antikoagülanlı (EDTA) tüplere aktarıldı. Antikoagülansız tüpler +4°C 3000 RPM'de 10 dk. santrifüj edildi, çıkarılan serumlar Eppendorf tüplerde çalışılana kadar -20 °C' de saklandı. Elde edilen serumlardan böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit ölçümleri, Modular PP oto-analizöründe yapıldı. EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde hematolojik parametrelerin ölçümü Abocus Junior Vet5 hemogram cihazında rat modunda yapıldı.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar $X \pm SD$ şeklinde verildi. Elde edilen kantitatif değerler SPSS 20.00 istatistik veri programında ikiden fazla bağımsız grupların istatistiksel olarak analiz edildi. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Daha sonra one-way ANOVA sonrası Duncan testi uygulanarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda CYP ile indüklenmiş ratlarda böbrek fonksiyon testleri, elektrolit denge ve hematolojik parametreler üzerine naringinin protektif etkileri araştırıldı ve elde edilen kan parametreleri ile böbrek fonksiyonları arasındakı ki bağlantılar değerlendirildi. Kontrol ve deney gruplarında ki ratlara ait kan parametreleri değerleri Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3'te verildi.

Tablo 4.1. CYP ile indüklenmiş rat modelinde bazı hematolojik parametreler üzerine naringinin farklı dozlarının etkisi ($X \pm SD$),

Parametreler	Gruplar				
	Kontrol	CYP	Naringin 50+ CYP	Naringin 100+CYP	Naringin 100
Alyuvar ($10^6/\text{mm}^3$)	6.44 $\pm$ 0.51 ^a	4.72 $\pm$ 0.48 ^b	4.98 $\pm$ 0.54 ^b	5.23 $\pm$ 0.44 ^c	6.82 $\pm$ 0.55 ^a
Akyuvar ($10^4/\text{mm}^3$)	10.3 $\pm$ 0.83 ^a	7.11 $\pm$ 0.92 ^b	8.4 $\pm$ 0.55 ^b	8.6 $\pm$ 0.52 ^b	10.9 $\pm$ 0.56 ^a
Hemoglobin (HGB)(mg/dl)	13.4 $\pm$ 0.45 ^a	12.7 $\pm$ 0.31 ^b	12.8 $\pm$ 0.26 ^a	12.8 $\pm$ 0.54 ^b	13.9 $\pm$ 0.47 ^a
Hematokrit (HCT) (%)	38 $\pm$ 2.1 ^a	33 $\pm$ 0.42 ^b	33 $\pm$ 0.61 ^b	37 $\pm$ 0.34 ^a	40 $\pm$ 0.36 ^a
Trombosit(PLT)($10^5/\text{mm}^3$)	5.4 $\pm$ 0.5 ^a	3.9 $\pm$ 0.6 ^c	4.0 $\pm$ 0.4 ^b	5.2 $\pm$ 0.3 ^a	5.3 $\pm$ 0.2 ^a
Lenfosit (%)	66 $\pm$ 4.3 ^a	48 $\pm$ 5.6 ^c	48 $\pm$ 5.5 ^c	58 $\pm$ 6.2 ^a	67 $\pm$ 6.3 ^a
Nötrofil (%)	28 $\pm$ 2.1 ^a	57 $\pm$ 7.4 ^c	55 $\pm$ 5.2 ^c	48 $\pm$ 4.9 ^c	30 $\pm$ 4.6 ^a
Monosit (%)	3 $\pm$ 0.4 ^a	8 $\pm$ 0.8 ^c	8 $\pm$ 0.7 ^c	5 $\pm$ 0.3 ^c	4 $\pm$ 0.4 ^a

Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası fark istatistik olarak önemlidir

^{ab} : $p < 0.05$

^{ac} : $p < 0.001$

Kontrol ve CYP'li gruplara hematolojik parametrelerin grup içi ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.1'de verilmektedir. Tablo 4.1'de de görüldüğü gibi CYP'li gruplarda alyuvar sayısı, akyuvar sayısı, HGB miktarı, HTC değeri, PLT sayısı ve lenfosit yüzdesi düşmesine rağmen nötrofil ve monosit yüzdesinin istatistiki bağlamda $p < 0.05$ bazı değerlerde ise $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı olarak değiştiği görülmektedir. Bu

parametrelerde ki değişim CYP'nin kemik iliğinde baskılama meydana getirdiğini göstermektedir.

Tablo 4.2'de elektrolitlerin grup içi ortalamaları ve standart sapmaları görölmektedir. Tablo 4.2'de de göröldüğü gibi CYP gruplarında Ca ve Na⁺ düzeyinde istatistiki bağlamda p<0.05 düzeyinde düşüş görölürken, diğer parametrelerde P, Mg, Cl ve K'da düşüş görölmedi.

Tablo 4.2. CYP ile indüklenmiş rat modelinde elektrolit denge üzerine naringinin farklı dozlarının etkisi (X±SD,)

Parametreler	Gruplar				
	Kontrol	CYP	Naringin 50+CYP	Naringin 100+CYP	Naringin 100
Ca (mg/dl)	9.0±0.7 ^a	10.4±0.9 ^b	10.4±0.9 ^b	9.5±0.8 ^a	8.9±0.7 ^a
P (mg/dl)	11.4±0.7	11.9±0.9	12±1.1	11.7±1.1	11.5±0.7
Mg (mg/dl)	3.2±0.39	3.0±0.40	3.0±0.40	3.0±0.50	3.2±0.40
Na ⁺ (mmol/L)	135±2.1 ^a	128±2.2 ^b	129±2.2 ^b	133±2.0 ^a	135±2.0 ^a
Cl (mmol/L)	104±1.1	101±1.2	102±2.1	102±2.0	104±1.9 ^a
K (mmol/L)	9.8±0.3	8.5±0.6	8.8±0.6	9.2±0.7	9.4±0.6

^{ab}: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası fark istatistik olarak önemlidir (p<0.05)

Böbrek fonksiyon testlerinin grup içi ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.3' te verildi. Tablo 4.3'ten de anlaşıldığı gibi böbrek fonksiyon test-lerinden glikoz, kreatin ürik asit ve LDH düzeyi istatistiki açıdan p<0.05 düzeyinde anlamlı bir şekilde yükselirken, üre ve BUN değerlerinde ki yükseliş ise anlamsız bulundu p>0.05.

Tablo 4.3. CYP ile indüklenmiş rat modelinde böbrek fonksiyon testleri üzerine naringinin farklı dozlarının etkisi (X±SD)

Parametreler	Gruplar				
	Kontrol	CYP	Naringin 50+ CYP	Naringin 100+CYP	Naringin 100
Glukoz (mg/dl)	112±16 ^a	230±30 ^b	230±43 ^b	182±24 ^b	110±14 ^a
Kreatin (mg/dl)	0.66±0.05 ^a	0.94±0.06 ^b	0.89±0.06 ^b	0.77±0.05 ^a	0.71±0.06 ^a
Üre (mg/dl)	50±5 ^a	61±8 ^a	59±8 ^a	55±6 ^a	48±7 ^a
ÜrikAsit (mg/dl)	2.0±0.04 ^a	2.33±0.05 ^b	2.33±0.04 ^b	2.22±0.5 ^b	2.1±0.05 ^a
BUN (mg/dl)	24±2.3 ^a	28±2.6 ^a	27±2.5 ^a	26±2.5 ^a	23±1.9 ^a
LDH (U/L)	1500±230 ^a	1850±370 ^b	1830±255 ^b	1800±210 ^b	1550±215 ^a

^{ab}: Aynı satırdaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası fark istatistik olarak önemlidir (p<0.05)

5. TARTIŞMA

Kanser, DNA’da meydana gelen mutasyon sonucu, hücrelerin kontrolsüz ve anormal bir biçimde büyümesi ve bölünerek çoğalmasıdır. Kanserli hücrelerin çoğalma ve büyümesini immün sistem baskılayarak önlemeye çalışmaktadır. Bazı faktörler (radyasyon, ultraviyole ışın, enfeksiyonlar, bakteriler gibi) hücrenin DNA sını bozarak, kontrolsüz üremesini sağlamakta ve tümör (ur) oluşumuna sebep olmaktadır. Bu tümörler dokulara zarar vererek tahrip etmektedir. Bazı kanser hücreleri ise tümörlü dokudan ayrıdır. Bu yüzden kan ve lenf dolaşımı yoluyla başka dokulara taşınarak hedef dokuda yeni tümörlü yapıları oluşturabilme yeteneklerine sahiptir. Böyle kanserli hücrelerin diğer dokulara ulaşip tümör kolonileri oluşturması olayına metastaz denilmektedir.⁷³

Kemoterapi kanser tedavisinde kullanılan ve en etkili yöntemlerden bir tanesidir. Kemoterapide tümörlü doku hücreleri dışında normal hücrelere hasar vermeden kanserli hücrelerin gelişmesi ve bölünmesini inaktif ederek ya da bu hücreleri ortadan kaldırarak yok etmek kemoterapinin esasıdır. Kemoterapide kullanılan ilaçlar antineoplastik ilaçlardır. Bu ilaçlar vücutta hızla çoğalmakta olan tümör hücrelerini ortadan kaldırdığı gibi, sağlıklı diğer doku hücrelerini de yok edebilmektedir. Kemoterapik ilaçların sağlıklı hücreler üzerine de çok fazla yan etkileri bulunmaktadır. Bu antineoplastik kemoterapötik ilaçlardan; etkili ve çok fazla sitotoksik yan etkileri olan biriside CYP’dir. CYP antineoplastik kemoterapik bir ajan olup, en sık kullanılan antikanser ve immünosupresant bir ilaçtır.^{2,73} Kanserlin vücudumuzda pek çok organda fonksiyon bozukluğuna yol açmasının yanında böbrek ve böbrek fonksiyonları üzerine de önemli sorunlar oluşturmaktadır.⁷⁴

CYP azotlu hardal sınıfı alkileyici (nitrojen mustard) bir ilaçtır. Aktif olabilmesi için karaciğerde fosforamid mustard'a dönüşmesi gerekmektedir. Ayrıca DNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu bazmak için DNA'nın bağları arasına girerek alkilleşmektedir. CYP genellikle böbrek toksisitesine bağlı nefronların tüm yapıları etkilenmektedir. Ayrıca yan etkilerinden elektrolit denge bozukluğu ve en önemlisi ise hemorajik sistit'dir.⁷⁴ Bu antikanserojen ajan bir ön ilaç olduğundan in vitro şartlarda etkili değildir. Ancak karaciğerde mikrozomal oksidaz sisteminin etkisiyle (sitokrom P-450) 4-hydroxycyclophosphamide dönüşür ve sonrasında periferik doku ve tümör hücrelerinde aldofosfamide ve daha sonra da akrolein ile fosfamide hardalına dönüşmektedir. Bu metabolitlerin son ikisi ve CYP'nin antikanserojen etkili olmayan diğer metabolitleri oldukça sitotoksiktir.^{23,24} Akrolein hücrede ROS ve NO üretimini aktive etmektedir. Bu iki bileşiğin oluşması da peroksinitrit oluşumuna neden olmaktadır. Peroksinitrit ise hücredeki DNA, proteinler ve lipitler için son derece hasar verici bir bileşiktir. CYP ayrıca RNA'lar arasındaki bağı yıkılmayarak DNA yapımını başarısızlığa uğratar ve protein sentezini inhibe eder.^{10,36} Artrit, sistemik lupus eritematoz, skleroderma, glomerulonefrit, kronik interstisyel pnömoni, multiple sklerozis ve organ nakli gibi diğer nonmalignant hastalıklar da CYP'nin kullanım alanlarıdır. CYP aynı zamanda multiple myeloma ve nefritik sendromun tedavisinde de kullanılır. CYP toksikasyonu kan tablosunda da değişimlere neden olup, CYP toksikasyonu neticesinde anemi ve nötropeni tablosu görülmektedir.^{6,38} CYP'nin kusma, bulantı, deride lezyonlar, ağız yaraları, sistit, adet siklusunun olmaması gibi yan etkileri bulunmaktadır. CYP ayrıca gonadal toksisiteye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde CYP ile tedavi edilen hastalarda oligospermi ve azospermi insidensinde artma olduğu görülmüştür.^{75,76} Ayrıca CYP uygulaması sonrasında glikoz, fosfat, HCO₃

ve amino asitlerin aşırı üriner sekresyonunun olduğu da belirlenmiştir. Akut kardiyotoksisite durumunda ise kalbin sistolik fonksiyonlarında bir azalma meydana geldiği belirlenmiştir.^{39,40}

Çeşitli çalışmalarda CYP ile indüklenen hasar üzerine bazı antioksidanların etkileri rapor edilmiştir. Çelebi ve ark.⁷⁷ 2014'te idrar kesesi üzerine CYP'nin etkilerini araştırmışlardır. Şengül ve ark.⁷⁸ 2016'da ise CYP ile akciğer toksisitesi oluşturmuş ve quersitinin protektif etkilerini incelemişlerdir. Benzer bir çalışmada ise Gelen ve ark.⁷⁹ 2016'da CYP ile oluşturulan kardiyotoksisite üzerine quersitinin koruyucu etkilerine bakmışlardır. Tüm bu literatür bilgileri ışığında ratlarda CYP uygulaması ile böbrek fonksiyonları üzerine Naringinin etkileri ile alakalı yeterince literatür bilgiye de rastlanılmamıştır. Bu çalışmada CYP uygulaması yapılan ratlarda böbrek fonksiyonları, elektrolit denge ve hematolojik parametreler üzerine, alternatif tıpta yaygın olarak kullanılan, anti- apoptotik, anti-osteoporosis, anti-ülser, anti-oksidan, anti- inflamatuvar ve anti-karsinojenik etkilere sahip Naringin'in¹⁶⁻²⁰ protektif etkilerini tespitini araştırarak literatüre katkıda bulunulması hedeflendi.

Canlılarda hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine ırk, yaş, cinsiyet, gebelik, laktasyon, kas faaliyetleri, bölge, mevsim, çevre ısısı bakım ve besleme gibi faktörlerin etkilidir. Hematolojik parametrelerden alyuvarların sayısı ve yapımı kandaki O₂ tarafından indüklenmektedir. Kandaki O₂'in kısmi basıncının azalması böbreklerden eritropetik faktörün salınmasını sağlayarak kan yapımını uyarmaktadır. Alyuvarların sayıları ile çapları arasında da doğru bir orantı vardır. Çapları küçüldükçe sayılarının arttığı bilinmektedir. Bu yolla beden için gerekli olan O₂'nin HGB vasıtasıyla taşınması sağlanmış olur. Araştırmacılar⁸⁰⁻⁸⁵ alyuvar sayısı, alyuvar çapı, HGB miktarı ve HTC değer arasında bir bağlantının olduğunu bildirmektedirler.

Akyuvarlar canlılarda vücudun savunma ile ilgili hücreleridir. Enfeksiyöz hastalık durumlarında akyuvarların sayısı artmaktadır. Vücuda giren yabancı etkeninin türüne göre akyuvar tipleri arasında değişimler şekillenebilmekte ve % oranlarında değişiklikler olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofiller ve monositlerin sayısının kan tablosunda arttığı görülürken, viral enfeksiyonlarda ise lenfositlerin kan tablosuna egemen olduğu bilinmektedir. Allerjik yangılı durumlarda ve paraziter enfeksiyonlarda ise euzonofillerin sayıca arttığı klasik bir bilgidir.^{66,80,84-87}

Comba ve ark.⁸² 2014 yılında yaptıkları bir başka çalışmalarında ise sildenafil sitratın yara iyileşmesinin erken dönemlerinde bazı hematolojik parametreler ve mineral maddeler üzerine olan etkisi araştırmışlardır. Tam kanda RBC, HGB, HCT, değerlerine klasik yöntemlerle; serumda demir (Fe), mangan (Mn), bakır (Cu), çinko (Zn), kurşun (Pb), K, Ca ve Mg değerlerine ise spektrofotometrik metodla bakmışlardır. Sildenafil sitrat, diabetli yaralarda iyileşme sürecine olumlu etki eden mineralllerden Zn, Cu ve Mg değerlerini arttırdığını, ilk dönemlerde iyileşme sürecine olumsuz etki eden Fe minerali değerlerini düşürdüğünü ifade etmektedirler. Comba ve ark.⁸² 2014 bu çalışmalarının sonucunda sildenafil sitratın yara iyileşmesinin ilk dönemi olan yangısel dönemi kısaltarak, iyileşme sürecine olumlu etki yaptığını belirtmektedirler.

Gencer ve ark.⁸³ 2015 yaptıkları bir çalışmada stresin ratlarda karaciğer enzimlerinden Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Alkalen Fosfataz (ALP) değerleri üzerine etkileri araştırmışlardır. Kontrol grubunda Serum AST, ALT, ALP değerleri sırasıyla, 43 ± 8 , 25 ± 5 ve 200 ± 34 iken, deneme Grubunda bu veriler, 129 ± 22 , 172 ± 15 ve 452 ± 49 (U/I) olarak bulmuşlardır. Deneme grubunda Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) uygulamasıyla oluşturulan stres sonucunda, karaciğer enzim değerleri önemli ölçüde yükselttiğini belirtmektedirler.

Sonuç olarak stresin türü ne olursa olsun vücutta karaciğer gibi hayati organlar üzerine olumsuz etkilerinin kaçınılmaz olduğunu ve stres zamanında ortadan kaldırılmadığı takdirde vücutta geriye dönüşümsüz hasarlar meydana getirebildiğini ifade etmektedirler.

Yine Comba ve ark.⁸⁴ 2016 yılında yaptıkları bir başka çalışmalarında ise sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testlerine, elektrolitlere ve hematolojik parametreler üzerine etkilerini araştırmışlardır. Araştırmada 200-250 g ağırlığında, Sprague Dawley ırkı erkek rat kullanmışlardır. Kontrol grubuna 0.5 ml serum izotonik/birey, stres grubuna ise 4 mg/kg dozunda ACTH intraperitoneal (i.p.) olarak bir kez uygulamışlardır. Bu uygulamadan 3 saat sonra aldıkları kan örneklerinde; glukoz, amilaz, kreatinin, kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB (CK-MB), üre, ürik asit, BUN, LDH, Ca, P, Mg, Na⁺, Cl, K analizleri, tam kanda ise total WBC, RBC, HGB, HCT, PLT ölçümlerini yapmışlardır. Stres grubunda glukoz, WBC, % monosit ve % granülosit düzeyleri $P \leq 0.001$ önemde, CK, CK-MB, üre, BUN değerleri $P \leq 0.05$ önemde kontrollere göre yüksek bulunurken; % lenfosit ($P \leq 0.001$), Na, Cl, ve K ($P \leq 0.05$) seviyeleri ise düşük bulmuşlardır. Stresin böbrek fonksiyon testleri, elektrolit dengesi ve hematolojik parametreler üzerine etkilerinin dikkate değer olduğu Comba ve ark.⁸⁴ 2016 tarafından belirtmektedirler.

Yapılan bu çalışmada, CYP ile indüklenen ratlarda alyuvar sayısı, akyuvar sayısı, HGB miktarı, HCT değeri, PLT sayısı ve lenfosit yüzdesi düşmesine rağmen nötrofil ve monosit yüzdesinin istatistiki bağlamda $p < 0.05$ bazı değerlerde ise $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı olarak değiştiği görülmektedir (Tablo 4.1). Bu parametrelerdeki değişim CYP'nin kemik iliğinde baskılama meydana getirdiğinin bir göstergesidir. Alyuvarlar fonksiyonlarını içerdikleri HGB sayesinde yaparlar. Ayrıca aneminin

türünün tespitinde de HGB miktarı önemlilik arz etmektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz Alyuvar sayısı, akyuvar sayısı, PLT sayısı HGB miktarı HTC değer, Nötrofil %, lenfosit %, monosit % gibi hematolojik parametreler sağlıklı ratlar için bildirilen değerlerle aynı değişim sınırları içerisinde yer alarak benzerlik göstermektedir.^{80-85,87} Bu parametrelerde ki değerlerin CYP grubunda düşmesi, CYP'nin kemik iliğini baskılamasının bir göstergesi olarak literatürleri destekler niteliktedir.^{80-82,84-86} Ayrıca CYP toksikasyonunda kan tablosunda da anemi ve nötropenin görüldüğü Anderson ve ark.⁶ 1995 ile Ernest ve ark.³⁸ 2014 tarafından bildirilmektedir. Naringin verilen gruplarda kan parametrelerinin fizyolojik sınırlara yaklaşması ve değişim sınırları içinde yer alması Naringinin protektif etkilerinden kaynaklanmış olduğunu göstermektedir.

Canlıda hücrelerin yaşamı için gerekli olan ve çeşitli etmenlerin etkisi altında her an değişme olasılığı bulunan kan miktarı, kan basıncı, beden sıvılarının ve dokularının pH'sı, ozmotik basınç, beden ısısı O₂ ve diğer kan gazları, plazmada bulunan glikoz, üre, çeşitli organik ve inorganik madde miktarları gibi çeşitli fizyolojik değerlerin değişmez tutulması önemlidir ve buna homeostasis denir. Homeostasis katkıda bulunan organların başlıcaları akciğerler, karaciğer, sindirim sistemi ve boşaltım organlarıdır. Ayrıca istemli ve istemsiz her tür hareketi yaptıran organizmada tüm sistemlerin düzenli şekilde çalışmasını sağlayan ve gerekli düzenlemeleri yapan sinir sistemi bu ayarlanmada görev alır.^{80-84,86} Homeostasiste elektrolitler önemlilik arz etmektedir. Elektrolitler üzerine başta aldosteron olmak üzere, atrial natriüretik peptit (ANP), ADH gibi bazı hormonlar önemli etki yaparak kandaki seviyelerinin değişmez tutulmasını sağlamaktadır. Ayrıca çeşitli stres faktörlerinin homeostasisi bozan bir uyarıcı olduğu Belge ve ark.⁸⁸ 2003 ile Comba ve ark.⁸⁴ 2016 tarafından bildirilmektedir. Stres durumunda elektrolit dengesinin değiştiğini bildiren başka

alışmalar da mevcuttur. Yüksek evre sıcaklığının oluşturduğu stres durumları hayvanlar da Ca, K, P ve Na konsantrasyonlarının azalmasına, Cl konsantrasyonlarının artmasına yol açtığı Schneider ve ark.⁸⁹ 1988 tarafından belirtilmektedir. Araştırmamızda CYP gruplarında Ca ve Na⁺ düzeyinde istatistiki bağlamda $p<0.05$ düzeyinde düşüş grlrken, diğer parametrelerde P, Mg, Cl ve K'da düşüş görülmemektedir (Tablo 4.2).

Proteinler 20 tür aminoasitten kurulur. Aminoasitlerin protein sentezi için gerekli olandan fazlası depo edilemez ve ekskresiyon edilemezler. Aminoasidin parçalanması en çok karaciğerde olur. İhtiyaç fazlası aminoasitlerinin amin grubu üreye dönüştürülür, karbon iskeletinden ise karaciğerde glukoz, yağ asitleri ve keton cisimcikleri sentezlenir.⁶⁶ Böbrek fonksiyon testlerinden glikoz, kreatin ürik asit ve LDH düzeyi istatistiki açıdan $p<0.05$ düzeyinde CYP'nin etkisiyle yükselirken, üre ve BUN değerlerinde ki yükseliş ise anlamsız bulundu $p>0.05$ (Tablo 4.3). Hochster ve ark.³⁹ 1995 ile Braverman ve ark.⁴⁰ 1991 tarafından yapılan çalışmalarda CYP uygulaması sonrasında glikoz, H₂PO₄, HCO₃ ve amino asitlerin aşırı üriner sekresyonunun olduğu da belirtilmektedir. Yine aynı araştırmacılar tarafından akut kardiyotoksisite durumunda ise kalbin sistolik fonksiyonlarında bir azalmanın meydana geldiği ifade edilmektedir.^{39,40} Naringin50+CYP ve Naringin100+CYP verilen 2 grupta ki değerlerden bazıları yalnızca CYP verilen değerlere göre istatistiki bağlamda anlamlı olmak üzere azalmıştır ($p<0.05$). Naringin100 grubundan elde edilen veriler Kontrol grubu değerleri ile birbirine çok yakın ve istatistiki bağlamda da anlamsızdır. Elde edilen bu veriler literatürle paralellik göstermektedir.^{80-82,84,85,87} Naringinin CYP'nin yan etkilerinin azaltılmasında alternatif bir flavonid olarak dşnleebileceğini hatıra getirmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

CYP ile indüklenen ratlarda böbrek fonksiyon testleri, elektrolit denge ve hematolojik parametreler üzerine Naringinin protektif etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada;

- CYP ile indüklenen ratlarda böbrek fonksiyon testleri, elektrolit denge ve hematolojik parametreler üzerine Naringinin protektif etkileri ilk kez çalışılmıştır.
- Bu çalışmanın sonuçları metabolizmayı etkileyen hormonların etkileşiminin ve böbreğin histopatolojisinin araştırılmasının uygun olabileceğini hatırlatmaktadır.
- CYP ile indüklenen ratlarda böbrek fonksiyon testleri, elektrolit denge ve hematolojik parametreler üzerine Naringinin protektif etkileri belirlenerek gelecekte yapılacak çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. DeSouza L, Shen Y, Bognar AL. Disruption of cytoplasmic and mitochondrial folylpolyglutamate synthetase activity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 376(2): 299-312.
2. Nasrin S, Masuda E, Kugaya H, Ito Y, Yamada S. Improvement by phytotherapeutic agent of detrusor overactivity, down-regulation of pharmacological receptors and urinary cytokines in rats with cyclophosphamide induced cystitis. *J Urol*, 2013, 189 (3): 1123-9.
3. Miller CR, Ruppert AS, Fobare S, Chen TL, Liu C, Lehman A, Blachly JS, Zhang X, Lucas DM, Grever MR, Tallman MS, Flinn IW, Rassenti LZ, Kipps TJ, Sampath D, Coombes KR, Hertlein EK. The long noncoding RNA, *treRNA*, decreases DNA damage and is associated with poor response to chemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 25942-25954.
4. Cerulla N, Arcusa A, Navarro JB, Garolera M, Enero C, Chico G, Fernandez Morales L. Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 162:1-9.
5. Clowse ME, Harward L, Criscione Schreiber L, Pisetsky D, & Copland S. Anti Müllerian hormone: A better marker of ovarian damage from cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatis.*, 2012, 64(5): 1305-1310.
6. Anderson D, Bishop JB, Garner RC, Ostrosky Wegman P, Selby PB. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutat Res*, 1995, 330(1-2): 115-81.
7. Muratori L, Ferrari R, Muratori P, Granito A, Bianchi FB. Acute icteric hepatitis induced by a short course of low dose cyclophosphamide in a patient with lupus nephritis. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(12): 2364–2365.

8. Atalay F, Gülmez Ö, Özsancağ AU. Cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy: a case report. *Journal of Medical Case Report*, 2014, 8(1): 252.
9. Kanno TYN, Sensi LA, Paula NA, Salles MJS. Toxic effects of different doses of cyclophosphamide on the reproductive parameters of male mice. *Brazilian J of Pharmaticual Sciences*, 2009, 45(2): 313-319.
10. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol*, 2007, 23(5):303-12.
11. Motawi TM, Sadik NA, Refaat A. Cytoprotective effects of DL alpha lipoic acid or squalene on cyclophosphamide induced oxidative injury: an experimental study on rat myocardium, testicles and urinary bladder. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(8-9): 2326-36.
12. Hales BF. Comparison of the mutagenicity and teratogenicity of cyclophosphamide and its active metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramidate mustard, and acrolein. *Cancer Res*, 1982, 42(8):3016-21.
13. Nizamlioğlu NM, Nas S. Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Electronic Journal of Food Technologies*, 2010, 5:25-35.
14. Kwatra M, Kumar V, Jangra A, Mishra M, Ahmed S, Ghosh P, Vohora D, Khanam R. Ameliorative effect of naringin against doxorubicin induced acute cardiac toxicity in rats. *Pharm Biol*, 2016, 54(4):637-47.
15. Jagetia GC, Reddy TK, Venkatesha VA and Kedlaya R. Influence of naringin on ferric iron induced oxidative damage in vitro. *Clin Chim Acta*, 2004, 347: 189-197.

16. Zhou X, Zhang P, Zhang C and Zhu Z. Promotion of bone formation by naringin in a titanium particle induced diabetic murine calvarial osteolysis model. *J Orthop Res*, 2010, 28: 451-456.
17. Kim SY, Kim HJ, Lee MK, Jeon SM, Do GM, Kwon EY, Cho YY, Kim DJ, Jeong KS, Park YB. Naringin time dependently lowers hepatic cholesterol biosynthesis and plasma cholesterol in rats fed high fat and high cholesterol diet. *J Med Food*, 2006, 9: 582-586.
18. Choe SC, Kim HS, Jeong TS, Bok SH and Park YB. Naringin has an antiatherogenic effect with the inhibition of inter cellular adhesion molecule 1 in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* , 2001, 38: 947-955.
19. Camargo CA, Gomes Marcondes MC, Wutzki NC and Aoyama H. Naringin inhibits tumor growth and reduces interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha levels in rats with Walker 256 carcinosarcoma. *Anticancer Res* , 2012, 32: 129-133.
20. Liu Q, Lu L and Xiao M. Cell surface engineering of α l-rhamnosidase for naringin hydrolysis. *Bioresour Technol* , 2012, 123: 144-149.
21. Singh D, Chopra K. The effect of naringin, a bioflavonoid on ischemia reperfusion induced renal injury in rats. *Pharmacol Res*, 2004, 50(2):187-93.
22. Mohn GR, Ellenberger J. Genetic effect of cyclophosphamide, ifosfamide and trofosfamide. *Mutat Res*, 1976, 32: 334–360.
23. Calabresi P and Parks RE. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1980, 1: 1256-1313.
24. Stanton ME and Legendre AM. Effects of cyclophosphamide in dogs and cats. *JAWMA*, 1986, 188 (11): 1319-22.
25. Cyclophosphamide. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c7397>

[?lang=en®ion=TR](#). 19 Nisan 2017.

26. Coggins PR, Ravdin RG, Eisman SH. Clinical evaluation of a new alkylating agent: cytoxan (cyclophosphamide). *Cancer*, 1960, 13:1254-60.
27. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*, 1977, 39(4):1403-9.
28. Tomatis L. *Pharmaceutical Volume 100 a Review of Human Carcinogens*, 1th ed. France, IARC, International Agency for Research on Cancer, 2012: 63-83.
29. Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med*, 1976, 294(21):1143-6.
30. Tripathi DN, Jena GB. Ebselen attenuates cyclophosphamide induced oxidative stress and DNA damage in mice. *Free Radic Res*, 2008, 42(11-12):966-77.
31. Kern JC, Kehrer JP. Acrolein-induced cell death: a caspase influenced decision between apoptosis and oncosis/necrosis. *Chem Biol Interact*, 2002, 139(1):79-95.
32. Chen TL, Kennedy MJ, Anderson LW, Kiraly SB, Black KC, Colvin OM, Grochow LB. Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide/aldophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(5):544-51.
33. Silva RM, Pereira LD, Veras JH, Vale CR, Chen Chen L, Santos SD. Protective effect and induction of DNA repair by Myrciaria cauliflora seed extract and pedunculagin on cyclophosphamide-induced genotoxicity. *Mutat Res*, 2016, 810: 40-47.

34. Tuorkey MJ. Therapeutic Potential of Nigella sativa Oil Against Cyclophosphamide Induced DNA Damage and Hepatotoxicity. *Nutr Cancer*, 2017, 69(3):498-504.
35. Chakraborty P, Roy SS, Basu A, Bhattacharya S. Sensitization of cancer cells to cyclophosphamide therapy by an organoselenium compound through ROS mediated apoptosis. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:1992-1999.
36. Delarmelina JM, Dutra JC, Batitucci Mdo C. Antimutagenic activity of ipriflavone against the DNA-damage induced by cyclophosphamide in mice. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65: 140-6.
37. Tripathi DN, Jena GB. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: a study in mice. *Chem Biol Interact*, 2009, 180 (3): 398-406.
38. Ernest E, Girndt M, Pliquett RU. A case of granulomatosis with polyangiitis complicated by cyclophosphamide toxicity and opportunistic infections: choosing between Scylla and Charybdis. *BMC Nephrol*, 2014, 4; 15: 28.
39. Hochster H, Wasserheit C, Speyer J. Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy. *Curr Opin Oncol*, 1995, 7(4):304-309.
40. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol*, 1991, 9: 1215-23.
41. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer*, 2000, 82: 1636-45.

42. Servais H, Ortiz A, Devuyst O, Denamur S, Tulkens MT, Mingeot-Leclercq PM. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation. *Apoptosis*, 2008, 13: 11-32.
43. Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol*, 2006, 104: 107-114.
44. Patra K, Bose S, Sarkar S, Rakshit J, Jana S, Mukherjee A, Roy A, Mandal DP, Bhattacharjee S. Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid. *Chem Biol Interact*, 2012, 195 (3): 231-9.
45. Wei X, Su F, Su X, Hu T, Hu S. Stereospecific antioxidant effects of ginsenoside Rg3 on oxidative stress induced by cyclophosphamide in mice. *Fitoterapia*, 2012, 83 (4): 636-42.
46. Preedy VR. *Beer in Healt and Disease Prevention*, 1th ed. London, Elsevier Press, 2009: 491-497.
47. Rathi VK, Das S, Raghavendra AP, Rao BSS. Naringin abates adverse effects of cadmium-mediated hepatotoxicity: An experimental study using HepG2 cells. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017 Apr 19.
48. Zhang J, Yang S, Li H, Chen F, Shi J. Naringin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting NADPH oxidase 4. *Eur J Pharmacol*, 2017, 804:1-6.
49. Xianchu L, Lan PZ, Qiufang L, Yi L, Xiangcheng R, Wenqi H, Yang D. Naringin protects against lipopolysaccharide-induced cardiac injury in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 48:1-6.
50. Guihua X, Shuyin L, Jinliang G, Wang S. Naringin Protects Ovalbumin-Induced Airway Inflammation in a Mouse Model of Asthma. *Inflammation*, 2016, 39(2):891-9.
51. Chen R, Qi QL, Wang MT, Li QY. Therapeutic potential of naringin: an

overview. *Pharm Biol*, 2016, 54(12):3203-3210.

52. Kumar S, Tiku AB. Biochemical and Molecular Mechanisms of Radioprotective Effects of Naringenin, a Phytochemical from Citrus Fruits. *J. Agric. Food Chem*, 2016, 64 (8): 1676–1685.

53. Lee SH, Park YB, Bae KH, Bok SH, Kwon YK, Lee ES, Choi MS. Cholesterol-lowering activity of naringenin via inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase in rats. *Ann. Nutr. Metab*, 1999, 43 (3): 173–80.

54. Alam MA, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza HM, Sarker SD. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv Nutr*, 2014, 5(4):404-17.

55. Balasundram N, Sundram K, Saman S. Phenolic compounds in plants agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*, 2006, 99: 191-203.

56. Naringin. <https://www.google.com/patents/EP2163247B1?cl=en>. 19 Nisan 2017.

57. Chtourou Y, Aouey B, Aroui S, Kebieche M, Fetoui H. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin-induced renal injury in the rat. *Chem Biol Interact*, 2016, 243:1-9.

58. Köylü H. *Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji*, Birinci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2014: 283-290.

59. Yaşar Z. Ratlarda Doksorubisinin Böbrekteki Hasarına Karşı Quersitinin Koruyucu Etkisinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. Sağlık Bilimler Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2010.

60. Set, Turan, and E. Melih Şahin. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2003, 12: 344.
61. Ercan Ç. N-asetil Sisteinin Kolistin Nefrotoksitesine Karşı Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimler Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, 2015.
62. Böbreğin genel yapısı. <https://healthimpactnews.com/wp-content/uploads/sites/2/2016/02/Structure-of-the-kidney.jpg>. 10 Nisan 2017.
63. Öner G. Böbrek Fizyolojisi İçinde: *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, Gökbel H, Okudan N, Gergerlioğlu S, Belviranlı M (Çeviri Editörleri). *Ganong's Review of Medical Physiology*, Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. 23. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011: 639-663.
64. Böbreğin damarları. http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Elementary%20Anatomy%20and%20Physiology%2050/Lecture%20outlines/15_02Figureb-L.jpg. 18 Nisan 2017.
65. Aktümsek A. *Anatomi ve Fizyoloji-İnsan Biyolojisi*, 2. Baskı. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, Eylül 2004: 403-410.
66. Noyan A. *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, 10. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2011: 606-620.
67. Nefronun yapısı. <http://www.biyolojidefteri.com/images/bosaltim55.jpg>. 19 Nisan 2017.
68. Glomerülüsün genel yapısı. <https://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/APIINotes3%20urinary%20system.htm>. 28 Nisan 2017.
69. Yaman K. *Fizyoloji*, 3. Baskı. Bursa, Ceren Basım Yayın, Temmuz 1999: 413-420.

70. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi fizyoloji*. 11. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 303-319.
71. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. *Human Physiology*. Çeviri: Kaymak K. *İnsan Fizyolojisi*, 6. Baskı. İstanbul, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 1997:548-550.
72. Glikoneojenez. <https://canlibilimi.blogspot.com.tr/2015/04/glukoneogenez-nedir.html> 28 Nisan 2017.
73. Kanser. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Kanser>. 28 Nisan 2017.
74. Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E, Aydoğdu İ. Kanser kemoterapisi ve böbrek. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2009, 16: 63-68.
75. Sampa G, Monomohon M, Ujjal B, et al. Effect of human chorionic gonadotrophin co administration on ovarian steroidogenic and folliculogenic activities in cyclophosphamide treated albino rats. *Reprod Toxicol*, 2001, 15(2): 221-225.
76. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*, 2001, 91(3): 613-21.
77. Çelebi F, Gelen V, Çınar A, Şengül E. The effect of rutin on overactive contractility of bladder smooth muscle in the model of cyclophosphamide-induced cystitis in rats. *The FASEB Journal*, 2014, 28(1Supplement): 690-15.
78. Şengül E, Gelen V, Gedikli S, Özkanlar S, Gür C, Kara A, Çelebi F, Çınar A. Protective effect of quercetin on cyclophosphamide-induced lung toxicity in rats. *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress*, 2016, 8(1): 578.

79. Gelen V, Şengül E, Gedikli S, Çelebi F, Çınar A, Kara A, Özkanlar S, Gür C. The effects of quercetin on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Acta Physiologica*, 2016, (218): 14-15.
80. Yılmaz, B. *Fizyoloji*, Hacettepe Tas Kitapçılık Ltd. Sti., Ankara, 1984.
81. Konuk, T. *Pratik Fizyoloji*. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay., No: 378, Ankara, 1981.
82. Comba B, Mis L, Comba A, Çınar, A, Tas, A (2014). Deneysel Olarak Diabet Olusturulmuş Ratlarda Yara İyileşmesinde Sildenafil Sitratın Bazı Hematolojik Parametrelere ve Mineral Maddelere Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 9(3), 180-186.
83. Gencer GY, Çınar A, Comba B. Stresin ratlarda bazı karaciğer enzimleri AST, ALT, ALP üzerine etkilerinin araştırılması. *Atatürk Üniv Vet Fak Bil Derg*, 2015, 10 (1): 21-26.
84. Comba B, Çınar A, Comba A, Gencer GY. Sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2016, 63: 229-233.
85. Maaroufi K, Chekir L, Creppy EE, Ellouz F, Bacha H. Zearalenone induces modifications of haematological and biochemical parameters in rats. *Toxicon*, 1996 : 34 (5) : 535-540.
86. Cannon WB. Stresss and strains of homeostasis. *Am. J. Med. Sci*, 1935, 189 : 1-14.
87. He ML, Wang YZ, Xu ZR, Chen ML, Rambeck WA. Effect of dietary rare earth elements on growth performance and blood parameters of rats. *J. Anim. Phsiol. And Anim. Nutr*, 2013, 87 (5-6):229-235.

88. Belge F, Çınar A, Selçuk M. Effects of stress produced by adrenocorticotropin (ACTH) on the lipid peroxidation and some antioxidants in vitamin C treated and nontreated chickens. *South African Journal of Animal Science*, 2003, 33(3): 201-205.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı : Yusuf DAĞ Doğum tarihi : 01.09.1990 Doğum yeri : ADIYAMAN/KAHTA Medeni hali : Bekâr Uyruğu : T.C. Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel : 05349495243 Faks : 0442 236 00 00 E-mail : yusuf_dag02@hotmail.com
Eğitim
Lise : Kahta Lisesi Lisans : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü (2009-2013) Yüksek Lisans : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı (2014- 2017)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce : Orta derecede (YÖKDİL 56, YDS 50)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1600158891
Konu : HADYEK Kararı.

12.07.2016

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 17.06.2016 tarihli ve 36643897-000-E.1600142772 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 30.06.2016 tarih ve 4 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 122 no'lu karar ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 30.06.2016

Toplantı Sayısı : 4

KARAR NO 122: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Dursunali ÇINAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan "Cyclophosphamide İle İndüklenmiş Ratlarda, Böbrek Fonksiyon Testleri, Elektrolit Denge ve Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Naringinin Protektif Etkileri" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 17.06.2016 tarih ve 36643897-000-E.1600142772 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Devriş ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
www.atauni.edu.tr adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu=795AC0F