

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**DENEYSEL MİYOGLOBİNÜRİK AKUT BÖBREK
YETMEZLİĞİ MODELİNDE İNCİR (*Ficus carica*)
ÇEKİRDEĞİ YAĞININ ETKİLERİ**

Derya İŞLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rauf Onur EK

**Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TPF-19054 proje numarası ile desteklenmiştir.**

AYDIN-2021

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında tecrübeleriyle, bilgi ve hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan çok değerli danışman hocam ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Rauf Onur EK'e, ilk günden itibaren değerli görüşlerinden ilham aldığım, ilgi ve desteğiyle bana güç veren değerli hocam Prof.Dr.Gökhan CESUR'a, ilgi ve güleryüzünü esirgmeden her zaman yanımda olan değerli hocam Prof.Dr.Recep ÖZMERDİVENLİ'ye şükranlarımı sunarım. Ayrıca her türlü desteğiyle yanımda olan Fizyoloji Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Ferhat ŞİRİNYILDIZ başta olmak üzere Arş.Gör.Dr.CENK ORAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayvan deneyleri labaratuvar çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübesi ile yanımda olan değerli Vet.Hek.Dr.Serdar AKTAŞ'a, biyokimya çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli Prof.Dr. Özge ÇEVİK'e ve biyokimya çalışmalarım süresince beni yalnız bırakmayarak her türlü desteğiyle yanımda olan yardımlarını asla unutmayacağım değerli Biyokimya Anabilim Dalı Arş.Gör.Burçin İrem ABAS'a, Histolojik çalışmalarım sırasında labaratuvarlarının kapısını bizlere açan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli Prof.Dr.Alparslan GÖKÇİMEN'e ve histolojik çalışmalarım sırasında yardımları ile yanımda olan Araş.Gör.Dr.Serhan ÇAMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans Eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, her durumda olduğu gibi beni sonsuz ve koşulsuz destekleyen değerli eşim Cemil İŞLER'e, bütün bu çalışmalar süresince varlıklarından sonsuz güç bulduğum sevgili kızım Rüya Gülce İŞLER ve oğlum Alphan Arda İŞLER'e, ayrıca yardımlarını esirgemeyen aile büyüklerimiz anne ve babalarımıza sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MABY’ de Terminoloji.....	3
2.2. Akut Böbrek Yetmezliği.....	3
2.3. Miyoglobinin Akut Böbrek Yetmezliği (MABY).....	4
2.3.1. MABY Fizyopatolojisi	4
2.3.2. MABY Etiyolojisi	12
2.3.3. MABY Tarihçesi	12
2.3.4. MABY Epidemiyolojisi.....	13
2.3.5. MABY Tanı ve Tedavisi	13
2.3.6. Deneysel MABY Modelleri	16
2.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları	17
2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri.....	17
2.4.2. Serbest Radikallere Bağlı Oluşan Hasar.....	19
2.4.3. Antioksidan Savunma Mekanizmaları	20

2.5. İncir (<i>Ficus carica</i>) ve Çekirdek Yağı.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Etik Kurul Kararı.....	31
3.2. Deney Hayvanları.....	31
3.3. Deney Tasarımı	31
3.3.1. MABY Prosedürü.....	31
3.3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler.....	33
3.3.3. Kullanılan Araç Gereçler.....	33
3.3.4. İncir (<i>Ficus carica</i>) Çekirdeği Yağı	34
3.3.5. Deney Grupları	35
3.3.6. Biyokimyasal Analiz	36
3.3.6.1. Dokuların Homojenizasyonu.....	36
3.3.6.2. Serum Kreatinin Düzeyi Ölçümü	36
3.3.6.3. Serum Üre Düzeyi Ölçümü	37
3.3.6.4. Doku ve Serum Malondialdehit Düzeyi Ölçümü	37
3.3.6.5. Doku ve Serum Miyeloperoksidaz Düzeyi Ölçümü.....	38
3.3.6.6. Doku ve Serum Glutasyon Düzeyi Ölçümü.....	39
3.3.6.7. Doku Protein Tayini	40
3.3.7. Histopatolojik Analiz.....	40
3.3.8. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Serum Kreatinin Düzeyi	42
4.2. Serum Üre Düzeyi	43
4.3. Doku ve Serum Malondialdehit Düzeyi	44
4.4. Doku ve Serum Miyeloperoksidaz Düzeyi.....	45
4.5. Doku ve Serum Glutasyon Düzeyi	46

4.6. Makroskopik ve Histopatolojik Bulgular	47
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR.....	66
8. EKLER	81
Ek 1. Hayvan Deneyi Yerel Etik Kurulu.....	81
BİLİMSEL ETİK BEYAN FORMU.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	83



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ADQI	: Acute Dialysis Quality Initiative
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
ATN	: Akut tübüler nekroz
ATP	: Adenozin trifosfat
BUN	: Kan üre azotu
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CK	: Kreatin kinaz
Cu	: Bakır
Da	: Dalton
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Fe	: Demir
Fe⁺³	: Ferri demir
Fe⁺²	: Ferro demir
GCL	: Glutamin-sistein ligaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GRx	: Glutasyon redüktaz
GSS	: Glutasyon sentetaz
GSSG	: Glutasyon disülfid (okside glutasyon)
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GSH	: Glutasyon

H⁺	: Hidrojen
H₂O	: Su
H₂ O₂	: Hidrojen peroksit
HO₂	: Hidroperoksi
İNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
K⁺	: Potasyum
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MABY	: Miyoglobinürik akut böbrek yetmezliği
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Miyeloperoksidaz
Na⁺	: Sodyum
NADPH	: Nikotinamid adenin nükleotid fosfat
O₂	: Oksijen
OD	: Optik dansite
OH	: Hidroksil
ONOO	: Peroksinitrit
PNL	: Polimorf nükleer lökosit
RIFLE	: Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease
SOD	: Süperoksit dismutaz enzimi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
TNF	: Tümör nekroz faktör
VCAM	: Vasküler adezyon molekülü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Crush sendromu fizyopatolojisi	11
Şekil 2. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları	18
Şekil 3. Radikallerin hücre zarına etkileri	19
Şekil 4. Süperoksit dismutasyon reaksiyonu	20
Şekil 5. Hidrojen peroksitin su ve oksijene katalizasyonu	21
Şekil 6. Glutasyon peroksidaz reaksiyonu	21
Şekil 7. Glutasyon redüktaz reaksiyonu	21
Şekil 8. Glutasyonun oluşum reaksiyonları	22
Şekil 9. Tüm grupların serum kreatinin düzeyleri.....	43
Şekil 10. Tüm grupların serum üre düzeyleri.....	44
Şekil 11. Tüm grupların doku ve serum MDA düzeyleri.....	45
Şekil 12. Tüm grupların doku ve serum MPO düzeyleri	46
Şekil 13. Tüm grupların doku ve serum GSH düzeyleri	47
Şekil 14. Tüm grupların böbrek dokusu kast grafiği.....	50
Şekil 15. Tüm grupların böbrek dokusu nekroz grafiği	51
Şekil 16. Sham grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&E×100)	52
Şekil 17. MABY grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&E×100)	53
Şekil 18. MABY + FC3 grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&E×100)	54
Şekil 19. MABY + FC6 grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&E×100)	55

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Deney prosedüründe kullanılan hayvanlar.....	32
Resim 2. Nefrektomi ve örneklerin alınması sırasındaki görünümler	32
Resim 3. İncir çekirdeği yağı	35
Resim 4. Biyokimyasal analiz çalışma kiti ve analizlerin yapıldığı mikropate okuyucu ..	39
Resim 5. Tüm grupların nefrektomi sırasındaki makroskopik görünümeleri.....	48
Resim 6. Tüm gruplara ait, %10'luk formalin solüsyonundan sonraki temsili görünümeler	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 100 gr taze- kuru incirin besin içerikleri	25
Tablo 2. Türkiye’deki incir çekirdeği yağının fitokimyasal içeriği.....	26
Tablo 3. Oneva incir çekirdeği yağı, yağ asidi kompozisyonu.....	35
Tablo 4. Tüm grupların biyokimyasal analiz sonuçları	42
Tablo 5. Tüm grupların kast formasyonu ve nekroz yüzdesi skorları	49



ÖZET

DENEYSEL MİYOGLOBİNÜRİK AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ MODELİNDE İNCİR (*Ficus carica*) ÇEKİRDEĞİ YAĞININ ETKİLERİ

İşler D. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (TIP) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2021.

Amaç: Çalışmamızda, kuru incir (*Ficus carica*) çekirdeklerinin soğuk pres yöntemiyle ezilmesi ile elde edilmiş olan incir çekirdeği yağının deneysel miyoglobinürik akut böbrek yetmezliği modeli üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Deney için 32 adet Wistar Albino erkek sıçan, randomize 8'erli 4 gruba ayrıldı ve böbrek hasarı, %50'lik hipertonic gliserolün (8 ml/kg), sıçanların her iki arka bacağına eşit olarak intramuskular enjeksiyonuyla oluşturuldu. Denekler son 24 saat susuz bırakıldı. Sham grubuna, intramuskular salin uygulandı ve 1, 24 ve 48 saat sonra oral yoldan distile su verildi. (MABY) grubuna, gliserol ve 1, 24 ve 48 saat sonra oral yoldan 3 ml/kg miktar distile su verildi. MABY+FC3 ve MABY+FC6 gruplarına, gliserol ve 1, 24 ve 48 saat sonra oral yoldan 3 ml/kg ve 6 ml/kg dozunda *Ficus carica* çekirdeği yağı verildi. İlk gliserol enjeksiyonundan sonra hayvanların serbest diyet ve su alımı sağlandı. 72. saatte kan ve doku örnekleri alınarak hayvanlar sakrifiye edildi.

Bulgular: MABY grubunda artmış olan üre ve kreatinin değerleri MABY+FC3 ve MABY+FC6 gruplarında, iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark olmaksızın düşük bulundu. Gruplar arasında doku ve serum MDA ve MPO düzeyleri bakımından anlamlı fark tespit edilemedi. Doku GSH düzeyinde her iki tedavi grubunda da doza bakılmaksızın anlamlı artış kaydedildi ($P \leq 0.01$). Serum GSH seviyesi sadece MABY + FC6 grubunda anlamlı olarak arttı ($P \leq 0.05$). Böbrek dokusunun mikroskopik kesitlerinde, nekroz oranının, dozdan bağımsız olarak her iki tedavi grubunda önemli ölçüde azaldığı görüldü. Kast oranında yalnızca MABY + FC6 grubunda anlamlı düzeyde azalma kaydedildi.

Sonuç: Bu çalışmada; incir çekirdeği yağının, miyoglobinürik akut böbrek yetmezliği modelinde, genel olarak böbrek fonksiyon belirteçlerinde, hücrel morfolojide iyileşme ve antioksidan kapasitede artış sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, *Ficus carica* çekirdeği yağı, Gliserol, Miyoglobinürik akut böbrek yetmezliği

ABSTRACT

THE EFFECTS OF FIG (*Ficus carica*) SEED OIL ON THE EXPERIMENTAL MYOGLOBINURIC ACUTE RENAL FAILURE MODEL

İşler D. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute of Physiology (Medikal) Program, Master Thesis, Aydın, 2021

Objective: In our study, we aimed to investigate the effects of fig (*Ficus carica*) seed oil obtained by crushing dried fig seeds by cold press method on experimental myoglobinuric acute renal failure model.

Material and Methods: For the experiment, 32 Wistar Albino male rats were randomly divided into 4 groups of 8 and renal damage was created by intramuscular injection of 50% hypertonic glycerol (8 ml/kg) equally into both hind legs of rats. The subjects were left without water for the last 24 hours. Intramuscular saline was administered to the sham group and distilled water was given orally after 1, 24 and 48 hours. (MABY) group was given glycerol and 3 ml/kg of distilled water orally after 1, 24 and 48 hours. Glycerol and *Ficus carica* seed oil at a dose of 3 ml/kg and 6 ml/kg were administered orally after 1, 24 and 48 hours to the MABY + FC3 and MABY + FC6 groups. Free diet and water intake of the animals were provided after the first glycerol injection. At the 72nd hour, blood and tissue samples were taken and the animals were sacrificed.

Results: Increased urea and creatinine values in the MABY group were found to be low in the MABY + FC3 and MABY + FC6 groups, without a significant difference between the two treatment groups. There was no significant difference between the groups in terms of tissue and serum MDA and MPO levels. There was a significant increase in tissue GSH level in both treatment groups regardless of the dose ($P \leq 0.01$). Serum GSH level increased significantly only in the MABY + FC6 group ($P \leq 0.05$). In the microscopic sections of the kidney tissue, the rate of necrosis was found to be significantly reduced in both treatment groups, regardless of dose. There was a significant decrease in caste ratio only in the MABY + FC6 group.

Conclusion: In this study; fig seed oil has been shown to improve overall renal function markers, cellular morphology and increase in antioxidant capacity in myoglobinuric acute renal failure model.

Key words: Antioxidant, *Ficus carica* seed oil, Glycerol, Myoglobinuric acute renal failure

1. GİRİŞ

Miyoglobinürik akut böbrek yetmezliği (MABY), daha çok şiddetli kas travmasıyla gelişen rabdomiyolize bağlı olarak, ayrıca aşırı egzersiz, ilaçlar, toksik maddeler vb. nedenlerle de oluşabilen, kas hücre içeriğinin dolaşıma salınmasıyla böbrekte meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozukluktur (L. Sever, 2009; Slater ve Mulliens, 1998). Crush sendromunda kas hücrelerinin yıkımı sonucu intraselüler materyallerin sistemik dolaşıma katılması ve bunun sonucunda gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) başta olmak üzere, hiperpotasemi, elektrolit dengesinde bozukluklar, kompartman sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma ve periferik nöropatiye gibi semptomlara neden olabilir (Koçer ve diğerleri, 2016). Travmanın yarattığı kas hasarı ile gelişen intravasküler volüm azalması, glomerüler filtrasyonda azalmaya ve iskemik böbrek yetmezliğine neden olur. Kaslardan salınan miyoglobinin yapısındaki hem metabolizması ile ortaya çıkan demir iyonu, hücrelerde oksidatif hasara ve yapısal deformasyona neden olan serbest radikallerin oluşumunu tetikler. Ayrıca bu radikaller ve miyoglobülin, güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) miktarını azaltarak, böbrekte vazokonstriksiyona bağlı iskemiye daha da şiddetlendirir ve sonuçta, akut tübüler nekroz (ATN) ve ABY gelişir (Apaydın, 2002).

Depremlerde tüm yaralanmaların yaklaşık %2 ile %5'inde crush sendromu geliştiği bildirilmektedir (Akdam ve Alp, 2015). Yaygın olarak savaşlar sırasında, maden göçüklerinde, endüstri ve trafik kazalarında ortaya çıksa da, en sık depremler sırasında göçük altında kalan kazazedelerde karşılaşılan crush sendromunun 17 Ağustos 1999 Marmara Depremi ile epidemiyolojik tıp tarihindeki en büyük nefrolojik felaket olarak kayda geçtiği belirtilmektedir (M.Ş. Sever, 2009).

Oluşum mekanizmaları ve böbreğin pek çok segmentinde yarattığı hasar yönünden insanlardaki ATN'yi taklit edebilen deneysel ATN modelleri, hayvanlarda %50'lik hipertonic gliserolle oluşturulmaktadır (Ikeda ve diğerleri, 2006). Sıçanlarda gliserol hızlı miyoglobülinüri, oligüri ve glomerüler filtrasyon hızında hızlı bir azalmaya neden olmaktadır (Shulman ve diğerleri, 1993).

MABY patogeneğinde, total antioksidan kapasitedeki azalmanın serbest radikallere bağlı oksidatif hasarın oluşumuna zemin hazırladığı, bu nedenle çalışmalarda oksidatif hasar belirteçlerine ek olarak antioksidan seviyesinin tesbitinin de önem kazandığı bildirilmiştir (Fernández-Fúnez ve diğerleri, 2003).

Ficus carica meyvelerinin yüksek seviyede polifenol, flavonoid ve antosiyanin içerdiği belirtilmiştir (Solomon ve diğerleri, 2006). Akdeniz ülkelerinde oldukça iyi bilinen ve sık tüketilen *Ficus carica* meyvelerinin ve onun farklı kısımlarının, içerdiği polifenolik bileşikler ve özellikle antosiyaninler nedeniyle yüksek antioksidan kapasiteye sahip oldukları bildirilmiştir (Çalışkan ve Polat, 2012).

Yapılan literatür incelemelerinde MABY modelinde *Ficus carica* çekirdeği yağının etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada; incir çekirdek yağının, sahip olduğu yüksek orandaki yağ asitleri, tokoferoller, fitosteroller ve fenolik bileşik içeriklerine bağlı olarak, deneysel MABY modeli üzerinde farklı dozlarda uygulanmasıyla elde edilen iyileştirici etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamız bu yönü ile çok farklı süreçler barındıran MABY patogenezinin anlaşılmasına ve klinikte *Ficus carica* çekirdeği yağının kullanımı ile birlikte ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine bir katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MABY’de Terminoloji

Rabdomiyoliz, travma veya diğer nedenlere bağlı olarak çizgili kas hücrelerinin hasarıyla hücre içi bileşenlerin sistemik dolaşıma geçerek kas yıkımı ve nekroz ile birlikte klinik bulgulara yol açmasıdır (Huerta- Alardin ve diğerleri, 2005). Rabdomiyolizin tam olarak kelime anlamı “çizgili kas erimesi” dir (Slater ve mulliens, 1998). Crush (ezilme) sendromu, travmanın yol açtığı rabdomiyoliz ve buna bağlı olarak ortaya çıkan cerrahi ya da medikal belirti ve bulguları içeren sistemik bir bozukluktur (Akdam ve Alp, 2015). Kompartman sendromu, kompartman içi basıncın artmasıyla kan dolaşımının bozulması ve dokuların işlevinin engellenmesidir (L. Sever, 2009). ABY ise glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ani düşme, aynı zamanda serum kreatinin ve kan üre azotunun (BUN) artmasıdır (Öğütmen, 2011).

2.2. Akut Böbrek Yetmezliği

ABY, böbrek fonksiyonlarında birkaç saat veya birkaç gün içinde gelişebilen ani bozulma sonucunda, glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile birlikte, kan üre ve kreatininin düzeylerindeki artış, elektrolit bozukluğu ve idrar miktarında azalma ile seyreden bir tablodur (Tanrıverdi ve Karadağ, 2010). Genel olarak ABY vakalarının %55-60’ında prerenal, %35-40’ında renal ve %5’inde ise postrenal nedenlerin rol oynadığı bildirilmiştir (Çivilibal ve Aksu, 2015). Prerenal faktörler böbreğin kanlanmasının engellendiği durumlarda (kusmalar, ishal, kanamalar, ciddi yanıklar, kardiyovasküler yetersizlik, hipotansiyon, septik şok, anestezi, hepatorenal sendrom, pulmoner emboli vb.) renal perfüzyonun azalmasıyla oluşan filtrasyon hasarına sebep olurken, prerenal iskeminin uzun sürmesi durumunda, ATN gelişerek böbrek hasarı ile sonuçlanır (Goyal ve diğerleri, 2021). ABY patofizyolojisinde böbrekte oluşan hasar, akut böbrek yetmezliği ve sistemik düzensizliklere yol açarak diğer organ fonksiyonlarının bozulmasıyla çoklu organ yetmezliğine neden olduğu gibi, böbrek dışındaki başka bir organda başlayan hasar da

fizyolojik düzensizlikler ve çoklu organ hasarı ile birlikte, renal disfonksiyona ve sonucunda ABY'ye neden olabilir (cross-talk) (Öğütmen, 2011; Fatoni ve Kestriani, 2018; De Mendonca ve diğerleri, 2000).

ABY'nin tanımlanmasındaki karmışıklık ve insidansında ortaya çıkan farklılıklar nedeniyle, Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubu tarafından, ABY'de "RIFLE" (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage renal disease) sınıflandırması yapılmıştır. Buna göre, serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması, GFR'de %50 azalma ve idrar atımının 12 saatten fazla, saatte 0.5 ml/kg'dan daha düşük olması "Böbrek hasarı" olarak, serum kreatinin seviyesinin 3 kat yükselmesi, GFR'de %75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atımının saatte 0,3 ml/kg'dan az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri "Böbrek yetmezliği" olarak tanımlanmış olmasına rağmen, renal lezyonun hücresel düzeydeki nedeni açısından bir tanılama sağlayamamaktadır (Lopes and Jorge, 2013).

2.3. Miyoglobürik Akut Böbrek Yetmezliği (MABY)

2.3.1. MABY Fiziopatolojisi

MABY, rabdomiyoliz sonrası akut olarak ortaya çıkabilen yapısal ve fonksiyonel böbrek hasarıdır. MABY'nin fiziopatolojisinde, İntravasküler alandaki sıvının hasarlı kas dokusuna geçmesi sonucu gelişen hipovolemi nedeniyle böbrek perfüzyonunun bozulması ve sonucunda akut tübüler nekroz gelişmesi ile başlayan eşzamanlı birçok patolojik mekanizma vardır (Koçer ve diğerleri, 2016). Crush sendromunda çizgili kas hücrelerinde baromiyopati hasarı ile kas hücresi içindeki maddeler dolaşıma geçerek rabdomiyoliz tablosunu oluştururken, aynı zamanda sodyum, klorür ve suyun kas hücresi içine girmesi ve hücrelerin şişmesi ile oluşan kompartman sendromu, hipovolemiye yol açarak böbrek perfüzyonunu bozar (L. Sever, 2009). Perfüzyon bozukluğunun sürmesi neticesinde iskemik ATN'ye neden olur ve rabdomiyoliz ile salınan sitokinlerin ve miyoglobinin vazokonstriktör ve toksik etkileri de ATN'yi şiddetlendirir (L. Sever, 2001).

Sağlıklı bir insanın vücut ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturan iskelet kasları toksik, iskemik, bulaşıcı, iltihaplı veya metabolik hasara maruz kalabilen yapılardır (Zager, 1996). Kas hücresi membranı olan sarkolemma uyarılabilen bir yapıdır ve sarkolemma'nın depolarizasyonu kas lifleri içinde yayılarak, kalsiyum salınımının başlamasına ve kasılmaya neden olur (Deisch, 2017). Sarkolemmadaki iyon kanalları ve pompalarının görevi hücre içindeki iyon konsantrasyonlarını belirli seviyelerde tutmaktır. Hücre içinde Sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{++}) düşük, potasyum (K^+) ise yüksek konsantrasyonda tutulur (Luck ve Verbin, 2008). Ekstraselüler boşluktaki serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu intraselüler boşluktakinin 10.000 katıdır (Guerini ve diğerleri, 2005) Rabdomiyolizin nedeni, sarkolemma'nın direkt travması ya da enerji üretimindeki yetersizlik olabilir. Kas hücresinde depolarizasyon sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınmasıyla başlar, gevşemesi için kalsiyum tekrar hücre içi depolara dolar. Bu olayda adenozin trifosfat (ATP) harcanır. ATP krizinde Na-K-ATPaz ve Ca-ATPaz pompaları bozulur ve kalsiyum hücre içi depolarına geri dönemediğinden sitozolde yüksek konsantrasyonda kalsiyum ve sodyum birikir (Zager, 1996; Petejova ve Martinek, 2014; Sauret ve diğerleri, 2002; Shapiro ve diğerleri, 2012).

Sitozolde kalsiyum artışı, kas kasılması ve mitokondriyal disfonksiyona sebep olurken, kalsiyum bağımlı proteaz ve fosfolipaz gibi proteolitik enzimleri harekete geçirerek, miyofibrilleri lizise uğratar. Membran proteinlerinin yıkımıyla; potasyum, fosfat, ürat gibi metabolitler ve aldolaz, miyogloblin, kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz, aspartat transaminaz gibi proteinler ve organik asitlerin sistemik dolaşıma salınmasıyla rabdomiyoliz oluşur (Petejova ve Martinek, 2014; Sauret ve diğerleri, 2002; Chatzizisis ve diğerleri, 2008). İyon pompalarındaki yetersizlik nedeniyle Na^+ hücre dışına atılamadığından hücre içi ödem meydana gelir (Giannoglou ve diğerleri, 2007; Wrogemann ve Pena, 1976).

Hücreler mekanik strese maruz kaldığında, hücre içinde sodyum ve kalsiyum artışı nedeniyle, miyofibrillerin sürekli kasılmasına ve ATP tüketmesine bağlı olarak serbest radikallerin üretimi tetiklenir, vazodaktif moleküllerin aktivasyonu ve proteazların salınması da sonuçta hücre ölümüne neden olur. Proteazların salınması ve serbest radikallerin oluşumu ile venöz ve arteriyel kan akışı, oluşan hasarı artırır ve hasarlı kas nötrofillerce istila edilerek inflamatuvar miyolitik otoreaksiyonlar zinciri başlamış olur (Vanholder ve diğerleri, 2000).

Omurgalıların kas dokusunda bulunan miyoglobin, moleküler ağırlığı 17.500 da olan oksijen ve demir bağlayıcı bir proteindir. Miyositlerin daha çok enerji kazanabilmesi için miyoglobin, hemoglobinden daha yüksek bir afinite ile oksijeni tutar. Miyoglobin, idrarda 5 µg/L'den küçük konsantrasyonlarda tespit edilebilir, ancak 20 µg/L'lik konsantrasyonlar, miyoglobinüri tanısı için yeterli olmaktadır (David, 2000). Miyoglobinin yaklaşık %50-%85'i haptoglobin gibi plazma proteinlerine zayıf bağlanır. Miyoglobinin de yaklaşık 100 gr kas hasarı meydana geldiğinde serum miyoglobin düzeyi, renal eşik değeri olan 1,5 mg/dl'yi aşar (Slater ve Mullins, 1998). Miyoglobin, iskelet kasının 1 gramında 5 mg veya daha fazla miktarda bulunur. Hemoglobinden farkı, tek bir hem parçası içermesi ve plazma globülinlerine (albümin) gevşek bir şekilde bağlanmasıdır. Serbest dolaşan kısmı glomerüllerden süzülerek proksimal tüpte endositoz ile reabsorbe olurken, kalanı idrar ile miyoglobülin olarak atılır. Bu nedenle idrarda az miktarda görülür. Fazla miktarda salındığında plazma proteinlerinin bağlanma kapasitesini aşan miyoglobin, glomerüllerden süzülerek tübüllere ulaştığında, tıkanıklığa ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur. Proksimal tüpteki ultrafiltratın pH'si buradaki yoğun bikarbonat emilimi nedeniyle asidiktir (pH<5,6) ve bu ortamda miyoglobülin, hem ve globüline parçalanır (Bosch ve diğerleri, 2009; Vanholder ve diğerleri, 2000; Apaydın, 2002).

Her miyoglobülinüri tablosunda ABY gelişmeyebilir. ABY gelişiminde miyoglobülinüri yanında daha çok diğer fizyopatolojik değişiklikler rol oynar (Apaydın, 2002). Miyoglobin; renal vazokonstriksiyon, intratübüler döküntülerin oluşumu ve miyoglobinin böbrek tübüler hücrelerine doğrudan toksisitesi gibi 3 farklı yolla böbrek hasarında rol oynar. ABY'de miyoglobülinüri varlığı söz konusu ise ABY gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir (Petejova ve Martinek, 2014). Rabdomiyolizin gelişmesinden sonra, plazma globülinlerinin bağlanma kapasitesini aşan serum serbest miyoglobin miktarı, kahverengimsi (çay) idrar rengine neden olan böbrek filtratını oluşturur (Lima ve diğerleri, 2008).

MABY gelişiminde kas hücrelerine aşırı sızan sıvı nedeniyle azalan böbrek kan akımının bir nedeni olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin tetiklenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vazopressin artışı olarak görülürken, diğer taraftan miyoglobin, NO temizleme ve sitokinlerin salınımını artırma özelliği sebebiyle böbrek vazokonstriksiyonunun nedeni olarak görülmektedir. Renal vazokonstriksiyon, hipovolemiye bağlı azalan böbrek kan akımı ve idrarın pH'sinin düşük olması, gibi faktörler Tamm-Horsfall proteini ve miyoglobin arasındaki bağları güçlendirerek hızlandırır ve tübüler

obstrüksiyona bağılı ABY’i tetikler (Petejova ve Martinek, 2014; Bosch ve diğerkleri, 2009). MABY’de nefron hasarında, azalmış renal kan akımı, renal vazokonstriksiyon, intralüminal kast birikimi ve direkt heme protein kaynaklı sitotoksisite gibi mekanizmalar görev alır. MABY’de erken fazda hemodinamik değışiklikler GFR’de düşüşe neden olurken, geç fazda ise tübüler mekanizmalar ortaya çıkar (Guglielminotti ve Guidet, 1999).

Ezilme travması olan kasta hipovolemiyi şiddetlendiren, indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarlarının aşırı artmasıyla oluşan NO’in yarattığı vazodilatasyonun, hasarlı dokuda hücre dışı sıvıyı daha da arttırmasıdır (Yavuz, 1999). İskemi ve endotoksemi nedeniyle artan iNOS aktivitesinin sonucu olarak lokal NO⁻ ve proksinitrit (ONOO⁻) üretiminin arttığı düşünölmektedir. Aynı zamanda güçlü bir NO⁻ yakalayıcısı olan miyoglobinin vazokonströktör etkileri ve hemoglobinin ile birlikte yarattığı toksik etkiler de rol aynar (Zager, 1996; Abassi ve diğerkleri, 1998). Buna cevap olarak salınan sistemik vazokonströktörler böbrek perfüzyonunu daha da azaltır (Koçer ve diğerkleri, 2016; Valdivielso ve diğerkleri, 2000). Rabdomiyoliz sonucu oluşan ABY’de endotelden üretilen NO’nun azalması vazokonstriksiyona neden olurken, iNOS tarafından üretilen NO’nun artışı endotoksisteyi ve iskemiye daha da şiddetlendirir (Zager, 1996). Sonuçta, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile artan vazokonstriktör üretimi, endotelin-I ve vazopressin ile vazodilatör prostaglandinlerin üretiminin engellenmesi, kas hasarı ile sistemik dolaşıma endotoksinlerin ve sitokinlerin salınması ile hipovolemi daha da şiddetlenir (Chatzizisis ve diğerkleri, 2008).

Rabdomiyolizde, hipokalsemi ve hiperkalemi varlığı, kardiyak ritmi bozarak atım hacminde azalma sonucu renal perfüzyonu azaltır. Doğal afetler gibi nedenlerle gerçekleşen rabdomiyolizde travma esnasında kanama veya suya erişememe gibi nedenler de ek olarak böbrek perfüzyonu azaltabilir (Koçer ve diğerkleri, 2016). Perfüzyon basıncı düştüğünde, afferent arteriyoller daralır, efferent arteriyoller genişler ve glomerüler hidrostatik basınç düşer (Öğütmen, 2011).

Wolfert ve Oken (1989), ABY modelinde glomerüler hemodinamik üzerine yaptıkları bir çalışmada, böbrek yetmezliğinde toplam filtrasyondaki yetersizliğin ve kalan nefronların çoğunda kütleli olarak azaltılmış filtrasyonun, intrenal rezistanstaki değışimlerden kaynaklandığını, ayrıca glomerüler kılcal basıncın 14 mmHg’nin biraz altına inmesiyle, preglomerular dirençte artma ve efferent arteriolün direncinde azalma ile cortical ve bütün böbrek kan akımının sabit tutulduğunu göstermişlerdir.

Birçok kas grubu, sert yapıdaki fasiyal kompartmanlar tarafından sarılmıştır. Rabdomiyolizin patofizyolojisinde, travmatik kas dokusunda kompartman içinde oluşan şişlik, kompartman içi basıncı artırır (kompartman sendromu), kompresyon artışı dokuda nekrozu şiddetlendirerek, sinir basısı ile birlikte ek hasarlara yol açabilir (Odeh, 1991). Nekroza uğrayan kaslarda, iltihap ile birlikte ekstremitelerde biriken sıvı hacmi 10 litreyi bulabilir. Kasların iyileşmesi böbreklerden daha önce gerçekleştiğinde, biriken sıvı dolaşıma salınarak, gecikmiş böbrek eliminasyonu ile birlikte hücre dışı sıvı ve plazma hacminin artmasına yol açar. Hipoksik kaslardan, laktik asit dolaşıma salınır ve ölen kas hücrelerinden salınan organik asitler nedeniyle oluşan yüksek anyon açığı, asidoza neden olur. Azidoz hiperkalemiyi artırır ve metabolik fonksiyonları bozar. İdrar pH'sinin düşük olması ile gelişen intratubular asidoz, miyogloblin ve ürik asidin tüp içinde çökmesine zemin hazırlar. Hipovolemi ile asidozun temizlenmesi zorlaşır (Vanholder ve diğerleri, 2000; Lima ve diğerleri, 2008).

Rabdomiyolize bağlı hiperkalemi geliştiğinde şiddetli hipokalsemi kardiyak aritmi, kas kasılması veya nöbetlere yol açabilir (Gabow ve diğerleri, 1982). Potasyumun hasarlı kas dokusundan salınması, ABY geliştiğinde potasyumunun atılımının yeterli düzeyde olmaması ve metabolik asidoz ile birlikte hidrojen iyonu (H^+) hücre içine girerken, potasyumun hücre dışına çıkması gibi nedenler, hiperpotasemiye katkıda bulunur (Koçer ve diğerleri, 2016).

Crush sendromunda, hasarın çoğu iskemi döneminde değil, yaralanan dokuya kan akışı tekrar başladıktan sonra, oksijen miktarı yeniden arttığında oluşan reperfüzyon hasarıyla gerçekleşir. Lökositlerin hasarlı dokuya göç etmesi ve serbest radikallerin üretimi başlar (Odeh, 1991). İskemi ve reperfüzyon sırasında kasta ksantin oksidaz ve substratları oluşur. Reperfüzyon hasarına neden olan, hipoksantin, superoksid radikalleri ve hidrojen peroksit dönüşen moleküler oksijen gibi serbest radikallerdir. İskemi ve reperfüzyon hasarı sonucunda, miyositlerde ve mikrovasküler damarların duvarında membran geçirgenliği artar ve iyon pompalarının fonksiyonu bozulur (Yavuz, 1999). Travmatik veya travma dışı kas hasarında bu mekanizma rol oynar. Travmatik rabdomiyolizde, basınç altındayken iskemik olan kasın, basınç kaldırıldığında perfüzyonunun yeniden sağlanmasıyla reperfüzyon hasarı başlar (Vanholder ve diğerleri, 2000). İskemi-reperfüzyon hasarında temel mekanizmada; hücre içi kalsiyumda artış, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu, lipid peroksidasyonu ve hasarlı bölgeye göç eden polimorfnükleer lökositlerin aktivasyonudur. Reperfüzyon sırasında ROS'ler hücre membranında lipid peroksidasyonuna neden olurken, membranının

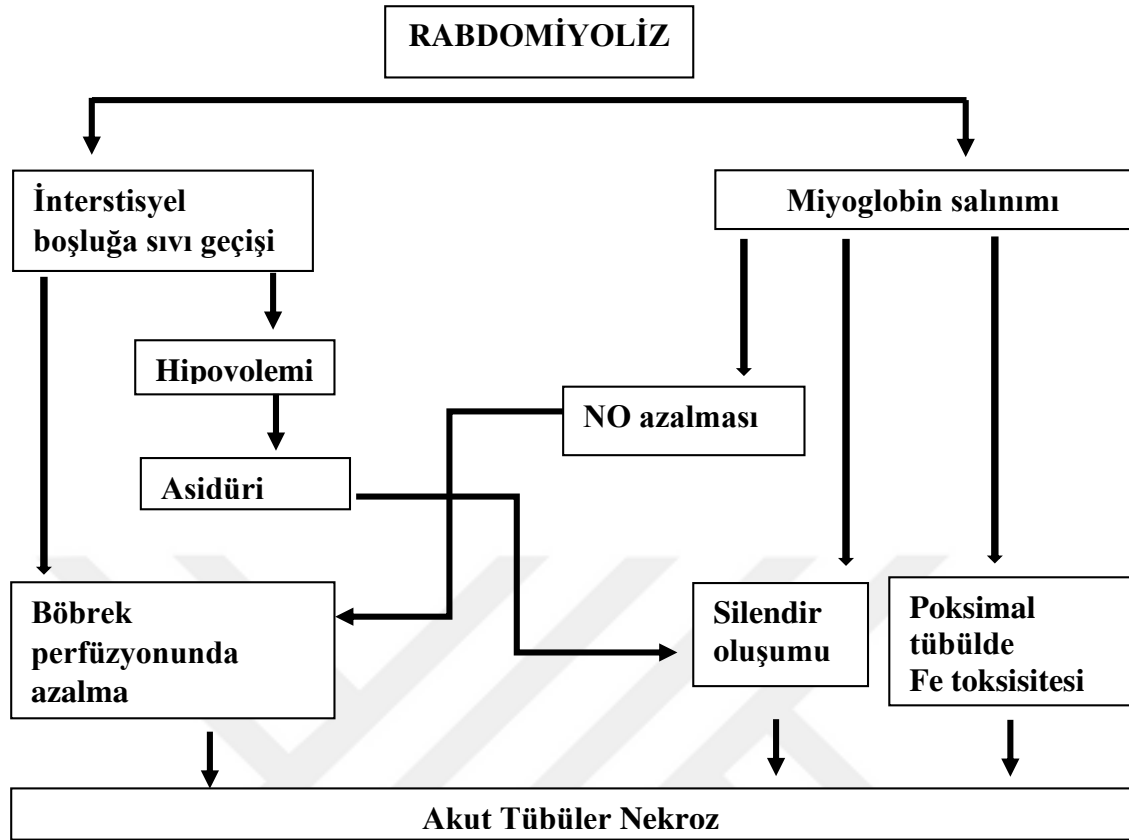
geçirgenliği bozulur ve hücre lizisi başlar. İskemik dokuya gelen polimorfnükleer lökositler küçük damarlarda mikrosirkülasyonu engeller ve proteolitik enzimler salgılayarak ROS'leri meydana getirir (Petejova ve Martinek, 2014). Böbrekte doku hasarının oluşmasında etkili olan hidroksil radikalının rolü, gliserolle oluşturulmuş MABY modelinde, radikal temizleyici ve aynı zamanda bir demir şelatörü olan dimetiltiyoyüre uygulaması ile BUN ve kreatinin düzeylerinde düşüşle birlikte böbrek hasarının histolojik bulgularında da belirgin azalmayla gösterilmiştir (Shah ve Walker, 1988). Asidik ortamda miyoglobinin globin zinciri, demir içeren ferrihemat kısmından ayrılır. Normalde serbest demir hızla ferritine dönüştürülür. Rabdomiyolizde proksimal tübül hücrelerine geçen yüksek miyoglobin miktarı nedeniyle demirin ferritine dönüştürme kapasitesini aşılır ve hücre içi ferrihemat birikimine yol açar. Demirin, elektron verme ve kabul etme veya oksijensiz radikaller üretebilme yeteneği yüksek olduğundan, böbrek hücresinde oksidatif hasara neden olur. Hasarlı kas hücrelerinden salgılanan asit ve oluşan metabolik asidoz nedeniyle idrar pH'sinin azalması, miyoglobinden demir salınımını daha da artırır (Efstratiadis ve diğerleri, 2007). Yapılan bir çalışmada, gentamisin ve gliserol ile oluşturulan akut böbrek yetmezliği modelinde, mitokondriyal solunumu etkileyen ajanların hidrojen peroksit oluşumunu arttırdığı ve hidroksil radikal temizleyicilerinin ve demir şelatörün, hem fonksiyonel ve hem de histolojik koruma gösterdiği bildirilmiştir (Shah ve Walker 1992). MABY patojenezinde kısmen oksijensiz radikallerin oluşturduğu oksidatif stres durumunda, antioksidan savunma sisteminin total kapasitesindeki azalmanın da sorumlu olduğunu ve antioksidan durumunun tesbitinin önemini vurgulayan bir çalışmada, serumda total antioksidan kapasitenin, 24 saat içinde azaldığı ve 72 saat sonra kendiliğinden artış gösterdiği bildirilmiştir (Fernández-Fúnez ve diğerleri, 2003). Gliserol kaynaklı MABY'de, glutasyonu (GSH) tükenmiş ve GSH'si çoğalmış sıçanlar arasında fonksiyonel farklılıklar ve tübüler hasardaki önemli histolojik farklılıklar ile GSH'nin gliserol kaynaklı akut böbrek yetmezliğinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (Abul-Ezz ve diğerleri, 1991). MABY modelinde yapılan çalışmalarda, akut böbrek hasarının patolojik bir süreci olarak tanımlanan mitokondriyal disfonksiyon incelenmiş, mitokondriyal homeostazın ve sürekli tübüler hasarın kalıcı bir dejenerasyon olduğu ve sürekli kaspaz 3 bölünmesi, tübül genişlemesi ve fırça kenarı hasarının kalıcı patolojiler olduğu bildirilmiştir (Funk va Schnellmann, 2012). Miyoglobin yapısındaki ferro demir (Fe^{+2}), lipid peroksidasyonunu katalizleyebilmek için oksitlenerek, reaktivitesi yüksek olan ferri demir (Fe^{+3}) formuna dönüşmelidir. Asidik ortamda gerçekleşebilen ferrik- ferro miyoglobin arasındaki bu redoks döngüsü, alkali ortamda stabil tutularak, miyoglobinin neden olduğu lipid peroksidasyonu baskılanır. Ayrıca,

miyoglobinin böbrek hasarında, miyoglobinden salınan demire bağlı oluşan bir peroksidasyonun mitokondrilerin membranlarında hasar oluşturabileceğinden de söz edilmektedir (Petejova ve Martinek, 2014).

Asidik idrar varlığında miyoglobin ile Tamm-Horsfall proteinleri etkileşerek granüler silendirleri meydana getirir ve intraluminal alanda miyoglobinler çökerek tübüler obstrüksiyona ve ABY'ye neden olur. İdrar pH'si 5,5'in altında ise miyoglobin ferrihemata dönüşür ve tübüler toksisiteye neden olur. Dehidrasyon varlığında İntratübüler miyoglobin konsantrasyonu ile birlikte renal toksisite de artar (Koçer ve diğerleri, 2016).

Böbrek tübüllerinde, suyun reabsorpsiyonu ile miyoglobin konsantrasyonu artar ve asidik idrar varlığında, miyoglobin çökerek intratübüler dökümleri oluşturur. Tübüldeki iskemik hasar katalize serbest demir, salgılanmasına neden olur. Hasarlı kas dokusundan salınan maddeler ile pıhtılaşma kaskadının aktive olmasıyla artan sistemik intravasküler koagülopati de tübüler tıkanıklığa katkıda bulunur (Lima ve diğerleri, 2008). Miyoglobinin toksisitesini arttıran, hipovolemi ve asidik idrardır (Chatzizisis ve diğerleri, 2008) (Şekil 1). Proksimal tübüllerdeki hem yükünün şiddeti arttıkça, hem toksisitesinin artışına bağlı olarak oluşan nekroz ve epitel hücre dökümleri, hacim azalmasına bağlı olarak Na^+ ve sıvı geriemiilimindeki artışın neden olduğu yüksek idrar dansitesi nedeniyle miyoglobin konsantrasyonun artması gibi faktörler lümen obstrüksiyonlarına katkıda bulunur (Zager, 1996). Obstrüksiyon daha çok distal tübüllerde gerçekleşirken, direkt toksisitenin etkisi proksimal tübüllerde görülmektedir (Bosch ve diğerleri, 2009; Zager ve diğerleri, 1991; Chatzizisis ve diğerleri, 2008). GFR'deki düşüşün sadece tübüler tıkanıklık nedeniyle değil, intrarenal vasküler direnç veya glomerüler kılcal geçirgenlik veya her ikisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Kurtz ve diğerleri, 1976).

Baranowski ve diğerleri (1978), yaptıkları çalışmada, gliserolün neden olduğu akut böbrek yetmezliği olan sıçanlarda intrarenal renin ve anjiyotensinleri, gliserol enjeksiyonundan önce ve 1, 6, 17, 24, 48 saat sonra ölçmüşler ve gliserol enjeksiyonundan 17 saat sonra intrarenal reninde önemli bir artış izlerken, 17 ile 48 saat sonra tüm gruplarda renal anjiyotensin II seviyelerinde artış olmadığını, renal fonksiyondaki değişiklikler, intrarenal renin ve anjiyotensinlerin konsantrasyonundaki herhangi bir değişikliklerden önce geliştiği için akut böbrek yetmezliğinin oluşumunda değil, ilerleyen aşamalarında rol almış olabileceğini bildirmişlerdir.



Şekil 1. Crush sendromu fizyopatolojisi (Apaydın 2002'den uyarlanmıştır)

MABY'nin inflamatuvar süreçleri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada sıçanlarda gliserole bağlı rabdomiyoliz modelinde, lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar yanıtların ABY üzerindeki kısa vadeli etkileri araştırılmış, renal NO üretiminde ve böbrek parankiminde iNOS, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör (TNF-alfa) ekspresyon seviyelerinin, gliserol enjeksiyonundan 1 saat sonra arttığı ve 3 saatte platolandığı gösterilmiştir. Böylece gliserol enjeksiyonundan çok kısa bir süre sonra proinflamatuvar sitokin aracılı inflamatuvar yanıtın, rabdomiyolize bağlı ABY'ye neden olabileceği gösterilmiştir (Nara ve diğerleri, 2016). TNF-alfa'nın gliserole bağlı ABY'nin patogenezinde doğrudan rolü olduğunu gösteren çalışmalarda, gliserolle oluşturulan MABY modelinde hayvanlara gliserol enjeksiyonundan hemen önce TNF-alfa antiserumu verildiğinde üre ve kreatinin düzeylerindeki düşüşle birlikte böbrek fonksiyonlarının korunduğunu ve böylece TNF-alfa'nın, gliserol ile indüklenen ABY'nin patogenezinde doğrudan rol oynadığını gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca TNF-alfa'nın 30 dakikada tespit edilebildiği, bir saatte pik yaptığı ve üç saatte azaldığı bildirilmiştir (Shulman ve

diğerleri,1993). Miyohemoglobinürik ABY’de morfolojik değişikliklerin gösterildiği çalışmalarda, glomerüler bazal membranlar ve epitelyal ayak morfolojisinde değişiklik gösterilemezken, azotemi ile ilişkili belirgin preglomerüler ve postglomerüler vazokonstriksiyon bildirilmiştir (Venkatachalam ve diğerleri, 1976).

2.3.2. MABY Etiyolojisi

Rabdomiyolizin en yaygın nedeni kas travması ve kompresyon olmakla birlikte, damarsal tıkanıklıklar, şok, tetanos, yüksek ateş, elektrik çarpmaları, kas enzim eksiklikleri, elektrolit anormallikleri, bulaşıcı hastalıklar, ilaçlar ve endokrinopatiler, otoimmün bozukluklar gibi birçok faktör, daha nadir olsa da rabdomiyolize neden olabilmektedir (Huerta-Alardín ve diğerleri, 2005). Ayrıca, yanıklar, iç kas hastalığı ve aşırı fiziksel aktivite, hipoksi, toksinler, enfeksiyonlar, aşırı sıcaklıklar ve idiyopatik bozukluklar da rabdomiyolize neden olmaktadır (Pal Singh ve diğerleri, 2012). Kas dokusunun uzun süreli ve sürekli basınca maruz kalması sonucu oluşan travmatik rabdomiyoliz veya crush sendromu, genellikle enkaz altından birkaç saat veya birkaç gün sonra kurtarılan vakalarda görölmektedir (Yavuz,1999).

2.3.3. MABY Tarihçesi

Rabdomiyoliz tarihinin, İsrail oğullarının büyük göçleri sırasında, baldıran otu tohumları ile beslenen bıldırcınları yedikten sonra yaşadıkları ölümlerle başladığı kaydedilmiştir (Warren ve diğerleri, 2002). Midilli adasında ‘‘baldıran otu’’ olarak bilinen ‘*Conium maculatum*’ bitkisini yiyen bıldırcınları tüketen kişilerde, birkaç saat sonra başlayan ağrı ve koyu kırmızı renkli idrar bulgularıyla gelişen, rabdomiyolizin göröldüğü kaydedilmiştir (Billis ve diğerleri, 1971) 1908 yılında, Alman askeri literatüründe, kas ve iskelet travmalarına bağlı crush sendromunun rapor edildiği bildirilmektedir (Vanholder ve diğerleri, 2000). Deprem sonrası sık görölen komplikasyonlardan crush sendromunun ise ilk kez 1909 yılında Messina Depremi ile kayda geçtiği bildirilmiştir (Yavuz, 1999). İkinci dünya savaşında Londra’nın bombalanmasında oluşan ezilme yaralanmalarının tipik rabdomiyoliz semptomlarına yol açtığı ve akut böbrek yetmezliği gelişen vakaların bildirildiği, yapılan otopsilerde böbrek tübüllerindeki hasarın gözlenmesiyle, böbrek ve kas hasarı arasındaki ilişkinin tanımlandığı ifade edilmektedir (Petejova ve Martinek, 2014).

1940'ların başında rabdomiyoliz gelişimi deneysel çalışmalarda tarif edilmiştir (Bywaters ve Beall, 1941). Rabdomiyoliz ile miyogloblin ve böbrek yetmezliği arasındaki bağlantı, tavşanlarda kas sıkıştırma yöntemiyle yapılan deneysel bir yayında tanımlanmıştır (Bywaters ve Popjak, 1942). Akut tübüler nekroz ile iskelet kası hasarı arasındaki ilişkiyi, ilk kez Bywaters ve Stead, tavşanlara miyogloblin vererek yaptıkları çalışmayla bildirmişlerdir (Bywaters ve Stead, 1944). Daha sonra, Rowland ve Penn (1972), miyogloblinüri ile ilişkili kalıtsal enzim eksikliklerini tanımlamıştır. Crush sendromu vakalarının oldukça fazla görüldüğü, 1976 Çin (Tangshan), 1980 Güney İtalya, 1988 Ermenistan ve 1995 Japonya (Hanshin-Awaji) depremleri bildirilmiştir (Yavuz, 1999).

2.3.4. MABY Epidemiyolojisi

Yaygın damar içi pıhtılaşma, hiperkalemi ve akut kardiyomiyopati ve metabolik dengesizlikler ile seyreden genel olarak, yaklaşık %10-40 rabdomiyolizli olguda ABY gelişir ve tüm ABY vakalarının %2-15'inde neden rabdomiyolizdir (Pal Singh ve diğerleri, 2012). Geniş kas hararına bağlı rabdomiyoliz, derhal tedavi edilmedikçe genellikle öldürücüdür. Klinik acil müdahalenin gelişmesiyle son 70 yılda mortalite yaklaşık %100'den, %20'ye düşürülmüştür (Better ve Abassi, 2011). Depremlerde kazazedelerin yaklaşık %2 ile %5'inde gelişen crush sendromu, Marmara Depremi'nde %1,5, Van Depremi'nde ise %1,4-1,5 sıklığında görülmüştür (Akdam ve Alp, 2015). 17 Ağustos 1999 Marmara Depremi epidemiyolojik tıp tarihinde kayda geçen en büyük nefrolojik felaket olarak tanımlanmıştır (M.Ş. Sever, 2009).

2.3.5. MABY Tanı ve Tedavisi

Rabdomiyolizin genel klinik semptomları, travma bölgesinde görülen miyalji, halsizlik ve şişlik, ateş, bulantı veya kusma olabilmektedir. Hafif vakalarda miyalji ile birlikte serum CK düzeyinde artış görülürken, şiddetli vakalarda ise intravasküler koagülopati, kompartman sendromu, akut böbrek hasarı gelişir. Yaralı kasta oluşan şişlik nedeniyle dolaşımdaki sıvının azalması, hipotansiyon ve şoka neden olur. Rabdomiyolize eşlik eden tipik metabolik değişiklikler; hiperkalemi, metabolik asidoz, hipokalsemi veya

hiperkalsemi, hiperürisemi, hiponatremi ve potansiyel kardiyak aritmili hiperfosfatemidir (Lima ve diğerleri, 2008; Pal Singh ve diğerleri, 2012). Şiddetli rabdomiyoliz, acil tedavi edilemediğinde genellikle öldürücüdür (Better ve Abassi, 2011). Akut, şişmiş ve ağrılı bacaklarla ve ayakta nabız alınamayan rabdomiyoliz tablosu, derin ven trombozu tanısı ile kolayca karıştırılabilir (Lima ve diğerleri, 2008). Crush sendromuna ait klinik semptomlar, genellikle enkaz altından birkaç saat veya birkaç gün sonra kurtarılan vakalarda görülmektedir (Yavuz, 1999) ABY gelişimini gösteren bir diğer semptom ise oliguri veya anüridir (Öğütmen, 2011).

Rabdomiyolizde meydana gelen en sık bulgu plazma miyoglobininde artıştır. Miyoglobinin yarı ömrü 1-3 saatten kısadır ve kandan yaklaşık 6 saatte temizlenmesi nedeniyle bu artışı göstermek zordur (Çebi ve diğerleri, 2016). Glomerüllerden rahatlıkla süzülen ve spesifik bir bağlayıcı proteini olmayan miyoglobin, kas hücrelerinden salındıktan sonra 1-6 saat içinde karaciğer tarafından metabolize edilerek ve renal yoldan atılarak başlangıç değerlerine döner. Miyoglobin bu süre içinde, hızla böbreklerden atılırken kahverengi idrar oluşumuna neden olur ve böbrek yetmezliği oluştuğunda ise atılımı sınırlanır (Lima ve diğerleri, 2008). Bu nedenle, hassas bir tanı prosedürü için, plazma veya idrardaki miyoglobin testleri uygun değildir (Vanholder ve diğerleri, 2000). Rabdomiyoliz için en uygun tanı metodu plazma CK düzeyindeki artışı göstermektir. CK, miyoglobinden daha uzun süre plazmada yüksek seviyelerde ölçülebilir (Çebi ve diğerleri, 2016). Serum CK, rabdomiyoliz ve akut miyoglobininürik böbrek hasarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılır (Premru ve diğerleri, 2013). CK, çizgili kasta her yerde bulunan bir enzimdir. CKMM, çizgili kaslarda, CKMB kardiyak kaslarda bulunur. Rabdomiyolizde, parçalanmış kas hücrelerinden yüksek miktarda CKMM kan dolaşımına salınır ve 100.000 IU/ml veya daha fazla konsantrasyonlarda görülebilir. CK miyoglobinden daha uzun süre ve daha tutarlı bir şekilde yüksek seyreder bu nedenle tanıda miyoglobinden daha güvenilirdir (Yıldırım, 2018; Vanholder ve diğerleri, 2000). Vakaların %70'inde ilk 24 saatte rabdomiyoliz tanısı için yeterli CK konsantrasyonu seviyelerine ulaşılır (Lima ve diğerleri, 2008). Kasların yapısında bulunan, enerji dağıtımında rol alan ve hasarlı kaslardan yüksek oranda salınan kreatin kreatinin haline dönüşür, bu nedenle rabdomiyolizde aşırı yüksek düzeyde serum kreatinin değerleri beklenmektedir (Vanholder ve diğerleri, 2000). Kreatinin tayininde, serum ve idrarda yapılan ölçümler birlikte değerlendirilerek daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir (Öğütmen, 2011). Serum CK, AST, ALT ve LDH seviyeleri, kas hasarının derecesi ile ilişkili olsa da prognostik değeri yoktur (Lima ve diğerleri, 2008).

İskemik ABY'nin tipik mikroskopik bulgusu en sık etkilenen proksimal tübül (pars rekta) ve medüller kalın çıkan henle kolu olmak üzere, tübül epitelinde lokalize nekroz alanları görülür. Tübül lümeninde bozulmadan veya dejenere olarak dökülmüş ölü epitel hücre kalıntılarından oluşan silindir yapıları, Tamm-Horsfall mukoproteini ve pigmentleri görülür. Tübül nekrozu gelişen olgularda kahverengi granüler silindirler ve tübül epitel silindirleri dikkat çeker. Hyalin silindirler normal fonksiyonu olan tübüllerden salınan konsantre Tamm-Horsfall proteini ile oluşur (Bicik ve Ersan, 1999).

Crush sendromlu hastanın tedavisinde temel yaklaşım; lokal hasarın, şokun, asidozun ve renal yetmezliğin tedavisine ve önlenmesine yöneliktir (Yavuz, 1999). ABY tedavisinde, volüm azalmasını, tübüler obstrüksiyonu, asidüriyi ve serbest radikal oluşumunu önlemek amacıyla; rabdomiyoliz nedeninin ortadan kaldırılması, sıvı resüsitasyonu ve renal raplasman tedavisidir. Doğal afetler nedeniyle uzun süre kurtarılmayı bekleyen hastalarda sıvı tedavisi hasta kurtarılmadan önce başlatılmalıdır (Koçer ve diğerleri, 2016). Miyoglobinin ABY'de antioksidatif tedavinin, proksimal tübüler hücrelerde lipid peroksidasyonunu, ayrıca ferrik ve ferro miyoglobin arasındaki redoks döngüsünü inhibe ederek koruyucu etkiler gösterebileceği bildirilmektedir (Petejova ve Martinek, 2014). Yapılan birçok çalışmada birçok antioksidan ajanın rabdomiyoliz öncesinde uygulanmasıyla koruyucu etkileri incelenmiş olsa da rabdomiyolizden sonra yapılan uygulamanın, lipid peroksidasyonunu inhibe etmede, daha etkili olduğu gösterilmiştir (Boutaud ve diğerleri, 2010). Diüretiklerin tedavideki etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Diüretik, ozmotik bir ajan olan Mannitol, interstisyel boşluktaki sıvıyı çekerek kas şişliğini azaltabilen, bu yolla da intrarenal hem pigment sıkışmasını önleyerek, döküm oluşumunu azalttığı, fakat Mannitolün, hücre koruması sağlamadığı, renal biyoenerjettiği akut olarak kötüleştirdiği bildirilmiştir (Zager ve diğerleri, 1991). Miyoglobinin ABY'nin önlenmesi için, bikarbonatlar ve mannitol ile sıvı defisitlerinin hızlı bir şekilde regüle edilmesine dayanır. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalite oranı yaklaşık %10'dur (Zutt ve diğerleri, 2014).

İskemik ve nefrotoksik ABY'de, ATN sıklıkla gelişir ve klinik olarak, ABY gelişinceye kadar olan dönem başlangıç fazı, sonrasındaki 7-14 gün GFR'nin düşük seyrettiği klinik belirteçlerle gösterilen idame fazı ve tübüler hücrelerin rejenerasyonu ile birlikte GFR'nin normale döndüğü iyileşme fazı olmak üzere üç fazda seyreder (Tanrıverdi ve Karadağ, 2010).

2.3.6. Deneysel MABY Modelleri

Böbrek yetmezliğinin indükleyen ve böbrek yetmezliğinin klinik koşullarını taklit eden bazı hayvan modelleri, Glycerol, ischemia- reperfusion, Gentamicin, Cisplatin, Radiocontrast Media, NSAIDs, Osmotic nephrosis, Ifosfamide, Uranium, Mercuric chloride, Potassium Dichromate, Folic acid, Ferricnitrilotriacetate, S-(1,2-dichlorovinyl)- L-cysteine, Sepsis, Bipyridyls gibi modellerdir (Pal Singh ve diğerleri, 2012).

Deneysel ABY modelleri, kolay uygulanabilen ve tekrarlanabilirliği yüksek modeller olmakla birlikte gliserolle oluşturulan ABY modelinde, tübüler hasar belirgindir. İskemik ABY modelinde ise fonksiyonel hasar ve patoloji uyumu söz konusudur. Sisplatin modelinde insan patolojisi ile benzerlik avantajı olup, fizyopatolojisinde inflamasyon rol oynar ve böbrek dokusunda oluşan patoloji klinikle uyumludur. ABY çalışmalarında hiçbir modelin evrensel geçerliliği gösterilememiş ve hiçbir modelin ciddi ABY’li olgulardaki tabloyu tam olarak taklit edemediği bildirilmiştir (Bellomo ve diğerleri, 2004). Gliserolün neden olduğu böbrek yetmezliği modeli, rabdomiyoliz bulgularını simüle ederken, iskemi-reperfüzyon kaynaklı ABY ise böbrek fonksiyonunda hemodinamik değişikliklerin neden olduğu bulguları taklit eder. Gliserole bağlı ABY’de, miyoglobüri, tübüler nekroz ve artmış renal vazokonstriksiyon ile karakterize bulgular izlenir (Pal Singh ve diğerleri, 2012) Çizgili kas eridiğinde, miyoglobin ve diğer potansiyel toksik hücre içi bileşenler sistemik dolaşıma salınır (Rao ve diğerleri, 2015).

Kas içi gliserol enjeksiyonu yoluyla elde edilen bu ABY modelinde, sıçanlarda böbrek yetmezliğini indüklemek için standart bir yöntem; %50’lik gliserolün, 8 ml/kg olarak kas içi uygulamasıdır. Gerekli miktarda gliserol eşit olarak dağıtılmış derin IM enjeksiyon ile her iki arka bacağı uygulanır. Gliserol kaynaklı akut böbrek yetmezliği olan sıçanlarda böbrek korteksinde hidrojen peroksit oluşumu gerçekleşir (Pal Singh ve diğerleri, 2012).

Oluşum mekanizması ve böbreğin birçok segmentinde hasarlanma meydana getirmesi sebebiyle, sıçanlarda hipertonic gliserolle oluşturulan ATN modeli, insandaki ATN’yi taklit etmek için uygun ve yeterli bir modeldir (Ikeda ve diğerleri, 2006).

2.4. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Serbest radikaller orbitallerinde çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron bulunduran atom veya moleküllerdir (Halliwell, 1991). ROS'ler organizmanın aerobik solunumuyla elektronların oksijene aktarılması sırasında oluşan reaktif oksijen türleridir (Halliwell ve Gutteridge, 1999). Kronik enfeksiyonlar ve enflamatuar bozukluklar, iskemi-reperfüzyon hasarı, ultraviyole ve radyasyona maruz kalma, sigara veya alkol kullanımı, NSAİD ilaçların kullanımı gibi birçok çevresel faktör ROS düzeyini arttırmada rol oynar (Bhattacharyya ve diğerleri, 2014; Sen ve Chakraborty, 2011). Yüksek miktarda ROS üretimi tüm hücrel elemanlar üzerinde zararlı etkilere sahip olsa da, orta düzeyde ROS üretimi, hücrel metabolik olaylarda redoks homeostazını yeniden kurarak hücreyi oksidatif hasardan korumaya yardımcı olur ve büyük kısmı bağışıklık sisteminde ve iltihabi reaksiyonlarda, ayrıca bakteri ve virüsleri yutmada kullanılabilir. Vasküler tonusun düzenlenmesi, oksijen konsantrasyonu tarafından kontrol edilen sistemlerin fonksiyonlarının oksijen gerilimini algılayarak düzenlenmesi, membran reseptörlerinin sinyal iletiminin güçlendirilmesi gibi olaylarda ROS üretimi önemlidir (Dröge, 2002). Normal koşullarda fizyolojik olarak organizmada oksidan/antioksidan dengesinde antioksidanlar fazla iken, bu dengenin bozulması oksidatif stres ve doku hasarına neden olur (Kisaoğlu ve diğerleri, 2013).

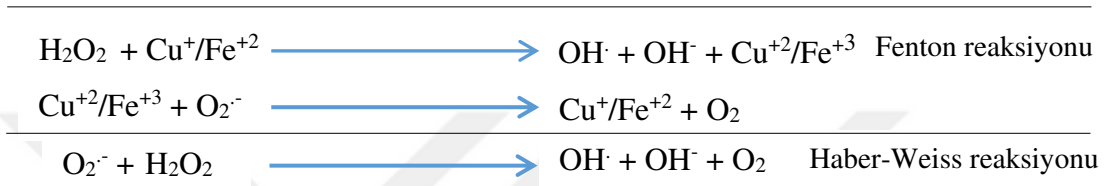
2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri

Atmosferde bulunan moleküler oksijen (O_2), en çok mitokondride olmak üzere hücre içi kompartmanlarda metabolize olurken indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür (Özcan ve diğerleri, 2015). Oksijenin tam olarak indirgendiği reaksiyonlarda oluşan son ürün sudur (Dündar ve Aslan, 1999a). Süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-), hidroperoksi (HO_2), peroksi (ROO) ve alkoksi (RO), radikal olan serbest oksijen türevleri olup; singlet oksijen (O_2), ozon (O_3), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ($HOCl$), nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit ($ONOO^-$), radikal olmayan serbest oksijen türevleridir (Yazıcı ve Köse, 2004).

Süperoksit, bakterilere karşı nötrofil aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesi gibi mekanizmalarda görev alır (Memişoğulları, 2005). Bunun yanında süperoksit bazı bakteriyel enzimleri inaktif hale getirebilmektedir (Dündar ve Aslan

1999a).

H₂O₂ çiftlenmemiş elektrona sahip olmaması nedeniyle radikal olarak sınıflanmasa da membranlardan çok kolay geçerek fizyolojik etkiler yaratabilir ve “reaktif oksijen partikülleri” gibi daha genel bir tanım içinde ifade edilmiştir (Çavdar ve diğerleri, 1997). Bir prooksidan olan H₂O₂, ortamda Fe⁺² gibi geçiş metalleri bulunduğunda “Fenton reaksiyonu”, süperoksit varlığında ise “Haber-Weiss reaksiyonu” gerçekleşerek en güçlü radikal olan hidroksili (OH⁻) oluşturarak dokuda hipoksi ve endotel hasarı yaratır (Şekil 2). Ayrıca lökositlerin bakterilere karşı korumasında görev alır (Memişoğulları, 2005).



Şekil 2. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları (Karabulut ve Gülay, 2016b).

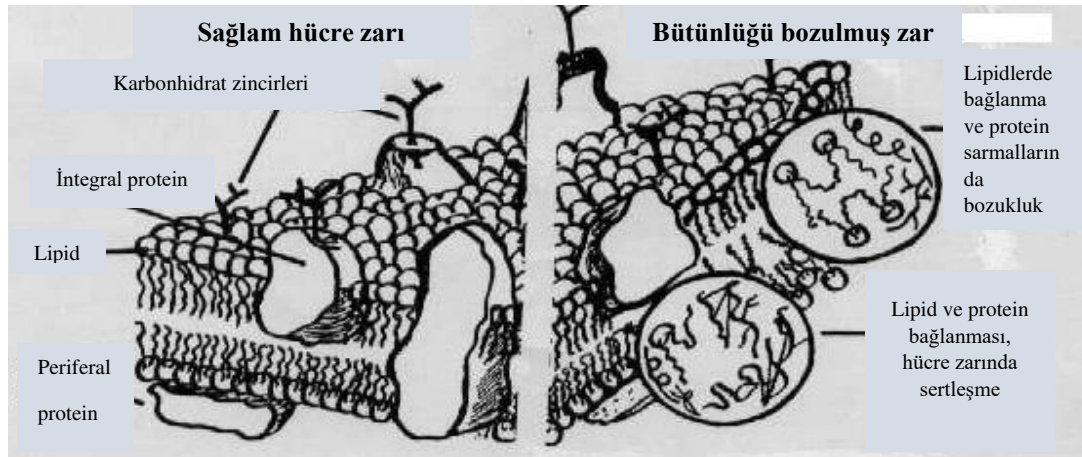
Yarılma ömrü çok kısa olan ve en reaktif serbest radikal olan OH⁻’nin yüksek hücrel hasar oluşturabilme nedeni, tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturabilmesidir (Özcan ve diğerleri, 2015). Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipitler, karbonhidratlar gibi birçok madde ile kolayca tepkimeye girebilir (Memişoğulları, 2005).

Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu bulunmayan oksijen molekülüdür, serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir veya bu reaksiyonlar sonucu oluşabilir. Normal oksijenden çok daha hızlıdır ve hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek, lipid peroksidlerin oluşumuna yol açar (Caner ve diğerleri, 1997).

Endotel kaynaklı bir vazodiyatör olan NO⁻ ise, güçlü bir radikal temizleyicidir. Hücre yapıları üzerinde koruyucu ve toksik etkiler gösterebilir (Delibaş ve Özcan, 1995). Bir adet eşlenmemiş elektronu olan küçük bir moleküldür ve düz kasların gevşemesi, kan basıncının düzenlenmesi, nörotransmitter olarak, savunma ve bağışıklık mekanizmalarında görev alan bir sinyal molekülüdür. Süperoksit ile reaksiyona girdiğinde oluşan OONO⁻ oldukça toksik bir radikaldir. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjinin ve oksijenden oluşur $NO^{\cdot} + O_2^{\cdot-} \rightarrow OONO^{\cdot}$ (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

2.4.2. Serbest Radikallere Bağlı Oluşan Hasar

ROS'ler, kansere karşı ve patojenlerle savaşmada, fagositoz gibi olaylarda da koruyucu bir rol oynar. Fakat aşırı üretildiğinde, hücrede malondialdehit üretimine neden olarak lipid, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına yol açabilir (Petejova ve Martinek, 2014; Sen and Chakraborty, 2011). Hemoglobin ve miyogloblin gibi hem içeren proteinler, H_2O_2 ile reaksiyona girdiğinde lipid peroksidasyonunu uyaran hem radikalini oluşturur ve lipid peroksidasyonu tetikleyen serbest demir iyonlarını açığa çıkarır (Çavdar ve diğerleri, 1997). Aşırı miktarda ROS üretimi, polimorf nükleer lökositleri (PNL) aktive ederek, ROS üretimini daha da artırır (Süleyman ve diğerleri, 2018). Oksidatif stres; kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar hastalıkların oluşmasında patojen etki yaratır (Özcan ve diğerleri, 2015). ROS'lerin nükleik asitler ile reaksiyona girmesiyle oluşan DNA mutasyonu hücre ölümüne neden olduğundan, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehitin (MDA), DNA'da mutasyon oluşturarak, kansere ve bazı genetik hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir (Marnett, 2002). Lipid radikalleri membran akışkanlığını bozarak ve geçirgenliğini arttırarak, zar bütünlüğünün ve yapısının bozulmasıyla hücrede hasara yol açar (Şekil 3) (Özcan ve diğerleri, 2015; Dündar ve Aslan 1999b).



Şekil 3. Radikallerin hücre zarına etkileri (Dündar ve Aslan 1999b)

Serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesiyle oluşan lipid radikallerin oksijenle reaksiyona girmesiyle oluşturduğu lipid peroksil radikali,

hidrojen atomlarıyla reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri oluştururlar. Lipid peroksidlerin oluşturduğu yıkım ürünü olan MDA, en az üç çift bağ içeren yağ asidlerinin peroksidasyonu ile oluşur, tiyobarbitirik asit ile tepkimesiyle oluşan reaktif maddelerin ölçülmesi, lipid peroksidasyonunun şiddetini gösterebilir (Memişoğulları, 2005).

Nötrofil miyeloperoksidaz (MPO) enzimi ise güçlü bir oksidan kaynağıdır ve hipoklorik asit üretimini katalizler (Tabakoğlu ve Durgut, 2013). MPO enzimi, antibakteriyal savunma sisteminde nötrofillerin salgıladığı bir enzimdir. Yüksek antibakteriyal etkili hipoklorik asit; H₂O₂'nin, miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girmesiyle oluşur (Çavdar ve diğerleri, 1997). MPO enzimi, dokularda PNL'ler tarafından oluşturulur ve reperfüzyon hasarının göstergesi olarak, dokudaki birikmiş PNL düzeyini tayin etmede yol gösterici bir enzimdir (Ormrod ve diğerleri, 1987).

2.4.3. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Antioksidan savunma mekanizması; radikal metabolitleri temizleyerek veya oluşumunu önleyerek, hücresel hasarları onararak, radikal üreten zincir reaksiyonlarını durdurarak ve endojen antioksidan kapasitedeki artışı hızlandırarak, oksidatif strese karşı koyar (Dündar ve Aslan, 1999a). Antioksidanlar, endojen olarak vücutta üretilbildiği gibi, ekzojen olarak dışarıdan da alınabilir. Endojen antioksidanlar; Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx), Glutasyon redüktaz (GR), Albümin gibi enzimatik antioksidanlar ile Glutasyon, Melatonin, Ürik asit, Bilirubin, Seruloplazmin, Koenzim Q 10, Selenyum, α -lipoik asit, Transferrin gibi enzimatik olmayan antioksidanları içerir. α -Tokoferol (E Vitamini), β -karoten (A Vitamini) Askorbik asit (C Vitamini), Folik asit (B9 Vitamini) gibi vitaminler de ekzojen antioksidanlardır (Karabulut ve Gülay, 2016a).

Hücredeki en güçlü ve ilk detoksifikasyon enzimi olan SOD, süperoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eder (Ighodaro ve Akinloye, 2018). SOD'un katalizlediği tepkime sonunda oluşan H₂O₂ birikimi CAT tarafından engellenmektedir (Süleyman ve diğerleri, 2018).



Şekil 4. Süperoksit dismutasyon reaksiyonu (Karabulut ve Gülay, 2016a).

Tüm canlı hücrelerde, daha çok peroksisomlarda bulunan bir enzim olan CAT, H₂O₂'nin moleküler oksijen ve suya katalizasyonunuyla hidroksil radikali oluşumunu önleyen oldukça güçlü bir antioksidan enzimdir ve bir saniyede milyonlarca H₂O₂ molekülünü parçalayabilir (Ighodaro ve Akinloye, 2018). CAT enzimi; kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde oldukça fazla bulunur (Süleyman ve diğerleri, 2018). Mitokondriden sitozole geçen H₂O₂, GPx'e göre daha yüksek oranda CAT ile temizlenebilir (Aslankoç ve diğerleri, 2019).



Şekil 5. Hidrojen peroksitin su ve oksijene katalizasyonu (Karabulut ve Gülay, 2016a).

GPx, mitokondride veya bazen de sitozolde bulunan ve H₂O₂'yi suya parçalayarak lipid peroksidasyon sürecini inhibisyonuyla oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösteren önemli bir antioksidandır (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Hücrelerin sitoplazmasında bulunan GPx, GSH'nin oksidasyonunu katalize ederken, OH⁻ öncüsü olan H₂O₂'yi suya (H₂O) çevirerek OH⁻ oluşumunu önler ve H₂O₂'nin neden olduğu oksidatif hasara karşı hücreyi korur (Sen and Chakraborty, 2011).



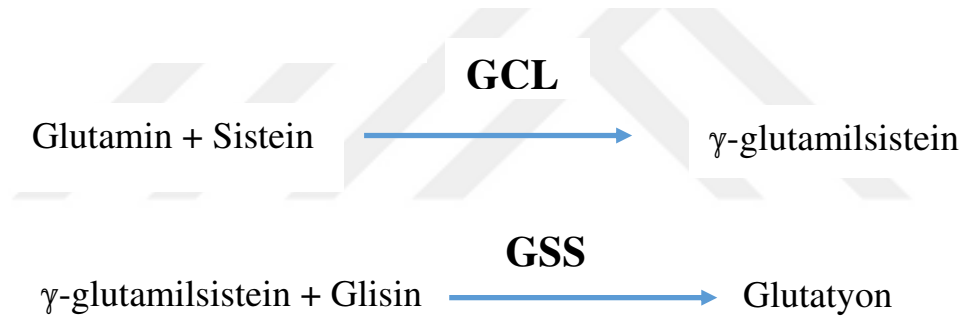
Şekil 6. Glutatyon peroksidaz reaksiyonu (Karabulut ve Gülay, 2016a).



Şekil 7. Glutatyon redüktaz reaksiyonu (Karabulut ve Gülay, 2016a).

GSH, L-glutamat, L-sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir ve antioksidan etkisini, GPx enzimi katalizörlüğünde H₂O₂ ve organik peroksitlerle reaksiyona girmesiyle H₂O₂'yi hücrelerden uzaklaştırarak gösterir (Süleyman ve diğerleri, 2018). GSH'nin, lipid

peroksitler, hidrojen peroksit, askorbik asit ve serbest radikalleri indirgeyerek, eritrositlerle lökositlerin korunmasında, organların transplantasyonlarında koruma ve sitotoksik ilaç hasarlarının önlenmesindeki görevi çok önemlidir (Kasapçopur ve Birdane, 2014). GSH, hidroksil radikalini ve tekli oksijeni doğrudan temizleyebilir veya hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin detoksifiye edilmesini katalizleyebilir. GSH ayrıca plazma zarından aminoasit taşınmasında rol oynar. C vitamini ve E vitamini gibi önemli antioksidanların yeniden yapılandırılmasını sağlar ve tokoferol radikalini azaltabilir (Sen and Chakraborty, 2011). GSH, en çok karaciğerde sentezlenir ve yaklaşık %40'ı safra ile atılır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013). GSH'ın genellikle %85-90'ı sitoplazma da bulunsa da bazen sitoplazmada sentezlendikten sonra mitokondri, çekirdek, peroksizomlar ve endoplazmik retikulumda da bulunabilmektedir. GSH iki aşamada sentezlenir. İlk olarak glutamin-sistein ligazın (GCL) glutamin ve sisteini bağlayarak γ -glutamilsisteini oluşturması ve sonrasında glutatyon sentetazın (GSS), γ -glutamilsisteine glisinini bağlayarak GSH molekülünü oluşturmasıdır (Karabulut ve Gülay, 2016a).



Şekil 8. Glutatyonun oluşum reaksiyonları (Karabulut ve Gülay, 2016a).

GSH, hidroperoksitlerin redüksiyonuyla oluşan okside glutatyonun (GSSG), glutatyon redüktaz (GRx) katalizörlüğünde GSH'ye (indirgenmiş glutatyon) dönüşümü ile tekrar üretilir (Süleyman ve diğerleri, 2018). Oksidatif stres miktarı, GSH/GSSG oranı ile ölçülebilir (Kasapçopur ve Birdane, 2014).

Genel olarak antioksidanlar; antibakteriyel, antikanserojen ve kardiyovasküler hastalık riskini inhibe edici fonksiyon görürler (Meral ve diğerleri, 2012).

2.5. İncir (*Ficus carica*) ve Çekirdek Yağı

Ficus carica, Akdeniz kıyılarında oldukça fazla yetiştirilen, bu bölgeye özgü bir meyvedir. Subtropik iklimde, ılık ve yağışlı geçen kış mevsimi, sıcak ve kurak geçen yazların olduğu bölgelerde verimi oldukça yüksek olarak yetiştirilir (Gül ve Özrenk, 2019).

İncir, taze ve kuru tüketilebilen, yetiştiriciliği eski zamanlardan beri devam eden bir meyvedir. İncirin yüksek antioksidan kapasitesi, içerdiği polifenoller ve antosiyaninlerle paralel olarak artmaktadır (Öğüt, 2014). Türkiye, dünyada yaş incir üretiminde yılda yaklaşık 300 bin ton üretim ve %30'luk payla lider konumundadır, ardından, Mısır, Fas, Cezayir, İran, Suriye, ABD gelmektedir. Dünyanın en kaliteli kuru incirlerinin üretildiği Türkiye ise dünyada %50'lik paya sahiptir, ardından İran ve ABD gelmektedir. Türkiyede kaliteli kurutmalık incir yetiştiriciliği, iklim koşulları nedeniyle Ege Bölgesinde, Büyük ve Küçük Menderes Havzalarında yapılmaktadır. Özellikle Aydın ve çevresinde Germencik ve Nazilli Bölgeleri üretimde başı çekmektedir. İncir tüketim tercihlerinde, özellikleri nedeniyle “Sarılöp” türü (yaklaşık %90) öne çıkmaktadır, ardından “Bursa Siyahı” (Dürdane İnciri), “Göklop”, “Yeşilgüz”, “Morgüz” ve “Bardacık” gibi çeşitler gelmektedir. Türkiye’de üretilen incirin %30’u yaş olarak ülke içinde %70’i ise kuru incir olarak hem ülke içinde tüketilmekte hem de ihraç edilmektedir. Kişi başına yıllık tüketim tahminen 200-250 gram civarındadır (T.C. Ticaret Bakanlığı, 2019).

Türkiyede üretilen kuru incirin fenolik bileşik içeriklerinin incelendiği bir çalışmada, yaş ve kuru incirlerde gallik asit, klorogenik asit, epikateflin, fliringik asit, rutin ve psoralen tespit edilmiş, ayrıca incirdeki temel fenolik bileşiğin, epikateşin olduğu saptanmıştır. İncir çeşitleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemezken, yaş incirlerin fenolik içerikleri, kuru incirlere göre daha yüksek bulunmuştur (Nakilcioğlu ve Hışıl 2013). Kelebek ve diğerleri (2018), yaptıkları çalışmada incirlerin Sarılöp ve Bursa Siyahı çeşitlerinde altı çeşit fenolik asit ve türevi, ikisi flavan-3-ol yapısında (kateşin baskın olmak üzere kateşin ve epikateşin), ikisi flavonol ve biri antosiyanin olmak üzere toplamda 11 fenolik bileşik saptamışlar ve kurutmanın bu antioksidan kapasitede azalmaya neden olduğunu, ayrıca Sarılöp çeşidinin kateşin içeriği bakımından Bursa Siyahı’na göre daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Diğer meyvelere kıyasla en yüksek kalsiyum, bakır, magnezyum, potasyum ve kükürt içeriğine sahip olan incirin 100 gr kuru meyvesinde ise ortalama 1090-1100 mg

polifenol bulunur (Duman ve Yazıcı, 2018). Fitokimyasallar ve antioksidan içeriğin daha koyu renk meyvelerde daha yüksek ve meyve kabuğunda meyve özüne göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Solomon ve diğerleri, 2006). *Ficus carica*, içerdiği benzaldehit ve kumarin bileşikleri nedeniyle antineoplastik aktivite göstermektedir. Sodyum içeriği düşük ve yağ ile kolesterol içermemektedir (Vinson, 1999). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 100 gram yaş incir meyvesinin 486 mg, kuru incir meyvesinin ise 326 mg total fenol içerdiği belirtilmiş ve bu meyvelerden 40 gram tüketildikten sonra plazma total antioksidan kapasitesinde, incir meyvesinin içerdiği yoğun fenolikbileşiklere bağlı olarak, 4 saatte %35'e kadar artış bildirilmiştir (Vinson ve diğerleri, 2005). Dünya incir üretiminin yaklaşık %70'inin gerçekleştiği Akdeniz ülkelerinde, oldukça sık tüketilen incir meyvelerinin ve onun farklı kısımlarının, içerdiği polifenolik bileşikler ve özellikle antosiyaninler nedeniyle yüksek antioksidan kapasiteye sahip oldukları bildirilmiştir (Çalışkan ve Polat, 2012). *Ficus carica*'da, çoğu yağ asitlerinden oluşan yaklaşık 30 grup lipit maddesi tanımlanmıştır; fosfolipit ve glikolipitler, serbest ve esterleşmiş steroller içeren bu lipitlerin yağ asitleri grubunun %90'dan fazlası linoleik, linolenik, oleik ve palmitik asitlerden oluşmaktadır (Kolesnik ve diğerleri, 1986).

Çalışmalarda *Ficus carica*'nın lateks ekstraktlarının güçlü anti-anjiyojenik ve anti-proliferatif içeriği nedeniyle tümör büyümesi ve metastaz gibi patolojileri önleyebileceği bildirilmiştir (Mostafaie ve diğerleri, 2011). *Ficus carica*'nın kurutulmuş yapraklarından elde edilen ekstratlarının sıçanlar üzerinde antihepatatoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Gond ve Khadabadi, 2008). *Ficus carica* yaprak ekstratlarının trigliserid ve kolesterol düzeyinde azalma sağlayarak hipolipidemik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Asadi ve diğerleri, 2006). Diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmalarda, *Ficus carica* yaprağı sulu ekstresinin hipoglisemik etkileri gösterilmiştir (Perez ve diğerleri, 1998). Bunun yanında, reçinesinin ise antineoplastik etkileri çalışmalarla gösterilmiştir (Rubnov ve diğerleri, 2001). *Ficus carica* metanol ekstresinin, oral antibakteriyal etkileri de bildirilmiştir (Jeong ve diğerleri, 2009). Ayrıca su ekstresi ve ham polisakkaritlerinin içerdiği fenolik ve flavonoidlerle serbest radikalleri süpürme yoluyla antioksidan etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Yang ve diğerleri, 2009). Yine taze incir meyvelerinin içerdiği polifenol ve antosiyanin içeriğinin antioksidan kapasiteyi arttırdığı, GSH konsantrasyonu ve (GSH/GSSG) artışları ile gösterilmiştir (Solomon ve diğerleri, 2006). *Ficus carica* yapraklarının etanol ekstresinin doza bağımlı bir şekilde antipiretik etki gösterdiği ve bu etkinin 4 saate kadar sürdüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (Patil Vikas, 2010). Kuru

incir, içerdiği protein miktarı düşük olmasına rağmen, protein sentezinde kullanılan çeşitli aminoasitler bakımından zengin olması nedeniyle, hücre gelişimini destekler. 1 adet (20 gr) kuru incir; 11,6 gr karbonhidrat, 1,2 gr protein, 0,5 gr yağ, 1,8 gr lif, 6,4 mg A Vitamini, 2 mg C Vitamini, 0,5 mg demir içermektedir (T.C. Ticaret Bakanlığı, 2019). İncir Araştırma Enstitüsü (2017) tarafından, 100 gr taze ve kuru incirin besin içerikleri verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. 100 gr taze- kuru incirin besin içerikleri (İncir Araştırma Enstitüsü, 2017).

Taze - kuru incirin besin içerikleri (100 g için)		
Besin Değeri	Taze	- Kuru
Su	% 84,6	- 16,8
Protein	% 1,3	- 3,6
Yağ	% 0,3	- 1,6
Karbonhidrat	% 9,5	- 52,9
Enerji (kcal)	45	- 300
Nişasta	- - - - -	-
Glikoz	% 5,2	- 28,6
Fruktoz	% 4,1	- 22,7
Sakkaroz	% 0,3	- 1,6
Lif	% 2,3	- 12,4
Karoten (µg)	150	- 64
Vitamin B1	0,03	- 0,08 mg
Vitamin B6	0,08	- 0,26 mg
Vitamin B12	- - - - -	-
Vitamin C	21 mg	- - - - -
Potasyum	200	- 970mg
Kalsiyum	38	- 250 mg
Magnezyum	15	- 80 mg
Fosfor	15	- 89 mg
Demir	0,3	- 4,2 mg
Çinko	0,3	- 0,7 mg

Koyu kırmızı meyve örneklerinde yapılan çalışmalarda, kırmızı incirin içerdiği yağ ağırlık gramı başına ölçülen, A vitamini $0,30 \pm 0,05$ µg, E vitamini $0,12 \pm 0,02$ µg, β-Karoten $14,45 \pm 3,32$ µg, Likopen $0,40 \pm 0,05$ µg olarak verilmiştir (Karataş ve Çöteli, 2016). Kuru incir, %28' inden fazlası çözünür tipte olan yüksek miktarlardaki ham lif (%5,8/ağırlık) ile kolesterolün kana karışmadan atılması sayesinde kolesterol ve kan şekeri kontrolü ile kilo kaybına yardımcı olmaktadır. Bunun yanında kuru incir, tüketilen meyveler ve içecekler arasında en yüksek polifenol konsantrasyonlarına sahiptir (Vinson, 1999).

Bir incir meyvesi, değişik büyüklerde ortalama 30 ile 1.600 arasında yenilebilen tohum barındırır. %30'u yağdan oluşan kurutulmuş incir tohumları; %18,99 oleik, %33,72 linoleik, %32,95 linolenik, %5,23 palmitik, %8 stearik, %1,05 araşidonik yağ asitlerini içerir (Joseph ve Raj, 2011). Güven ve diğerlerinin (2019), Türkiye'deki incir çekirdeği

yağlarının fizikokimyasal kompozisyonunu inceledikleri bir çalışmada incir çekirdeği yağında bulunan yağ asitleri, tokoferol ve fenolik içeriklerinin yanı sıra sahip olduğu fitosterollerin çeşitlerini ve miktarlarını da bildirmişlerdir (Tablo 2).

Tablo 2. Türkiye’deki incir çekirdeği yağının fitokimyasal içeriği (Güven ve diğerleri, 2019)

YAĞ ASİTLERİ	
Palmitic acid C16:0	%5 - %9
Stearic acid C18:0	%2 - %4
Oleic acid C18:1(n-9)	%14 - %24
Linoleic acid C18:2 (n-6)	%20 - %35
α -linolenic acid C18:3 (n-3)	%32 - %50
γ -linolenic acid C18:3 (n-6)	% 0.17
Arachidic acid C20:0	Max. %0.7
Eichosenoic acid C20:1 (n-9)	%0.5
Behenic acid C22:0	Max. %0.5
TOKOFEROL MİKTARI	ppm
α -tocopherol	157
γ -tocopherol	4,267
δ -tocopherol	147
Total tocopherols	4,571
STEROLLER	mg/kg
Campesterol	%2.99
Stigmasterol	%2.18
Clerosterol	%0.68
Beta-sitosterol	%66.43
Sitosterol	%20.15
Delta-7-stigmasterol	%1.18
Delta-7-avenasterol	%1.28
Total sterol	%5.07
ANTIÖKSİDAN KAPASİTE	%52.54
FENOLİK İÇERİK	79.5mg/100g

İncir çekirdeği yağında oldukça fazla miktarda bulunan yağ asitleri, vücutta üretilemediği için dışarıdan besinlerle alınması zorunlu olduğundan dolayı esansiyel yağ asitleri olarak tanımlanırlar. Esansiyel yağ asitleri, kan basıncı, hemostaz, kan lipid seviyeleri, immün ve enflamatuvar cevap mekanizmalarını değerlendiren prostaglandin bileşiğinin oluşumuna katılırlar (Yeşil ve Çelik. 2017). Doymamış uzun zincirli yağ asitlerinin erime noktası, aynı sayıda karbona sahip doymuş uzun zincirli yağ asitlerine göre daha düşüktür (Bruss, 2008). Doymamış yağ asitleri ile beslenme, doymuş yağ asitlerine göre, LDL-K seviyelerini düşürmektedir. Vücutta sentezlenemediğinden dışarıdan alınan 18 karbonlu, uzun zincirli bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asit (18:2), T ve B hücre aracılı immün yanıtların oluşturulmasında önemlidir (Yeşil ve Çelik. 2017). Linoleik asit, metabolizma hızını artırarak vücut yağ miktarını azaltma, diyabette artmış insülin direncini azalma, bağışıklığı güçlendirme, enflamatuvar sitokin oluşumunu azaltma ve antikor oluşumunu artırma yoluyla enflamasyonu azaltma ve antikanserojenik etki gibi mekanizmalarla vücuda yararlı bir yağ asididir (Nicolosi ve diğerleri, 1997). Doymamış omega-3 (linolenik asit) yağ asitleri; bağışıklık sisteminin kuvvetlendirilmesinde, TG ve LDL-K düzeylerini düşürerek, kan pıhtılaşması riskini ve trombotik hasar riskini azaltır (Turan ve diğerleri, 2013). Linolenik asit aynı zamanda hücre membranının bütünlüğü ve akışkanlığını, hücresel hareketleri, reseptörlerin yerleşimini düzenleyen önemli yapı taşlarındandır (Bourourou ve diğerleri, 2016). Bunun yanı sıra lipid düşürücü etkisinin dışındaki bir mekanizma ile endotel disfonksiyonunu onarmasıyla, şiddetli kardiyak aritmileri önleyerek kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bildirilmiştir (Yeşil ve Çelik. 2017). Vücut içerisinde sentezlenebilen oleik asit, önemli bir enerji kaynağıdır. Yetişkinlerde oleik asit, HDL/LDL oranını sürekli olarak arttırırken, total kan kolesterol konsantrasyonunu düşürür (Gökmen ve Köksal, 2001). Oleik asitin vücuttaki bağışıklık fonksiyonlarının kaybını geciktirici rol oynadığı ve oksidatif hasara karşı daha güçlü LDL üretimi sağlayarak yüksek dirençli aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatabileceği bildirilmiştir (Parthasarathy ve diğerleri, 1990). Kurutulmuş incir meyvesi çekirdek yağları üzerine yapılan bir çalışmada en baskın yağ asidi linolenik asit, %53,1'lik oran ile en yüksek seviyede bulunmuş ve diğer yağ asidi oranları; linoleik asit (%21,1), palmitik asit (%13,8) ve oleik asit (%9,8) olarak gösterilmiştir (Jeong ve Lachance, 2001). İcyer ve diğerlerinin (2017) yaptığı çalışmada; baskın olan yağ asidi %41,1 ile linolenik asit (n-3) C18:3 olurken, %30,93 linoleik (n-6) C18:2, %17,13 oleik (n-9) C18:1, %7,16 palmitik C16:0, %2,90 stearik C18:0 yağ asitleri olarak gösterilmiştir. Duman ve Yazıcının (2018), Aydın Bölgesinden toplanan Sarı Lop ve Mor Güz çeşidi taze incir çekirdek yağlarının yağ

asitlerinin ortalama kompozisyonunu gösterdikleri başka bir çalışmada ise, linolenik asit içeriği, sarılop çeşidinde %42,11, Mor Güz çeşidinde ise %40.88 olarak saptanmıştır. Duman ve diğerlerinin (2018) çalışmasında incir tohumu yağlarının ortalama yağ asidi kompozisyonu; linolenik asit, linoleik asit, oleik asit yaklaşık olarak sırasıyla %41,848, %29,02, %18,664 olarak bildirilmiştir. Hssaini ve diğerleri (2020), Fas'da yetişen dört çeşit incir çekirdeği yağı üzerinde yaptıkları çalışmada, %87,9-88,3'lük oranda yüksek düzeyde doymamış yağ içerdiğini bildirmişlerdir. Linolenik asit, %38,43-43,57 arasındaki yüzdesiyle bütün çeşitlerde en yüksek seviyede bulunurken, linoleik asit %28,9-%34,5 yüzdeyle ikinci sırada yer almış, palmitik asit ve stearik asit yine tüm çeşitlerde baskın doymuş yağ asitleri olarak tespit edilmiştir. Baygeldi ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada, *Ficus carica* tohumu yağında; linolenik asit %40,25 ile en yüksek seviyede iken, linoleik asit %31,28 ve oleik asit %17,07 olarak analiz edilmiştir. Ergün ve Bozkurt (2020), Türkiye'deki incir çekirdeği yağlarındaki toplam yağ miktarını %14,08 olarak bildirmiş, bunun %70'ini oluşturan yağ asitlerinin ise en yüksek oranda α -linolenik asit (%26,31), ardından linoleik asit (%24,27) ve oleik asit (%19,65) olduğunu tespit etmişlerdir.

İncir çekirdeği yağının içeriğindeki bir diğer önemli bileşen olan E vitamini yağda çözünebildiğinden, lipid yapıdaki hücre membranının bütünlüğünü korumakla görevli en önemli antioksidan ve esansiyel vitamindir (Rodrigo ve diğerleri, 2007). Alfa-Tokoferol, yüksek oksijen konsantrasyonlarında aktive olabilen, doğada en fazla bulunan ve en etkili tokoferoldür ve çekirdek yağlarında bol miktarda bulunmaktadır. Lipit peroksidasyonuna neden olan serbest radikallere karşı selenyum ile sinerjistik çalışarak güçlü bir etki gösterir (Yeşil ve Çelik, 2017). E vitamini, vücut tarafından üretilmediği için yemeklerle ve destek gıdalarla dışarıdan alınabilen bir tür esansiyel yağdır. Antioksidan görevinin dışında, gen ekspresyonunda düzenleme, kanser ve arterosklerozun önlenmesinde bir sinyal molekülü görevi görebilir. E vitamini aynı zamanda bir pro-oksidan özelliğe de sahiptir (Schneider, 2005). Lipitte çözünmesi nedeniyle, hücre zarlarında fosfolipit tabakaları ve kan proteinleri içerisinde bulunabilir (Sinclair ve diğerleri, 1990). Alfa-tokoferollu bir ortamda monositlerin endotel hücrelerine daha az yapıştığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Devaraj ve diğerleri, 1996; Martin ve diğerleri, 1997). Ayrıca DNA'nın oksidatif hasarına bağlı bozuklukları önler. Serbet radikallere karşı Glutasyon peroksidaz ile de sinerjistik çalışır. Glutasyon peroksidaz oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır, E vitamini ise peroksitlerin oluşmasını engeller, ayrıca vücuttaki selenyum kaybını önler. Deride antioksidan kapasiteyi arttırarak yaşlanma ve güneşin zararlı etkilerinden cildi korur (Kasapçopur ve Birdane,

2014). Serbest radikalleri ortadan kaldırma, zincir kırma, baskılama, bozulan yapıları tekrar onarma, endojen mekanizmaları güçlendirme gibi yolların hepsini kullanabilen kuvvetli bir antioksidan olan E vitamini, zincir kırıcı etkisini, singlet oksijeni daha çok hidroksil radikaline veya superoksit radikaline indirgeyerek gerçekleştirir. Alveoler zarlar ve eritrosit zarlarında yüksek etki gösterir (Dündar ve Aslan,1999b). İcyer ve diğerlerinin (2017) çalışmasında incir çekirdeği yağında, alfa tokoferol 46 mg/kg, gamma tokoferol 3918 mg/kg, delta tokoferol 76,50 mg/kg olmak üzere, total tokoferol 4 g/kg olarak kaydedilmiştir. Baygeldi ve diğerleri (2021), yaklaşık 314,61 mg/100g oranındaki gama tokoferol, 7,40 mg/100 g delta-tokoferol, 3,71 mg/100g alfa-tokoferol içeriğiyle zengin bir E vitamini kaynağı olduğunu bildirmişlerdir. Aksoz ve diğerleri (2020) tarafından, 41 çeşit bitki yağının tokoferol düzeyleri üzerine yapılan bir çalışmada incir çekirdeği yağı, total tokoferol içeriği bakımından nar çekirdeği (3483,4 mg/kg) ve buğday tohumu yağından (3117,5 mg/kg) sonra üçüncü sırada en yüksek bitki yağı olarak gösterilmiştir.

İncir çekirdeği yağının sahip olduğu fenolik bileşikler, meyve, sebze, baharat, tahıl, tohum ve tıbbi bitkilerdeki önemli doğal antioksidan bileşiklerdir (Block ve diğerleri, 1992). Düşük molekül ağırlığına sahip olup, bitkilerdeki renk pigmentlerini oluşturan yapılardır. Anti-trombotik, antihipertansif, antiallerjik, antienflamatuar, antiapoptotik ve antikanserojen etkileri yanında vazodilatör etki yaratırlar, serbest radikalleri uzaklaştırırlar ve antioksidan kapasiteyi arttıırırlar (Birman, 2012). Polifenoller, serbest radikalleri indirgeyici, hidrojen verici, singlet oksijen tutucu, metal şelatörü olarak gösterdikleri antioksidan etkinin yanı sıra, antikanserojen, antimutajen, antiallerjik ve antiaging etkiye sahip bileşiklerdir. Kateşin, klorojenik asid, siyanidin, epikateşin, peonidin gibi fenolik maddeler, saf olarak kendi antioksidan özelliklerini gösterirler (Kasapçopur ve Birdane, 2014). Fenolik bileşikler genellikle bir fenol halkasına sahiptirler ve sahip oldukları halka sayısına göre isimlendirilirler. Polifenollerin ana grupları: flavonoidler, fenolik asitler, taninler, stilbenler (resveratrol) ve lignanlar'dır. Tanımlanmış sekiz binden fazla polifenol'ün yarıdan fazlası flavonoiddir. Flavonoidler; flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavanoller (kateşinler), izoflavonlar ve antosiyanidinler olmak üzere 6 grup olarak çeşitli şekillerde bulunurlar (Kolaç ve diğerleri, 2017; Williams ve Grayer, 2004). Hssanini ve diğerleri (2020), Fas'daki dört incir çeşidine ait çekirdek yağlarında toplam fenolik maddenin 69,83-100,99 mg/100g düzeyinde olduğunu bildirmişlerdir.

İncir çekirdeği yağının diğer önemli bileşeni olan fitosterol ve fitastanoller; bitkisel yağlar, tohumlar, sert kabuklu meyveler ve bazı sebzelerde doğal olarak bulunan lipid

benzeri bileşiklerdir (Koca ve Koca, 2006). Stanoller, bitkisel sterollerin bir alt grubu olan, doymuş bir halka yapısına sahip sterollerdir (Çekici ve Yıldiran, 2019). Steroller, hücrelerde zar geçirgenliği ve akışkanlığını düzenler ve sinyal iletimi gibi olaylarda kullanılan enzimlerin aktivasyonunda görev alırlar, bunun yanında insanlardaki steroid hormonlarının ve safra asitlerinin oluşumuna katılan bu bileşikler, büyüme ve gelişmede etkin görev alırlar (Gül ve Samija, 2006). Bitkisel sterollerin/stanollerin yapısı kolesterol ile benzerlik gösterdiğinden, vücuttaki emilim ve taşıma mekanizmalarının da kolesterol ile benzer olduğu düşünülmektedir (Çekici ve Yıldiran, 2019). Bitkisel steroller/stanollerin, kolesterolün bağırsaktaki emilimini azaltarak, LDL-K serum seviyelerini düşürdüğü ve böylece aterosklerotik olayların gelişimini inhibe ettiği, bunun yanı sıra bazı kanser türlerine karşı koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Quilez ve diğerleri, 2003). Yağlı tohumlar zengin sterol/stanol kaynaklarıdır (Çekici ve Yıldiran, 2019).

Duman ve diğerleri (2018)'nin, Aydın Bozdoğan Bölgesinden toplanan incirlerin tohum ve tohum yağlarındaki ağır metalleri inceledikleri çalışmada, krom (784,80 ppb), alüminyum (0,384 ppb), demir (246,79 ppb), kobalt (32,93 ppb), nikel (1267,63 ppb), bakır (3312,98 ppb) ve çinko (133,47 ppb) olarak bildirmiştir. Ayrıca tohumların tüm ağır metal içeriklerinin tohum yağlarından daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda incir çekirdeği yağının, gram pozitif bakteriler üzerinde kullanılan standart antibiyotiklere göre güçlü bir antibakteriyel etki gösterdiğini, gram negatif bakterilerde daha az etkiye sahip olsa da, *E. coli* üzerinde güçlü bir etki gösterdiği bildirmiştir.

Bu literatür bilgileriyle son yıllarda incir çekirdeği yağına olan ilginin, yapılan fitokimyasal analiz çalışmalarıyla arttığı görülmektedir. Buna rağmen incir çekirdek yağının, hayvan modellerinde patolojik mekanizmalar üzerine etkilerinin gösterildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Orak (2020) tarafından yapılan çalışmada; incir çekirdeği yağının, deneysel mezenterik arter oklüzyonuna bağlı ince bağırsak iskemi reperfüzyon hasarında, incir çekirdeği yağı ile bağırsak dokusunda MDA, MPO, TNF-alfa ve IL- β düzeyinde düşüş; SOD, CAT ve GSH düzeylerinde artış elde edilmiş ve histopatolojik hasarda iyileşme kaydedilmiştir. Şirinyıldız'ın (2020) yaptığı çalışmada ise, TNBS ile indüklenen deneysel kolit hayvan modelinde, incir çekirdeği yağı ile MDA, MPO, TNF-alfa ve interleukin-1 (IL-1) seviyelerinde düşüş ve SOD, GPx, CAT düzeyinde artışla birlikte, histopatolojik hasarı iyileştirmiştir. Bu bilgiler ışığında incir çekirdeği yağının, antioksidan kapasiteyi arttırarak, oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığı görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı

Bu deneysel çalışmada, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (ADÜ-HADYЕК) 64583101/2019/039 sayılı ve 26/03/2019 tarihli kararı ile onaylandı. (EK-1)

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmamızda, Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yetiştirilen, %40-60 bağıl nem oranında, 22 ± 1 derece optimal sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık sirkadiyen ritimde tutulan, ağırlıkları 460-540 gr arasında değişen 32 adet wistar türü erkek sıçan kullanıldı (Resim 1). Hayvanların beslenmesinde standart sıçan yemi ve musluk suyu kullanıldı.

3.3. Deney Tasarımı

3.3.1. MABY Prosedürü

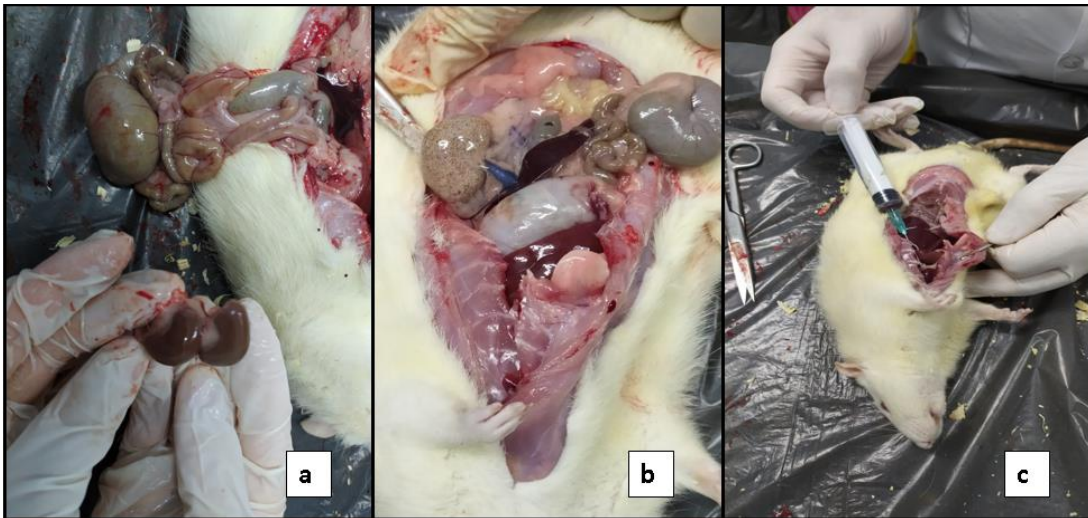
Ratlar randomize 4 gruba ayrıldıktan sonra denekler son 24 saat susuz bırakıldı, gliserol uygulaması her denek için 8 ml/kg toplam hacim olarak, hafif eter anestezisi altında, her iki arka bacağa eşit ve bölünmüş dozlarda yavaşça intramuskular olarak uygulandı. İlk gliserol enjeksiyonundan sonra hayvanlara serbest diyet ve su alımı sağlandı. Deney süresince tüm hayvanlar kendi gruplarına ait işlemlere tabi tutulduktan sonra, 72. saatte ketamin ve ksilazin anestezisi altında, batın ön duvarları insüzyonla açılarak diyaframdan kalbe ulaşıldı, ponksiyonla kan örnekleri alındı. Daha sonra nefrektomi yapılarak doku örnekleri alındı ve hayvanlar sakrifiye edildi (Resim 2). Alınan kan örnekleri +4 °C'de 3000

devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra, serumlar alınarak ependorf tüplere konuldu ve biyokimya çalışmalarında kullanılmak üzere -80 dereceye konuldu. Çıkarılan böbrekler ise longitudinal olarak ikiye bölündükten sonra serum fizyolojik ile yıkandı ve biyokimya çalışmalarında kullanılmak üzere - 80 dereceye konuldu. Biyokimya ve histolojik analizler aynı taraf (sağ) böbrekten çalışıldı.



Resim 1. Deney prosedüründe kullanılan hayvanlar

(MABY oluşturulan hayvanlarda genel durum bozukluğuna işaret eden yüz bölgesindeki renk değişiklikleri görülmektedir).



Resim 2. Nefrektomi ve örneklerin alınması sırasındaki görünüm

- a: Sham grubu nefrektomisi
- b: MABY grubu nefrektomisi
- c: Kardiyak ponksiyonla kan örneklerinin alınması

3.3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler

1. Gylcerol (85% Ph, Eur, BP. İSOLAB)
2. İncir Çekirdeği Yağı (Oneva, Türkiye)
3. Ksilan (UN1307 extrapure HDF Türkiye)
4. Ksilazin (Rompun %2 Bayer Almanya)
5. Ketamin (Keta-Control Mefar Türkiye)
6. Formaldehit (%37 extrapure UN 2209 Tekkim Türkiye)
7. Steril distile su (Multiplus Türkiye)
8. Eozin (Naroteks Türkiye)
9. Hematoksilen (Net Kimyasal Türkiye)
10. Ethanol (BP, pH,Eur, %96 USA)
11. Rat MPO Elisa kit (E0574Ra BT-LAB China)
12. Rat MDA Elisa kit (E0156Ra BT-LAB China)
13. Rat GSH Elisa kit (E1101Ra BT-LAB China)
14. Rat Creatinin Elisa kit (E0307Ra BT-LAB China)
15. Rat Urea Elisakit (201-11-0481 SunRed China)

3.3.3. Kullanılan Araç Gereçler

Analizler sırasında Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Labaratuarı'nda ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalın labaratuarında bulunan aşağıdaki cihazlar

kullanıldı.

1. Santrifüj (Hettich Zentrifügen Mikro 200R UK, San Bio Medikal)
2. Santrifüj (Hettich Zentrifügen Rotina 420)
3. Vorteks (Labnet International Inc. Edison NJ, USA)
4. Ultra saf su cihazı(SS 200 Şimşek Lab. Ankara.Turkey)
5. Hassas terazi (Sartorius AG BP 610, Germany)
6. Derin dondurucu (-80 °C) (Sanyo MDF U5186S, Japan)
7. Elisa okuyucu (Diagnostic Automation, Inc. DAR800)
8. İnkübasyon cihazı (Microtec. Type Ak120, Infors Ag Switzerland)
9. Homojenizasyon cihazı (Ultra-Turrax T8 IKA-Werke Sigma-Aldrich)
10. Olympus BX20 Mikroskop
11. Etüv (Nüve, EN055)
12. Mikrotom (Leica RM 2135)

3.3.4. incir (*Ficus carica*) Çekirdeği Yağı

Soğuk pres yöntemi ile elde edilmiş olan ve içerik analizi tablo.3 'te verilen incir çekirdeği yağı, ONEVA (İstanbul, TÜRKİYE) isimli üreticiden sağlanmıştır (Resim 3). MABY+FC3 grubu sıçanlar ile MABY+FC6 grubu sıçanlara gliserol enjeksiyonundan 1, 24, ve 48 saat sonra 3 ml/kg ve 6 ml/kg olmak üzere, orogastrik gavaj ile verilmiştir.



Resim 3. İncir çekirdeği yağı (Oneva, İstanbul, Türkiye)

Tablo 3. Oneva incir çekirdeği yağı, yağ asidi kompozisyonu (WEB 1.)

İÇERİK	MİKTARI
Asitlik (%FFA)	0,96 – 1.96
Linolenik (n-3) C18:3	% 45.3- 48.3
Linoleik (n-6) C18:2	% 33-38
Oleik (n-9) C18:1	% 7.3-8.2
Palmitik C16: 0	% 6-8.3
Stearik C18: 0	% 3.1-4.6

3.3.5. Deney Grupları

1.GRUP (Sham): Bilateral alt extremiteye intramuskular salin uygulandı. 1, 24 ve 48 saat sonra oral yoldan distile su verildi.

2.GRUP (MABY): Bilateral alt extremiteye intramuskular %50'lik hipertonic gliserol 8 ml/kg olarak uygulandı. 1, 24 ve 48 saat sonra oral yoldan 3 ml/kg distile su verildi.

3.GRUP (MABY +FC3): Bilateral alt ekstremiteye intramuskular %50'lik hipertonic gliserol 8 ml/kg olarak uygulandı. 1, 24 ve 48 saat sonra oral yoldan 3 ml/kg *Ficus carica* çekirdeği yağı uygulandı.

4.GRUP (MABY +FC6): Bilateral alt ekstremiteye intramuskular %50'lik hipertonic gliserol 8 ml/kg olarak uygulandı. 1, 24 ve 48 saat sonra oral yoldan 6 ml/kg *Ficus carica* çekirdeği yağı uygulandı.

3.3.6. Biyokimyasal Analiz

3.3.6.1. Dokuların Homojenizasyonu

Kontrol ve deney gruplarındaki sıçanların böbrekleri kesilerek dokular tartıldı ve doku MDA, MPO, GSH düzeylerinin hesaplanması için, fosfat tamponu içinde homojenize edildi. Doku homojenatları daha sonra 4000 devir, 10 dk, +4 °C'de santrifüj edildi ve elde edilen süpernatantlar analiz için kullanıldı.

3.3.6.2. Serum Kreatinin Düzeyi Ölçümü

Çalışmamızda BT LAB Rat Kreatinin Elisa Kit (China) kullanıldı. Deney gününe kadar kitler 2-8 derecede saklandı. Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örnekler kitte belirtilen talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Test için gerekli şerit sayısı belirlendi. Kuyucuklara 50 µl standart eklendi. Standart kuyucuklarına antikor eklenmedi, çünkü standart çözelti antikor içermekteydi. Numune kuyularına 40 µl numune eklendi ve sonra 10 µl anti-Cr antikor ekleni, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyuları hariç). İyice karıştırıldı. Plaka, bir mühürleyici ile örtüldü ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık çıkarıldı ve plaka, 5 kez, 25 kat seyreltilmiş yıkama tamponuyla yıkandı. Kuyular her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Plaka, bir emici malzeme üzerine kurulandı. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Plaka, yeni bir mühürleyici ile kapalı olarak 37 °C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya dönüştü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik dansite (OD) değeri hemen belirlendi.

3.3.6.3. Serum Üre Düzeyi Ölçümü

Çalışmamızda SunRed Rat Üre Elisa Kit (China) kullanıldı. Standart solüsyonlar kitte belirtilen prosedüre göre seyreltildi. 320 µmol/L Standard No:5 120 µl original Standard+120 µl Standard diluents, 160 µmol/L Standard No:4 120 µl Standard No:5+120 µl Standard diluents, 80 µmol/L Standard No:3 120 µl Standard No:4+120 µl Standard diluent, 40 µmol/L Standard No:2 120 µl Standard No:3+120 µl Standard diluent, 20 µmol/L Standard No:1 120 µl Standard No:2+120 µl Standard diluent. Standart kuyulara standart 50 µl, Streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Standart hali hazırda kombine antikora sahipti, bu nedenle antikor eklenmedi. Test kuyularına 40 µl numune eklendi ve ardından her iki üre antikoruna eklendi (10 µl üre antikoruna ve Streptavidin-HRP 50 µl). Ardından sızdırmazlık elemanını kapatıldı ve hafifçe sallayarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Distile su ile 30 kat seyreltilmiş yıkama konsantresi ile yıkandı. Sıvı boşaltıldı ve sallayarak kalan su uzaklaştırıldı. Her birine 50 µl kromojen solüsyonu, ardından kromojen solüsyonu B 50 µl eklendi, yavaşça karıştırıldı ve 37 °C'de ışıktan uzakta 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve mavi renk hemen sarıya dönüştü. Nihai ölçüm için, 15 dakika sonra OD'si 450 nm dalga boyunun altında, optik okuyucuda ölçülerek gerçekleştirildi. Standartların konsantrasyonu ve karşılık gelen OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve ardından regresyon denklemindeki numunenin OD değerleri hesaplandı.

3.3.6.4. Doku ve Serum Malondialdehit Düzeyi Ölçümü

Çalışmamızda BT LAB Rat MDA Elisa Kit (China) kullanıldı. Deney gününe kadar kitler 2-8 derece saklandı. Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri kitle gelen talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Test için gerekli şerit sayısını belirlendi. Kuyucuklara 50 µl standart eklendi. Standart kuyuya antikor eklenmedi çünkü standart çözelti antikor içeriyordu. Numune kuyularına 40 µl numune eklendi ve sonra numune kuyularına 10 µl anti-MDA antikoruna eklendi, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyuları hariç). İyi karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık çıkarıldı ve

plaka 5 kez yıkama tamponuyla yıkandı. Kuyuları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Plaka, emici malzeme üzerinde kurulandı. Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Plaka, yeni bir kapatıcı ile kaplandı ve karanlıkta 37 °C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya dönüştü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun OD değeri hemen belirlendi. Mililitrede nmol olarak elde edilen MDA değerleri, ml'deki protein miktarına bölünerek Pmol/µg olarak sonuç değerleri elde edildi.

3.3.6.5. Doku ve Serum Miyeloperoksidaz Düzeyi Ölçümü

Çalışmamızda BT LAB Rat MPO Elisa Kit (China) kullanıldı. Deney gününe kadar kitler 2-8 derecede saklandı. Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Test için gerekli şerit sayısı belirlendi. Standart kuyucuğa 50 µl standart eklendi. Standart kuyuya antikor eklenmedi, çünkü standart çözelti antikor içeriyordu. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi ve ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-MPO antikorunu eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol kuyusu hariç). İyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık çıkarıldı ve plaka 5 kez yıkama tamponuyla yıkandı. Kuyuları her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı ve boşaltıldı. Plaka emici malzeme üzerine kurulandı. Ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Plaka tekrar bir mühürleyici ile kapalı olarak 37 °C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Ardından her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve mavi renk hemen sarıya dönüştü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak her kuyucuğun OD değeri belirlendi. Mililitrede ng olarak elde edilen MPO değerleri, ml'deki protein miktarına bölünerek ng/µg olarak sonuç değerleri elde edildi.

3.3.6.6. Doku ve Serum Glutasyon Düzeyi Ölçümü

Çalışmamızda BT LAB Rat GSH Elisa Kit (China) kullanıldı. Kitler deney gününe kadar 2-8 derecede saklandı. Önce, tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örnekler kitteki talimatlara uygun şekilde hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Tahlil, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Test için gerekli şerit sayısı belirlendi. Kuyulara 50 µl standart eklendi ve her kuyucuğa 50 µl biyotinlenmiş antijen eklendi (boş kontrol kuyucuğu hariç) ve iyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile kapatıldı ve 30 dakika inkübe edildi. Plaka, 300 µl yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Her seferinde plaka ters çevrildi ve sıvıyı uzaklaştırmak için emici malzemeye 4-5 kez vurularak içindekileri boşaltıldı. Standart kuyucuğa 50 µl konsantre avidin-HRP eklendi, plaka bir mühürleyici ile kapatıldı ve 30 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık çıkarıldı ve aynı yöntemle yıkandı. Her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Plaka, karanlıkta 37 °C'de 10 dakika boyunca yeni bir mühürleyici ile kapatılarak inkübe edildi. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya dönüştü. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 15 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanılarak her kuyucuğun OD değeri belirlendi (Resim 4). Mililitrede mg olarak elde edilen GSH değerleri, ml'deki protein miktarına bölünerek mg/µg olarak sonuç değerleri elde edildi.



Resim 4. Biyokimyasal analiz çalışma kiti ve analizlerin yapıldığı mikroparka okuyucu

3.3.6.7. Doku Protein Tayini

Örneklerin protein tayini Coomassie Brilliant Blue G-250 boyasının proteinlere bağlanması sonucunda oluşturduğu renkli çözeltilerin 595 nm’de absorbansının ölçülmesi ilkesine dayanan Bradford metoduna göre hesaplandı. 96 kuyucuklu plaklarda, 195 µl Bradford ajanı (Bio-rad) ve 5 µl örnek 5 dk karanlıkta inkübe edildikten sonra 595 nm’de spektrofotometrede (Molecular Devices-Spectra Max) optik dansite ölçümü yapıldı ve BSA standartları ile hazırlanan protein standart grafiği kullanılarak hücre lizatlarının protein seviyeleri hesaplandı. Daha önce elde edilen MDA, MPO ve GSH sonuçları ml’deki protein miktarın bölünerek sonuç değerler elde edildi.

3.3.7. Histopatolojik Analiz

Histolojik çalışmalar ADÜ Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda yapıldı. Böbrek dokusu örnekleri, %10’luk nötral formalin solüsyonunda +4 °C’de 24 saat boyunca tespit edildikten sonra, örnekler rutin histolojik prosedüre tabi tutuldu. Dokular, doku takip cihazında bir gece boyunca, %10’luk formalin ardından %80, %90, %100’lük etanol serileri ve ardından ksilol ve parafin olmak üzere takibe alındı. Dokuların içerdiği su, etanol serileri ile uzaklaştırıldı (dehidratasyon). Son olarak sıvı parafin içinde bekletilerek doku boşluklarının parafinle dolması sağlandı. Takip sonrası dokular etiketlenerek, parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardaki örneklerden, mikrotomla (Leica RM 2135) randomize şekilde 5 µm’luk kesitler elde edildi. Bu kesitler, hematoksilen-eosin ile boyama prosedürüne göre 4 dakika ksilol, 4’er dakika %100 , %95, %80, %70’lik etanol serilerinden geçirildikten sonra, 4 dk distile su, 2 dk hematoksilen, 1 dk akar su, 1 dk eozin ve ardından yine 4’er dakikalık %70, %80, %95, %100’lük etanol serilerinden geçirilerek yine 4 dk ksilol ile sonlandırılarak boyandı ve entellan ile kapatıldı. Olympus BX51 mikroskoba monte edilmiş bir Olympus DP20 dijital kamera ile görüntüler alındı. Her denekten, böbreğin longitudinal olarak orta bölümüne inildikten sonra randomize kesitler alındı. Bu kesitlerden, x100 büyütme ile korteks alanında görüntüler alındı ve histopatolojik parametrelere göre sayım yapıldı. Histolojik hasarlı alanlar içeren yapıların, kesitteki tarama yapılan alandaki tüm yapılara oranı ve yüzdesi hesaplanarak, skoreler verileri elde edildi. Elde edilen veriler, 0=%0-1, 1=%0-25; 2=%25-50; 3=%50-75; 4>%75

olarak semikantitatif yöntemle skorlandı.

3.3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda miyoglobinürik akut böbrek yetmezliği modelinde *Ficus carica* çekirdeği yağının etkileri incelenmiştir. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM® SPSS® Statistics programının 26.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için, skewness-kurtosis katsayıları ve Kolmogorov–Smirnov/Shapiro Wilk testleri, varyasyon katsayıları, histogram, normal ve detrended Q-Q grafikleri ayrı ayrı puanlanarak ve skorlanarak karar verildi. Tanımlayıcı analizlerde değişkenler ortalama ($\pm$ standart sapma) kullanılarak verildi, T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan gruplarda ise, Kruskal- Wallis testi ile gruplar arasında fark olup olmadığı belirlendi. Kruskal-Wallis testi için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Daha sonra Mann-Whitney U testi kullanılarak ikili gruplar karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P \leq 0.05$ kabul edildi. P değerleri MABY grubuna göre, a: : $p \leq 0,001$, b: $p \leq 0,01$, c: $p \leq 0,05$ olarak gösterildi.

4. BULGULAR

Tablo 4. Tüm grupların biyokimyasal analiz sonuçları

Biyokimyasal analizler ortalama ($\pm$ SD) olarak sunuldu.

Bulgular MABY grubuna göre a: $p \leq 0,001$, b: $p \leq 0,01$, c: $p \leq 0,05$

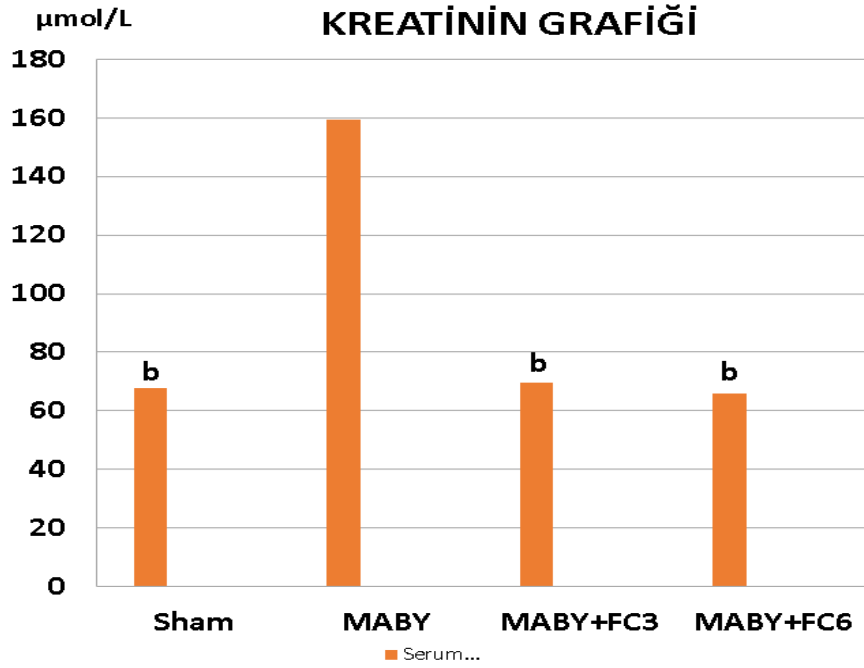
	Sham	MABY	MABY+FC3	MABY+FC6
Doku MPO (PgMPO/ μ gProtein)	3,404 $\pm$ 0,200	3,439 $\pm$ 0,297	3,514 $\pm$ 0,196	3,467 $\pm$ 0,181
Serum MPO (PgMPO/ μ gProtein)	3,504 $\pm$ 0,359	3,869 $\pm$ 0,481	2,831 $\pm$ 0,766 ^c	4,209 $\pm$ 0,479 ^c
Doku MDA (PmolMDA/ μ gProtein)	0,420 $\pm$ 0,023	0,425 $\pm$ 0,038	0,427 $\pm$ 0,027	0,421 $\pm$ 0,018
Serum MDA (PmolMDA/ μ gProtein)	0,621 $\pm$ 0,070	0,740 $\pm$ 0,114	0,618 $\pm$ 0,193	0,855 $\pm$ 0,113 ^b
Doku GSH (μ gGSH/ μ gProtein)	61,505 $\pm$ 2,444 ^a	43,883 $\pm$ 4,273	52,269 $\pm$ 2,985 ^b	52,279 $\pm$ 2,449 ^b
Serum GSH (μ gGSH/ μ gProtein)	106,116 $\pm$ 12,325 ^b	70,197 $\pm$ 14,156	75,661 $\pm$ 22,148	92,689 $\pm$ 16,734 ^c
Kreatinin (μ mol/L)	67,736 $\pm$ 5,030 ^b	159,473 $\pm$ 74,848	69,653 $\pm$ 7,991 ^b	65,749 $\pm$ 7,538 ^b
Üre (μ mol/L)	39,031 $\pm$ 1,540 ^b	50,239 $\pm$ 5,902	33,529 $\pm$ 3,435 ^a	33,963 $\pm$ 9,104 ^b

4.1. Serum Kreatinin Düzeyi

Grupların ortalama serum kreatinin düzeyleri; sham grubunda 67,736 $\pm$ 5,03 μ mol/L, MABY grubunda 159,473 $\pm$ 74,84 μ mol/L, MABY+FC3 grubunda 69,653 $\pm$ 7,991 μ mol/L, MABY+FC6 grubunda ise 65,749 $\pm$ 7,538 μ mol/L olarak hesaplandı.

MABY grubunda ortalama serum kreatinin düzeyi, sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($P \leq 0,01$), MABY+FC3 grubu, MABY grubuna göre daha düşük bir kreatinin düzeyine inmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P \leq 0,01$). Ayrıca MABY+FC6 grubu kreatinin düzeyi, MABY grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($P \leq 0,01$) . Bunun yanında MABY+FC6 grubunda kreatinin

düzeyi MABY+FC3 grubuna göre düşük olmasına rağmen yine bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Tüm grupların ortalama serum kreatinin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği Şekil 9’da sunulmuştur.



Şekil 9. Tüm grupların serum kreatinin düzeyleri

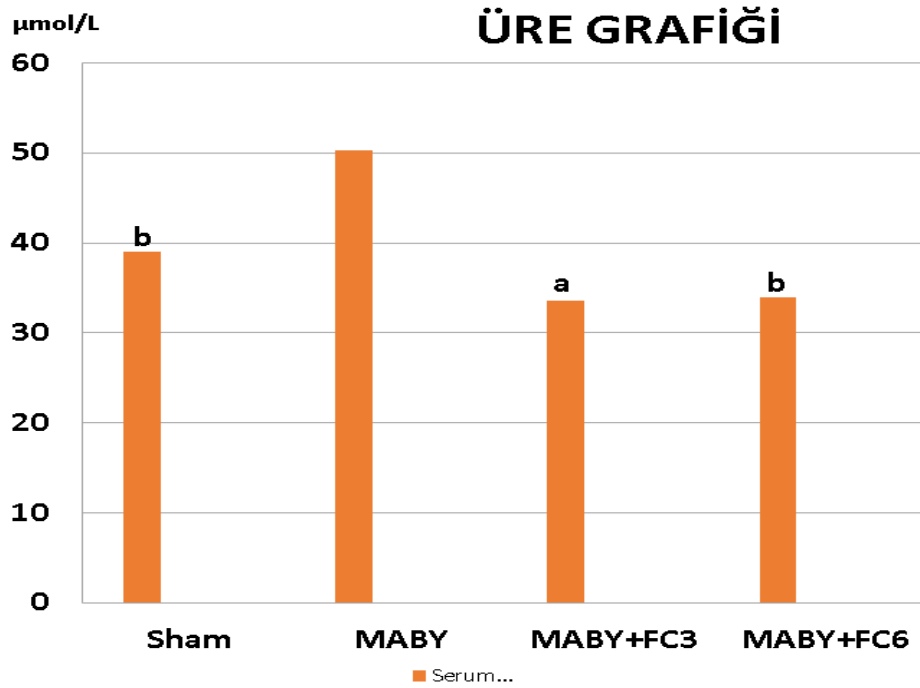
Bulgular MABY grubuna göre a: $p \leq 0,001$, b: $p \leq 0,01$, c: $p \leq 0,05$

4.2. Serum Üre Düzeyi

Grupların ortalama serum üre düzeyleri; sham grubunda $39,031 \pm 1,540$ µmol/L, MABY grubunda $50,239 \pm 5,902$ µmol/L, MABY+FC3 grubunda $33,529 \pm 3,435$ µmol/L, MABY+FC6 grubunda ise $33,963 \pm 9,104$ µmol/L olarak hesaplandı.

MABY grubunda ortalama serum üre düzeyi sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($P \leq 0.01$), MABY+FC3 grubunda, MABY grubuna göre daha düşük üre düzeyi tesbit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P \leq 0.001$). Aynı şekilde MABY+FC6 grubu üre düzeyi, MABY grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($P \leq 0.01$). Bunun yanında MABY+FC3 grubu ile MABY+FC6 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Tüm grupların ortalama serum üre düzeylerinin gruplar arası

karşılaştırmalı grafiği Şekil 10'da sunulmuştur.



Şekil 10. Tüm grupların serum üre düzeyleri

Bulgular MABY grubuna göre a: $p \leq 0,001$, b: $p \leq 0,01$, c: $p \leq 0,05$

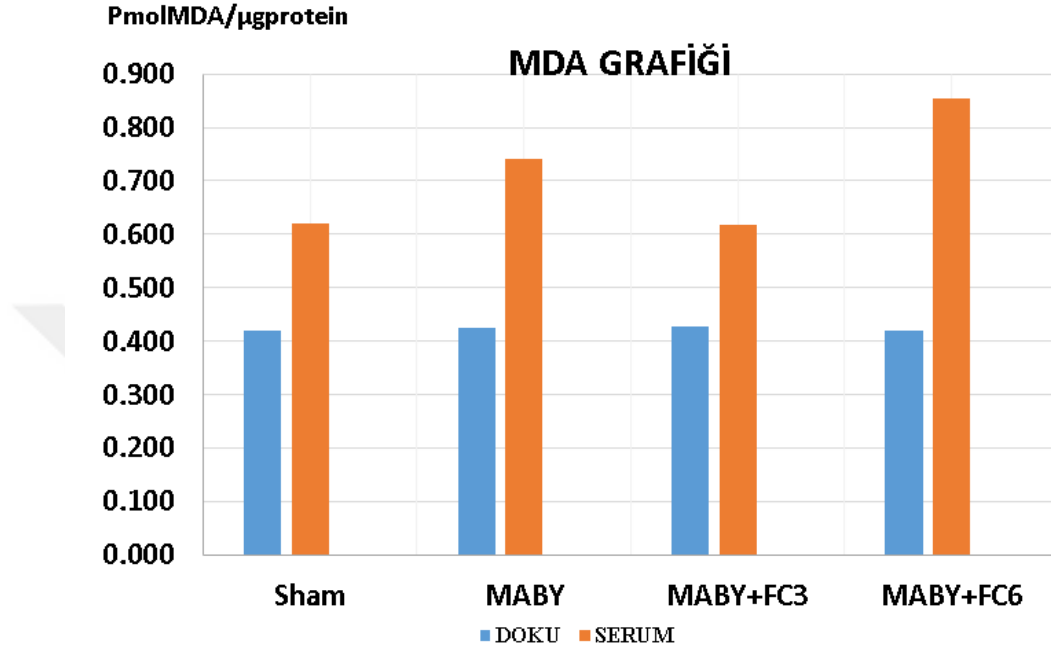
4.3. Doku ve Serum Malondialdehit Düzeyi

Grupların ortalama doku MDA düzeyleri, sham grubunda $0,420 \pm 0,02$ PmolMDA/ μ g protein, MABY grubunda $0,425 \pm 0,03$ PmolMDA/ μ g protein, MABY+FC3 grubunda $0,427 \pm 0,02$ PmolMDA/ μ g protein, MABY+FC6 grubunda ise $0,421 \pm 0,01$ PmolMDA/ μ g protein olarak hesaplandı. MABY grubunun ortalama MDA seviyesi, sham, MABY+FC3, MABY+FC6 gruplarına kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Grupların ortalama serum MDA düzeyleri; sham grubunda $0,621 \pm 0,07$ PmolMDA/ μ g protein, MABY grubunda $0,740 \pm 0,11$ PmolMDA/ μ g protein, MABY+FC3 grubunda $0,618 \pm 0,19$ PmolMDA/ μ g protein, MABY+FC6 grubunda ise $0,855 \pm 0,11$ PmolMDA/ μ g protein olarak hesaplandı. MABY grubunun ortalama serum MDA seviyesi, sham, grubuna göre matematiksel olarak daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken, MABY+FC3 grubunda MABY grubuna göre düşük bulunmuş

fakat anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bunun yanında MABY+FC6 grubunda tüm gruplardan daha yüksek seviyede izlenmiş fakat anlamlı bir fark göstermemiştir.

Tüm grupların ortalama böbrek dokusu ve serum MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği Şekil 11’de sunulmuştur.



Şekil 11. Tüm grupların doku ve serum MDA düzeyleri

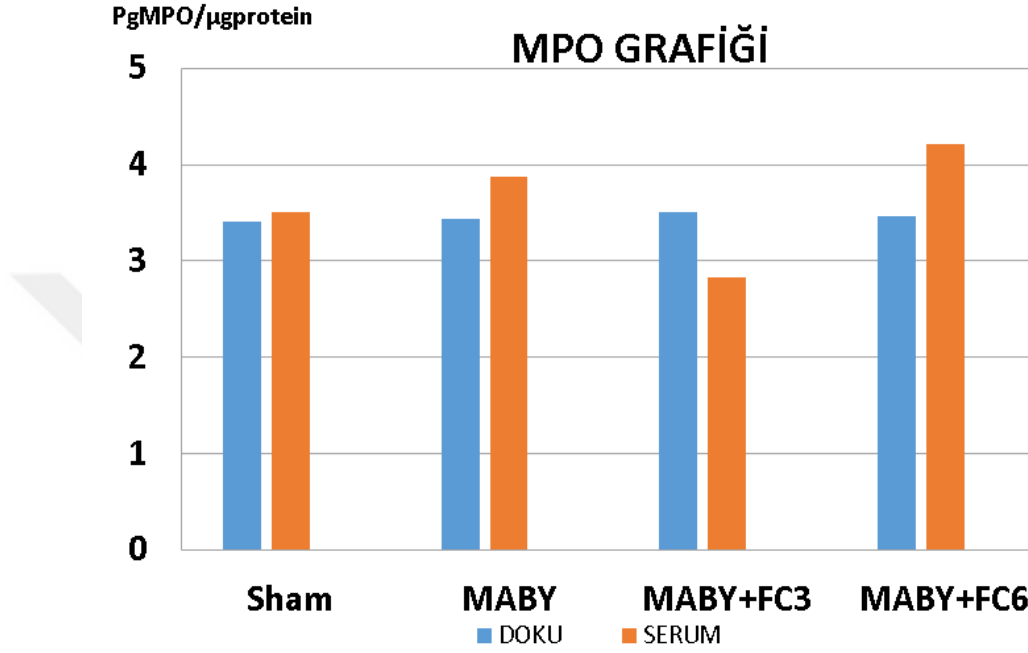
4.4. Doku ve Serum Miyeloperoksidaz Düzeyi

Grupların ortalama doku MPO düzeyleri; sham grubunda $3,404 \pm 0,20$ PgMPO/μg protein, MABY grubunda $3,439 \pm 0,29$ PgMPO/μg protein, MABY+FC3 grubunda $3,514 \pm 0,19$ PgMPO/μg protein, MABY+FC6 grubunda ise $3,467 \pm 0,18$ PgMPO/μg protein olarak hesaplandı. MABY grubunun ortalama MPO seviyesi, Sham, MABY+FC3, MABY+FC6 gruplarına kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Grupların ortalama serum MPO düzeyleri; sham grubunda $3,504 \pm 0,35$ PgMPO/μg protein, MABY grubunda $3,869 \pm 0,48$ PgMPO/μg protein, MABY+FC3 grubunda $2,831 \pm 0,76$ PgMPO/μg protein, MABY+FC6 grubunda ise $4,209 \pm 0,47$ PgMPO/μg protein olarak hesaplandı. MABY grubunun ortalama serum MPO seviyesi, sham grubuna göre matematiksel olarak yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken,

MABY+FC3 grubu MABY grubuna göre düşük izlenmiş fakat anlamlı bulunamamıştır. MABY+FC6 grubu ise tüm gruplara göre yüksek seviyede olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Tüm grupların ortalama böbrek dokusu ve serum MPO düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği Şekil 12’de sunulmuştur.



Şekil 12. Tüm grupların doku ve serum MPO düzeyleri

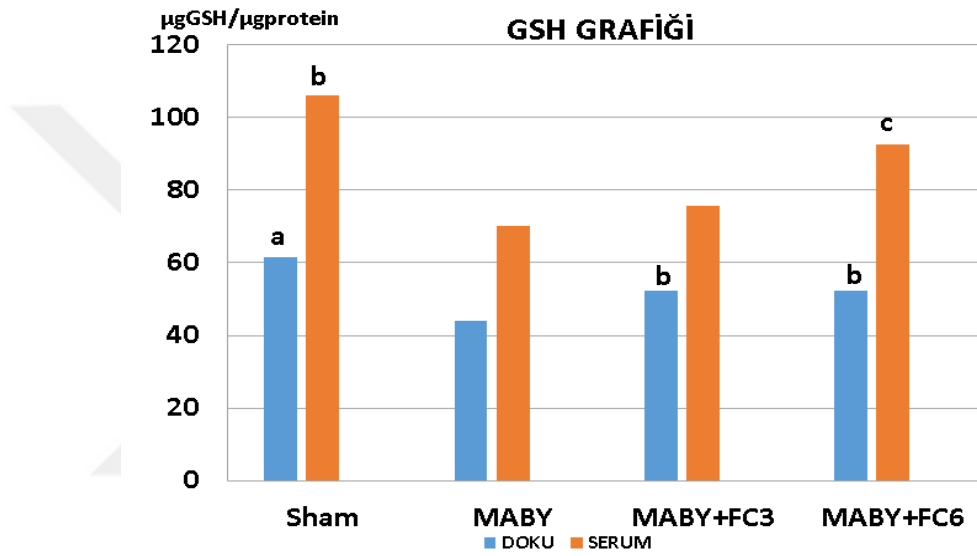
4.5. Doku ve Serum Glutasyon Düzeyi

Grupların ortalama doku GSH düzeyleri; sham grubunda $61,505 \pm 2,44$ $\mu\text{gGSH}/\mu\text{g}$ protein, MABY grubunda $43,883 \pm 4,27$ $\mu\text{gGSH}/\mu\text{g}$ protein, MABY+FC3 grubunda $52,269 \pm 2,98$ $\mu\text{gGSH}/\mu\text{g}$ protein, MABY+FC6 grubunda ise $52,279 \pm 2,44$ $\mu\text{gGSH}/\mu\text{g}$ protein bulunmuştur. Sham grubunun ortalama doku GSH düzeyi MABY grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($P \leq 0.001$), MABY+FC3 grubu MABY grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P \leq 0.01$). MABY+FC6 grubu ise yine MABY grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($P \leq 0.01$). MABY+FC3 ve MABY+FC6 grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Grupların ortalama serum GSH düzeyleri; sham grubunda $106,116 \pm 12,3$

$\mu\text{gGSH}/\mu\text{gprotein}$, MABY grubunda $70,19\pm14,15$ $\mu\text{gGSH}/\mu\text{gprotein}$, MABY+FC3 grubunda $75,661\pm22,14$ $\mu\text{gGSH}/\mu\text{gprotein}$, MABY+FC6 grubunun ise $92,689\pm16,73$ $\mu\text{gGSH}/\mu\text{gprotein}$ bulunmuştur. Sham grubunun ortalama serum GSH düzeyi MABY grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($P\leq0,01$), MABY+FC3 grubu MABY grubuna göre anlamlı bir fark göstermemiştir. MABY+FC6 grubu ise MABY grubuna göre anlamlı bir farkla yüksek bulunmuştur. ($P\leq0,05$),

Tüm grupların ortalama böbrek dokusu ve serum GSH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafiği Şekil 13’de sunulmuştur.



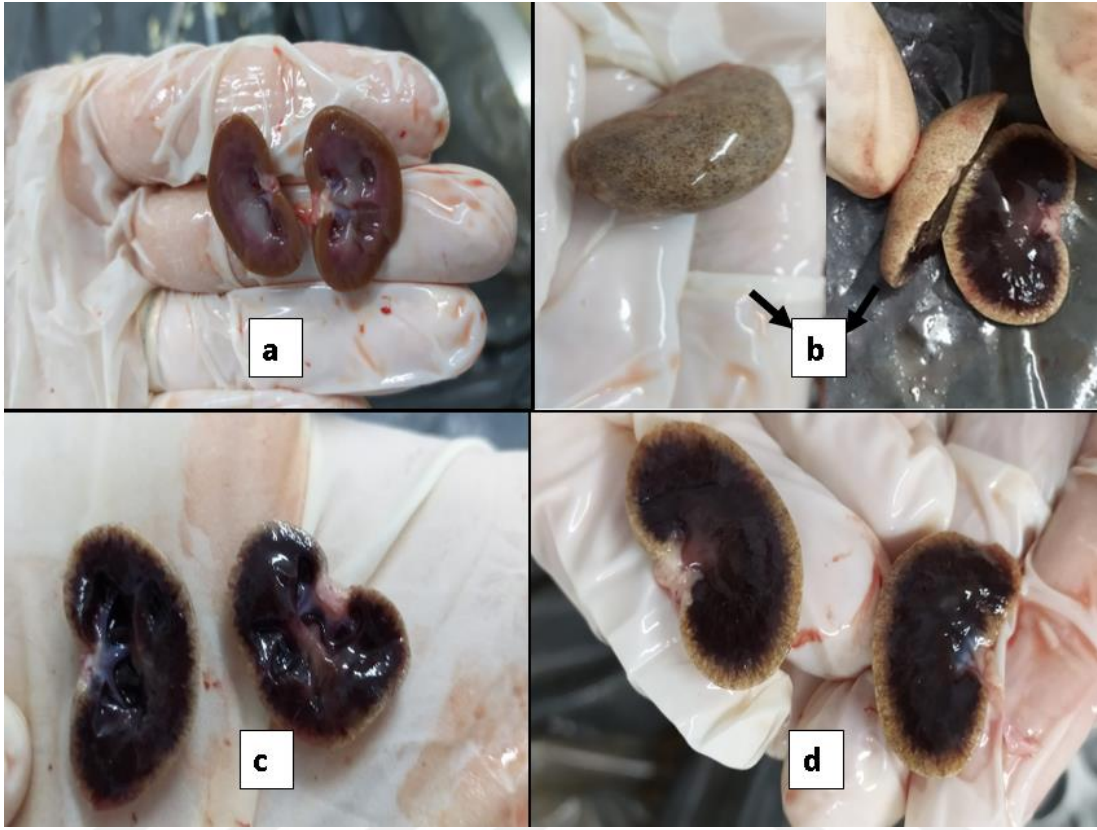
Şekil 13. Tüm grupların doku ve serum GSH düzeyleri

Bulgular MABY grubuna göre a: $p\leq0,001$, b: $p\leq0,01$, c: $p\leq0,05$

4.6. Makroskopik ve Histopatolojik Bulgular

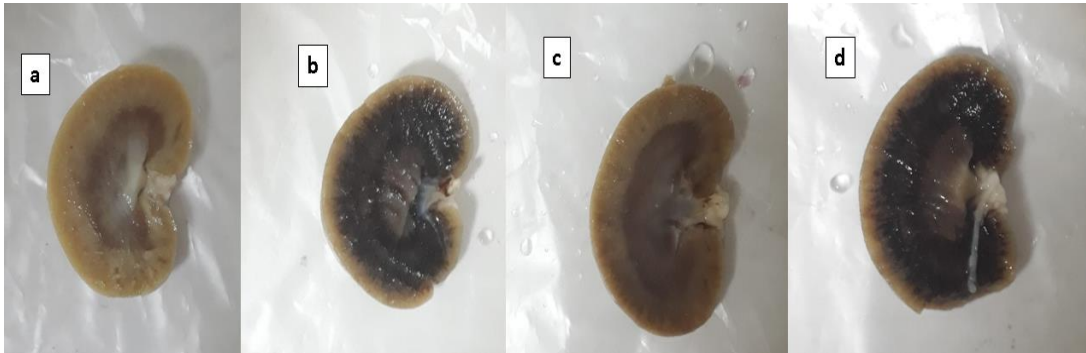
Sham grubundan alınan böbreklerde, böbreğin rengi koyu ve kırmızı, böbrek kapsülü normal görünümde ve longitudinal keside böbrek kaliksleri ile renal boşluklar ayırdedilebilir düzeyde görüldü. MABY oluşturulan gruplarda ise böbrek kapsülü ve korteks açık mozaik görünümünde izlendi. Korteks medulla geçişi ve medulladaki nekrotik alanlar koyu siyah renkte ve genel olarak böbrekler daha büyük ve şişmiş olarak gözlemlendi. Longitudinal keside kaliksler ve renal boşluklar çoğunlukla ayırdedilemedi. Farklı olarak, sham ve MABY+FC3 grubunda bazı hayvanlarda kaliksler ve renal boşluklar bir miktar

gözlenebildi (Resim.5, Resim.6)



Resim 5. Tüm grupların nefrektomi sırasındaki makroskopik görünimleri

a: Sham, **b:** MABY, **c:** MABY+FC3, **d:** MABY+FC6



Resim 6. Tüm gruplara ait, %10'luk formalin solüsyonundan sonraki temsili görünüm

a: SHAM, **b:** MABY, **c:** MABY+FC3, **d:** MABY+FC6

Sham grubundaki hayvanların hematoksilin-eosin H&E ile boyanmış olan böbrek kesitleri ışık mikroskopunda incelendiğinde; tübül ve glomerüllerin normal görünümde olduğu, herhangi bir nekroz veya kast oluşumu izlenmedi (Şekil.16).

MABY grubundaki hayvanların H&E boyalı böbrek kesitleri ışık mikroskopunda incelendiğinde tübül epitelinde çok sayıda nekrotik alan ve çok sayıda tübülde belirgin dilatasyon gözlemlendi. Kast formasyonlarının çoğunlukla lümene dökülmüş ve dejenerasyona uğramış epitel hücre görünümünde olduğu ve daha büyük boyanmış alanlar şeklinde olduğu görüldü, ayrıca granüler yapıda kast birikimleri izlendi. Bazı distal tübül hücrelerinde stoplazmada şişme ve vakuolizasyon ile birlikte dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Glomerüller yapılarında bir miktar deformasyon ve yer yer tübüler epitel hücre çekirdeklerinde irileşme ve belirginleşme bulguları izlendi (Şekil.17).

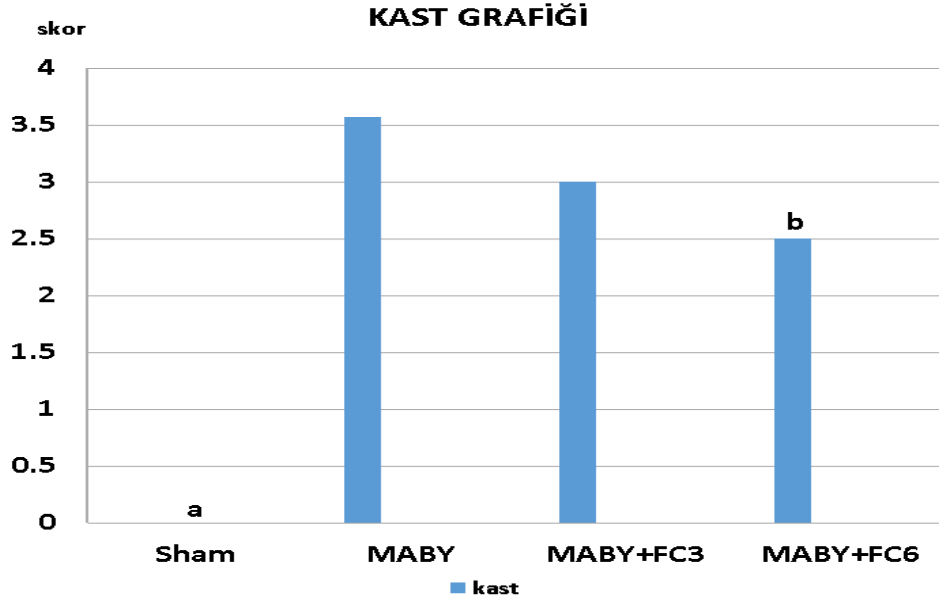
MABY+FC3 grubundaki hayvanların H&E boyalı böbrek kesitleri ışık mikroskopunda incelendiğinde, tübül epitelinde MABY grubuna göre daha az alanda nekroz ve kast formasyonu izlenirken, kast oluşumların daha çok hiyalin özellikte olduğu veya parçalı silendir yapılar olduğu gözlemlendi, ayrıca tübüller dilatasyonun daha az alanda olduğu gözlemlendi. Tübül lümeninde kast formasyonları izlense de açık lümen sayısı da oldukça fazla idi. Glomerüllerde bir değişiklik görülmedi. Tübül epitel hücrelerinde bir miktar dejeneratif değişiklik izlendi (Şekil.18).

MABY+FC6 grubundaki hayvanların H&E boyalı böbrek kesitleri ışık mikroskopunda incelendiğinde tübül epitelinde MABY+FC3 grubuna göre daha az alanda nekroz gözlemlendi. MABY grubuna göre daha az alanda tübüller dilatasyon gözlemlendi. Tübül lümeninde çoğunluğu hiyalin yapıda veya parçalı granüler yapıda kast formasyonları izlendi. Glomerüllerde bir değişiklik görülmedi. Tübül epitel hücrelerinde bir miktar dejeneratif değişiklik izlendi (Şekil.19). Gruplara ait kast ve nekroz skorlama sonuçları Tablo 5’ te sunuldu. Histopatolojik bulgular ortalama ($\pm$ SD) olarak sunuldu. P değerleri, MABY grubuna göre a: $p \leq 0,001$, b: $p \leq 0,01$, c: $p \leq 0,05$ olarak belirlendi.

Tablo 5. Tüm grupların kast formasyonu ve nekroz yüzdesi skorları

	SHAM	MABY	MABY+ FC3	MABY+ FC6
Kast Formasyonu	0 $\pm$ 0 ^a	3,571 $\pm$ 0,535	3 $\pm$ 0,535	2,5 $\pm$ 0,548 ^b
Nekroz	0 $\pm$ 0 ^a	3,857 $\pm$ 0,378	2,25 $\pm$ 0,707 ^a	2,333 $\pm$ 0,516 ^b

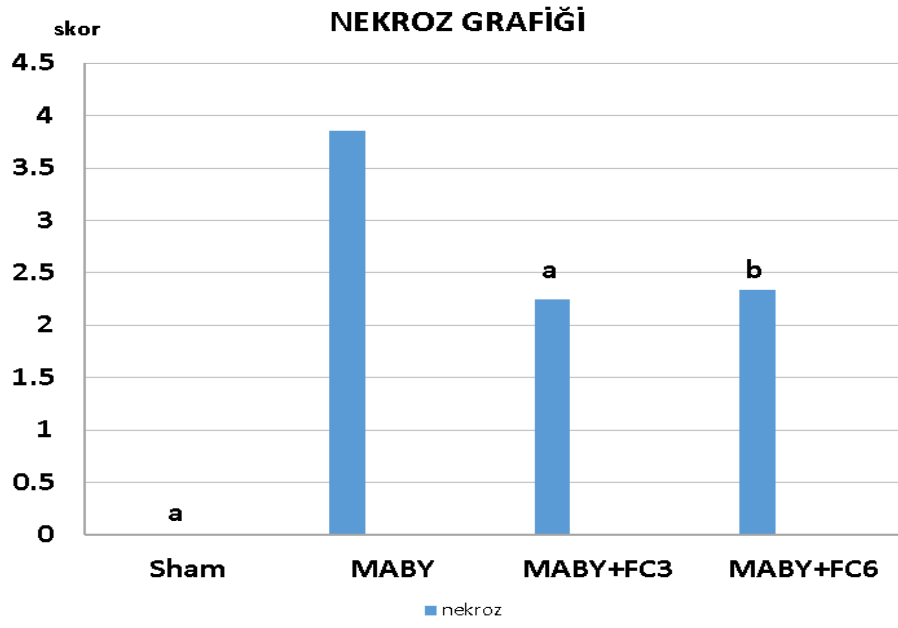
Doku mikroskopik kesitlerinde sham grubunda kast düzeyi MABY grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($P \leq 0.001$), MABY+FC3 grubu MABY grubuna göre düşük düzeyde bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. MABY+FC6 grubu kast düzeyi MABY grubuna göre anlamlı derecede düşük ($P \leq 0.01$) bulunmuştur (Şekil.14’de sunulmuştur).



Şekil 14. Tüm grupların böbrek dokusu kast grafiği

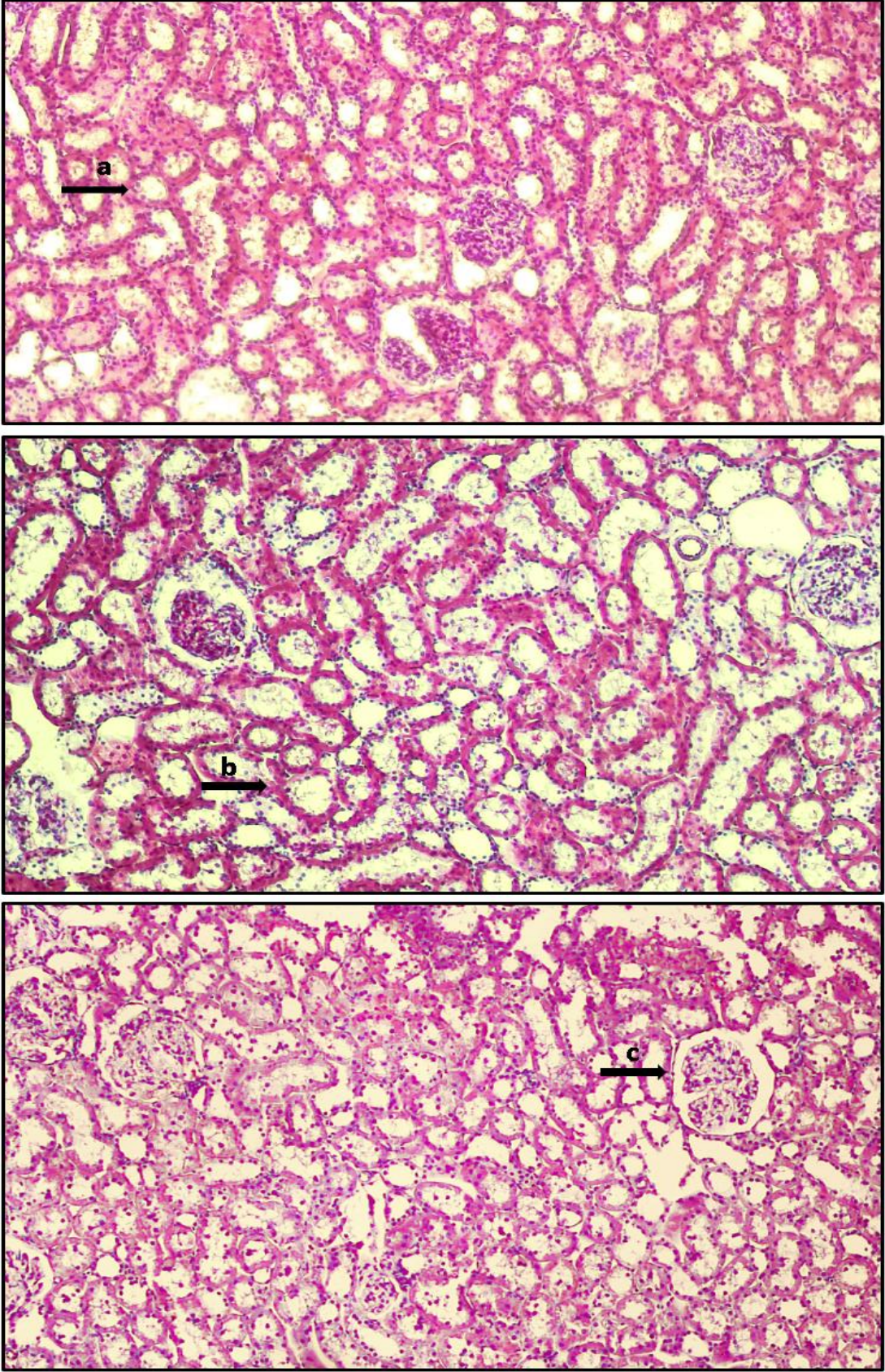
Bulgular MABY grubuna göre, a: $p \leq 0.001$, b: $p \leq 0.01$, c: $p \leq 0.05$

Doku mikroskopik kesitlerinde sham grubunda nekroz düzeyi MABY grubuna göre anlamlı derecede düşük ($P \leq 0.001$), MABY+FC3 grubu MABY grubuna göre anlamlı derecede düşük ($P \leq 0.001$), MABY+FC6 grubu da MABY grubuna göre yine anlamlı derecede düşük ($P \leq 0.01$) bulunmuştur. Tedavi grupları kendi içinde karşılaştırıldığında MABY+FC3 ile MABY+FC6 grupları arasında anlamlı bir fark izlenememiştir (Şekil.15’de sunulmuştur)



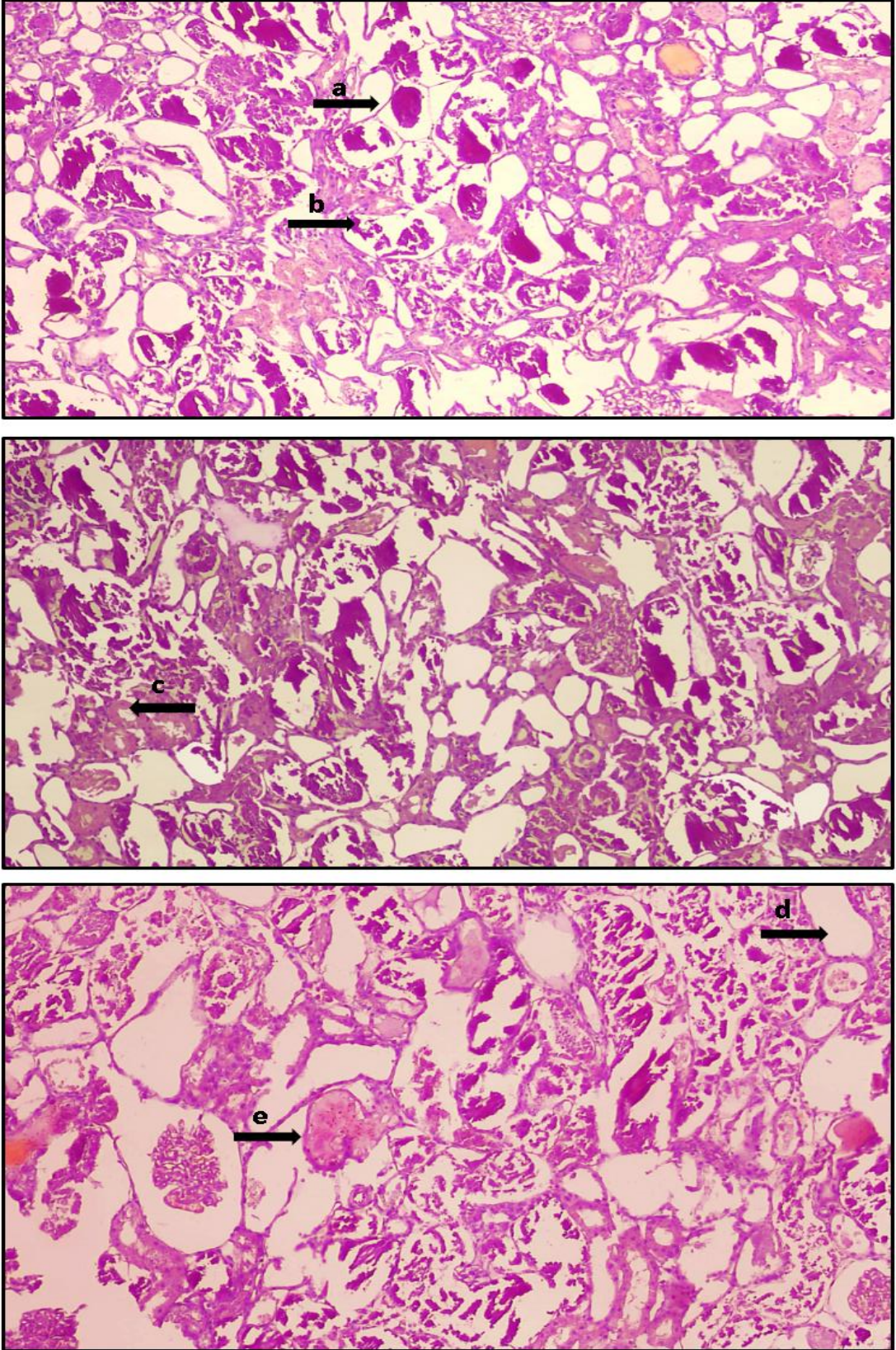
Şekil 15. Tüm grupların böbrek dokusu nekroz grafiği

Bulgular MABY grubuna göre, a: $p \leq 0,001$, b: $p \leq 0,01$, c: $p \leq 0,05$



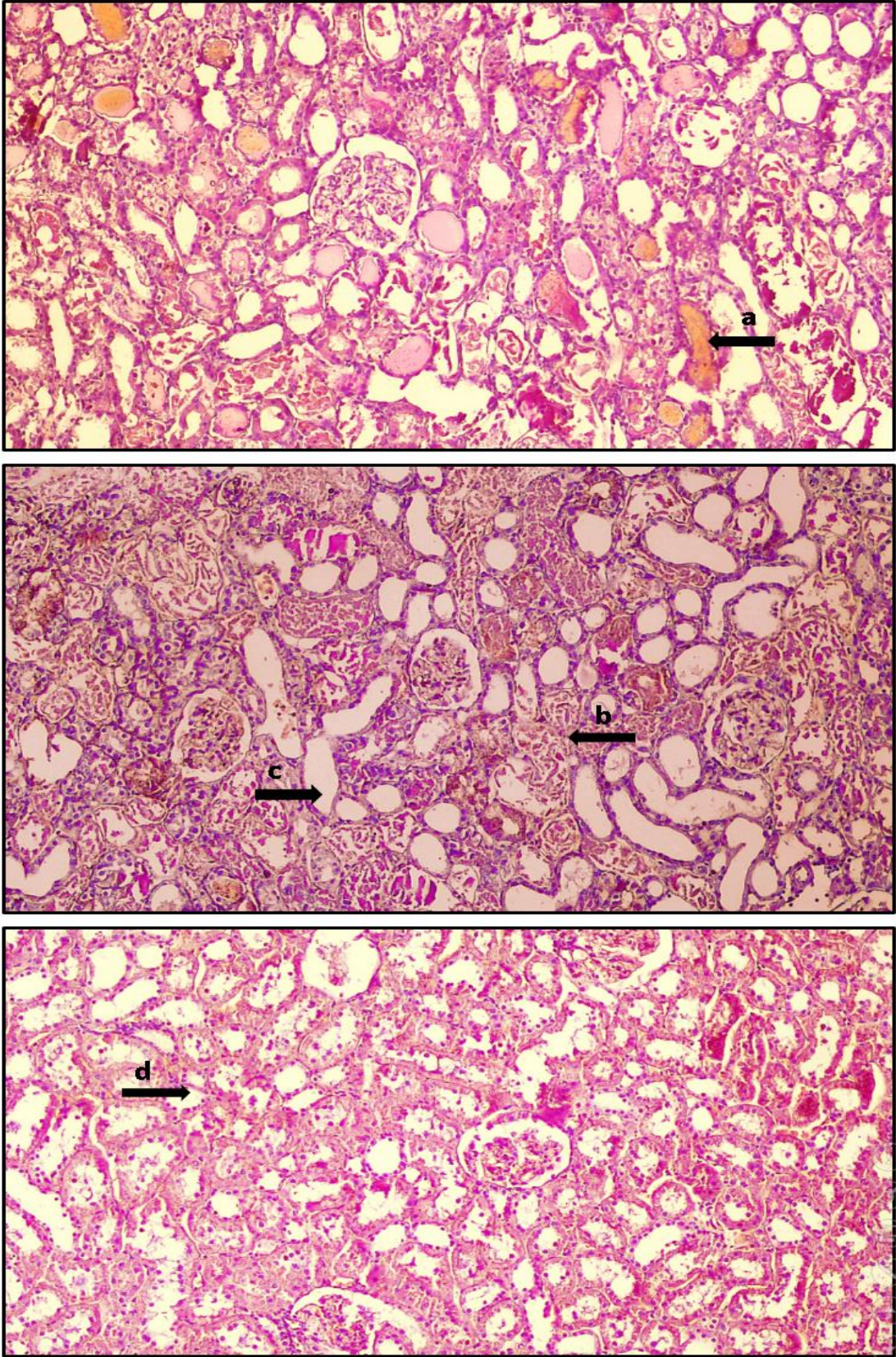
Şekil 16. Sham grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&E×100)

a: normal distal tübül, **b:** normal proksimal tübül, **c:** normal glomerül



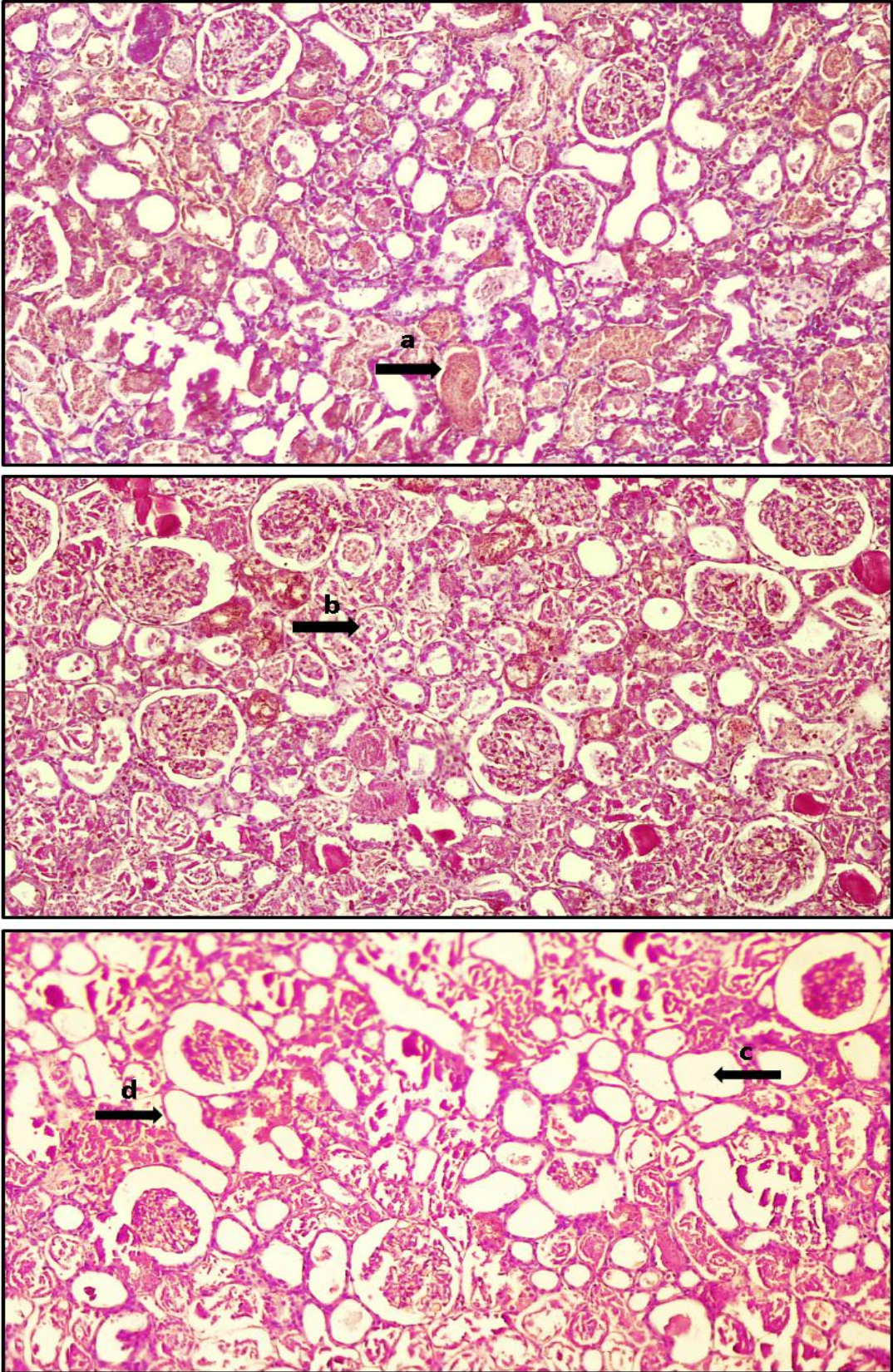
Şekil 17. MABY grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&Ex100)

a: tübüler nekroz, **b:** intratübüler parçalı dökümler, **c:** distal tübül epitelinde stoplazmik şişme, **d:** tübüler dilatasyon, **e:** miyoglobin kast formasyonu



Şekil 18. MABY + FC3 grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&E×100).

a: miyoglobin kast formasyonu, **b:** intratübüler parçalı dökümler, **c:** tübüler dilatasyon, **d:** tübüler nekroz



Şekil 19. MABY + FC6 grubu üç deneğe ait böbrek kesiti (H&E×100)

a: miyogloblin kast formasyonu, **b:** intratübüler parçalı dökümler, **c:** tübüler dilatasyon, **d:** tübüler nekroz

5. TARTIŞMA

İskelet kasının hasarı sonucunda toksik hücre içi bileşenlerin sistemik dolaşıma salınması rabomiyoliz sendromuna neden olur. Rabdomiyolizde birçok organ sistemi etkilenirken, oluşan elektrolit dengesizlikleri ve akut böbrek yetmezliği hayati önem taşımaktadır (Visweswaran ve Guntupalli, 1999). Rabdomiyoliz; miyoglobinin neden olduğu tübüler obstrüksiyon, oksidatif stres oluşumuna bağlı tübüler hasar ve vazokonstrüksiyon gibi üç farklı mekanizma ile böbrek yetmezliğine yol açar (Holt ve Moore, 2001). Kas hasarı ile oluşan kreatinin artışı ve gelişen akut böbrek yetmezliğine bağlı olarak kreatinin seviyeleri yüksektir. Kas proteinlerinin katabolizması sonucu normal seviyelerin üzerine çıkan üre, kreatinin ile orantılı değildir (Efstratiadis ve diğerleri, 2007).

MABY modelinde tanısal araştırma, koruyucu ve tedavi edici ajanların etkinliğinin araştırılması için geliştirilmiş birçok deneysel yöntem mevcuttur (Bellomo ve diğerleri, 2004). Bunlar arasında en çok kabul gören ve en yaygın kullanılan model, %50'lik hipertonic gliserolün 8-10 ml/kg olarak intramuskular yoldan verilmesi ile rabdomiyolize sekonder olarak MABY'in oluşturulmasıdır ve genel olarak 8 ml/kg tek doz olarak kullanılmaktadır (Pal Singh ve diğerleri, 2012).

MABY modeli üzerinde çalışılmış birçok doğal antioksidan ajan ve ilaç bulunmaktadır (Chander ve Chopra, 2006; Chander ve diğerleri, 2003; Estebhan ve diğerleri, 2015; Singh ve diğerleri, 2004). *Ficus carica*'nın ve çeşitli kısımlarının birçok patolojik model üzerinde koruyucu ve tedavi edici etkileri bildirilmiştir (Mostafaie ve diğerleri, 2011; Gond ve Khadabadi, 2008; Asadi ve diğerleri, 2006). Güven ve diğerleri (2019), Türkiye'deki incir çekirdeği yağlarının içeriğinde bulunan; yağ asitleri, tokoferoller, fenolik bileşikler ve fitosteroller yapıtları çalışmada bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada, gliserolle oluşturulmuş deneysel MABY modelinde *Ficus carica* çekirdeği yağının etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz böbrek yetmezliği belirteçleri olan üre ve kreatinin değerlerindeki yükseliş ve böbrek dokusunda histopatolojik olarak elde ettiğimiz hücresel hasar, böbrek hasarının başarıyla oluşturulduğunu göstermektedir. Yapılan literatür taramalarında çalışmamıza benzer nitelikte, incir çekirdeği yağının MABY modeli üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalara rastlanamamıştır. Çalışmamızda, gliserol enjeksiyonu ile oluşturduğumuz MABY modelinde 72 saat sonraki böbrek

yetmezliği belirteçleri olan üre ve kreatinin seviyeleri, dokuda ve serumda oksidatif hasar belirteçleri olan MDA, MPO, GSH seviyeleri gibi parametreler üzerinde düşük doz ve yüksek doz *Ficus carica* çekirdeği yağının etkileri araştırılmıştır. Gliserol uygulamasından 72 saat sonra, kan serumu üre ve kreatinin düzeyleri artmış, doku ve serumda GSH seviyeleri azalmış, MDA ve MPO değerlerinde anlamlı bir fark gözlenememiş, böbrek dokusunda hücrel hasar, nekroz ve kast formasyonları artışı izlenmiştir. *Ficus carica* çekirdeği yağı verilen gruplarda, yükselmiş serum üre ve kreatinin değerlerinde yüksek ve düşük doz farkı olmaksızın azalma, doku GSH düzeylerinde doza bağımlı olmayan şekilde artış, serum GSH değerinde ise yüksek doz ile daha fazla artış tespit edilmiştir. Doku ve serum MDA ve MPO düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiş, böbrek dokusunda nekroz oranlarında doza bağımlı olmayan bir azalma izlenirken, kast oranlarında yüksek doz ile daha fazla iyileşme kaydedilmiştir.

Nara ve diğerleri (2016), yaptıkları çalışmada gliserol enjeksiyonundan sonra hayvanlarda koyu kırmızı renkte böbrek yapısı ve 1. saatte kanlı idrar gözlemişler ve 1. saatteki kreatinin artışını 3. saatte daha da yüksek tespit etmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışma sırasında benzer şekilde gliserol enjeksiyonundan 1 saat sonra bazı hayvanlarda kahverengi idrar görülmüştür. Birçok çalışmada, gliserol enjeksiyonu sonrası 72 saat ve üzerinde, yüksek seviyede böbrek yetmezliği belirteçleri kaydedilmiştir (Oken ve diğerleri,1970; Üstündağ ve diğerleri, 2008). Bunun yanında gliserole bağlı MABY modelinde 24. saatte de oldukça yüksek üre ve kreatinin değerlerinin bildirildiği çalışmalar da bulunmaktadır (Çebi ve diğerleri, 2016; Yavuz ve diğerleri 2018). Tsai ve diğerlerinin (2017) çalışmalarına göre ise gliserolden 1, 3, 6, 9, 12, 24 ve 48. saatlerde, serum BUN ve kreatinin değerleri 48. saate kadar sürekli artmaktadır. Çalışmamızda 72. saatte MABY grubunda üre düzeyinde yaklaşık 1,3 kat, kreatinin düzeyinde ise 2,4 kat bir artış tespit edildi. Al Asmari ve diğerlerinin (2017) çalışmasında %25'lik gliserol ile 72. saatte serum BUN düzeyinin yaklaşık 4 kat, kreatinin düzeyinin ise yaklaşık 2,5 kat artış göstermiş olması, bu çalışmada uygulanan gliserol konsantrasyonunun bizim çalışmamızdakinden düşük olmasına rağmen, bizim 72. saat kreatinin bulgularımızla paralellik göstermektedir. Yine gliserolle oluşturulmuş MABY modelinde 96. saatte de oldukça yüksek üre ve kreatinin değerleri bildirilmiştir (Üstündağ ve diğerleri, 2008; Asmari ve diğerleri, 2017). 10 ml/kg, %50'lik gliserol ile yapılan miyohemoglobinürik akut böbrek yetmezliği iyileşme fazlarının incelendiği bir çalışmada hayvanlardan gliserol enjeksiyonundan 2-6 gün sonrasına kadar mikropuncture yöntemiyle alınan kan örneklerinde BUN değerlerinde, 48

saat sonunda 7 kat artış görülürken, 6. günde önemli düşüşler görülmüş ve 47 hayvandan sadece 3'er hayvanın 72. ve 144. saatte başlangıç BUN değerlerine geri döndüğü bildirilmiştir (Oken ve diğerleri,1970). Fernandez ve diğerleri (2003) tarafından yapılan çalışmada, 10 ml/kg %50'lik gliserol ile oluşturulan akut böbrek yetmezliği modelinde serum üre düzeyi 24. saatte yaklaşık 13 kat, 72. saatte yaklaşık 27 kat artış göstermiş, kreatinin ise, 24. saatte yaklaşık 4 kat, 72. saatte yaklaşık 9 kat artmıştır. Başka bir çalışmada 7 ml/kg lık dozlarda yine %50'lik gliserol ile oluşturulan rabdomiyoliz modelinde gliserol enjeksiyonundan 96 saat sonra, bizim 72. saatteki artış oranlarımıza benzer şekilde kontrol grubuna göre yaklaşık 1,3 kat daha yüksek üre ve kreatinin değerleri bildirilmiştir (Tajik ve diğerleri, 2013). Al Laham (2018), 10 ml/kg %50'lik gliserolle oluşturulan ABY'de, 6. güne kadar yüksek üre ve kreatinin düzeyleri bildirmişlerdir. Üre ve kreatinin değerlerinin 72. saatte bu kadar yüksek olmasına yönelik sunulan bu bilgiler; çalışmamızda akut böbrek yetmezliğinin belirgin olarak arttığı 72. saatte böbrek yetmezliği belirteçlerini en yüksek seviyede yakalayabilmemiz ve 72. saati çalışmayı sonlandırma süresi olarak belirlememiz yönündeki düşüncemizi destekleyici niteliktedir.

Moggio ve diğerleri (2017), böbrek fonksiyonlarını ve doku hasarını eş zamanlı değerlendirdikleri bir MABY modelinde BUN seviyesinin gliserol enjeksiyonundan sonraki 72. saatte pik yaptığını, GFR'nin düşmeye başladığı 6. saatte kreatininin de pik yaptığını ve 240. saatte böbrek hasarının akut etkilerinin azalarak iyileşme sürecinin başladığını bildirilmişlerdir. Kreatinin düzeyindeki bu erken pik noktasının, muhtemelen ilk saatlerde kas hasasına bağlı yükselen ve 12. saatte pik yapan CK'dan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda serum CK seviyelerinin analizinin yapılmamış olmasına rağmen 72. saatte böbrek fonksiyonlarının hala yetersiz seviyede olduğunu bildirmesi açısından çalışmamızı desteklemektedir.

MABY modelleri üzerinde ile yapılan literatür incelemelerinde, böbrek dokusu ve serumda MPO düzeylerinin incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Al Asmari ve diğerlerinin (2017) yaptığı çalışmada, sıçanlara verilen %25'lik, 10 ml/kg'lık gliserol ile yapılan akut böbrek hasarı çalışmasında dördüncü gün (72. saatte), böbrek dokusu MPO ve MDA düzeyinde kontrol grubuna göre artış kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda %50'lik gliserol uygulanmış olmasına rağmen MDA ve MPO düzeyindeki artış anlamlı bulunamamıştır. Yin ve diğerleri (2019), çalışmasında gliserolün MPO düzeyini arttırdığını kaydetmiştir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında MPO düzeylerinde anlamlı farklar tespit edilememiş olmasının bir nedeni analizlerimizde, MPO aktivite düzeylerini ölçen yöntemler

yerine, elisa yöntemi kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.

Nara ve diğerleri (2016), gliserol enjeksiyonundan 3 saat sonra, lipid peroksidasyonu ve enflamasyon göstergelerinin arttığını bildirilmiştir. Üstündağ ve diğerlerinin (2008) çalışmasındaki MABY modelinde ise 96. saatte doku MDA düzeyinde 3,5 kata yakın bir artış bildirilmiştir. Vlahovic ve diğerleri (2007) tarafından yapılan bir çalışmada ise gliserolden 48 saat sonra serumda TBARS seviyesinde artış ve GSH düzeyinde azalma bildirilmiştir. Aydoğdu ve diğerleri (2004) ise gliserolle oluşturulmuş akut böbrek hasarında gliserol enjeksiyonundan 48 saat sonra plazma ve doku MDA düzeyinde artış bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise doku ve serum MDA düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilememiş olması muhtemelen yine ölçüm tekniklerinden kaynaklanmış olabilir. Çalışmalarda MDA ölçümlerinde genel olarak kullanılan TBARS ile reaksiyon sonucu MDA düzeylerinin belirlendiği yöntemler yerine analizimizin elisa kit kullanarak yapılmış olması muhtemelen sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Fernández-Fúnez ve diğerlerinin (2003) MABY modelinde oksidatif stresin arttığı bu koşullarda antioksidan kapasitedeki azalmanın rol oynadığını vurguladıkları çalışmalarında, gliserol ile 24. saatte total antioksidan seviyesinde belirgin bir düşüş, 72. saatte kendiliğinden bir artış ile kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak 72. saatte GSH düzeyinde gliserol grubunda anlamlı düşüş kaydedildi. Bunun yanında gliserolden 6 gün sonra doku GSH düzeyinde oldukça fazla ve anlamlı düşüşler de bildirilmiştir (Al Laham, 2018). Bizim çalışmamızda ise 72. saatte doku GSH düzeyinde önemli bir düşüş kaydedilmiştir ve çalışmamızda gliserol grubunda serum GSH düzeyinde tesbit ettiğimiz düşüş Vlahovic ve diğerlerinin (2007) çalışmasıyla benzerdir. Tüm bunların yanında gliserolden 48 saat sonra, MDA düzeyinde yükselme olmasına rağmen, GSH düzeyinde düşüşün anlamlı gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (Gök, 2009). Bizim çalışmamızda ise 72. saatte MDA düzeyindeki artışın anlamlı bulunamaması yanında dokuda GSH düzeyinde önemli bir yükselme tespit edildi. GSH 'ın ağırlıklı olarak karaciğerde sentezlenen bir antioksidan olması, serum GSH düzeyindeki düşüşte muhtemelen karaciğer gibi diğer organ hasarlarının da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliğinin diğer organlarda çoklu hasara neden olduğu bilinmektedir (Fatoni ve Kestriani, 2018; De Mendonca ve diğerleri, 2000).

Çalışmamızda, böbrek dokusunda korteks ve medulla geçiş bölgelerinde histopatolojik olarak gözlemlediğimiz tübüler hasar bulgularına benzer şekilde; Al Asmari ve diğerleri (2017), ABY oluşturulan hayvanlarda böbreğin korteks ve medulla bölgesinde

yaygın tübüler hasar olduğunu göstermişlerdir. Nara ve diğerlerinin (2016) çalışmasında ise gliserolden 1-3 saat sonra alınan doku kesitlerinde, böbrek tübüllerinde miyogloblin birikimleri, renal tübüler yaralanmaları gösteren daha büyük boyanmış alanlar 1. saatte gözlemlenmiş ve 3. saatte daha da artmıştır. Bu çalışmanın böbrek dokusundaki morfolojik değişikliklerin çok erken bir zamanda başladığını göstermesinin yanında gliserolden sonraki daha geç dönemlerde bildirilen hücresel hasar bulguları da mevcuttur. Örneğin Tajik ve diğerlerinin (2013) çalışmasında, bizim çalışmamızda gliserolden sonraki 72. saatte tespit ettiğimiz histopatolojik bulguları destekleyecek şekilde, 96. saatte alınan doku kesit örneklerinde %50-100 arasında gliserol grubunda nefroz gösterilmiştir. Moggio ve diğerlerinin (2017) çalışmasında böbrek doku hasarının fonksiyonel parametreler bozulmaya başladıktan sonra 12. saatte bozulmaya başladığı, tübül lümenine dökümler ile korteks ve medulladaki kast formasyonlarının 72. saatte pik yaptığı, 240. saatte azalarak 720. saatte temizlendiği, nekrotik bölgelerinin ise 12 saat sonra ortaya çıktığı, 72. saatte zirveye ulaştığı, 240. saatte (10. Gün) ise hala hücre kayıplarının gözlenebildiği tübüller mevcut olsa da, doku organizasyonunun neredeyse geri kazanıldığı kaydedilmiştir. Bu çalışmadaki histopatolojik bulgular, bizim çalışmamızda 72. saatte gliserol grubunda gözlediğimiz yüksek düzeydeki nekrotik hasarı ve bu nekroza uğramış tübüllerdeki yoğun parçalı dökümlerin varlığını desteklemektedir.

Westenfelder ve diğerleri (1980), çalışmalarında MABY modelinde gliserolden 24 saat sonra histopatolojik olarak hücresel değişiklikler ve düzensiz dağılımın proksimal tübülde daha yaygın olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca proksimal tübül lümeninde sıklıkla gözlenen döküntü oluşumu ve hücre şişmesinin muhtemelen belirli düzeyde tübüler tıkanıklığa yol açtığını bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde tübül lümeninde oldukça fazla rastlanan epitel hücre dökümleri ve bazı tübüllerde stoplazmik şişmelerle gözlenen histopatolojik hasar bulgularının varlığı, MABY sürecinde tübüler fonksiyonun benzer mekanizmalardan etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çok karmaşık süreçler barındıran miyogloblinürik akut böbrek yetmezliği fizyopatolojisinde, gliserolle oluşturulmuş MABY modelleri arasında farklı zamanlarda tespit edilen böbrek fonksiyon belirteçlerinin farklı bulgularının olmasının, iyileşme fazları konusunda ortak bir veri sunmadığı görülmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda kontrol grubuna göre anlamlı fark gösterilemeyen gliserol grubundaki doku ve serum MDA ve MPO değerlerinin yanında, serum üre ve kreatinin düzeylerindeki artışın beklediğimiz kadar yüksek olmaması, fakat bunun yanında gliserol grubunda elde ettiğimiz yüksek düzeyde

hücrel hasarın ikinci bir olası nedeni ise 72. saatte akut böbrek hasarının fonksiyonel ve sistemik parametrelerindeki bozulmanın, hücrel rejenerasyondan daha önce iyileşme fazına geçmiş olabileceğidir. Nitekim, Moggio ve diğerlerinin (2017) çalışmasında böbrek hücrel hasarının fonksiyonel bozulmadan daha geç dönemde başladığı ve daha geç dönemde iyileştiği görülmektedir. Hayvanların gliserol enjeksiyonundan sonra suya serbest erişiminin mümkün olması da 72. saatteki fonksiyonel parametrelerin düşüşüne katkı sağlamış olabilir.

Hayvanlarda beş saatlik turnike düzeneğiyle oluşturulan crush modelinde yapılan zamansal bir çalışmada, 48. saatte üre, kreatinin ve Na^+ düzeylerinin en yüksek, 72. saatte K^+ düzeyinin en yüksek, pH ve HCO_3^- düzeylerinin ise en düşük seviyede olduğu bildirilmiştir (İstanbuluoğlu, 2015). MABY modelinde artan serum K^+ değerlerinin, kas hasarı yanı sıra muhtemelen tübül hasarının bir sonucu olarak daha da şiddetlendiğini vurgulayan Uchendu ve diğerlerine (2017) ait bir çalışmada, akut böbrek yetmezliğinde yükselen serum K^+ değerlerinin soya sütünün antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin bir sonucu olarak düşürülebildiği ve böbrek fonksiyon belirteçlerinde iyileşme gösterdiği kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, soya sütüne benzer şekilde, incir çekirdeği yağının da K^+ içeriğine rağmen antioksidan kapasitesine bağlı olarak benzer etkiler yarattığı muhtemel görünmekle birlikte, hiperkalemiye katkı sunup sunmadığını değerlendirmek açısından çalışmamızda K^+ ve diğer iyon düzeylerinin tespit edilememiş olması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Çalışmalarda, MABY modelinde, gliserolden önce koruyucu olarak veya gliserolden sonra tedavi edici olarak uygulanan bazı antioksidan ajanların etkinlikleri gösterilmiştir. Wu ve diğerlerinin (2017) yaptığı MABY modelinde kurkumin, gliserolden sonra 3 gün boyunca verilerek, BUN, kreatinin, CK ve MDA düzeylerinde düşüş, SOD, GSH-Px değerlerinde artış ve histopatolojik hasarda iyileşme sağlamıştır. Çalışmamızda incir çekirdeği yağının benzer şekilde gliserolden sonra 3 gün verilmesiyle antioksidan kapasitedeki artış ve histopatolojik hasardaki iyileşme bakımından benzer etkileri olduğu görülmektedir. Üstündağ ve diğerleri (2008), çalıştıkları MABY modelinde gliserolden sonra verilen C vitaminin, 96 saat sonra yükselen MDA, SOD ve CAT parametrelerinde anlamlı düşümlere neden olduğu bildirilmiştir. C vitamininin koruyucu etkilerinin incelendiği Uyanık'a (2010) ait bir çalışmada, 8 m/kg %50'lik gliserol uygulamasıyla oluşturulan böbrek hasarında, 48 saat sonra doza bağımlı bir şekilde oksidatif hasar belirteçlerinde ve yapısal-fonksiyonel nefron hasarında iyileşme kaydedilmiştir. Bizim

çalışmamızda farklı olarak ABY'nin oluşum mekanizması gereği önceden kestirilemeyeceğinden, incir çekirdeği yağının gliserolden sonra uygulanmasıyla tedavi edici etkilerinin gösterilmesi daha uygun bulunmuştur. Nitekim, Boutaud ve diğerlerinin (2010) çalışmasında rabdomiyolizden sonra uygulanan oksidatif tedavinin, öncesindeki koruyucu uygulamaya göre lipid peroksidasyonunu inhibe etmede daha etkili olduğu gösterilmiştir.

MABY modellerinde uygulanan bazı ilaçların ise oksidatif stres parametrelerinin artışına, antioksidan kapasitenin ise azalmasına neden olabildiği de görülmektedir. Gliserol enjeksiyonundan hemen sonra verilen baicalinin, 24 saat sonra artmış MDA değerlerini daha da arttırdığı bildirilirken, ilginç bir şekilde gliserol grubunda GSH'nin arttığı ve baicalinin de azalmaya neden olduğu, bunun yanında üre ve kreatinin seviyeleri ile hücresel hasarda iyileşme sağlayamadığı bildirilmiştir (Yavuz ve diğerleri, 2018). Losartan da benzer şekilde gliserolden 48 saat sonra MDA düzeyini arttırmış, GSH düzeyinde bir fark oluşturmamıştır (Kaya ve diğerleri, 2013).

Kuvvetli bir antioksidan olan resveratrolün MABY üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada gliserolden 24 saat sonra doku GSH düzeylerinde düşüş ve resveratrolün, gliserol uygulamasından 60 dk önce değişik dozlarda uygulanmasıyla elde edilen verilerde doza bağımlı anlamlı yükselmeler kaydedilmiştir (Chander ve Chopra, 2006). Stefanovic ve diğerlerinin (2000) çalışmasında üzüm çekirdeğinden elde edilen proantosiyanidinlerin MABY'de gliserol enjeksiyonundan 98 saat sonra üre, kreatinin ve MDA değerleri gliserol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada meyve çekirdeklerinden elde edilen proantosiyanidinlerin MABY üzerindeki olumlu etkilerinin görülmesi, incir çekirdeği yağının da benzer etkiler gösterdiği düşüncemizi güçlendirmiş ve çalışmamız sonucunda MDA düzeyinde fark tesbit edilemezken, üre ve kreatinin gibi fonksiyonel belirteçlerde benzer şekilde azalma kaydedilmiştir. El-Sayed ve diğerlerinin (2019) çalışmasında *Ficus carica* L. kurutulmuş yaprak ekstratının 14 gün boyunca uygulanmasından sonra gliserolle oluşturulan ABY modelinde, artmış olan üre, kreatinin ve MDA düzeylerinde düşüş ile azalmış olan GSH, NO ve total antioksidan seviyelerinde artış gösterilmiştir.

Bunun yanında farklı çekirdek yağlarının antioksidan etkilerinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Tohum yağları ile yapılan çalışmalarda, susam yağının karaciğer toksisitesinde GSH düzeyini arttırarak MDA düzeyini azalttığı gösterilmiştir (Chandrasekaran ve diğerleri, 2008). Lipofundin ile indüklenmiş hepatoksisitede, 10 gün süreyle 3 ml/kg keten tohumu yağı verilmesiyle karaciğerde histopatolojik hasarın azaldığı

gösterilmiştir (Malik ve diğerleri, 2017). *Opuntia ficus-indica* çekirdek yağı ile farelerde yapılan bir çalışmada, alloksan ile indüklenmiş diyabette 7 gün, 2 ml/kg dozunda uygulanmasıyla hiperglisemiyi ve pankreasta histopatolojik hasarı azalttığını gösterilmiştir (Berraaouan ve diğerleri, 2017).

Çalışmamızda, İncir çekirdeği yağının MABY modelinde etkilerinin incelendiği benzer çalışmalar bulunamasa da içeriğindeki bileşenler bakımından, yapılan diğer araştırmalar ile benzerlik taşıyabilmektedir. *Ficus carica*'nın antioksidan içeriğinin önemli bir kısmını oluşturan kateşinin, MABY modelinde gliserol enjeksiyonundan önce 4 gün boyunca 40 mg/kg dozlarında verilmesiyle, üre ve kreatinin değerlerindeki düşüşle birlikte, MDA düzeyini azaltarak, SOD, CAT, redükte glutatyon ve glutatyon redüktaz kapasitesinde artışa neden olduğu, böbrekte fonksiyonel bozulmayı iyileştirdiği gösterilmektedir (Chander ve diğerleri, 2003). Bu sonuçlar bizim fenolik kapasitesini bildiğimiz incir çekirdeği yağı ile GSH düzeyinde elde ettiğimiz artış bulgularıyla paraleldir. Yine incir çekirdeği yağında bulunan E vitamininin 100 mg/kg olarak verilerek, bizim çalışmamızdan daha düşük doz gliserol (7 ml/kg) ile oluşturulmuş MABY modelinde 96 saat sonunda, BUN düzeyindeki düşüş anlamlı bulunmasa da, ilginç bir şekilde kreatinin düzeyinde artışa neden olmuştur. Renal fonksiyon belirteçlerinin parametreleri incelendiğinde BUN ve kreatinin kolerasyon göstermediği fakat yine de E vitamininin renal tübüler hasarı azalttığı bildirilmiştir (Tajik ve diğerleri, 2013). Bizim bulgularımızda E vitamininin etkisinden farklı olarak kreatinin düzeyinde azalma kaydedilirken tübüler hasar iyileşme bulguları benzer bulunmuştur. İncir çekirdeği yağının içerisinde bulunan omega-3 yağ asitlerinin gentamisin kaynaklı böbrek hasarında, BUN ve kreatinin düzeylerini ve böbrek korteksinde lipit peroksidasyonunu azalttığı, SOD ve GSH-Px aktivitelerini arttırdığı bildirilmiştir (Priyamvada ve diğerleri, 2008). Çalışmamızda elde ettiğimiz GSH'deki yükselişin bu bulgularla paralel olduğu düşünülebilir.

İncir çekirdeği yağının bağırsak patolojileri üzerindeki etkileri; Orak (2020) ve Şirinyıldız (2020) tarafından yapılmış iki ayrı hayvan çalışmasında gösterilmiştir. Orak'ın (2020) yaptığı çalışmada incir çekirdeği yağının, 3 ml/kg ve 6 ml/kg dozlarında 10 gün boyunca verilerek, deneysel mezenterik arter oklüzyonuna bağlı ince bağırsak iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada bağırsak dokusunda incir çekirdeği yağı verilen gruplarda MDA ve MPO düzeyinde doza bağımlı düşüş, doku CAT ve GSH düzeylerinde doza bağımlı olmayan artış elde edilmiş ve histopatolojik parametrelerde yüksek doz grubunda daha belirgin olmak üzere anlamlı iyileşme

kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda incir çekirdeği yağı verdiğimiz gruplarda benzer şekilde GSH düzeyinde artış gözlemlendi, farklı olarak bizim çalışmamızda yüksek doz grubunda anlamlı fark elde edildi, ayrıca bu çalışmayla benzer şekilde çalışmamızda da histopatolojik parametrelerin yüksek doz grubunda daha fazla iyileştiği görüldü. Şirinyıldız (2020) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, TNBS ile indüklenen deneysel kolit hayvan modelinde incir çekirdeği yağının etkileri araştırılmış ve 3 ml/kg ve 6 ml/kg dozlarında 3 gün ve 15 gün süreler ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. MDA ve MPO seviyelerinde doz ve süreye bağımlı düşüş, histopatolojik parametrelerde doza ve süreye bağımlı bir iyileşme görülmüştür. Bizim çalışmamızda Şirinyıldız'ın (2020) sonuçlarından farklı olarak, MDA ve MPO düzeylerinde gruplar anlamlı bir fark izlenemezken, histopatolojik parametrelerde ise benzer şekilde *Ficus carica* çekirdeği yağı ile anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Hücresel morfolojide, kast düzeyinde dozla birlikte artan bir iyileşme kaydedilirken, nekroz iyileşmesinin doza bağımlılığını istatistiksel olarak gösteremedik, bunun nedeni böbrek dokusu hücresel morfolojisinin, MABY modelindeki fizyopatolojik süreçlerde veya *Ficus carica* çekirdeği yağının etkisiyle, henüz tam olarak bilemediğimiz farklı sistemik parametrelere (iyon dengeleri vb.) sekonder hassas değişim gösterebileceğidir.

Yapılan çalışmaların sonuçlarından anlaşılmaktadır ki, miyoglobinin ABY'de antioksidan enzim aktiviteleri ve glutatyon düzeyleri azalmaktadır ve doğal antioksidan maddelerin kullanılmasıyla miyoglobinin ABY üzerinde olumlu etkiler elde edilebilmektedir. Bizim çalışmamızda *Ficus carica* çekirdeği yağı ile bu çalışmalara benzer şekilde böbrek fonksiyon belirteçlerinde, histopatolojik parametrelerde iyileşmeler ve GSH düzeyinde artışlar kaydedilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda gliserolle oluşturulan böbrek hasarında, incir çekirdeği yağı ile böbrek fonksiyon belirteçlerindeki iyileşme, artmış olan serum üre ve kreatinin değerlerindeki azalma ile gösterilmiş; doku ve serumda antioksidan kapasiteki artış ise GSH düzeyindeki artış ile belirlenmiş ve tübüler hasar belirteçlerinde iyileşme sağlanmıştır. Elde ettiğimiz iyileşme bulguları birbiriyle örtüşmektedir. Çalışmamız şimdiye kadar literatürde MABY modelinde incir çekirdeği yağının etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma niteliğindedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada *Ficus carica* çekirdeği yağı ile elde edilen bulguların, literatürdeki bilgilerin ışığında, *Ficus carica* çekirdeği yağının içeriğindeki yağ asitleri, tokoferoller, fitosteroller ve fenolik bileşiklere bağlı olarak sahip olduğu antioksidan etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. *Ficus carica* çekirdeği yağı ile MABY modelinde böbrek fonksiyonlarında ve hücrel patolojide iyileşme, antioksidan kapasitede artış gösterebilirken, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerdeki iyileşmeleri göstermede çalışmamız yetersiz kalmaktadır. *Ficus carica*'da bu etkileri oluşturan spesifik içeriklerin belirleneceği ileri analiz çalışmalarına ihtiyaç olduğu gibi, MABY modelinde kısa ve uzun dönem belirteçlerinin incelendiği daha fazla zamansal çalışmalarla birlikte, yaptığımız çalışma ile karşılaştırılabilir nitelikte olan *Ficus carica* çekirdeği yağının MABY modelinde ön tedavi olarak da uygulandığı, koruyucu etkilerinin araştırıldığı, yanı sıra farklı doz ve sürelerde, farklı parametrelerin analiz edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Abassi, Z.A., Hoffman, A., Better, O.S. (1998). Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Seminars in Nephrology* 5(18):558-65.
- Abul-Ezz, S.R., Walker, P.D., Shah, S.V. (1991). The role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences ABD*, 1; 88 (21): 9833-7.
- Akdam, H. ve Alp, A. (2015). Crush syndrome. *Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 25(2):71-77.
- Aksoz, E., Korkut, O., Aksit, D., Gokbulut, C. (2020). Vitamin E (α -, β + γ - and δ -tocopherol) levels in plant oils. *Flavour and Fragrance Journal* 2020, 00, 1–7. doi.org/10.1002/ffj.3585.
- Al Laham, S.A. (2018). The curative effects methylsulfonylmethane against glycerol-induced acute renal failure in rats. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 54(1), 17442. doi.org/10.1590/s2175-97902018000117442.
- Apaydın, S.G. (2002, Mart) Crush Sendromu. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi*, 247-255.
- Asadi, F., Pourkabir, M., Maclaren, R., Shahriar, A. (2006). Alterations to Lipid Parameters in Response to Fig Tree (*Ficus carica*) Leaf Extract in Chicken Liver Slices. *Turkish Journal Of Veterinary And Animal Sciences*, 30, 315-318.
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M.,... Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx). *SdÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3):362-369.
- Asmari, A.K.A., Sadoon, K.T.A., Obaid, A.A., Yesunayagam, D. ve Tariq, M. (2017). Protective effect of quinacrine against glycerol-induced acute kidney injury in rats. *BMC Nephrology*, 18 (1), 41.

- Aydogdu, N., Atmaca, G., Yalcin, O., Batcioglu, K., Kaymak, K., (2004). Effects of caffeic acid phenethyl ester on glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology* 2004, 31, 575–579.
- Baranowski, R.I., Westenfelder, C., Neil, A., Kurtzman, N.A. (1978). Intrarenal renin and angiotensins in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney International*, 14(6), 576-584.
- Baygeldi N., Küçükerdönmez Ö., Akder R.N., Çağındı Ö. (2021). Medicinal and nutritional analysis of fig (*Ficus carica*) seed oil; a new gamma tocopherol and omega-3 source. *Progress in Nutrition*, 23,2, doi: 10.23751/pn.v23i2.9980.
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L. Palevsky, P., ADQI, workgroup. (2004) Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. *Critical Care*, 8: 204- 212.
- Berraaouan, A., Abderrahim, Z., Hassane, M., Abdelkhaleq, L., Mohammed, A., Mohamed B. (2015). Evaluation of protective effect of cactus pear seed oil (*Opuntia ficus-indica* L. MILL.) against alloxan-induced diabetes in mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(7), 532-537.
- Better, O.S. ve Abassi, Z.A. (2011). Early fluid resuscitation in patients with rhabdomyolysis. *Nature Reviews Nephrology* 17;7(7):416-22.
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., Crowe, S.E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94: 329 –354.
- Bicik, Z. ve Ersan, S. (1999). Acute renal failure. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association*, 3:113-117.
- Billis, A., Kastanakis, S., Giamarellou, H., Daikos, G. (1971). Acute renal failure after a meal of quail. *The Lancet*, 298 (7726), 702.
- Birman, H. (2012). Bioactivities of plant flavonoids and the possible action mechanisms. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 75:3. 46 – 49.
- Block, G., Patterson, B., Subar, A. (1992). Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and Cancer*, 18(1):1-29.

- Bosch, X., Poch, E., Grau, J.M. (2009). Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *The New England Journal of Medicine*, 361: 62-72.
- Bourourou, M., Heurteaux, C., Blondeau, N. (2016). Alpha-linolenic acid given as enteral or parenteral nutritional intervention against sensorimotor and cognitive deficits in a mouse model of ischemic stroke. *Neuropharmacology*, 108 60-72.
- Boutaud, O., Moore, K.P., Reeder, B.J., Harry, D., Howie, A.J., Wang, S., L. Jackson, Roberts, L.J. (2010). Acetaminophen inhibits hemoprotein-catalyzed lipid peroxidation and attenuates rhabdomyolysis-induced renal failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107:2699–2704.
- Bruss, M.L. (2008). Chapter 4- Lipids and ketones. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Sixth Edition)*, pp 81-115.
- Bywaters, E.G.L. ve Beall, D. (1941). Crush injuries with kidney failure function. *British Medical Journal*, 1: 427-432.
- Bywaters, E.G.L. ve Popjak, G. (1942). Experimental crush injury: peripheral vascular collapse and other effects of muscle necrosis rabbits. *Surgery, Gynecology and Obstetrics archives*, 75: 612-627.
- Bywaters, E.G. L. ve Stead, J.K. (1944). The production of renal failure following injection of solutions containing myohemoglobin. *Quarterly Journal Of Experimental Physiology And Cognate Medical Sciences* 33:1, 53-70.
- Chander, V. ve Chopra, K. (2006). Protective effect of resveratrol, a polyphenolic phytoalexin on glycerol-induced acute renal failure in rat kidney. *Renal Failure*, 28:2, 161-169.
- Chander, V., Singh, D., Chopra, K. (2003). Catechin, a natural antioxidant protects against rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure. *Pharmacological Research*, 48, 503–509.
- Chandrasekaran, V.R.M., Wan, C.H., Liu, L.L., Hsu, D.Z., Liu, M.Y. (2008). Effect of sesame oil against acetaminophen-induced acute oxidative hepatic damage in rats. *Shock*, 30(2):217-21. doi: 10.1097/shk.0b013e318160dd6b.
- Chatzizisis, Y.S., Misirli, G., Hatzitolios, A.I., Giannoglou, G.D. (2008). The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *European Journal of Internal Medicine*, 19; 568–574.

- Çalışkan, O. ve Polat, A.A. (2012). Bazı incir çeşitlerinin fitokimyasal ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 49(2): 201-207.
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T. (1997). Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi/ Office Journal of Turkish nephrology Asociation*, 3-4, 92-95.
- Çebi, G., Yıldız, Ş., Uzun, G., Oztas, Y., Sabuncuoglu, S., Kutlu, A.,... Oztas, E. (2016). The effect of hyperbaric oxygen therapy on rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure in rats. *Renal Failure*, 38(9):1554-1559.
- Çekici, H. ve Yıldırım, H. (2019). Bitkisel Sterollerin/Stanollerin Aterosklerotik Süreç ve Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 9(2):218-229.
- Çivilibal, M. ve Aksu, B.Y. (2015). Acute kidney injury and the current guidelines. *The Medical Bulletin of Haseki*; 53: 116-9.
- David, W.S. (2000). Myoglobinuria. *Neurologic Clinics*. 18(1), 215–243.
- Deisch, J.K. (2017). Muscle and nerve development in health and disease. *Swaiman's Pediatric Neurology (Sixth Edition)*, 1029-1037.
- Delibaş, N. ve Özçankaya, R. (1995). Serbest radikaller. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2-3.
- Devaraj, S., Li, D., Jialal, J. (1996). The effect of alpha-tocopherol supplementation on monocyte function: Decreased lipid oxidation, interleukin-1beta secretion and monocyte adhesion to endothelium. *Journal of Clinical Investigation*, 98:756-63.
- De Mendonca, A., Vincent, J.L., Suter, P.M., Moreno, R., Dearden, N.M., Antonelli M.,...Cantraine F. (2000). Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA Score. *Intensive Care Medicine*, 26:915-21.
- Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews* 82: 47-95.
- Duman, E. ve Yazıcı, A.Ş. (2018). Yaş incir (mor güz - sarı lop) çekirdek ve çekirdek yağlarının fiziko-kimyasal özellikleri. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 28 (1), 69-76.

- Duman, E., Şimşek, M., Özcan, M.M. (2018). Monitoring of composition and antimicrobial activity of fig (*Ficus carica* L.) fruit and seed oil. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies* 24 (2), 75-80.
- Dündar, Y., Aslan, R. (1999a). Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller –antioksidanlar. *Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2), 134-142.
- Dündar, Y., Aslan, R. (1999b). Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9, 1-2: 32-39.
- Efstratiadis, G., Voulgaridou, A., Nikiforou, D., Kyventidis, A., Kourkouni, E., G. (2007). Rhabdomyolysis updated. *Hippokratia*. 11(3): 129–137.
- El-Sayed, S.M., El-Naggar, M.E., Hussein, J., Medhat, D., El-Bannac, M. (2019). Effect of *Ficus carica* L. leaves extract loaded gold nanoparticles against cisplatin-induced acute kidney injury. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 184, 110465. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110465.
- Fatoni, A.Z. ve Kestriani, N.D. (2018). Acute kidney injury (AKI) pada pasien kritis. *Anesthesia & Critical Care*, 36(2), 64-75.
- Fernández-Fúnez, A., Polo, F.J., Broseta, L., Atienza, M.P., Mora, A., Gascón, F.G. (2003). Evolution of total antioxidant status in an acute renal failure model in rats. *Ren Failure*, 25 (4): 535-43.
- Funk, J.A. ve Schnellmann, R.G. (2012). Schnellmann persistent impairment of mitochondrial homeostasis after acute kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1, 302 (7): 853-64.
- Gabow, P.A., Kaehny, W.D., Kelleher, S.P. (1982). The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)*, 61: 141–152.
- Giannoglou, G.D, Chatzizisis, Y.S, Misirli, G. (2007). The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *European Journal of Internal Medicine*, 18, 90-100.
- Gond, N.Y., Khadabadi, S.S. (2008). Hepatoprotective activity of *Ficus carica* leaf extract on rifampicin-induced hepatic damage in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(3), 364-366.

- Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M.F., Bashir, K. (2021) Acute kidney injury. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* PMID: 28722925.
- Gök, G. (2009). *Deneyisel miyoglobiniürik akut böbrek yetmezliğinde rosiglitazonun etkileri.* Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Gökmen, H. ve Köksal, G. (2001). Bebek beslenmesinde yağ asitlerinin önemi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 30(1), 35-44.
- Guglielminotti, J. ve Guidet, B. (1999). Acute Renal Failure in Rhabdomyolysis. *Minerva Anesthesiol*, 65 (5), 250-5.
- Guerini, D., Coletto, L., Carafoli, E. (2005). Exporting calcium from cells. *Cell Calcium*, 38(3-4), 281–289.
- Gül, M.K. ve Samija, A. (2006). Yağlı tohum kolzasında (*Brassica napus* L.) Steroller ve fitosterol içeriği. *Journal of Cell & Molecular Biology*, 5 (2), 71-79.
- Gül, Y., Özrenk, K. (2019). İncir (*Ficus carica* L.) Genetik kaynaklarının belirlenmesine yönelik bir çalışma: türkiye, Siirt yöresi. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 6(3): 328-335.
- Güven, N, GökyerA, Koç A, Temiz NN, Selvi S, Koparal B.,... Erman C. (2019) Physiochemical composition of fig seed oil from turkey. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 7 541-545.
- Halliwell, B. (1991). Drug antioxidant effects. *Drugs*, 42(4): 569 - 605.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1999). Free radical in biology and medicine. *Oxford University Press*, , UK, p. 617.
- Huerta-Alardín, A.L., Joseph, V. , Marik, P.E. (2005). Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians *Critical Care*. 9(2): 158–169.
- Holt, S. ve Moore, K. (2001). Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Medicine* 27(5), 803–811.
- Hssaini, L., Hanine, H., Charafil, J., Razouk, R., Elantari, A., Ennahli, S.,... Ouaabou R. (2020). First report on fatty acids composition, total phenolics and antioxidant activity in seeds oil of four fig cultivars (*Ficus carica* L.) grown in Morocco. *Oilseeds & fats Crops and Lipids*, 27-8.

- Icyer, N.C., Toker, O.S., Karasu, S., Tornuk, F., Kahyaoglu, T., Arici, M. (2017). Microencapsulation of fig seed oil rich in polyunsaturated fatty acids by spray drying. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 11(1), 50-57.
- Ighodaro, O.M. ve Akinloye, O.A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54 (4), 287-293.
- Ikeda, M., Prachasilchai, W., Burne-Taney, M.J., Rabb, H., Ikeda, N. (2006). Ischemic acute tubular necrosis models and drug discovery: a focus on cellular inflammation. *Drug Discovery Today*, 11: 364 -370.
- İncir Araştırma Enstitüsü (2021). *İncir araştırma Dergisi-2017* <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/incir/Belgeler/dergi/2017.pdf> dresinden erişildi.
- İstanbuluoğlu, R. (2015). *Deneysel crush modelinde pentoksifilin tedavisinin etkileri*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya.
- Jeong, W.S. ve Lachance, P.A. (2001), Phytosterols and fatty acids in fig (*Ficus carica*, var. Mission) fruit and tree components. *Journal of Food Science*, 66(2), 278-281.
- Jeong, M., Kim, H., Cha, J. (2009). Antimicrobial activity of methanol extract from *Ficus carica* leaves against oral bacteria. *Journal of Bacteriology and Virology*, 39(2), 97 – 102.
- Joseph, B. ve Raj, S.J., (2011). Pharmacognostic and phytochemical properties of *Ficus carica* Linn –An overview. *International Journal of PharmTech Research*, 3(1), 08-12.
- Karabulut, H. ve Gülay, M.Ş. (2016a). **Antioksidanlar**. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1 (1) 65-76.
- Karabulut, H. ve Gülay, M.Ş. (2016b). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık. Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1): 50-59.
- Kasapçopur Özel, G.S., Birdane, Y.O. (2014). Antioxidants. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 7(2): 41-52.

- Kaya, O., Aydogdu, N., Taştekin, E., Karadag, Ç.H., Gündüz, O., Süt, N. (2013). Effects of losartan on glycerol-induced myoglobinuric acute renal failure in rats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19 (2): 253-258.
- Kelebek, H., Dıblan, S., Kadiroğlu, P., Kola1, O., Selli S. (2018). Effects of drying on phenolic compounds, sugars, organic acids and antioxidant properties of fig varieties (*Ficus carica* L.) *Çukurova Journal of Agricultural and Food Sciences*, 33(2): 127-136.
- Kisaoğlu, A., Börekçi, B., Yapca, O.E., Bilen, H., Süleyman, H. (2013). Doku hasarı ve oksidan / antioksidan dengesi. *The Eurasian Journal of Medicine*, 45 (1): 47–49.
- Koca, İ. ve Koca, A.F. (2006). Gıdalarda bulunan fitosterol / fitastanoller ve sağlık üzerine etkileri, *Akademik Gıda Dergisi*, 4:(5), 3-10.
- Koçer, M., Karakısa, H., Avcı, A., Satar, S. (2016). Rhabdomyolysis. *Archives Medical Review Journal* 25(4):586-607.
- Kolaç, T., Gürbüz, P., Yetiş, G. (2017). Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. *İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 5 (1).27-42.
- Kolesnik, A.A., Kakhniashvili, T.A., Zherebin, Y.L., Golubev, V.N., Pilipenko, L.N. (1986). Lipids of the fruit of *Ficus carica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 22(4), 394–397.
- Kurtz, T.W, Maletz, R.M., Hsu, C.H. (2019). Renal cortical blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *AHA journals, Circulation Research*. 1976;38(1), 30–35.
- Lima, R.S., da Silva Junior, G.B., Liborio, A.B., Daher Ede, F. (2008). Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. *Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation*, 19: 721-729.
- Lopes, J.A. ve Jorge, S. (2013). The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*, 6(1): 8–14.
- Luck RP ve Verbin S. (2008). Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management. *Pediatric Emergency Care*, 24: 262-8.

- Malik, L., Tahir, M., Lone, K.P., Latif, W. (2017). Effect of flaxseed oil on lipofundin-induced hepatotoxicity in adult male albino rats. *Pakistan Armed Forces Medical Journal* 67(6), 1008-14.
- Martin, A., Foxall, T., Blumberg, J.B., Meydani, M. (1997). Alphatocopherol inhibits LDL-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17:429-36.
- Marnett, L.J. (2002). Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 181-182:219-22.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3: 30-9.
- Meral, R., Doğan, İ.S., Kanberoğlu, G.S. (2012). Antioxidants as Functional Food Ingredients. *Iğdır University Journal of the Institute of Science and Technology*, 2(2): 45-50.
- Moggio, A., Geraci, S., Boido, A., Sticht, C., Gretz, N., Bussolati B. (2017). Assessment of acute kidney injury in rhabdomyolytic mice by transcutaneous measurement of sinistrin excretion, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32: 1167–1175.
- Mostafaie, A., Mansouri, K., Norooznezhad, A., Mohammadi-Motlagh, H. (2011). Anti angiogenic activity of Ficus carica latex extract on human umbilical vein endothelial cells. *Cell Journal (Yakhteh)*, 12, 525–8.
- Nakilcioğlu, E. ve Hışıl, Y. (2013). Research on the phenolic compounds in sarılop (Ficus carica l.) fig variety. *The Journal Of Food*, 38 (5): 267-274.
- Nara, A., Yajima, D., Nagasawa, S., Abe, H., Hoshioka, Y., Iwase, H. (2016). Evaluations of lipid peroxidation and inflammation in short-term glycerol-induced acute kidney injury in rats. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, 43 (11): 1080-1086.
- Nicolosi, R.J., Rogers, E.J., Kritchevsky, D., Scimeca, J.A., Huth, P.J. (1997). Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters, *Journal Of Food Composition*, 22(5):266-277.
- Odeh, M. (1991). The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *New England Journal of Medicine*, 324(20), 1417–1422.

- Oken, D.E., Dibona, G.F., McDonald, F.D. (1970). Micropuncture studies of the recovery phase of myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Journal of Clinical Investigation*, 49 (4): 730–737.
- Orak, C. (2020). *İncir (Ficus Carica) Çekirdeği Yağının Deneysel Mezenterik Arter Oklüzyonuna Bağlı İnce Barsak İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Olası Etkileri*. Doktora tezi Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Ormrod, D.J., Harrison, G.L., Miller, T.E. (1987). Inhibition of neutrophil myeloperoxidase activity by selected tissues. *Journal of Pharmacological Methods*, 18(2):137-42.
- Öğüt, S. (2014). Importance of natural antioxidants. *Journal of Adnan Menderes University Agricultural Faculty*, 11(1) : 25 – 30.
- Öğütmen, M.B. (2011). Akut böbrek yetmezliği derleme. *Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 17(2):25-33.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6 (3): 331-336.
- Pal Singh, A., Muthuraman, A., Singh Jaggi, A., Singh, N., Grover, K., Dhawan, R. (2012). Animal models of acute renal failure. *Pharmacological Reports*, 64, 31.44.
- Parthasarathy, S., John, C., Khoo Miller, E., Barnett ,J., Witztum, L.J., Steinberg, D. (1990). Low Density Lipoprotein Rich in Oleic Acid Is Protected Against Oxidative Modification: Implications for Dietary Prevention of Atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 87:10, 3894–3898.
- Patil Vikas, V. (2010). Evaluation of the antipyretic potential of Ficus carica leaves. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Research*, 2 (2): 48-50.
- Perez, C., Domínguez, E., Ramiro, J.M., Romero, A., Campillo, J.E., Torres, M.D. (1998). A study on the glycaemic balance in streptozotocin-diabetic rats treated with an aqueous extract of Ficus carica (fig tree) leaves. *Phytotherapy Research*, 10 (1), 82 – 83.
- Petejova, N. ve Martinek, A. (2014). Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Critical Care*, 28;18(3):224.

- Premru, V., Kovač, J., Ponikvar, R. (2013). Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 17 (4), 391-395.
- Priyamvada, S., Priyadarshini, M., Arivarasu, N.A., Farooq, N., Khan, S., Khan, S.A., Yusufi A.N.K. (2008). Studies on the protective effect of dietary fish oil on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 78(6), 369–381.
- Quilez, J., Garcia-Lorda, P., Salas-Salvadó, J. (2003). Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions *Clinical Nutrition*, 22(4):343-51.
- Rao, K.V., Arunachalam, R., Eerike, M., Ramesh Rao, K., Radhakrishnan, A.K., Raghuraman, L.P.,... Dev S. (2015). Nephroprotective effect of ethanolic extract of Azima tetracantha root in glycerol induced acute renal failure in Wistar albino rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 26;6(4):347-354.
- Rowland, L.P., Penn, A.S. (1972). Myoglobinuria. *Medical Clinics of North America*, 56(6), 1233–1256.
- Rubnov, S., Kashman, Y., Rabinowitz, R., Schlesinger, M., Mechoulam, R. (2001). Suppressors of cancer cell proliferation from fig (*Ficus carica*) resin: isolation and structure elucidation. *Journal of Natural Products*, 64 (7), 993–996.
- Sauret, J.M., Marinides, G., Wang, G.K. (2002). Rhabdomyolysis. *American family physician*, 65: 907-12.
- Schneider, C. (2005). Chemistry and biology of vitamin E. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49(1); 7-30.
- Sen, S., Chakraborty, R. (2011). The Role of Antioxidants in Human Health. *American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy*, 1, 1-37.
- Sever, L. (2009). Ezilme sendromu. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi*, 44: 43-7
- Sever, L. (2001, Haziran14-15). Akut Böbrek Yetersizliği ve “Crush” Sendromu. *Pediyatrik Aciller Sempozyumu İstanbul*, s. 177-185.

- Sever, M.Ş. (2009). Crush sendromu ve marmara depremi'nin öğrettikleri. T. Akpolat, C. Utaş (Eds) *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 2*. İçinde (pp. 38- 55). Samsun. Türk nefroloji Derneği Yayınları.
- Shah, S.V., Walker, P.D. (1992). Reactive oxygen metabolites in toxic acute renal failure. *Renal Failure*. 14 (3): 363-70.
- Shah, S.V., Walker, P.D. (1988). Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *American Journal of Physiology*, 25,3(2), 438-43.
- Shapiro, M.L., Baldea, A., Luchette, F.A. (2012). Rhabdomyolysis in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine*, 27: 335-42.
- Shulman, L.M., Yuhas, Y., Frolkis, I., Gavendo, S., Knecht, A., Eliahou, H.E. (1993). Glycerol induced ABY in rats is mediated by tumor necrosis factor- α *Kidney International*, 43 (6): 1397-401.
- Sinclair, A.J., Barnet, A.H., Lunec, J. (1990). Free Radicals and antioxidant systems in health and disease, *British Journal of Hospital Medicine*, 43:(5), 334-344.
- Slater, M.S., Mullins, R.J. (1998). Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: A review. *Journal of the American College of Surgeons* 186:693-716.
- Solomon, A., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Grossman, S., Bergman, M., Gottlieb, H.E.,...Flaishman M.A. (2006). Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 7717-23.
- Süleyman, H., Gül, V., Erhan, E. (2018). Oxidative stress and tissue damage. *Erzincan Medical Journal*, 1:1.
- Stefanovic, V., Savic, V., Predrag Vlahovic, P., Cvetkovic, T., Najman, S., Mitic-Zlatkovic, M. (2000). Reversal of experimental myoglobinuric acute renal failure with bioflavonoids from seeds of grape. *Renal failure* 22(3), 255-266.
- Şirinyıldız, F. (2020). *Deneyisel Hayvan Modelinde İncir (Ficus Carica) Çekirdeği Yağının TNBS ile İndüklenen Kolit Üzerine Olası Etkilerinin Araştırılması*. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

- Tabakoğlu, E. Durgut, R. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *Adana Veteriner Kontrol Ve Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 3(1),69-75.
- Tanrıverdi, M.H. ve Karadağ, F. (2010). Akut böbrek yetersizliği. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2(1):46-52.
- T.C. Ticaret Bakanlığı, (2019). Esnaf, Sanatkârlar ve Kooperatifçilik Genel Müdürlüğü. *2018 Yılı Kuru İncir Raporu*, 1-12.
- Tajik, J., Kheirandish, R., Rohani, H., Abbasi, S. (2013). Protective effects of vitamin E in experimental rhabdomyolysis. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 29, 4, 180-184.
- Tsai, J.P., Lee, C.J., Hsieh, Y.H., Hsu, B.G. (2017). Calcitriol ameliorated rhabdomyolysis induced acute renal failure in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10(2), 2430-2439.
- Turan, H., Erkoyuncu, İ., Kocatepe, D. (2013). Omega-6, Omega-3 Yağ Asitleri ve Balık. *Yunus Araştırma Bülteni* 2(2): 35-40.
- Uchendu, I.K., Orji, O.C., Agu, C.E. (2017). Attenuation of glycerol-induced acute renal failure in albino rats by soy beans (glycine max) *International Journal Of Chemtech Research*, 10 (12), 165-172.
- Uyanık, MŞ. (2010). Deneysel akut miyoglobinürik böbrek yetmezliği gelişiminde değişik dozlardaki c vitamininin etkileri. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne*.
- Üstündağ, S., Yalçın, Ö., Şen, S., Çukur, Z., Çiftçi, Ş., Demirkan, B. (2008). Experimental myoglobinuric acute renal failure: the effect of vitamin c. *Renal Failure*, 30:7, 727-735.
- Valdivielso, J.M., López-Novoa, J.M., Eleno, N., Barriocanal, F.P. (2000). Role of glomerular nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 78: 476-482.
- Vanholder, R., Sever, M.S., Erek, E., Lameire, N. (2000). Rhabdomyolysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11: 1553-1561.

- Venkatachalam, M.A., Rennke, H.G., Sandstrom, D.J. (1976). The vascular basis for acute renal failure in the rat. Preglomerular and postglomerular vasoconstriction. *Circulation Research*, 38:267–279.
- Vinson, J.A., Zubik, L., Bose, P., Samman, N., Proch J. (2005). Dried fruits: Excellent in vitro and in vivo antioxidants. *Journal of the American College of Nutrition*, 24, 44-50.
- Vinson, JA. The functional food properties of figs. *Cereal Food World* 1999, 4, 82-87.
- Visweswaran, M.D.P. ve Guntupalli, M.D.J. (1999). Rhabdomyolysis. *Critical Care Clinics*, 15(2), 415-428.
- Vlahovic, P, Cvetkovic T, Savic V, Stefanovic V. (2007). Dietary curcumin does not protect kidney in glycerol-induced acute renal failure. *Food and Chemical Toxicology*; 45(9), 1777–1782.
- Warren, J.D., Blumbergs, P.C., Thompson, P.D. (2002). Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 25:332– 47.
- WEB 1. (2021). Oneva oil's producer. <https://oneva.com.tr/products/incir-cekirdegi-yagi> adresinden erişildi.
- Williams, C.A. ve Grayer, R.J. (2004). Anthocyanins and other flavonoids. *Natural Product Report*, 21, 539-573.
- Wolfert, A.L. ve Oken, D.E. (1989). Glomerular hemodynamics in established glycerol-induced acute renal failure in the rat. *The Journal of Clinical investigation*, 84(6), 1967–1973.
- Wrogemann, K. ve Pena, S.D. (1976). Mitochondrial calcium overload: A general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *The Lancet*, 1, 672-4.
- Wu J, Pan X, Fu H, Zheng Y, Dai Y, Yin Y,... Bao D. (2017). Effect of curcumin on glycerolinduced acute kidney injury in rats. *Scientific Reports*, 7,10114, doi:10.1038/s41598-017-10693-4.
- Yang X, Yu W, Ou Z, Ma H, Liu W, Ji X. (2009). Antioxidant and immunity activity of water extract and crude polysaccharide from *Ficus carica* L. Fruit. *Plant Foods for Human Nutrition*, 64(2), 167-173.

- Yavuz, M. (1999). Crush sendromu ve akut böbrek yetmezliği *Türk Nefroloji Ve Transplantasyon Dergisi*, 4, 163 – 166.
- Yavuz, Ö.Y., Aydoğdu, N., Taştekin, E., Süt, N. (2018). The effects of baicalin on myoglobinuric acute renal failure in rats. *Balkan Medical Journal*, 35(1), 68-76.
- Yeşil, E., Çelik, A. (2017). Yağ Asitleri ve Antioksidanlar. *Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics Journal Identity*, 10(4), 274-80.
- Yin, M., NanJiang, N., Guo, L., Ni, Z., Al-Brakati, A.Y., Othman, M.S.,...Kassab, R.B. (2019). Oleuropein suppresses oxidative, inflammatory, and apoptotic responses following glycerol-induced acute kidney injury in rats. *Life Sciences*, 232, 116634. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116634
- Zager, R.A. (1996). Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney International*, 49(2), 314-26.
- Zager, R.A., Foerder, C., Bredl, C. (1991). The influence of mannitol on myoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. *Journal of the American Society of Nephrology*, , 2(4), 848-55.
- Zutt, R., Van der Kooi, A.J., Linthorst, G.E., Wanders, R.J., de Visser, M.. (2014). Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscular Disorder*, 24(8), 651-9.