



**RATLARDA Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden]
trietilfosfinplatin (II) İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL
AKUT BÖBREK HASARINDA H₂S DONÖRÜ NaHS VE
KÜKÜRTLÜ KAYISININ KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Orhan YILDIRIM

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kadir BATÇIOĞLU**

Yüksek Lisans Tezi – 2023

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

**RATLARDA Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) İLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL AKUT BÖBREK HASARINDA H₂S DONÖRÜ
NaHS VE KÜKÜRTLÜ KAYISININ KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Orhan YILDIRIM

**Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Kadir BATÇIOĞLU**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından TYL-
2021/2560 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2023**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof.Dr Kadir BATÇIOĞLU” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Ratlarda Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) ile oluşturulan deneysel akut böbrek hasarında H₂S donörü NaHS ve kükürtlü kayısının koruyucu etkinliğinin araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

31/08/2023

Orhan YILDIRIM

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Böbrek.....	4
2.1.1.Böbreğin Anatomisi	4
2.1.2. Böbrek Fizyolojisi.....	5
2.1.3. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY).....	6
2.2. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	14
2.2.1 Serbest Radikaller	15
2.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri	18
2.2.3. Serbest Radikal Kaynakları	19
2.3.Kanser	20
2.3.1. Kanser tarihçesi	21
2.3.2. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	22
2.3.3.Sisplatin Nefrotoksisite Patogenezi	23
2.4. H ₂ S'in fizyolojik etkileri.....	24
2.4.1.Sentez ve Enzimleri	24
2.4.2.Hidrojen Sülfürün Klinikte Kullanımı (Terapötik Potansiyeli).....	25
2.5. Kayısı Hakkında Genel Bilgi	26
2.5.1.Kayısının İnsan Sağlığı Açısından Önemi	28
2.5.2. Kükürtlü Kayısındaki H ₂ S Antioksidan Etkisi	28
3.MATERYAL VE METOD	31
3.1.Materyal	31
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler	31
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	32
3.1.3. Dikloro-[1.3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II).....	32
3.1.4. Kükürtlü Kayısı İçeren Yemlerin Hazırlanması	33

3.2. Deney Hayvanları (Ratların) Temini	34
3.2.1. Deney Grupları	34
3.2.2. Numune Alınması ve Hazırlık işlemleri	34
4. BULGULAR	40
4.1. İstatistiksel Analiz	40
4.2. Biyokimyasal Bulgular	42
4.2.1. CAT Aktivitesi Sonuçları	42
4.2.2. GPx Aktivitesi Sonuçları	42
4.2.3. SOD Aktivitesi Sonuçları	43
4.2.4. MDA Düzeyinin Sonuçları	44
4.2.5. Redükte GSH Düzeyinin Sonuçları	45
4.2.6. Total GSH Düzeyinin Sonuçları	45
4.2.7. Redükte/Total GSH Düzeyinin Sonuçları	46
4.2.8. CSE Enzim Aktivitesi Sonuçları	46
4.3. Biyokimya Kan-Serum Parametreleri Sonuçları	47
4.3.1. Kan-Serum ALT Düzeyi Sonuçları	47
4.3.2. Kan-Serum AST Düzeyi Sonuçları	47
4.3.3. Kan-Serum Ca Düzeyi Sonuçları	48
4.3.4. Kan-Serum Na Düzeyi Sonuçları	49
4.3.5. Kan-Serum K Düzeyi Sonuçları	49
4.3.6. Kan-Serum Cl Düzeyi Sonuçları	51
4.3.7. Kan-Serum Kreatinin Düzeyi Sonuçları	51
4.3.8. Kan-Serum Üre Düzeyi Sonuçları	52
4.3.9. Kan-Serum Epinefrin Aktivitesi Sonuçları	53
4.3.10. Kan-Serum Kollajen Aktivitesi Sonuçları	54
4.4. Histolojik Bulgular	55
5. TARTISMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	71
EKLER	83

TEŞEKKÜR

Biyokimya Yüksek Lisans eğitiminde birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı, Danışmanım Prof. Dr. Kadir BATÇIOĞLU'n, Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR'e ve Doç.Dr. Ayşe Burçin UYUMLU'ya, tez çalışmam boyunca büyük bir özveriyle bilimsel ve manevi açıdan destek olan, Araştırma Görevlisi Yakup YILMAZTEKİN'e ve tez dönem arkadaşım Ecz. Nihan ÇELİKÖZ'e, Ecz. Rabia POLAT'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Orhan YILDIRIM

ÖZET

Ratlarda Dikloro-[1,3-Dialkibenzimidazol-2-İliden] Trietilfosfinplatin (II) İle Oluşturulan Deneysel Akut Böbrek Hasarında H₂S Donörü NaHS ve Kükürtlü Kayısının Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada, ratlarda Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) ile oluşturulan deneysel akut böbrek hasarında H₂S donörü NaHS ve kükürtlü kuru kayısı koruyucu etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 40 Adet 250-350 gr ağırlığında olan 3-5 aylık erişkin erkek Wistar albino rat kullanıldı. Çalışma grupları; Kontrol grubu (n= 10), Platin kompleksi grubu(n=10), Platin kompleksi + Kükürtlü kayısı grubu (n=10) ve Platin kompleksi + NaHS grubu (n=10) olarak belirlendi. SOD, CSE, GPx, CAT, enzimlerin aktiviteleriyle GSH, GSSG ve MDA düzeyleri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak manuel olarak ölçüldü. Üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, ALT, AST düzeyleri kan serumunda biyokimya otoanalizörü (Abbott C 16000) yardımıyla kit kullanılarak ölçüldü. Kan antiplatelet aktivite ölçümü Chrono Log Antiplatelet Analyzer 200 sistemi kullanılarak epinefrin ve kollajen kiti yardımıyla ölçüldü. Histopatolojik değerlendirmeler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji A.B.D. tarafından gerçekleştirildi. Formaldehit içerisinde saklanan böbrek dokuları Hematoksilen&Eozin boyama sonrası histolojik incelemeye tabi tutuldu. Deneyde Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) platin kompleksi kullanılmıştır.

Bulgular: Deneysel araştırma sonucunda; GPx, MDA, Total GSH, ALT, AST, kreatinin, üre, epinefrin, kollajen sonuçlarında kükürtlü kuru kayısı ve NaHS etkinliği terapotik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). CAT, SOD, Redükte GSH, Red/Total GSH, CSE. CA, Na, K, Cl, düzeyleri açısından kükürtlü kuru kayısı ve NaHS' in sisplatin kompleksi hasar mekanizmasına etkisi görülmedi. (P<0.05). Histolojik açıdan anlamlı sonuçlar elde edildi.

Sonuç: Sonuçlar değerlendirildiğinde platin komplekslerinin oluşturduğu nefrotoksositeye karşı antioksidan özelliği bilenen kükürtlü kuru kayısının ve H₂S'in donörü olan NaHS kullanılması güvenilebilir ve potansiyel bir destekleyici bir ajan olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut Böbrek Hasarı, Hidrojen Sülfür, Kükürtlü Kayısı, Platin Kompleksi

ABSTRACT

Investigation of The Protective Effectiveness of H₂S Donor NaHS And Sulfur Apricot in Experimental Acute Renal Damage Induced by Dichloro-[1,3-Dialkylbenzimidazole-2-ylidene] Triethylphosphineplatin (II) in Rats

Aim: In this study, it was aimed to investigate the protective efficacy of H₂S donor NaHS and sulphurous dried apricots in experimental acute kidney injury induced by Dichloro-[1,3-dialkylbenzimidazole-2-ylidene] triethylphosphineplatin (II) in rats.

Material and method: In our study 40 Male Wistar albino rats weighing 250-350 g 3-5 months old, were used. Working groups: Control group (n=10), Platinum complex group (n=10), Platinum complex + Sulfur apricot group (n=10) and, Platinum complex + NaHS group (n=10). CSE, SOD, CAT, GPx enzyme activities and GSH, GSSG and MDA levels were measured manually using spectrophotometric methods. Urea, creatinine, Na, K, Cl, Ca, ALT, AST levels were measured in blood serum using the kit with the help of a biochemistry autoanalyzer (Abbott C 16000). Blood antiplatelet activity measurement was measured using the Chrono Log Antiplatelet Analyzer 200 system with the help of epinephrine and collagen kit. Histopathological evaluations İnönü University Faculty of Medicine Histology Embryology Dept. carried out by Kidney tissues stored in formaldehyde were subjected to histological examination after Hematoxylin&Eosin staining.

Results: As a result of the experimental research; In the results of GPx, MDA, Total GSH, ALT, AST, creatinine, urea, epinephrine, and collagen, sulphurous dried apricots and NaHS were found to be therapeutically significant ($p<0.05$). CAT, SOD, Reduced GSH, Red/Total GSH, CSE. In terms of CA, Na, K, Cl levels, no effect of sulphurous dried apricot and NaHS on cisplatin complex damage mechanism was observed. ($p<0.05$). Histologically significant results were obtained.

Conclusion: When the results were evaluated, it was concluded that the use of sulphurous dried apricots with known antioxidant properties and NaHS, which is the donor of H₂S, can be used as a reliable and potential supportive agent against nephrotoxicity caused by platinum complexes.

Keywords: Platinum complex, Hydrogen Sulfide, Acute Renal Damage, Sulfur Apricots

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
AVP	: Arjinin Vazopressin Sistemi
ADH	: Antidiüretik Hormon
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızının
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozus
CCI	: Karbon Tetraklorür
RPGN	: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RAT	: Reaktif Azot Türleri
G	: Gram
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
Fe⁺²	: Demir
HCO₄⁻	: Peroksi Karbonat Anyonun
H₂O	: Su
HOCl	: Hipokloröz (HOCl)
hV	: İyonlaştırıcı Radyasyon
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
µL	: Mikrolitre

μmol	: Mikromol
1O_2	: Singlet Oksijen
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
SNR	: Serbest Nitrojen Radikali
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik Oksit
$\text{ONOO}^\cdot$	: Peroksinitrit
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Redükte Glutasyon
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BSA	: Sığır Serum Albumini
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
Cu^+	: Bakır
Cl^-	: Klor
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
GST	: Glutasyon S-Transferaz
H_2O_2	: Hidrojen Peroksid
HCO_3^-	: Bikarbonat
K^+	: Potasyum

Kg	: Kilogram
L	: Litre
M	: Metre
M	: Molar
mg	: Miligram
Mg⁺⁺	: Magnezyum
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
Na⁺	: Sodyum
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NAD⁺	: Yükseltgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükledotid
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid 2
nm	: Nanometre
nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik Oksit
O₂⁻	: Süperoksit Radikali
OH[•]	: Hidroksil Radikali
ClO⁻	: Hipoklorit
rpm	: Dakikadaki Dönüş Sayısı
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
SGPT	: Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz
sn	: Saniye
SOD	: Süperoksit Dismutaz

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
RAS	: G-Protein türünde bir proto-onkogen
MRC	: Transkripsiyon faktörlerini kodlayan proto-onkogen
ERK	: Hücre proliferasyonu ve apoptozun kontrol eden gen
TP53	: Tümör baskılayan protein
BRCA	: Tümör baskılayan gen
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NaHS	: Sodyum Hidrojen Sülfat
HS	: Hidrojen Sülfür
SO₃⁻²	: Sülfid
SO₄⁻²	: Sülfat
S₂O₃⁻²	: Tiyosülfat
CBS	: Sistatyonin β sentetaz
CSE	: Sistatyonin Gama Liyaz
CAT	: Sistein Amino Transferaz
3-MST	: 3- Merkaptopirüvat Sülfürtransferaz
PLP	: Pridoksal 5-Fosfat
DAO	: Daminoasit Oksidaz
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
γ-GCS	: γ-glutamil Sistein Sentetaz
ABH	: Akut Böbrek Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus

BSA	: Bovin Serum Albumin
KK	: Kükürtlü Kayısı
8-OHdG	: 8- Hidroksi-2'- deoksiguanozin
İ.P.	: İntraperitonal
NSAİİ	: Non-Steroidaİ Antiinflatuar İlaç
ER	: Endoplazmik Retikulum
Na₂S₂O₃xH₂O	: Sodyum Tiyosüİfat
SCr	: Serum Kreatinin
GFH	: Glomeruler Filtrasyon Hızı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Böbreğin yapısı (29)	4
Şekil 2.2. Serbest radikallerin hücresel kaynakları ve hasarının şematik gösterimi.....	188
Şekil 2.3. Kanser hücrelerinin temel özellikleri (75).....	21
Şekil 2.4. Cis-Diamminedichloroplatinum (78)	22
Şekil 2.5. H ₂ S üreten yolların şematik gösterimi (94).	25
Şekil 2.6. Kayısı meyvesi (100)	27
Şekil 2.7. Kurutulmuş Kayısı ve Çekirdeği (100)	27
Şekil 2.8. Hazır Kükürtlenmiş Kayısı (100)	28
Şekil 3.1. Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II)	33
Şekil 4.1. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının CAT aktivitesi yönünden karşılaştırılması	42
Şekil 4.2. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının GPx aktivitesi yönünden karşılaştırılması	43
Şekil 4.3. Kontrol grubu, Platin kompleksi, Platin kompleksi + KK ve Platin kompleksi +NaHS gruplarının SOD aktivitesi yönünden karşılaştırılması	44
Şekil 4.4. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının MDA düzeyi yönünden karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.5. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının redükte GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması	45
Şekil 4.6. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Total GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.7. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Red/Total GSH oranı yönünden karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.8. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının CSE aktivitesi yönünden karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.9. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + kükürtlü kayısı ve platin kompleksi +NaHS gruplarının ALT düzeyi yönünden karşılaştırılması.....	47

Şekil 4.10. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının AST düzeyi yönünden karşılaştırılması.....	48
Şekil 4.11. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Ca düzeyi yönünden karşılaştırılması.....	48
Şekil 4.12. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Na düzeyi yönünden karşılaştırılması	49
Şekil 4.13. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının K düzeyi yönünden karşılaştırılması	50
Şekil 4.14. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Cl düzeyi yönünden karşılaştırılması	51
Şekil 4.15. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Kreatinin düzeyi yönünden karşılaştırılması	52
Şekil 4.16. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Üre düzeyi yönünden karşılaştırılması	53
Şekil 4.17. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Epinefrin aktivitesi yönünden karşılaştırılması	54
Şekil 4.18. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Kollajen aktivitesi yönünden karşılaştırılması	55
Şekil 4.19. Kontrol grubu	55
Şekil 4.20. Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) grubu. ...	56
Şekil 4.21. Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) + Kükürtlü kayısı grubu.....	57
Şekil 4.22. Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) + NaHS grubu.	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. RIFLE Tablosu (43).....	7
Tablo 2.2. AKIN Kriterleri (43).....	8
Tablo 2.3. KDIGO Kriterleri (43)	8
Tablo 2.4. Serbest radikallerin sınıflandırılması (58)	16
Tablo 4.1. Biyokimyasal parametrelerin ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları	40
Tablo 4.2. Biyokimya laboratuvar sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları	41
Tablo 4.3. Antitrombotik aktivite sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları	41
Tablo 4.4. Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden]triethylfosfinplatin (II) neden olduğu böbrek hasarı üzerine kükürlü kaybı ve NaHS'nin etkileri. (ort±SEM n=7).	58

1.GİRİŞ

Kanser, doku ya da organlardaki hücrelerin kontrolsüz büyümesi, çoğalması ve başka doku ve organlara metastaz yapması ile başlayan ve kardivasküler hastalıklardan sonra ölüm oranı yüksek olan bir toplum sorunudur (1). Kanser, tipine veya evrelerine göre, kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi yöntemlerinin tek başlarına uygulanmaları ya da kombine bir şekilde uygulanmaları ile tedavi edilebilmektedir (2). Bu hastalık geliştirilen sınırlı sayıda terapiye, kötü prognoza ve yüksek mortaliteye sahip halk sağlığı problemidir (3). Tüm dünyada sağlık alanında yapılan çalışmaların büyük bir bölümünü kanser alanındaki yapılan araştırmalar oluşturmaktadır (4). Kanserle ilgili çok sayıda araştırma yapılmasına ve çok büyük düzeyde bütçeler ayrılmasına rağmen halen istenilen seviyede bir başarı elde edilememiştir. Kanser klasik tedavi yaklaşımlarının yanı sıra immünoterapi, hormonal tedaviler, aşılar, hedefe yönelik tedavi ve akıllı ilaç yöntemleri de hali hazırda kullanılmakta ve kanser tedavilerinde daha yüksek düzeyde başarılar elde edilmektedir (2,5,6). Kanser tedavisinde çok sayıda tedavi yöntemi kullanılmasına rağmen, günümüzde halen kemoterapide kullanılan kemoterapötik ilaçlar ön sırada yer almaktadır.

Günümüzde kemoterapötik ilaçlar arasında onkologlar tarafından yaygın bir şekilde kullanılan ve çok sayıda kanser türünde etkili olan platin kompleksleri tercih edilmektedir. Platin kompleksleri arasında ise sisplatin daha çok kullanılmaktadır. Sisplatin başta testis, akciğer, yumurtalık, baş ve boyun olmak üzere çok sayıdaki solid tümörlerde kullanım alanı bulmaktadır (7). Sisplatin kullanımının çok sayıda faydaları etkileri yanında vücutta istenmeyen etkilerinde meydana geldiği görülmektedir. Bu istenmeyen etkiler arasında başta böbrek dokusunda biriktiğinden dolayı ciddi bir nefrotoksisite, kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, miyelosupresyon, ototoksisite, testis toksisitesi, iştahsızlık ve nörotoksisite sayılabilmektedir. Sisplatin DNA'nın pürin bazları üzerinde bir takım çapraz kovalent bağlar oluşturmaktadır. Böylece kanser hücrelerinde DNA'nın sentezini ve replikasyonunu durdurarak, bu hücrelerde DNA'da hasarlar oluşturarak hücrelerin ölümüne neden olmaktadır. Sisplatin seçiciliği olmadığından dolayı kanser hücreleri yanında normal hücreler üzerinde de sitotoksik etkiler meydana getirmektedir (8,9)

Kemoterapotiklerin kullanımı sonrasında tümör dokusunda sitotoksik etkilerin

meydana gelmesindeki ana faktörlerden biri serbest radikallerin oluşmasıdır. Bunun sonucunda artan oksidanlar hücrede oksidatif stres düzeyinin artmasına neden olurlar, bu da hücrenin apoptoza yönelmesine sebebiyet vermektedir. Tümör hücrelerinde oluşan bu durum sağlıklı hücreler üzerinde de gözlenmektedir. Yapılan araştırmalarda sisplatin kullanımı sonrasında böbrek dokusunda oksidatif stres seviyesinin arttığı ve antioksidan stres parametrelerinin (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, malondialdehit) oksidanlar lehine bozulduğu rapor edilmiştir. Ayrıca kan kreatinin ve üre düzeylerinde de artışlar oksidatif hasarla ilişkili nefrotoksisite ile bağlantılıdır (10-13).

Sisplatinin kullanılması sonrasında önemli istenmeyen yan etkilerin bu denli fazla olmasıyla birlikte, bilim adamları antikanserojen etkinliği yüksek olan, istenmeyen etkileri az olan, sisplatin ile aynı gruba giren yeni platin komplekslerinin sentezlenmesine yönelmişlerdir. Bu bağlamda çok sayıda platin kompleksi geliştirilmiş ve bu bileşikler hem in vitro olarak hemde in vivo olarak denenmiştir. Bu denemelerde yeni sentezlenen platin komplekslerinin sisplatine göre faydalı etkiler oluşturduğu rapor edilmiştir (14-18).

Sisplatinin böbrekler üzerindeki etkilerinin engellenmesi veya azaltılması amacıyla çok sayıda doğal ve sentetik ajanlarla ilgili çalışmalar her geçen artmaktadır. Sisplatin toksisitesine karşı sıklıkla sodyum tiyosülfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) kullanılmaktadır. Bu tür bileşikler hidrojen sülfürün (H_2S) önemli bir oksidasyon ürünüdür (11,19,20). H_2S en çok böbrek dokusunda yer almaktadır. Bunun sebebi ise H_2S oluşumunda dört farklı yolağında burada yer almasıdır. Doza bağlı olarak H_2S böbrek nefrotoksisitesinde koruyucu bir role sahiptir. Yapılan araştırmalarda H_2S 'in donörü olan NaHS 'in sisplatine bağlı gelişen böbrek nefrotoksisitesine karşı koruyucu bir rolünün olduğu bildirilmiştir (21,22).

Kayısı (*Prunus armeniaca*), gülgiller familyasından, 2 ile 10 m yüksekliğinde, tüysüz ve dikensiz bir ağaçtır. Bu bitki üzerinde birçok deneyde kükürtlü kuru kayısının göz, karaciğer, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem ve deri için destekleyici ve koruyucu olduğu, içerdiği vitamin, mineral ve zengin antioksidan biyokaktif bileşenler sayesinde anti aging ve antikanserojen etkili olduğu bildirilmiştir (23). Kükürtlü kuru kayısı birçok araştırmada rapor edilen biyolojik olarak aktif içeriği faydalı etkilerinin yanında bünyesinde taşıdığı kükürt sayesinde önemli bir eksojen H_2S kaynağıdır. Kükürtlenmiş kuru kayısı üzerindeki kükürt sayesinde organizmada H_2S donörü gibi hareket etmesiyle fizyolojik konsantrasyonlarının artışına neden olacaktır. Kayısı

tüketimi ile birlikte karaciğer SOD, CAT ve GST enzimlerin aktivitelerinde artışlar sağlanırken ALT ve AST gibi enzimlerin aktivitelerinde ise azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (24). Metoteraksat aracılı böbrek dokusunda oluşan hasar mekanizmasında benzer şekilde antioksidan enzimler üstünden etkili olduğu dikkat çekilerek apoptotik yollar ile oluşan hücre ölümüne engel olabileceği bildirilmiştir (25).

Kanser hastalığının görülme oranı artarken, iyi bir tedavi ve hayatta kalım süresi üzerine yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. Tedavi yöntemine kemoterapötik ajanların çeşidi ve sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu çalışmamızdaki amaç platin kompleksi olarak sentezlenen Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) bileşik ile oluşturulmuş deneysel akut böbrek hasarında H₂S donörü NaHS ve kükürtlü kayısının olası koruyucu etkilerini araştırmaktır.

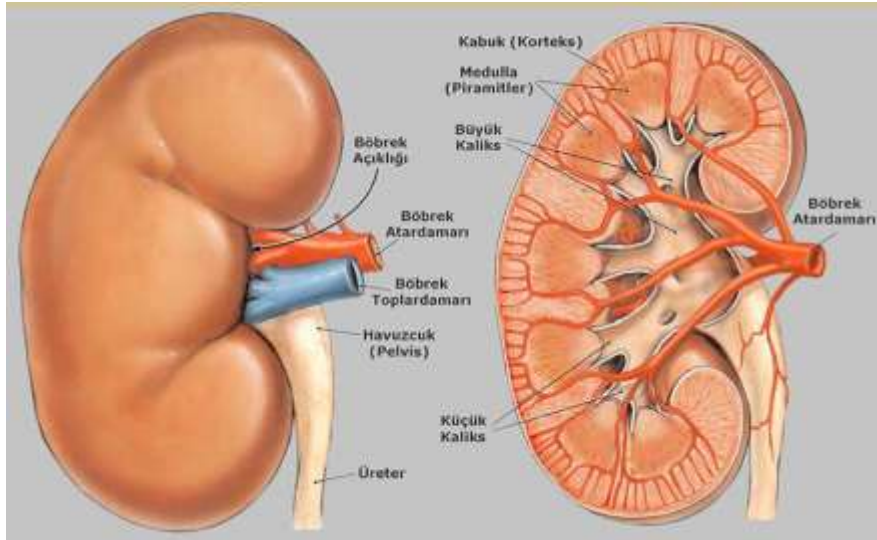
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek

Görevi, vücudun normal fizyolojik dengesinin sürekliliğini devam ettiren böbrekler, bu stabil ortamda solitlerin, elektrolitlerin ve suyun selektif tutulumu veya atılımıyla sağlar. Son ürün olarak idrar ile bu döngü başarılı şekilde sonlanır (26-28). Boşaltım sisteminin en merkezi organıdır her biri 120-150 gr ağırlığındadır. Retroperitoneal alanda sağda ve solda olmak üzere alanda yer alır kanın filtrasyonundan idrar oluşumunu sağlar (29).

2.1.1. Böbreğin Anatomisi

Vücudun retroperitoneal bölgede yerleşen kahverengi renkli organlardır. Sağ böbrek, karaciğerin konumundan dolayı sola göre biraz daha alttandır. İki böbrekte hafif yan pozisyonda durmaktadır, ortalama eni 6-7 cm boyu 12- 13 cm ve ön arka genişliği 3 cm'dir (26). Dokusu dışı kalın ve dayanıklı bir zar olan böbrek kapsülü ile örtülüdür. Böbreklerin çevresi retroperitoneal yağ dokusu ile kaplıdır. Bu yağ dokusu organa koruyucu bir çeper oluşturur ve olası darbelere karşı koruyuculuk sağlar. Böbreklerin konkav olan iç yüzü hilus olarak adlandırılan alandan lenfatikler, sinirler, renal arter ve girişte renal ven ve üreter bulunur (27,28).



Şekil 2.1 Böbreğin yapısı (29)

2.1.2. Böbrek Fizyolojisi

Oral yolla alınan gıdalar veya hücrelerde metabolizma atıklarını uzaklaştırma fonksiyonuna sahiptir. Vücut sıvılarının dengesi böbrekler tarafından düzenlenir. Böbrekler, plazmayı filtre eder. Bu filtrattan vücudun gereksinimine göre hem vücut için gerekli olan elektrolitlerin kana geri emilimini sağlar hem de istenmeyen maddeleri idrarla vücuttan dışarı atılmasını destekler (26-28). Vücudunda homeostazis ile görevli başlıca birim olan bu sistem sayesinde vücuttaki su ve elektrolit dengesi, kan basıncı ve hidrojenin gücü(pH) düzenlemeleri yapılır. Fizyolojik biyokimyasal reaksiyonlar sonucu meydana gelen metabolik atıklar kana geçtikten sonra bu sistem sayesinde vücuttan atılır. Bunu filtrasyon, geri emilim, sekresyon ve idrar oluşumunun görevleriyle sağlar (29).

FİLTRASYON

Filtrasyonun ilk basamağı idrar oluşumu ile glomerüler ultrafiltrasyondur. Su, küçük moleküllü maddeler (üre ve sodyum vb.) glomerüler kapillerden kolayca geçerken lümen içinde proteinler ve kanın şekilli elemanları kalır. Yani, buradaki filtrat proteinden fakir plazmadır. Glomerüler filtrasyonu membranı, yarı geçirgen 50-60 Å çapında bir membranı gibidir. İnsülin (5.2 kDa)den daha küçük molekül ağırlığına sahip maddeler, burada rahatça filtre olmaktadır. Molekülün büyüklüğü arttığında filtrata geçen madde miktarı da o oranda azalmaktadır. Myogloblin (17 kDa) insüline göre daha az filtre olurken albuminin (69 kDa) filtrasyonu çok düşüktür (31). Molekülün büyüklüğü yanında, şekli, elektriksel yükü ve deformabilitesi de makro moleküllerin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonunu etkiler. Fizyolojik pH'da negatif yüke sahip (anyon yüklü) olan plazma proteinlerinin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonu engellenir. Bu durum temel sebebi epitelyum tabakasının ayaksız uzantılarını örten sialoprotein yapısındaki proteoglikanlar ve bazal membran yapısında bulunan heparan sülfattaki polianyonik grupların bulunmasından kaynaklanır (32).

Reabsorbsiyon / Geri emilim

Glomerüllerden süzülen ve organizma ihtiyacı olan bazı maddeler vücuttan uzaklaştırılmadan ultra filtrattan kan dolaşımına tekrar geri emilir (reabsorbe). Tübüllerdeki geri emilim sürecinde potasyum, sodyum, klor, glikoz ve su aktif taşıma ve basit difüzyon işlemleriyle öncelikle tübüler hücrelere, daha sonra da kana emilirler. Geri

emilim süreci proksimal tübüllerden canlının ihtiyacı dahilinde %90 oranında meydana gelir (33).

Sekresyon

Filtrasyonda glomerüllerden filtrata geçmeyen veya geri emilim sürecinde filtrattan kana reabsorbe olmuş bazı atık maddelerin tübüler epitelyum hücrelerince tübül sıvısına sekresyonu sürecidir. Kreatinin gibi birtakım maddeler hem tübüler filtrasyon hem glomerüler sekresyon ile idrara atılmaktadır (34). Vücutta bulunan su volümü azaldığında böbrekler idrar ile beraber su atılımını azaltarak veya vücutta su fazlalığında idrarla su atılımını attırarak vücudun su dengesini sağlarlar (31)

2.1.3. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

ABY, anürik böbrek yetmezliğinden serum kreatinin düzeyinde minimal artışına kadar farklılık gösteren ve değişik klinik belirtilerle meydana gelen bir hastalıktır.

2000’li yıllarda akut böbrek hastalığı (ABH) verilen bir kavram ortaya konulmuştur. Hem ABY hem de ABH, ani böbrek yetmezliği ve böbrek dokusu hasarıyla oluşan klinik durumları belirtse de, bunların başlangıcına yol açan ilgili klinik geçmişlerinin farklı olduğu düşünülmektedir. Glomerüler filtrasyon hızında zaman (gün/saat) içinde meydana gelen azalmalar sonucu ABH oluşur, bu da metabolitlerin birikimi, ekstrasellüler volüm regülasyonunun bozulması, asit-baz ve elektrolit bozukluklarının gelişmesi ile karakterize bir tablodur (35). Geçmişteki adı yetmezlik olarak bilinen bu kavram 2004 yılından itibaren ABH adlandırılmıştır.

ABH yüksek mortalite, morbidite ve sağlık giderlerinin artmasıyla evrensel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. İnsidans, kullanılan tanıma, hasta popülasyonuna ve incelenen coğrafi bölgeye bağlı olarak değişir (36,37). Eksik istatistiksel veriler olsa da toplumun genelinde %1’in altında, hastanede %2-7, yoğun bakım ünitesinde %5-30 oranında görülmektedir. Bazı kaynaklarda insidansın hastaneye yatan hastalarda %15, yoğun bakım hastalarında %60’a kadar çıktığı tahmin edilmektedir (38). Ayrıca artmış mortalite ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (39). Mortalite oranları komplikasyon olmayan vakalarda %5-10 civarındayken, bu durum özellikle yoğun bakımdaki hastalarda %40-90 gibi yüksek düzeylerde (40). Akut böbrek hasarı olan hastanın akut böbrek hasarı olmayan benzer bir hastaya oranla mortalite riski 5.5 ila 6,5 kat artmıştır (41).

2004’de Nefroloji ve kritik bakım tıbbi yetkilileri, Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI; Acute Dialysis Quality Initiative) adlı bir çalışma grubu oluşturmuştur. Bu grup ABH için serum kreatinin ve idrar çıkışı dahil olmak üzere fizyolojik ölçümlere dayalı

bir sınıflandırma önermiştir. Daha sonra ADQI tarafından ABH'nin ciddiyetini derecelendirmek ve rasyonel bir yaklaşım geliştirmek için RIFLE sınıflandırması olarak adlandırılan sistematik bir yaklaşım geliştirilmiştir.

RIFLE terimi; Risk, Injury (hasar, yaralanma), Failure (yetersizlik, başarısızlık), Loss (kayıp) ve End stage renal disease (son dönem böbrek hastalığı) terimlerinin ilk harflerinden meydana gelmiştir. Bir tanım olarak RIFLE, belirli bir hastada veya klinikte ABH sendromunun varlığını veya yokluğunu belirlemeyi ve bu sendromun ciddiyetini betimlemeyi amaçlamıştır.

RIFLE; başlangıç değerinden serum kreatinin (sCr) veya glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) değişiklik ve belirli bir süre seyrinde vücut ağırlığı başına çıkan idrar miktarı olmak üzere iki kriter kullanır. Hastalar, onları daha kötü kategoriye yerleştiren kriterlere göre sınıflandırılır. Risk (R), ABH' nin en az şiddetli kategorisidir, bunu Yaralanma(İ) izlerken Başarısızlık (F) en şiddetli kategorisidir. Bu nedenle RIFLE, zaman içinde ABH şiddetindeki değişimi veya eğilimi tanımlayabilir (42).

Tablo 2.1. RIFLE Tablosu (43)

Kısaltma	GFH kriteri	İdrar Çıkış Miktarı
Risk (R)	SCr x 1.5 kat artış veya GFH'de %25 azalma	6 saatten fazla süre ile 0.5 ml/kg/saat'den az idrar
Injury (I)	Serum kreatinin x 2 kat artış veya GFH'de %50 azalma	12 saatten fazla süre ile 0.5 ml/kg/saat'den az idrar
Failure (F)	SCr x 3 kat artış veya GFH'de %75 azalma veya SCr'nin >4 mg/dl olması	24 saatten fazla süre ile 0.3 ml/kg/saat'den az idrar veya 12 saatten uzun süredir anüri
Loss (L)	Kalıcı fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
End-Stage Renal Disease (E)	Son evre böbrek hastalığı (>3 ay)	

Bilim toplumlarının ve sağlık kuruluşlarının fikir birliğini genişletmek için Akut Böbrek Hasarı Ağı (Acute Kidney Injury Network; AKIN) oluşturulmuştur. Nefrologlar ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan uluslararası bir iş birliği olan AKIN grubu, RIFLE kriterlerinde iyileştirmeler önermiştir. AKIN' ın görevlerinden biri, ABH tanımını daha

da geliştirmekti ve AKIN, ABH' yi böbrek fonksiyonlarında akut (48 saat içinde) bir düşüş olarak tanımlamaktadır. Böylece 2007 yılında, RIFLE sınıflandırmasının değiştirilmiş versiyonu AKIN sınıflandırması adı altında yayımlanmıştır. Dört değişiklik tanındı: Risk, Yaralanma ve Başarısızlık sırasıyla Evre 1, 2 ve 3 ile değiştirilmiştir; Evre 1'e en az 0.3 mg/dl'lik kreatinin mutlak artışı eklenmiştir; renal replasman tedavisine (RRT) başlayan hastalar, kreatinin ve idrar çıkışlarına bakılmaksızın otomatik olarak Evre 3 olarak sınıflandırılmıştır; sonuç kategorileri olan Kayıp ve Son Aşama böbrek hastalığı elimine edilmiştir (44).

Tablo 2.2. AKIN Kriterleri (43)

Acute Kidney Injury Network (AKIN) Evrelemesi		
Akut Böbrek Hasarı Sınıfı (ABH)	SCr Artış Kriterleri	İdrar ıkış Kriterleri
Evre 1	SCr artışı x 1.5-2 ya da >0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0.5 ml/kg/saat x 6 saat
Evre 2	SCr >2-3 kat artış	<0.5 ml/kg/saat x 12 saat
Evre 3	SCr >3 kat artış ya da >4 mg/dl olması	<0.3 ml/kg/sa x 24 saat ya da anüri x 12 saat

Tablo 2.3. KDIGO Kriterleri (43)

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) evrelemesi		
Evre	SCr Düzeyi	İdrar Volümü
Evre 1	SCr'de bazal değerinden 1.5-1.9 kat artış ya da SCr'de >0.3 mg/dl artış	İdrar <0.5 ml/kg/saat (6 saatlik süreyle)
Evre 2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	İdrar <0.5 ml/kg/saat (12 saarlik süreyle)

Evre 3	Bazal değerinden 3 kat daha fazla artış ya da SCr >4.0 mg/ dl ya da RRT başlanması	İdrar <0.3 ml/kg/saat (12 saat süreyle) ya da anüri $\geq$ 12 saat
--------	--	--

Akut böbrek hasarı patofizyolojisi ve nedenleri

ABH sebepleri geleneksel olarak böbreklerde en çok etkilenen bölgeye göre sınıflandırılır. Bundan dolayı ABH etiyojisi prerenal (azalmış böbrek kan akımı), renal (damar patolojisi, glomerüler ve tubulointerstisyel patolojiler) ve postrenal (idrar akımında tıkanıklık) olarak ayrılır. Ama bazen bu durum hastalık sınırlarını aşabilir. Örneğin uzun süren prerenal ABH, intrinsik akut tübüler nekroza (ATN) ve muhtemelen kronik fibroze, sonucunda da ilerleyici kronik böbrek hastalığına (KBH) yol açabilir. (44).

Prerenal akut böbrek hasarı

ABH da en sık görülen tipidir ve tüm vakaların %40-55'ini oluşturur (45). Prerenal azotemi, renal parankimde hasar olmaksızın renal perfüzyon basıncındaki azalmaya bağlı olarak GFH' de azalma ile ortaya çıkar. Böbrekler kalp debisinin %25'ini alır ve sistemik dolaşımı etkileyen veya renal perfüzyonu azaltan herhangi bir süreç GFH'de tehlikeye yol açabilir. Böbreklere gelen kan akımını azaltacak her türlü sebebe bağlı olarak prerenal azotemi oluşabilmektedir. Prerenal azotemi renal hipoperfüzyona verilen fizyolojik bir yanıttır. Renal parankim yapısı korunduğu için altta yatan etiyojisi ortadan kalktığında renal kan akımının normale gelmesi ile hızla düzelir (46). Yaşlılık, arterioskleroz, diyabetik vaskülopati, kronik hipertansiyon ve KBH gibi durumlarda uygun vazodilatör yanıt bozulur ve bu nedenle bu kişilerde ABH'nin meydana gelmesini kolaylaştırır. Afferent arteriollerdeki dilatasyonu azaltan prostaglandin sentezinin farmakolojik inhibitörü olan nonstereoidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile efferent vazokonstriksiyonu azaltan anjiotensin konverting enzim blokerleri (ACEİ) ve anjiotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) gibi ilaçlar ABH gelişimini daha da kolaylaştırır. Ancak hipoperfüzyon süresiyle şiddeti arttıkça renal hasarlanma başlar ve renal akut böbrek hasarı meydana gelir (45).

Prerenal ABH Nedenleri

1.Hipovolemi

-Renal kayıplar (aşırı diüretik kullanımı, ciddi osmatik diürez, adrenal yetmezlik, diyabetes insipidus)

- Gastrointestinal kayıplar (kusma, ishal, nazogastrik drenaj)
- Hemoraji (travma, cerrahi, gastrointestinal sistem kanaması)
- Yetersiz sıvı alımı
- Cilt (aşırı terleme, yanık, hipertermi)

2.Azalmış Kardiyak Debi

- Ciddi konjestif kalp yetmezliği
- Perikardiyal tamponad
- Pulmoner tromboemboli
- Pulmoner hipertansiyon
- Pozitif basınçlı ventilasyon
- Ciddi aritmiler
- Kardiyak arrest

3.Azalmış Periferik Vasküler Direnç

- Sepsis- İlaçlar (vazodilatör ilaçlar, sedatifler, antihipertansifler)
- Karaciğer Sirozu
- Anaflaksi

4.İntrarenal Hemodinamik Değişiklikler

- Afferent arteriyollerde vasokonstriksiyon
- NSAİİ -Hiperkalsemi
- Kalsinörin inhibitör toksitesi
- Noradrenalin
- Ergotamin
- Radyokontrast maddeler
- Efferent arteriyolde vazodilatasyon
- ACEİ
- ARB

Uzun süreli veya derin prerenal azotemi, iskemik hasarla sonuçlanabilir; bu yüzden böbrek perfüzyonunu hızla düzeltmeyi amaçlayan tedaviler planlanmalıdır (44).

Renal (İnstrintik) ABH Nedenleri

Instrinsik ABH genel olarak hastanede yatan hastalarda sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beş sağlık kurumunda yürütülen dönüm noktası niteliğindeki PICARD (Akut böbrek hastalığında bakımı iyileştirme programı) çalışmasına YBÜ'de ABH'li hastaların %50'sinin bildirilen etiyolojisi iskemik nedenlere bağlı akut tübüler nekroz, diğer %25'i böbrek yetmezliğine yol açan nefrotoksik akut tübüler nekroz olarak bulundu. Madrid'deki üçüncü basamak hastanede yapılan çok merkezli bir çalışmayla, ABH' nin hastanede yatan hastalarda (%45'inde) en sık nedeninin akut tübüler nekroz olduğu bulunmuştur. Böbrekte çok çeşitli yaralanmalar meydana gelebilecek olması nedeniyle renal etiyolojileri değerlendirmek zordur. Instrinsik ABH' da genel olarak şu dört yapı hasarlanır; tübüller, glomerüller, intertisyum ve böbrek içi (intarenal) kan damarları (47).

Tübüler nedenler

ATN, tübüllerin hasar görmesinden kaynaklanan ABH'yi belirtmek için kullanılan bir terimdir. En sık görülen intrinsik böbrek hasarı türüdür. ABH'nin yaygın bir nedeni olan renal iskemi/reperfüzyon hasarı, genel veya lokal olarak böbreğin hücrelerine oksijen ve besin iletiminin ve atık ürünlerin uzaklaştırılmasının bozulmasından kaynaklanır. Doku oksijen ihtiyacı ile metabolizmanın atık ürünlerinin birikimi arasında dengesizlik vardır. Bu dengesizlik sonunda, su ve elektrolit homeostazının organ fonksiyonel bozukluğu ve metabolizmanın atık ürünlerinin azaltılmış atılımı ile tübüler epitel hücreleri zedelenir. Şiddetli ise apoptoz ve nekroz ile ölüm meydana gelir. Genel veya lokal olarak iskemiye katkıda bulunabilecek birçok patofizyolojik durum ve ilaç bulunmaktadır. 4 tip değerlendirme yapılır (46).

Akut Tübüler Nekroz

- İskemi (şok, cerrahi komplikasyonlar, hemoraji, travma, pankreatit, gebelik)
- Sepsis
- Nefrotoksinler
- Ekzojen toksinler (kontrast madde, ağır metaller, antibiyotikler, antineoplastik ajanlar, organik çözücüler)
- Endojen toksinler (plazma hücre diskrazileri, myoglobinüri, hemoglobinüri, ürik asit ve oksalat)

Glomerüler Hastalıklar

- Glomerülonefritler (Poststreptokokal ve diğer Glomerülonefritler)
- Vaskülitler -Ig A nefropatisi
- Trombotik mikroanjiyopati
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Sistemik lupus eritematozus
- Skleroderma
- İlaç veya radyakonstrast maddeye bağlı nefritler
- Enfektif endokardit
- Wegener granülomatozu
- Goodpasture sendromu

İnterisyel Nefrit

- İlaçlar (penisilin grubu antibiyotikler, rifampisin, sülfonamidler, NSAİİ, diüretikler vb.)
- Enfeksiyonlar
- Sistemik hastalıkları (romatolojik hastalıklar, sarkoidoz, infiltratif malign hastalıklar)

Renovasküler Hastalıklar

- Renal arter/ven trombozu
- Renal arter diseksiyonları ya da anevrizması
- Ateroembolik hastalık
- Malign hipertansiyon
- İlaçlar ve radyasyon
- Vaskülitler -Preeklampsi/eklampsi
- Skleroderma
- Hemolitik üremik sendrom ve Trombotik trombositopeni purpura
- Travma

Glomerüler Nedenler

Akut glomerülonefrit (GN) düşünüldüğünde primer kaynaklı meydana geldiği gibi ayrıca enfeksiyöz, romatolojik veya vaskülitik durumlar akla gelmelidir; Glomerülonefritler, skarsız iyileşebilen glomeruler inflamasyonlarla birlikte olabileceği gibi ayrıca hızlı bir inflamatuvar reaksiyon ve glomeruler nekrozla ABH'ye yol açabilir. (47). Bunun yanında yavaş ve ilerleyici glomerulosklerozis ve tübülointerstisyel

fibrozisle seyredirse KBH'ye sebep olabilir. Glomerülonefrit, yetişkinlerde ABH' nin yaklaşık %5'ini oluşturur. Glomerüler hasardan kaynaklanan ABH, şiddetli akut GN vakalarında ortaya çıkar. Burada ABH atakları genellikle böbrek fonksiyonunun günler veya haftalar içinde azaldığı, hızlı ilerleyen glomerülonefrite (RPGN) bağlıdır. En yaygın nedenler küçük damar vaskülit ve anti-glomerüler bazal membran (GBM) hastalığıdır. IgA nefropatisi (IgAN), trombotik mikroanjiyopati (TMA), lupus nefrit ve poststreptokokal glomerülonefrit gibi diğer glomerüler hastalıklarla da kendini gösterebilir. Ayrıca böbrek hipoperfüzyonundan kaynaklanan ATN veya nefrotik sendrom gibi glomerüler olmayan koşullardan ve ilaca veya radyokontrast ajanının neden olduğu tübüler epitel hücre hasarından da kaynaklanabilir. Kliniği; proteinüri, hipertansiyon (HT), ödem ve hematüri ile seyreder. Kompleman seviyeleri, antinükleer antikorlar (ANA), anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), antiglomerüler bazal membran antikorları, kriyoglobulin seviyeleri ve hepatit B ve C antikorlarını içeren serolojik çalışmalar, böbrek biyopsisi etiyolojiyi öngörmeye yardımcı olabilir. Glomerüler hastalığın erken teşhisi; hızlı, etkili tedavisi, hastalığın seyrini önemli ölçüde değiştirebilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Bu hastalarında terapötik stratejiler arasında yüksek doz kortikosteroidler, immünosupresif tedavi, plazmaferez ve spesifik etiyolojiye bağlı tedaviler yer alır

Şiddetli akut glomerülonefritler de akut böbrek hasarına sebep olabilir. Sıklıkla klinik olarak hipertansiyon, hematüri ve proteinüri tabloya eşlik eder. Glomerülonefritler hızlı gelişen glomerülonefrit gibi renal hastalık Wegener Granülomatozu, infektif endokardit gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak meydana gelebilir (48).

Vasküler Nedenler

ABH ile ilişkili vasküler hastalıklar, büyük damar veya küçük damar tutulumlarına göre ayrılabilir. Büyük damar tutulumları arasında renal arter tromboembolizmi, renal arter diseksiyonu ve renal ven trombozu bulunur. Ateroembolik hastalıkla birlikte küçük damar tutulumu daha sıktır. Ateroembolik hastalık büyük ölçüde yaşlıların bir hastalığıdır ve yaygın ateroskleroz ile ilişkilidir. Ateroembolizm spontan olarak ortaya çıkabilmesine rağmen, daha çok vasküler cerrahi veya anjiyografik prosedürler, antikoagülasyon veya trombolitik ajanlar tarafından tetiklenir. Vasküler hasarın diğer nedenleri arasında kötü hipertansiyon, vaskülit, preeklampsi / eklampsi, ilaçlar, skleroderma, (HÜS), (TTP) ve travma bulunur (48,49).

2.2. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Normal metabolizma işleyişi esnasında veya pestisitler, aromatik hidrokarbonlar, toksinler, radyasyon, stres gibi dış kaynaklı faktörler vücutta biriken serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır (50). Serbest radikaller dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran, hidroksil radikali ($\text{OH}\cdot$), süperoksit radikali ($\text{O}_2\cdot^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipit peroksit türevleri gibi reaktif moleküllerdir. Düşük konsantrasyonlardaki reaktif oksijen türleri (ROT) hücre içi sinyalizasyon ve homeostazı düzenleyen faydalı bir etki gösterirken, yüksek konsantrasyonları protein, lipit ve DNA hasarında büyük rol oynar. İnsan vücudunda bulunan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx), Glutasyonredüktaz (GR), Glutasyon-S-transferaz (GST) ve Tioredoksin redüktaz gibi enzimatik antioksidanlar ile Glutasyon (GSH) melatonin ve bilirubin gibi çok sayıdaki nonenzimatik endojen antioksidanlar ve bu iki grubun aktivitesini artıran yada total antioksidan kapasiteye katkı sağlayan çok sayıda eksojen antioksidanlar ile organizmada sürekli bir biçimde üretilen ROT' nin nötralizasyonunu sağlamaktadır.

Metabolizmada ROT ve antioksidan savunma sistemleri bir denge içerisinde çalışmaktadır. ROT ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin ROT lehine bozulması oksidatif strese neden olmaktadır. Endojen ROT; mitokondri, peroksizom ve sitokrom p-450 gibi bazı organellerin çalışma faaliyetleri sonucunda oluşan yan ürünlerdir. Eksojen ROT ise kirleticiler, tütün, zararlı dumanlar, ilaçlar, radyasyon, ksenobiyotikler gibi çevresel faktörler ve strese bağlı meydana gelir (51).

Antioksidanlar, herhangi bir molekülün oksidatif hasarını geciktiren, önleyen veya yok eden bileşikler olarak tanımlanırlar (52). Bu bakımdan antioksidanlar serbest radikal oluşumu ve zincir reaksiyonlarını metabolizma için önemli moleküllerin tahribatından önce sonlandıran sistemlerdir.

Vücut direncini arttıran, metabolizmanın dengeli bir şekilde çalışmasına yardımcı olan antioksidan yapılar antienflamatuvar, antikanserojenik ve antiaterosklerotik etki taşırlar ve serbest radikal etkilerinin neden olduğu koroner rahatsızlıklar, diyabet, akut böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı, doku hasarı, serebrovasküler hastalıklar, katarakt, Parkinson, otoimmün hastalıklar ve çeşitli kanser türlerinin oluşmasını engeller. Tüm bu önemli etkileri sebebi ile antioksidanların tanımlanması, etkileri ve doğal kaynaklarından ekstraksiyonları ile analizleri uzun yıllardır çalışılmaktadır (53).

Sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için antioksidan yönünden zengin gıdaların tüketimi, olası sağlık risklerini azaltmanın kabul edilebilir yollarından birisidir. Son

dönemlerde fonksiyonel gıdalarda ve koruyucu tıbbi ürünlerde kullanılan antioksidan aktiviteli maddelere rağbet artmıştır. Bu sebeple bahsi geçen antioksidanların gıdalardaki veya biyolojik matrislerdeki var olan antioksidan aktivitesini belirlemek önemlidir. Bu tezin amacı antioksidan aktivitenin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin araştırılması ve farklı uygulamaları konusunda bilgi vermektir (54).

Fotosentetik organizmaların aktiviteleri ve oksijen kullanan aerobik canlılar aracılığı ile moleküler oksijen (O_2) ve ROT'lar, yaklaşık 2.45 milyon yıl önce hücresel düzeyde etkilerini göstermeye başlamışlardır (54). Fotosentez sırasında bitkiler tarafından üretilen oksijen molekülü, yaşam için kritik öneme sahiptir. Biyolojik süreçlerde hayati rol oynaması ile bilinen oksijen, oksidatif stresin de etkisiyle metabolik olaylar sırasında vücudun bazı moleküllerini, süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipid peroksit türevleri gibi serbest radikallere dönüştürebilmektedir. Dolayısıyla moleküler oksijen ROT'un oluşmasına ve tüm canlı hücrelerinde hasara sebep olabilmektedir (53-55).

Antioksidan maddeler çok düşük konsantrasyonlarda bile radikal reaksiyonlarını ya da radikal türlerin etkisini önleyebilme özelliği taşırlar. Bu sebeple kozmetik, gıda, ilaç ve plastik endüstrilerinde kullanımı fazlaca avantaj sağlar. Bunun yanında spesifik bazı antioksidanların antikanserojenik, antimutajenik, antialerjik ve yaşlanma karşıtı önemli biyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir (56).

2.2.1 Serbest Radikaller

Serbest radikaller; dış yörüngesinde ortaklanmamış bir veya birden daha fazla sayıda elektron içeren genellikle kararsız yapıda olan çok reaktif moleküllerdir. Bundan dolayı etraflarındaki atom ve moleküllere saldırırlar. Başka moleküller ile kolay bir şekilde elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" ya da "reaktif oksijen partikülleri (ROP)" denir. 3 yolla oluşabilir (57):

Serbest radikaller oksijen içeren maddelerin ve çeşitli oksijen metabolitlerinin bir sınıfı olup tüm peroksit ve oksijensiz radikal gruplarını kapsayan, dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran, kısa ömürlü moleküllerdir (58).

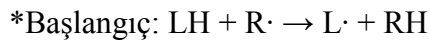
Tablo 2.4. Serbest radikallerin sınıflandırılması (58)

Radikaller	Radikal Olmayanlar Reaktif Oksijen Türleri (ROT)
Süperoksit anyon ($\cdot\text{O}_2^-$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($\cdot\text{OH}$)	Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)
Alkoksil ($\text{RO}\cdot$)	Hipoklorik asit (HClO)
Peroksil ($\text{ROO}\cdot$)	Ozon (O_3)
Reaktif Azot Türleri (RNT)	
Nitrikoksit ($\text{NO}\cdot$)	Peroksinitrit ($\text{OONO}\cdot$)
Azotdioksit ($\text{NO}_2\cdot$)	

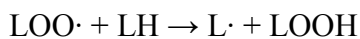
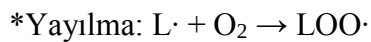
Metabolik süreçlerin sonucunda vücutta sürekli olarak reaktif oksijen türleri üretilir. Sağlıklı hücrelerde doğal bir prooksidan-antioksidan dengesi mevcuttur. Bununla birlikte oksijen türleri üretiminin artışı veya antioksidan seviyesindeki düşmesiyle beraber denge bozularak prooksidanlar yönüne doğru kaymaktadır. Buna oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır (59).

Radikaller inaktif forma dönüşmez ise, kimyasal reaktiviteleri proteinler, karbonhidratlar, lipidler ve nükleik asit dahil olmak üzere her tür hücredeki makromoleküllere zarara uğratabilir. Bu etkileri dejeneratif hastalıkların (Alzheimer, Parkinson, felç, hipertansiyon, alerji, astım, septik şok, inflamasyon, çeşitli kanser türleri gibi) nedenselliği ile ilişkilendirilmiştir (53).

Antioksidan etki mekanizması, radikal bir mekanizma olan hücre zarlarındaki veya gıda maddelerindeki lipid peroksidasyon modelini tanımlamadan anlaşılamaz. Bu biyomoleküller, ısı, ışık ve iyonlaştırıcı radyasyon veya metal iyonları veya metaloproteinler tarafından desteklenen başlatma, yayılma ve zincir sonlandırma aşamalarından oluşmaktadır.



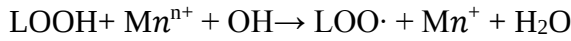
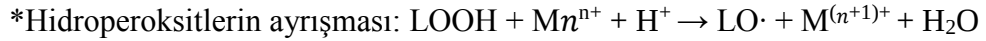
LH lipid substratıdır, $\text{R}\cdot$ başlatıcı oksitleyici radikaldir ve $\text{L}\cdot$, yüksek reaktiviteli alkil radikaldir.



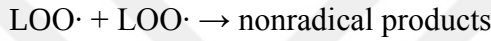
Bu adım sırasında, lipid peroksil radikalleri zincir taşıyıcılar olarak hareket eder ve lipid substratını oksitleyerek, radikallere ayrışabilen alkollere, aldehitlere, alkil formatlara, ketonlara, hidrokarbonlara ve lipid hidroperoksitlerine dönüşür.



Lipid hidroperoksitlerin bozunması genellikle lipid peroksil ve lipid alkoksil radikalleri üreten geçiş metali iyonlarının varlığında gerçekleşir:



*Sonlandırma, radikal olmayan kimyasal türler oluşturmak amacıyla gerçekleşen radikallerin kombinasyonunu:



Lipit peroksidasyonu çoklu doymamış yağ asitlerinin polialkil zincirindeki metilen karbonundan bir $\cdot\text{OH}$ aracılığı ile hidrojen koparılması ile başlamaktadır. Eşleşmemiş elektronlara sahip olan yağ asidi aerobik koşullarda O_2 ile reaksiyona girerek peroksil radikallerini oluşturur ve oluşan bu ürün diğer peroksil radikalleri ve membran proteinlerine karşı son derece reaktif özellik göstermektedir. Bu radikaller bir diğer yağ asidinden hidrojen kopararak lipid hidroperoksitler oluşturmak suretiyle zincir lipid peroksidasyonunu indüklemektedir. Lipit peroksidasyonu sonucu oldukça reaktif bir tür olan malondialdehit (MDA) meydana gelir. Oluşan MDA; protein, nükleik asit ve fosfolipitlerin serbest amino grupları ile reaksiyona girerek immün sistemde aksamalara ve çeşitli otoimmün yanıtların oluşmasına sebep olur.

DNA oksidasyonunda guanin bazının $\cdot\text{OH}$ ile oksidasyonundan oluşan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) DNA molekülünü değiştirir ve mutajenez ve karsinogeneze yol açar.

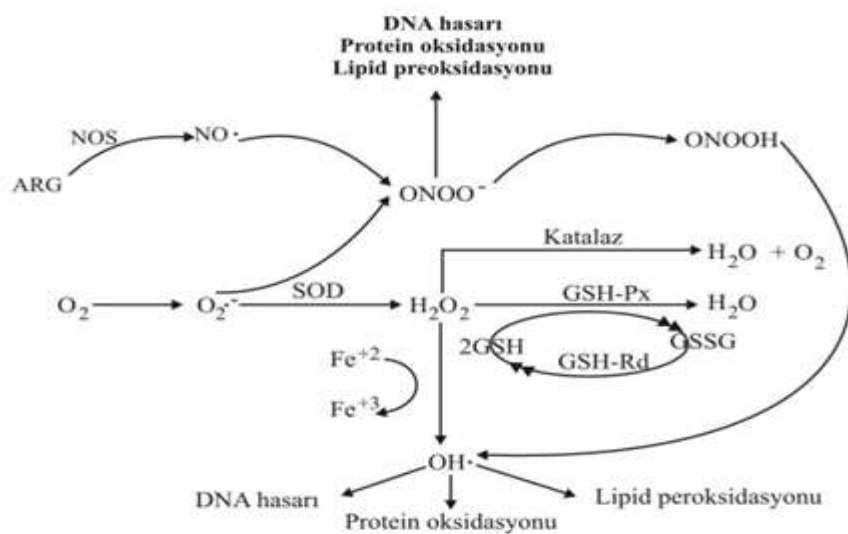
Protein oksidasyonunda ise hipoklorik asit gibi oksidatif moleküller metal katalizli oksidatif reaksiyonlarda tirozin amino asidini 3-klorotirozine, histidin amino asidini 2-oksohistidine dönüştürür. Bu dönüşüm sinyal iletim sistemleri, taşıma mekanizması ve enzim aktivitelerinde istenmeyen değişimlere neden olur (60).

2.2.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen, canlılarda iki ana öneme sahiptir: Yapısal nitelikli ilk önemi; oksijenin, organizmaları ve besinleri oluşturan moleküllerin yapıtaşını teşkil eden başlıca element olmasından kaynaklanmaktadır ve bu durum tüm canlılar için geçerlidir. Oksijen, her canlı yapısındaki atomların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (60).

Oksijenin fonksiyonel nitelikli olan ikinci önemi ise; Canlılardaki oksido redüksiyon tepkimeleri ve solunumda temel rolü oynamasıdır.

Aerob organizmaların mitokondriyal elektron taşıma sisteminin son elektron alıcısı olan oksijen; fizikokimyasal özelliklerinden dolayı, metabolik aktivite süresince hücrenin tüm fraksiyonlarında son derece reaktif olan ve “serbest oksijen radikalleri” (SOR) olarak adlandırılan çok sayıda toksik ara ürünün oluşmasına neden olabilir. Oksijenin radikal olan ve olmayan türevlerini kapsayan SOR, organizmadaki tüm hücrel komponentlere zarar vererek çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Hücrenin doğal fonksiyonlarını yürütebilmesi için gereken ve oksijen kadar önemli olan moleküllerden bir diğeri de nitrojendir. Nitrojenin de oksijen gibi; endojen veya ekzojen kaynaklı nedenlere bağlı olarak, hücreyi hasara vererek serbest radikallere dönüşmesine “nitrozatif stres” denir. Gerek SOR gerekse serbest nitrojen radikalleri (SNR); hücre metabolizmasının doğal ürünleridir. Ancak, yararlı ve zararlı etkileri bir arada içerdiklerinden, biyolojik sistemlerde ikili rol oynamaktadırlar (59). Fizyolojik koşullar altında, organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemler dengesinin, herhangi bir nedenle oksidanlar lehine bozulması “oksidatif stres” olarak adlandırılmaktadır (61).



Şekil 2.2. Serbest radikallerin hücrel kaynakları ve hasarının şematik gösterimi (62)

2.2.3. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikallerin üretimi, endojen veya ekzojen kaynaklı olmak üzere iki grupta incelenebilir (62).

Endojen SOR Kaynakları

- Triptofan dioksijenaz, aminoasit oksidaz, ksantin oksidaz gibi enzimlerin katalitik döngüleri sırasında oluşurlar.
- Mitokondriyal elektron transportu, hücrelerdeki en büyük reaktif oksijen türü kaynağıdır ve bu sistemdeki elektron kaçağı, süperoksit radikali üretmesi fazladır.
- Tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler flavinler gibi oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alabilen küçük moleküller, serbest radikalde oluşturabilir.
- Nükleer membranlara ve endoplazmik retikulum bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklı da serbest radikal üretimi olur.
- Plazma membranında yer alan protein kinaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz gibi enzimlerin aktivasyonu ile serbest kalan araşidonik asidin oksidasyonu sonucunda oluşurlar.
- Yanık, travma, iskemi gibi oksidatif strese sebep olan durumlar da serbest radikal oluşumuna neden olurlar.

Sitokrom P-450, mitokondri, endoplazmik retikulum, mikrozomlar ve peroksizomlar ile enflamatuar hücre aktivasyonu potansiyel SOR kaynaklarıdır. Sitokrom P-450 uyarılırsa, süperoksit ve hidrojen peroksit radikali üretebilir. Vücuttaki süperoksidin temel kaynağı olan mitokondri, hidrojen peroksit radikali de üretebilmektedir. Hidrojen peroksitin yarıdan fazlası mikrozomlarda üretilmektedir. SOR ürünleri, karaciğer metabolizması esnasında, Kupffer hücre aktivasyonu aracılığıyla serbestleşen sitokinler benzeri moleküllerin neden olduğu tepkimeler sırasında da oluşabilmektedir (63).

Sitoplazmada bulunan NADPH-oksidad ve molibdo-flavoenzimler grubundan olan ksantin-oksidad gibi oksidan enzimler de başlıca potansiyel SOR kaynaklarıdır. Ksantin-oksidad hipoksantini ürik aside katalizler. Aynı zamanda araşidonik asit metabolizması ürünü olan süperoksit anyon radikali, bu tepkimenin ilk ürünü olup; ikinci ürün ise hidrojen peroksittir (64).

Mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulumdaki; siklooksijenaz, lipoksijenaz ve NADPH-oksidad enzim aktiviteleri, peroksizomal ve lizozomal oksidadlar da SOR oluşumuna neden olmaktadır. Karbohidrat, lipit, protein ve

nükleik asitler gibi biyomoleküllerin zincir tepkimeleri veya otooksidasyonu da SOR üretimi açısından önemlidir (65).

Ekzojen SOR Kaynakları

- Sigara dumanında, hava kirliliği, aromatik hidrokarbonlar, solventler, pestisidler gibi çevre bulunan ajanlar.
- Radyaaktif maddeler.
- Stres, katekolaminlerin sentezini uyarır, katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal oluşumuna neden olur.

Canlı hücrelerin elektromagnetik veya partiküllü radyasyona maruz kalması sonucunda, başta su olmak üzere radyasyonla taşınan yüksek enerjinin, hücreyi oluşturan bileşenlere aktarılmasıyla serbest radikal yapısında bileşikler oluşabilmektedir. Ayrıca, cıva, kadmiyum, nikel, krom, demir ve bakır gibi geçiş metalleri ile zenobiyotikler de SOR oluşumuna neden olabilir (66).

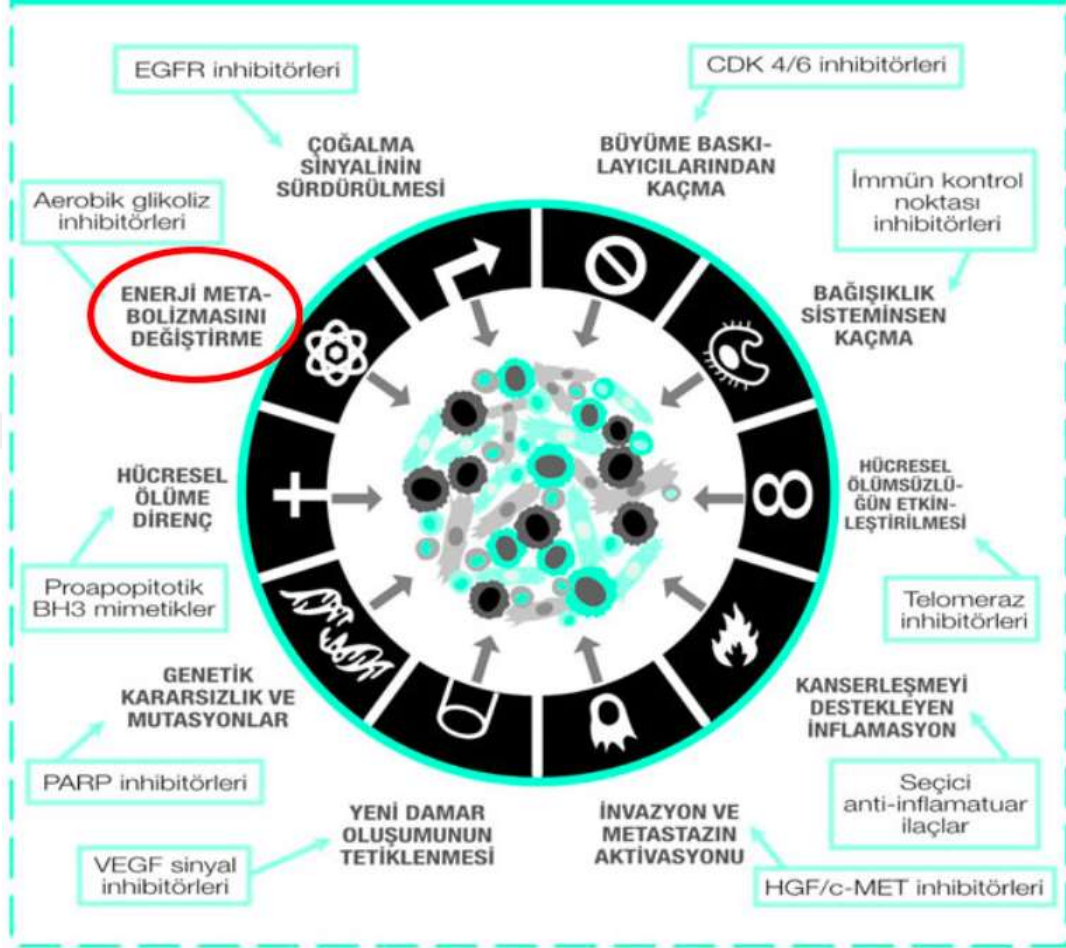
Karbon tetraklorür (CCl₄), nitrik oksit, nitrojen dioksit, ozon, karbon monoksit, hipoklorit, kükürt dioksit, mineral tozlar, toksinler, bazı solventler, plumbajin, juglon, yangınlar, parakuat ve dikuat gibi herbisitler ile silika ve asbest lifleri gibi peroksizom proliferatörleri SOR miktarlarını artıran maddeler olmakla birlikte aynı zamanda karsinogeniktirler (67).

2.3.Kanser

Dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı ve mortalite açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden evrensel bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 2020 yılında yeni kanser tanısı alan kişi sayısı 19.2 milyon olup ülkemizde 2020 yılında 233.834 kişi kanser tanısı konmuştur. Aynı yılda kansere bağlı ölen kişi sayısı dünyada 10 milyon, ülkemizde ise 126.335'tir (68).

Kanser tipine ve evresine göre değişmekle birlikte genellikle kemoterapi, cerrahi tedavi, hematopoetik kök hücre nakli, radyoterapi gibi yöntemlerinin tekli, ikili ya da üçünün birlikte kullanılmasıyla tedavi yapılmaktadır (69-71). Fakat tedavilerin uzun olması, tedavilere bağlı, yorgunluk, halsizlik, ağrılar, bulantılar, kusma gibi baş edilmesi zor semptomların gelişmesiyle birlikte tedavide iyileşme belirsizliklerin olması, bu süreçte bireylerin depresyon, uykusuzluk, anksiyete gibi psikolojik semptomlara neden olabilmektedir (69,72,73).

Kanserin tedavi yöntemlerinden birisi kemoterapi; kötü huylu tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyen, hücreyi yok etme veya hücre fonksiyonunu durdurma etkisi sağlayan kimyasal ilaç içerikli tedavi olarak tanımlanmaktadır (74).



Şekil 2.3. Kanser hücrelerinin temel özellikleri (75).

2.3.1. Kanser tarihçesi

Tarihsel olarak kanser eski dönemlere dayanmaktadır. M.Ö.3000’lerde ilk olarak Mısır’da ortaya çıktığı bilinmekte olup, epidemiyolojik olarak kanser kavramı ise 18.yüzyılda ortaya çıkmıştır. İtalyan Doktor Bernard Ramazzini 1713 yılında serviks kanserinin sebepleriyle ilgili yaşam tarzına bağlı olup olmadığı hakkında, 1775 yılında ise Londra’da Percival Pott adlı bilim adamı skrotum kanserini mesleki kanserojen risklerinden oluşan bir kanser türü olduğunu açıklamıştır. Kanser epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesinde; sosyoekonomik durum, yaş, cinsiyet, mesleki özellikler ve coğrafi dağılım gibi faktörler yer almaktadır (76).

2.3.2. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

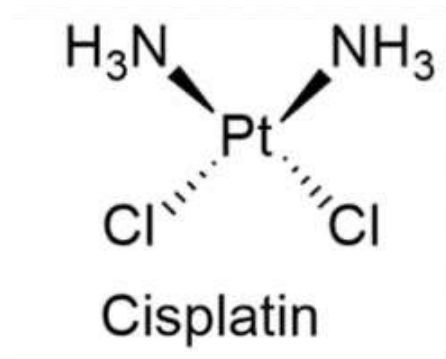
Kaynağı Bakteri, mantar, protozoa, helmintler ve virüslerin meydana getirdiği hastalıklar ya da tümoral (neoplastik) hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara kemoterapotik ilaçlar, tedaviye ise kemoterapi denir. Tedavilerde farklı yöntemler olsa da kemoterapotik ajanların kullanılması klinik çalışmalarda en etkin ve çok tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır.

Alkilleyici ajanlar; nitrojen yapısında (klorambusil, bisulfan ve melfalan), platin yapısında olanlar (karboplatin, sisplatin ve oksaliplatin), oksazsafosforinler (ifosfamid ve siklofosfamid) hidrazin (temozolomid), çalışmaları halen devam ajanlar, vinil-kinazolinon kemoterapotik ajanlardır (69).

Sisplatin Grubu İlaçlar

Sisplatin ve Kimyasal Yapısı:

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II, CDDP) merkezde bir platin atomuna bağlı iki klor atomu ve iki amonyak grubunun oluşturduğu konfigürasyona sahip alkilleyici bir bileşiktir. Cis malign hücrelerin tedavisinde en çok tercih edilen antikanser ilaçlarından biridir. İntravenöz veya intraperitoneal yolla vücuda verilen Cis, klor atomlarının ayrılıp yerine su veya hidroksil grubunun eklenmesiyle vücutta aktif olmaktadır. Bu ilaç akışkan olarak reaksiyon göstererek kanserli hücrelerde DNA hasarına neden olmaktadır. Bu hasar ilacın DNA zincirindeki bölgelere bağlanmasıyla oluşur. Bölgeler aynı zincir üzerinde ise DNA eklentisi, farklı zincir üzerinde ise DNA çapraz bağı olarak adlandırılmaktadır. Cis, tüm DNA bazları ile bağ kurduğu araştırmalarla belirlenmiştir, ancak pürin bazlarının (adenin, guanin) nükleofil gücü yüksek N-7 bölgesi ile reaktif olma isteği daha yüksektir (77).



Şekil 2.4. Cis-Diamminedichloroplatinum (78)

Sisplatin Etki Mekanizması:

Sisplatin DNA'ya hasar verip, platin atomlarının oluşturduğu elektrik akımıyla replikasyonu engeller ve apoptoza neden olup tümörlü hücreler üzerinde etki göstermektedir (79). Geniş kullanım alanı, etki gücü, tedavilerde yüksek sonuç ve çeşitli anti tümör ilaçlarla birlikte kanser tedavisinde yaygın kullanılmaktadır (80). Ancak bu ilacın dokulara toksik etkisi ve tedaviye direnç oluşturma nedenleri kullanımından dolayı sınırlandırılmaktadır (81). Ayrıca apoptotik yolları aktive eder, oksidatif stres ve inflamasyon yoluyla hücre hasar oluşturmaktadır (82). Oksidatif stres, sisplatin toksisitesinden önemli bir rol oynar ve ilk hedefi mitokondridir (83). Oksidatif stresin uyarılmasının maruz kalma süresi ve ilacın dozuna bağlı olarak değişir (84). Süreye bağlı olarak artan stres, maruz bıraktığı hücrelerde, DNA hasarının yanı sıra hücre ölümünü harekete geçiren ROS'u indüklemektedir. Oksidatif stres altında artan ROS, proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar vererek apoptozisi tetikler (83). Yüksek dozla Sisplatinin kullanımı yan etkileri nedeniyle klinikte kısıtlanmıştır (85).

2.3.3.Sisplatin Nefrotoksisite Patogenezi

Sisplatinin böbreklerdeki yaptığı nefrotoksisitesinin, histopatolojik incelemelerde tübül hücrelerinin, yapısının bozulduğu ve işlevini yerine getiremediği, burada proksimal tübüllerin S3 segmentindeki yoğun nekroz ve rejenerasyon meydana gelmektedir. Sisplatin kaynaklı böbrek toksisitesi akut böbrek hasarında, yüksek morbidite ve mortaliteye bağlıdır (86). Sisplatinin yüksek dozlarda uygulandığında en sık nefrotoksisiteye yol açtığını göstermiştir. Sisplatin nefrotoksisitesinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, sisplatinin neden olduğu süperoksit ve hidroksil radikali gibi serbest oksijen radikalleri oluşumu, nefrotoksisitesini açıklayan mekanizmalardan birisi olarak düşünülüyor. Bu düşünceden hareketle, antioksidanların sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyuculuğu araştırılmış ve gerçekten bazı antioksidanların, böbrek dokusunu sisplatine bağlı nefrotoksisiteden koruduğu gösterilmiştir.

Günümüzde daha etkin ve daha az toksik olan platin kompleksi araştırılmaktadır. Toksisitesi düşük yeni ajanların geliştirilmesi ile sisplatinin klinik kullanımının artırılmaya çalışılması çok ilgi çeken bir çalışma alanıdır. Sisplatinin doz kısıtlayıcı nefrotoksisitesi nedeniyle, karboplatin gibi Pt merkezli ve nefrotoksik olmayan türevler geliştirilmiştir. Ancak, sisplatin halen Pt içeren ajanlar arasında en çok tercih edilen hem

de en sık kullanılan kemoterapötiklerden biridir. Ancak, Pt merkezli diğer bir ilaç olan karboplatin, kemik iliği depresyonu ve anemiye neden olmaktadır. Nedaplatin, daha az nefrotoksik platin kompleksleridir. Ancak, hakkındaki bilgiler henüz çok sınırlı olup, çalışmalar sürmektedir (86).

2.4. H₂S'in fizyolojik etkileri

H₂S memeli dokularında endojen olarak sentezlenebilen molekül ağırlığı küçük bir gaz nörotransmitterdir. Lipofilik çözücülerde çözünürlüğü yüksek olan H₂S'in plazma membranının lipit çift tabakasından geçebilmekte ve böylece parakrin etki gösterebilmektedir. Bu nedenle H₂S'in transportu reseptörlere ve membran kanallarına ihtiyaç duymamaktadır.

Kaynama noktası -60.750 °C, erime noktası -83.700 °C'dir. Alkol ve suda çözünmektedir. Ancak suyun aksine moleküller arasında güçler zayıf olduğu için, oda sıcaklığında gaz formunda bulunmaktadır. Mitokondriyal sitokrom c oksidaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe etmesi esas toksisite mekanizmasını ortaya koymaktadır (87). Zehirli eksojen bir gaz olan H₂S kalp, karaciğer ve beyin dahil olmak üzere birçok çok organ üzerinde çok yönlü etkileri olan endojen bir sinyal molekülü olarak gösterildiğinden son zamanlarda dikkatleri üzerine çekmektedir (88).

Abe ve Kimura tarafından H₂S'in beyin fonksiyonlarında önemli bir rolü olabileceği, nörotransmitterler ve steroid hormonları tarafından düzenlenen sinaptik aktivitelerin düzenlenmesine yer alabileceği, yani bir norömodülatör olabileceği belirtilmiştir (89).

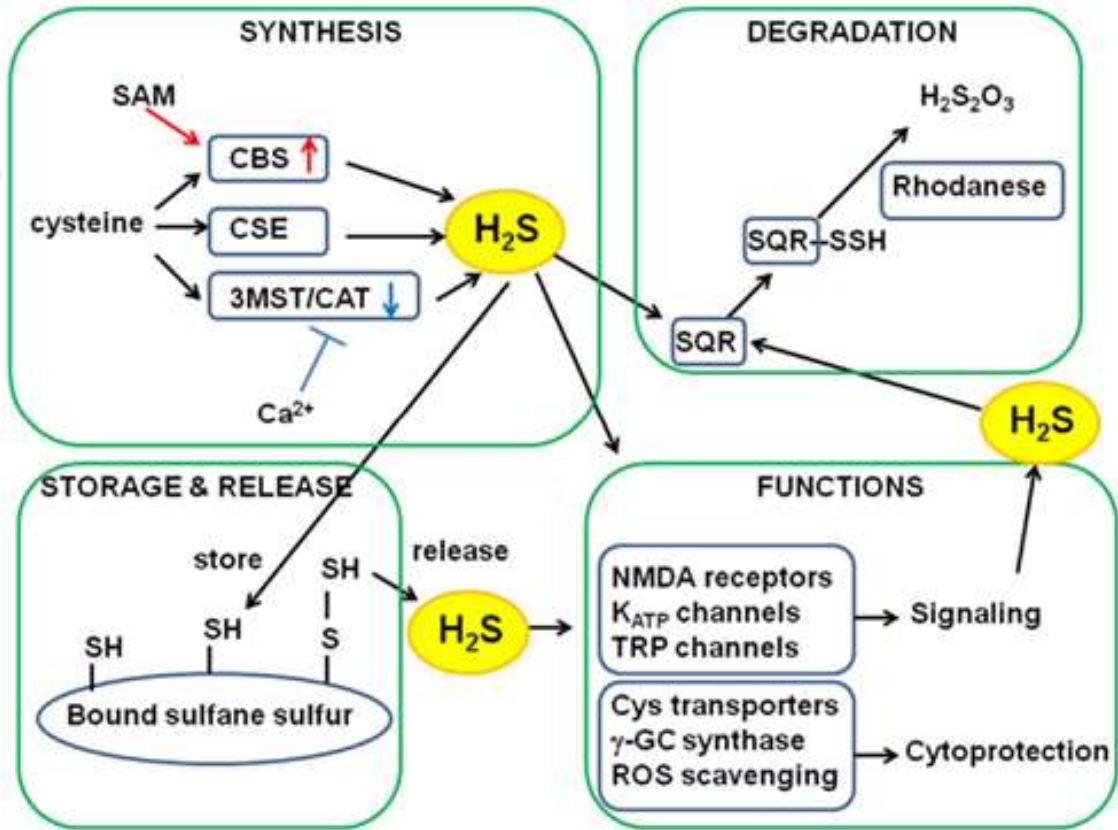
Fizyolojik şartlar altında H₂S'in üçte biri ayrışmamış, üçte ikisi H⁺ ve HS⁻ iyonu olarak ayrışmış halde bulunmaktadır. Sodyum hidrosülfür (NaHS) genellikle bir H₂S donörü olarak kullanılmaktadır. NaHS fizyolojik ortamda Na⁺ ve HS olarak ayrışmaktadır. Ayrışan HS ortamda bulunan H⁺ ile birleştiğinde H₂S oluşmaktadır. NaHS bu yüzden iyi bir H₂S donörüdür. NO ve CO gibi hücre membranını kolaylıkla geçmesi lipofilik olmasına bağlıdır ancak NO ve CO'ya göre geçişi daha azdır. Bunun da sebebi ise kısmen ayrışması olarak gösterilmektedir (90).

2.4.1.Sentez ve Enzimleri

H₂S memeli dokularında hem enzimatik hem de non-enzimatik yollarla üretilmektedir. H₂S'in endojen sentezinde homosistein ve L-sistein gibi iki ana substrat görev almaktadır. Enzimatik olarak H₂S, sistasyonin gama liyaz (CSE), sistasyonin β sentetaz (CBS), 3-Merkaptopirüvat sülfürtransferaz (3- MST), sistein amino

transferaz (SAT) gibi enzimler aracılığı ile dört ayrı yolla sentezlenir. Bu enzimlerden SAT ve 3-MST hem mitokondri hem de sitozolde, CSE ve CBS ise sadece sitozolde bulunmaktadır (91).

3-merkapto sülfür transferaz ve sistasyonin beta sentaz α -ketoglutarat bağımlı enzimlerdir. Ayrıca non-enzimatik olarak da inorganik polisülfidlerin yıkımıyla sentezlendiği de bildirilmiştir (92). Ayrıca D-sisteinden 3-MST aracılığıyla D-aminoasit oksidaz (DAO) enzimiyle de H_2S 'in üretildiği gösterilmiştir (93).



Şekil 2.5. H_2S üreten yolların şematik gösterimi (94).

2.4.2. Hidrojen Sülfürün Klinikte Kullanımı (Terapötik Potansiyeli)

Endojen olarak memeli hücrelerinde sentezlenen, fizyolojik olarak ve birçok hastalığın fizyopatolojisinde görev alan bir nöromedyatör olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur. Terapötik ilaç olarak geliştirilmesinin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştirilebileceği bildirilmiştir. Bu mekanizmalar arasında H_2S donörleri, endojen H_2S 'in oluşumunu baskılanması yönünde enzim inhibitörlerinin ve H_2S oluşumunun artırılmasını sağlayan enzim aktivatörleri yer almaktadır (94).

Abe ve Kimura tarafından H₂S'in nöromodölatör olabileceği ileri sürülmüştür. Daha sonra Kimura tarafından H₂S'in nöronlarda N-metil-D-aspartik asit resöptörlerini uyararak cAMP üretimini arttırdığı gösterilmiştir. H₂S'in hem glial hem de nöronal hücrelerde cAMP veya cAMP bağımlı protein kinaz A yolağını aktive ettiği rapor edilmiştir (95). Lee ve ark. sıçanların mikroglialarının primer kültürlerinde yaptıkları bir çalışmada, H₂S'in Ca⁺² yükselmesini hem hücre içi depodan Ca⁺² salımını hem de plazma membranı yolu ile Ca⁺² influksunu cAMP/PKA yolağı ile indüklediği gösterilmiştir (96).

Hidrojen sülfürün (H₂S), çeşitli fonksiyonlara sahip fizyolojik bir aracı olarak kabul edildiği ve vasküler tonu, sinaptik iletimi, transkripsiyonu, inflamasyonu ve anjiyogenezi düzenlediği; iskemi-reperfüzyon hasarından meydana gelen oksidatif stresten hücreleri koruduğu bildirilmiştir (97). Yapılan çalışmalarda gelişen nörodejeneratif hastalıklarda nöromodölatör olan H₂S'in seviyesinde azalma görüldüğü, bu hastalıklarda rolünün olabileceği ve tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir (98). Henderson ve ark. tarafından 2010'da yapılan başka bir çalışmada; sıçan arka bacak modelinde, kas dokusu iskemisi öncesi H₂S'in kuyruk veninden intra venöz yolla uygulamışlar ve dokuların yarılanma skoru ve apoptotik indeksine bakmışlar. 10 µM konsantrasyonda, istatistiksel olarak yaralanma skoru ve apoptotik indeksin belirgin olarak azaldığı görülmüştür (99).

2.5. Kayısı Hakkında Genel Bilgi

Kayısı, Orta Asya, Batı Çin ve özellikle Türkistan olmak üzere çok geniş bir bölgede yetiştiği sanılmaktadır. M.Ö. I. yy'da Pers ve Roma savaşları sırasında Ermeni tüccarlar tarafından önce İtalya'ya sonra da Yunanistan'a götürülmüştür. İtalya ve Yunanistan'dan diğer Avrupa ülkelerine geçişi uzun yıllar almış 13. yy'da İspanya ve İngiltere, 17. yy'da da Fransa ve Amerika'ya da götürülmüştür (100).

Kayısı (*Prunus armeniaca* L.) Rosaceae familyasının Prunoideae alt familyasının Prunus cinsine girer. Dünyada ıslahı yapılan 6 tür kayısı bulunmaktadır. Prunus mume (Japon kayısı), Prunus mandshurica (Mançurya kayısı), Prunus armeniaca, Prunus holosericea (Tibet kayısı), Prunus dasycarpa (siyah ve mor kayısı) Prunus brigiantica (Briancon kayısı- Alperigi) türleridir. Kayısı meyvesi; açık sarıdan turuncu rengine kadar geniş bir renk varyasyonu sahiptir. Kayısı meyvesi oval, yuvarlak, eliptik gibi şekillere sahip ve ağırlığı 20-80 g arasında değişmektedir (101).

Kayısının anavatanının Çin olduğu ve Anadolu topraklarına girişinin iki bin yıldan fazla bir geçmişi olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde kayısı ve zerdali

yetiştiriciliği Malatya bölgesi, Elâzığ-Erzincan-Sivas bölgesi, Akdeniz bölgesi, Kars-Iğdır bölgesi, Ege bölgesi, İç Anadolu bölgesi ve Marmara bölgesinde farklı yoğunluk ve çeşitlerle yapılmaktadır. Ancak Malatya bölgesi kayısı üretiminde özelleşmiş bir bölge olup Türkiye kayısı tüm üretimin yarısından fazlasını gerçekleştirmektedir (102).



şekil 2.6. Kayısı meyvesi (100)



şekil 2.7. Kurutulmuş Kayısı ve ekirdeği (100)

2.5.1.Kayısının İnsan Sağlığı Açısından Önemi

İçeriğinde bulunan protein, metabolizma ihtiyacının bir kısmını karşılar, aynı zamanda mineral ve vitamin ihtiyacı açısından önemlidir. Özellikle A vitaminin ana maddesi olan β -karoten'den zengindir, buda iskelet, kemik, göz, endokrin bezlerin ve diş gelişmesi çalışmasında önemli role sahiptir. İyi bir Antioksidan olan β -karoten kanserojen maddelerinin detoksifikasyonunda destek olur. Sodyumca fakir, potasyumca zengin olan kayısının içeriği sayesinde kalp yetmezliği, hepatit ve siroz benzeri hastalıkların tedavisini büyük katkı sağlar (103).



Şekil 2.8. Hazır Kükürtlenmiş Kayısı (100)

2.5.2. Kükürtlü Kayısındaki H_2S Antioksidan Etkisi

Memeli hücrelerinde endojen olarak sentezlenen H_2S , organizmada birçok fizyolojik olayın ve birtakım hastalıkların patofizyolojisinde rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Böbrekte H_2S , vasküler ve hücre fonksiyonunun kritik bir düzenleyicisidir, ancak H_2S 'nin alt hücrese seviyelerini etkileyen mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. H_2S ile yapılan çalışmalarda kanıtlanan fizyolojik etkilerinin ortaya çıkmasıyla hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Fizyolojik olarak organizmada H_2S seviyesinin modülasyonu, enzimatik aktivitesi, lokalizasyonu, üreten enzimleri, endojen H_2S seviyelerini modüle etmek için farmakolojik olarak kullanılabilir hedefler olabilir. H_2S 'in ilaç olarak geliştirilmesinin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştirilebileceği ve bu mekanizmalar arasında H_2S donörleri, endojen H_2S

oluşumunu baskılayan enzim inhibitörleri veya H₂S oluşumunu artıran enzim aktivatörleri yer almaktadır (104).

H₂S, organizmada enzimatik ve non-enzimatik yoldan endojen olarak sentez edilmekte ve H₂S'in, enzimatik sentezi memeli hücrelerinde CBS, CSE, 3-MST enzimleri tarafından direk ve dolaylı olarak da DAO (D-aminoaoksidaz) tarafından sentez edilirken, H₂S'in non-enzimatik sentezi tiyol ya da tiyol içeren bileşiklerin diğer moleküllerle tepkimeye girmesiyle gerçekleşmektedir (105).

H₂S memeli bağırsağındaki sülfür indirgeyici bakteriler tarafından ve eritrositlerdeki polisülfatlardan glutatyona bağlı olarak sentezlenebildiği de çalışmalarda gösterilmiştir (106). H₂S sentezinden sorumlu olan bu enzimlerin lokalizasyonları dokulara göre farklılık göstermekte ve her dokuda farklı konsantrasyonlarda bulunduğu bilinen H₂S'in insan plazmasında 50 µM düzeyinde varlığı tespit edilmiştir (107).

H₂S ile yapılan son dönem çalışmalarında böbreğin çalışma fizyolojisinde ve böbrek hastalıklarının patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir.

Böbreklerde dört yoldan sentezlenen H₂S fizyolojik şartlarda böbrek tübül hücrelerinde sodyum taşıyıcıları üzerindeki inhibitör etkisi ile böbreğin boşaltım fonksiyonunu düzenlediği bulunmuştur. Ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını etkileyerek kan basıncını düzenler. H₂S seviyesinin değişmesi, renal iskemik / reperfüzyon, obstrüktif nefropati, diyabetik nefropati ve hipertansif nefropati gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (108).

H₂S, böbreklerde hem CBS hem de CSE tarafından sentez edilir. Proksimal tübüllerde ağırlıklı olarak CBS ve CSE yer alırken, CSE ise glomerulusta eksprese edilmektedir (109).

CBS ve CSE enzimleri post-tranlasyonel modifikasyonlar veya transkripsiyonel regülasyonda görev alırken, 3-MSD ise hücrede redoks homeostazının sürdürülmesinde görev almaktadır (93).

H₂S, protein persülfidasyonu yoluyla böbrek hasarını korur. Persülfidasyon, protein fonksiyonunu değiştirir ve protein-protein etkileşimlerini değiştirerek hedef proteinlerin fonksiyon ve aktivitelerini arttırabilir veya azaltabilir (110).

Ayrıca, Nrf2 transkripsiyon faktöründe protein-protein bağlanma kinetiğini ve dolayısıyla protein lokalizasyonunu değiştirerek Nrf2'nin ayrışmasını başlatır ve Nrf2'nin çekirdeğe translokasyonuna ve antioksidan stres tepkisinin proteinlerini kodlayan genlerin salınmasını artırır. Nrf2'nin çeşitli çalışmalarda deneysel IR'den sonra böbrek hasarını koruduğu gösterilmiştir (111).

H₂S'nin nanomolar konsantrasyonlarda oksidatif fosforilasyonun bir substratı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. CBS, CSE ve 3-MST, ATP üretimine doğrudan katkıda bulunmak için ya mitokondride ya da belirli koşullar altında orada yer değiştirebilmektedir (112).

CSE ve CBS aktivitesi ATP üretimi ile ilişkilidir. H₂S hem elektron bağışlayarak hem de mitokondriyal ATP üretiminde yer alan enzimlerin persülfidasyonu yoluyla ATP üretimini artırabilir. Ayrıca H₂S, solunum zincirinde elektron akışını uyarmak için sitokrom c'yi çok verimli bir şekilde azaltır. Birlikte, düşük endojen H₂S seviyeleri elektron taşıma zincirine elektron bağışlayarak ve enzimatik aktiviteyi modüle ederek ATP üretimini uyarabilirken, yüksek seviyelerde eksojen H₂S sitokrom c oksidazı inhibe ederek toksik etkiler gösterebilir. Böylece H₂S, böbrek hasarından sonra böbrek fonksiyonu için çok önemli olan ATP üretimini korur (113).

H₂S'nin mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkileri, onun renal IR hasarına karşı koruyucu etkilerini açıklayabilir, böylece inflamasyonu azaltır ve IR'nin neden olduğu yapısal hasarı azaltır (114,115).

Renal I/R hasarında NaHS uygulamasının böbrek dokularında plazma kreatinin, kan üre azotu ve MDA düzeylerinin düştüğü ve bunun yanında SOD aktivitesinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Yine aynı çalışmada NaHS'in, uygulandığı böbrek dokusundaki anormal histolojik değişiklikleri iyileştirdiği bildirilmiş ve H₂S'in oksidatif stresi azaltarak renal I/R'ye karşı koruyucu rolü olabileceği ileri sürülmüştür (116).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler Glutasyon Redüktaz – Sigma Aldrich

- NaN_3 – Sigma Aldrich
- Tiyoarbitürik Asit (TBA)- Isolab
- NaOH (Sodyum Hidroksit)- Isolab
- Ksantin – Chem- impex int
- Ksantin Oksidaz – Sigma Aldrich
- Sitokrom-C- Serva
- NaCl (Sodyum Klorür)- Isolab
- KCl (Potasyum Klorür)- Isolab
- Glutasyon – BLD Pharma
- NADPH- Sigma Aldrich
- Asetik Asit – Lab Honeywell
- K_2HPO_4 (Dipotasyum Fosfat) – Chem Solute
- Na_2EDTA (Disodyum Etilendiamintetraasetik Asit) -Isolab
- KH_2PO_4 (Potasyumdihidrojenfosfat)- Isolab
- N-butanol – Lab Honeywell
- Ksantin – Sigma Aldrich
- Tricloro Asetik Asit- Isolab
- INT- Chem- impex int
- Etanol %96 – Lab Honeywell
- GSH (Glutasyon) – Sigma Aldrich
- Albümin –Sigma Aldrich
- NBT (Nitro Blue Tetrazolium Klorür) -Isolab
- Çinko Asetat- Isolab
- GSSG (Okside Glutasyon)- Sigma Aldrich
- NaHS – Sigma Aldrich
- Piridin – Sigma Aldrich

- Sodyum Dodesil Sülfat neofroxx
- L-cysteine- Cdhfinechemical- Sigma Aldrich
- Na₂HPO₄- Isolab
- DTNB – Sigma Aldrich
- FeCl₃- Isolab
- H₂O₂ (Hidrojen Peroksit)- Isolab
- 8-hydroxy-2-deoxy guanosine – Sigma Aldrich
- EDTA (Etilendiamintetraasetik Asit)- Lab Honeywell Sodyum Sitrat- Sigma Aldrich
- Pridoksal-5- Fosfat Sigma Aldrich
- Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II)
- Laktat Dehidrogenaz- Lab Honeywell
- NADH-Sigma Aldrich
- L-sistatinyonin- Sigma Aldrich
- Kollajen-Boston Chem

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- Manyetik ısıtıcı karıştırıcı- IKA C-MAG HS7
- Multimod mikropate okuyucu- Biotek Synergy H1
- Derin Dondurucu- Sanyo
- Homojenizatör- IKA Ultra Turrax PH metre- Thermo Scientific
- Biomedical freezer- Sanyo MDF-U333
- Vorteks- Nüve
- UV Spektrofotometre- Shimadzu
- Otomatik Pipet- Eppendorf
- Soğutmalı santrifüj- Eppendorf 5415R
- Su Banyosu- Nüve
- Hassas Terazi- Radwag
- Otoanalizer- Abbot C 16000

3.1.3. Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II)

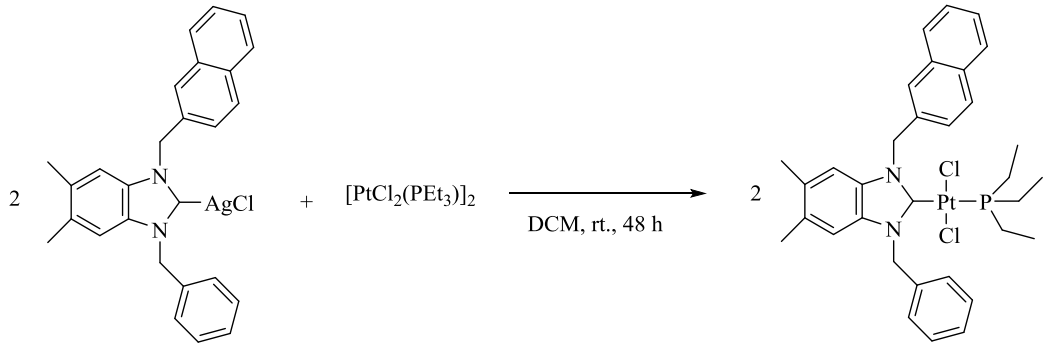
Bu bileşik İnönü Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünün Anorganik Kimya A.B.D’da görevli öğretim üyesi Prof.Dr İsmail ÖZDEMİR tarafından sentezlenmiştir.

Bu deneyde kullanılan platin-(NHC) kompleksinin hazırlanması için genel prosedür;

Ag-NHC'yi (2 mmol) [PtCl₂(PEt₃)]₂ (1 mmol) ile karanlık ortamda uygun şekilde reaksiyona soktuk ve karışımın 48 saat oda sıcaklığında karışması sağlandı. Çözelti, celite'den süzüldü ve çözücü, beyaz-sarı bir toz halinde ürün verecek şekilde vakum altında çıkarıldı. Ham ürün, oda sıcaklığında diklorometan: dietil eterden (1:2) yeniden kristalleştirildi.

cis- Dichloro- [1-naphthalenomethyl-3-(benzyl)-5,6-dimethylbenzimidazole-2-ylidene] triethylphosphineplatinum (II), 1a

Yield: 0.51 g (80%). ¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃, 25 °C): □□ = 1.02 and 1.06 (t, 9H, J = 8, P(CH₂CH₃)₃), 1.78 (q, 6H, J = 8, P(CH₂CH₃)₃), 2.09 and 2.17 (s, 6H, 5,6-(CH₃)₂-C₆H₂), 6.09 (s, 2H, NCH₂C₁₀H₇), 6.54 (s, 2H, NCH₂C₆H₅), 6.79 and 6.92 (s, 2H, 5,6-(CH₃)₂-C₆H₂), 7.28-7.41 (m, 5H, NCH₂C₆H₅), 7.54 (t, 1H, J = 8, Ar-Naphthyl), 7.63, 7.80, 7.91 and 8.41 (d, 6H, J = 8, Ar-Naphthyl). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): □ = 7.6 (P(CH₂CH₃)₃), 12.2 and 12.5 (P(CH₂CH₃)₃), 20.2 and 20.3 (5,6-(CH₃)₂-C₆H₂), 49.1 (NCH₂C₆H₅), 51.7 (NCH₂C₁₀H₇), 111.9, 123.1, 125.6, 125.8, 126.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.7, 128.8, 130.9, 131.1, 132.4, 132.7, 132.8, 133.23, 133.6 and 136.0 (5,6-(CH₃)₂-C₆H₂, NCH₂C₆H₅ and NCH₂C₁₀H₇), 180.0 (d, J = 14.6 Hz, Pt- Ckarb).



Şekil 3.1. Dikloro-[1,3-dialkylbenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II)

3.1.4. Kükürtlü Kayısı İçeren Yemlerin Hazırlanması

Sıçanların tükettiği pelet yemlerin içerisine, %10-15 oranında kükürtlü kayısı karıştırıldı. Hazırlanan yemlerin içerisine yaklaşık olarak 5 kg olana kadar toz yem eklendi. Bir miktar suyun ilavesi edilmesiyle karışım homojenize oluncaya kadar yoğrularak pellet makinesi ile tekrardan pellet haline getirildi. Pelet makinesinden çıkan

yaş pelletler kartonlar üzerine serilerek kurutuldu ve çalışma süresince havalı, serin odalarda bekletildi.

3.2. Deney Hayvanları (Ratların) Temini

Bu çalışmamız İnönü Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun 17.12.2020 tarihinde 2020/17-9 nolu onayı alınarak yapıldı. Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları İnönü Üniversitesi'nin Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden alındı. Ortalama yaşları 3-5 ay olan 250-350 gr ağırlığında erişkin 40 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Çalışmamız süresince tüm hayvanlar polipropilen kafeslerde (her kafeste 5 hayvan) tutuldu, ad libitum olarak musluk suyu ve yem ile beslendi. 12 saat karanlık/12 saat aydınlık periyodunda 22–24 °C oda sıcaklığında tutuldu.

Her grupta 10 adet rat olacak şekilde rastgele seçilen 4 gruba ayrılarak deney grupları oluşturuldu.

3.2.1. Deney Grupları

1. Kontrol grubu: Bu grup çalışma süresince ad libitum standart yem ve su ile beslendi. Sisplatin enjeksiyon miktarına eşit olacak miktarda %0.9'luk NaCl çözeltisi intraperitoneal (i.p.) tek doz enjekte edildi.

2. Platin kompleksi grubu: Bu grup çalışma süresince ad libitum standart yem ve su ile beslendi. 20 mg/kg (117) dozunda Platin kompleksi %0.9'luk NaCl içerisinde çözülerek tek doz i.p. enjekte edildi.

3. Platin kompleksi + kükürtlü kayısı (KK) grubu: Bu gruptaki ratlar 15 gün süreyle bileşiminde %10 oranında 2000 ppm kükürt içeren kayısı pelet yem ile beslendi ve 15. gün sonunda 20 mg/kg Platin kompleksi tek doz i.p. enjekte edildi.

4. Platin kompleksi + NaHS grubu: Bu grup çalışma süresince ad libitum standart yem ve su ile beslendi. Ratlara Platin kompleksi enjeksiyonundan 1 saat önce ve 4 saat sonra 50 µmol/kg dozda NaHS (toplam doz 100 µmol/kg olacak şekilde) %0.9 luk NaCl içerisinde çözülerek i.p. enjekte edildi (118).

3.2.2. Numune Alınması ve Hazırlık İşlemleri

Tüm hayvanlar platin kompleksi enjeksiyonundan 72 saat sonra ketamin+ksilazin (sırasıyla 0.5 mg/kg⁻¹ mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi altına alındı ve intrakardiyak kan alındıktan sonra servikal dislokasyon yöntemi ile kurban edildi. Her iki böbrek dokusu alınarak sağ böbrek histopatolojik incelemeler için %10'luk formaldehit içerisinde

muhafaza edildi, sol böbrek dokuları hızlı bir şekilde perfüze edilerek pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde homojenize edilip santrifüj edildi ve elde edilen süpernatantlar biyokimyasal ölçümler için kullanılmak üzere derin dondurucuda -80 °C’de saklandı.

Elde edilen süpernatantlardan sistatyonin gama liyaz SOD, CAT, GPx, CSE enzim aktiviteleri ile MDA, GSH ve GSSG düzeyleri ölçüldü. Alınan kan örneklerden ise ALT, AST ile kreatinin, üre, Ca, Na, Cl K düzeyleri ile antitrombotik aktivite (epinefrin, kollajen) ölçümleri gerçekleştirildi.

Dokularının Analizlere Hazırlanması:

Böbrek dokuları -80 °C derin dondurucu içerisinde muhafaza edildi. Böbrek dokularından 1'er gram alınarak cam tüplere aktarıldı ve üzerine soğuk 50 mM fosfat tamponu (pH 7.4) 1:10 ağırlık/hacim oranında olacak şekilde eklendi. Daha sonrasında dokuların soğukluğu muhafaza edilerek UltraTurrax T25 (IKA Werke GmbH, Staufen, Almanya) homojenizatöründe 6000 dev/dak hızla 5 dakika süreyle homojenize edildi. Homojenatlar vortekslelendikten sonra eppendorf tüplerine aktarıldı.

Homojenatlar 4°C’ de soğutmalı santrifüjde 15 dakika süreyle 13500 g’de (Centrifuge 5415R, Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Elde edilen süpernatantlar biyokimyasal analizlerde kullanılması için ayrıldı.

Analiz Teknikleri:

- CAT, SOD, GPx, CSE enzim aktiviteleri ile MDA, GSH ve GSSG düzeyleri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak manuel olarak ölçüldü.
- Kan serumunda ALT ve AST aktiviteleri ile kreatinin, üre, Ca Na, Cl, K düzeyleri Biyokimya Otoanalizörü (Abbott C 16000) yardımıyla kit kullanılarak ölçüldü.
- Kan antiplatelet aktivite ölçümü Chrono Log Antiplatelet Analyzer 200 sistemi kullanılarak epinefrin ve kollajen kiti yardımıyla ölçüldü.
- Böbrek dokularının histopatolojik incelemeleri İnönü Üniversitesi Tıp Fak Histoloji Embriyoloji A.D. tarafından gerçekleştirildi.
- Sonuçlar SPSS 21.00 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

Biyokimyasal Analizler

Protein Miktar Tayini

Böbrek dokusunda protein miktarı tayini Lowry metodu kullanılarak yapıldı. Bu metodun çalışma prensibinde, fosfotungstat kompleksinin tirozin ve triptofan aminoasitleri ile reaksiyona girmesiyle molibden mavisine indirgenmesidir. Bu reaksiyon bakır (Cu^{2+}) kullanılarak belirginleştirilmektedir (119).

Çözeltiler

A Çözeltisi: %1'lik CuSO_4 çözeltisi,

B Çözeltisi: %2'lik Sodyum Potasyum tartarat çözeltisi,

C Çözeltisi: %2'lik Na_2CO_3 'ın 0.1 N NaOH'teki çözeltisi

D Çözeltisi: 1 hacim A çözeltisi + 1 hacim B çözeltisi + 98 hacim C çözeltisi karışımı,

E Çözeltisi: 1 hacim distile su karışımı + 1 hacim Folin Fenol belirteci

Bovin Serum Albumin (BSA) Çözeltisi: Standart protein çözeltisi için BSA kullanıldı. Bu amaçla BSA'nın 10 mg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden 2, 4, 6, 8, 10 mg/ml olacak şekilde çözeltiler hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

Standart ve test tüplerine 490 μl ve kör tüpüne ise 500 μl distile su konuldu. Tüm tüplere D çözeltisinden 2.5 ml eklendikten sonra, test tüplerine de 10 kat dilue edilmiş numuneden 10 μl ; standart tüplerine ise hazırlanan standart çözeltilerinden 10 μl eklendi ve tüpler vortekslenerek iyice karışmaları sağlandı. Oda sıcaklığında karanlıkta bir yerde 10 dakika bekletildikten sonra, bütün tüplere E çözeltisinden 250 μl eklendi. 25 °C'de 30 dk. bekletildikten sonra, spektrofotometrede 650 nm dalga boyunda köre karşı sıfırlanarak okuma yapıldı.

Standart sıgır serum albumin çözeltileri ile hazırlanan çalışma grafiğinden yararlanarak her örnek tüpündeki süpernatanın 1 ml'sindeki protein miktarı standart grafiği çizilerek hesaplandı.

Katalaz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Katalaz enzimi vücutta H_2O_2 'yi parçalayarak oksijene ve su dönüşümünü katalizlemektedir. H_2O_2 UV spektrumunda 240 nm'de maksimal absorbans veren bir maddedir. Katalaz enzimi deney ortamına bulunan H_2O_2 'yi su ve oksijene parçalayarak 240 nm'de dalga boyunda absorbans azalması ile kendini göstermektedir. Absorbansta meydana gelen bu azalma ortamdaki katalaz enziminin aktivitesi ile doğru orantılı bir eğilim göstermektedir. Sonuçlar U/mg protein cinsinden ifade edildi (120).

Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

GPx enzimi redükte glutasyonu (GSH) kullanarak H_2O_2 'nin suya dönüşümünü katalizlemektedir. Reaksiyon sonunda redükte glutasyon okside forma (GSSG) dönüşürken, H_2O_2 ise suya katalizlenmektedir. Oluşan okside glutasyonun ise tekrar kullanılabilmesi için glutasyon redüktaz (GSH-redüktaz) enzimi NADPH kullanarak GSSG'yi GSH'a dönüştürmektedir.

NADP UV spektrofotometrede 340 nm'de maksimal absorbans veren bir maddedir. GSH-redüktaz katalizi devam ettikçe, ortamda bulunan NADPH miktarı giderek azalmakta ve buna paralel olarak 340 nm'de absorbans azalması meydana gelmektedir. Absorbanstaki bu değişim hızı ortamda olan GPx aktivitesi ile doğru orantılı olmaktadır. Spesifik aktivite için hesaplanan sonuçlar U/mg protein cinsinden ifade edildi (121).

Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Tayini

Oksidatif yolla enerji üretilmesi esnasında meydana gelen eksojen ve endojen kaynaklı toksik olan süperoksit radikallerinin moleküler oksijene ve suya dismutasyonunu hızlandıran SOD enzim aktivitesinin ölçüm esası, ortamda ksantin varlığında ksantin oksidazın açığa çıkardığı süperoksit radikallerinin nitro blue tetrazolium (NBT) ile 560 nm'de absorblanan rengin ölçülmesine dayanmaktadır. Deneyden elde edilen sonuçlar spesifik aktivite U/mg protein cinsinden ifade edildi (122).

Malondialdehit Düzeyinin Ölçülmesi

Hücre membranında yer alan lipitlerin serbest radikallerce peroksidasyona uğratılmasıyla son ürün olarak malondialdehit meydana gelmektedir. MDA miktarı Beuge yönteminin modifiye edilmesiyle belirlendi (123).

Redükte GSH Düzeyinin Ölçülmesi

GSH düzeyi Sedlak ve Lindsay metodu kullanılarak ölçümü yapıldı (124). Örnekler %10'luk TCA ile çöktürüldükten 5 dakika 1000xg'de santrifüj edildi. Çöktürülen örneklerin üst fazından 0.5 ml alınarak 2 ml Tris-EDTA tamponu (0.2 M, pH=8.9) ve 100 µl 0.01 M 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit çözeltisi ilave edildi. Bu karışımda oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve spektrofotometre'de 412 nm'de okundu. Deneysel çalışmada Shimadzu UV-1201 spektrofotometre cihazı kullanıldı.

Total Glutasyon Ölçümü

5-tio-2-nitrobenzoat (TNB) oluşumu spektrofotometrik olarak 412 nm'de ölçüldü. Doku içerisindeki GSH miktarı, ticari bir GSH'nın standart olarak kullanılmasıyla, nmol/mg protein cinsinden ifade edildi (125).

CSE Aktivitesi Belirlenmesi

Hücre içindeki CSE aktivitesi, laktat dehidrojenaz enzimine bağlı olan bir deney kullanılarak belirlendi (126,127). CSE koenzim olarak piridoksal fosfat kullanarak, sistatyoninin α , γ -eliminasyonunu kataliz ederek sistein aminoasitini vermekte ve bu daha sonra aynı enzimin etkisiyle amonyak ve piruvatı H_2S 'e dönüştürmektedir. Laktat dehidrojenazın enziminin eksojen olarak eklenmesi ile NADH'den NAD^+ oluşumuyla birlikte piruvatın laktata dönüşümü kataliz edilmektedir. NADH'nin oksidasyon hızı, CSE aktivitesinin bir indeksi olarak 340 nm'de 37 °C'de 15 dakika boyunca izlendi. Maksimum hızlar, elde edilen grafiklerin lineer kısmından hesaplandı ve sonuçlar, U/mg protein cinsinden ifade edildi.

Histolojik İncelemeler

Çalışmanın sonunda ketamin/ksilazin anestezisi altında servikal dislokasyonla kurban edilecek sıçanlardan böbrek doku örnekleri histolojik değerlendirmeler için alındı. Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Dokular tespit edildikten sonra rutin doku takip işlemleri uygulandı ve bu doku örnekleri parafin bloklar içerisine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Histolojik olarak değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemi kullanıldı. Kesitler Leica DFC 280 Işık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz sistemi kullanılarak incelendi ve fotoğraflandı.

Histolojik İnceleme İçin İstatistiksel Değerlendirme

Analizler istatistik tabanlı MedCalc ve SPSS 13 programları kullanılmıştır. Tüm grupların ortalama değerleri non-parametrik Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların önemli olup olmadığı Mann–Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılarak değerlendirildi. Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (SE) olarak ifade edildi ve $p < 0.0001$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1.İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını test etmek amacıyla ilk önce One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı ve verilerin normal dağılıma uygunluğu görüldü. Bu verilerle gruplar arası karşılaştırılmalarının yapılmasında ANOVA testi kullanılmıştır ve çıkan farkların hangi grupların hangi parametrelerine ait olduğunu analiz etmek için ise LSD Post Hoc Testi uygulandı. Tüm bu testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ değeri olarak kabul edildi. Analiz sonuçları aşağıdaki gibidir.

Tablo 4.1. Biyokimyasal parametrelerin ortalamaları ve gruplararası karşılaştırmaları

Gruplar/ Parametreler	Kontrol Grubu	Platin kompleksi	Platin kompleksi + KK Grubu	Platin kompleksi +NaHS Grubu
	ORT±STD	ORT±STD	ORT±STD	ORT±STD
SOD	0.2909±10.47	0.42±10.63 ^a	0.3163±14.83	0.3425±0.8224
CAT	2167±449	2229±749	2126±716	2021±899
GPx	0.7976±0.432	0.4496±0.141 ^a	0.2901±0.113 ^a	0.2078±0.47 ^{a,b}
MDA	3.44±1.22	5.31±2.12 ^a	3.25±0.92 ^b	4.62±1.19
Redükte GSH	0.0186±0.004	0.0232±0.004	0.0093±0.004	0.0226±0.005
Total GSH	0.0185±0.005	0.0279±0.007 ^a	0.0222±0.009	0.0258±0.007
Red/Total GSH	1.06±0.30	0.85±0.13	0.94±0.32	0.89±0.7
CSE	0.9039±0.5444	1.2139±0.3838	1.066±0.5458	1.1379±0.4938

a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

c. Platin kompleksi + Kayısı grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

Tablo 4.2. Biyokimya laboratuvar sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları

Gruplar/ Parametreler	Kontrol Grubu	Platin kompleksi	Platin kompleksi + KK Grubu	Platin kompleksi +NaHS Grubu
	ORT±STD	ORT±STD	ORT±STD	ORT±STD
ALT	92±12	48±14 ^a	35±8 ^{a,b}	50±4 ^{a,c}
AST	318±64	147±74 ^a	149±49 ^a	182±42 ^a
Ca	9.3±0.35	9.4±0.17	9.6±0.43	9.5±0.27
Na	138±1.30	138±1.58	139±5.1	138±1.7
K	5.6±0.71	4.9±0.59	5.2±0.99	5.2±0.51
Cl	101±3.05	102±0.86	101±3.3	101±1.88
Kreatin	0.451±0.029	0.472±0.042	0.493±0.029 ^a	0.462±0.025
Üre	42.46±2.36	45.57±9.25	28.27±2.78 ^{a,b}	39.55±4.19 ^{b,c}

(**Platin kompleksi:** Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II))

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- c. Platin kompleksi + Kayısı grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

Tablo 4.3. Antitrombotik aktivite sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları

Gruplar/ Parametreler	Kontrol Grubu	Platin kompleksi	Platin kompleksi + KK Grubu	Platin kompleksi +NaHS Grubu
	ORT±STD	ORT±STD	ORT±STD	ORT±STD
Epinefrin	7.80±1.01	11.38±1.20 ^a	9.07±1.98 ^b	8.78±0.95 ^b
Kollajen	71.05±8.88	40.49±3.24 ^a	71.73±9.19 ^b	79.01±5.41 ^{a,b,c}

(**Platin kompleksi:** Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II))

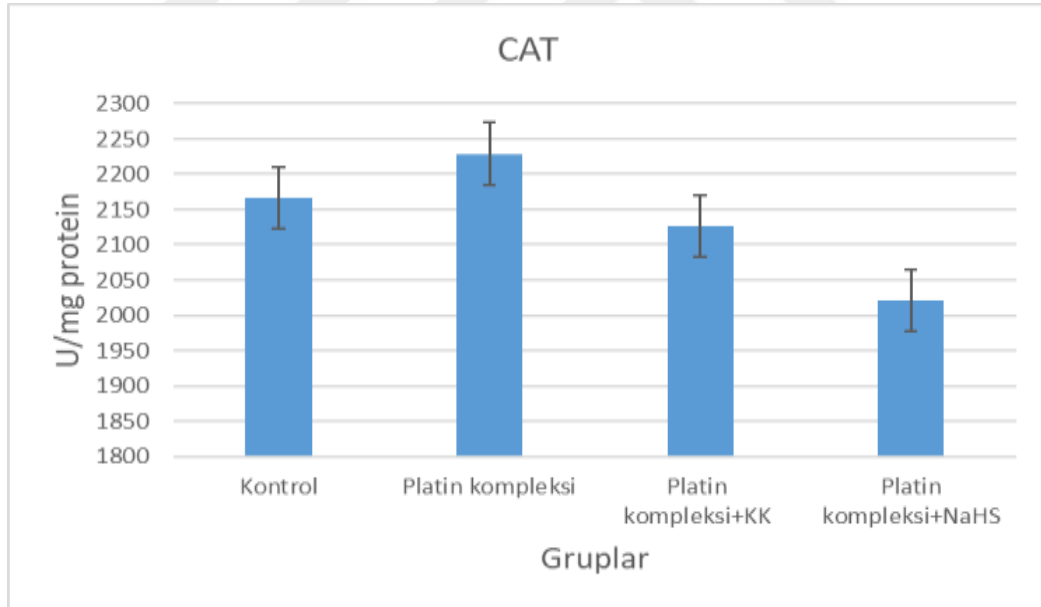
- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- c. Platin kompleksi + Kayısı grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

4.2.Biyokimyasal Bulgular

Bu çalışmada ratlarda Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II)n ile oluşturulan deneysel akut böbrek hasarında H₂S donörü NaHS ve kükürtlü kayısının koruyucu etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla 3-4 aylık 40 adet Wistar albino türü erkek ratların böbrek doku homojenatlarında SOD, CAT, GPx ve CSE enzim aktiviteleri ile GSH, GSSH ve MDA düzeyleri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak manuel ölçüldü. Ayrıca üre, kreatinin, ALT, AST, Na, K, Cl, Ca düzeyleri kan serumunda biyokimya otoanalizörü yardımıyla kit kullanılarak ölçüldü. Kan antiplatelet aktivite ölçümü Chrono Log Antiplatelet Analyzer 200 sistemi kullanılarak Epinefrin ve Kollajen kiti yardımıyla ölçülmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar tablolar ve grafikler şeklinde sunulmuştur.

4.2.1.CAT Aktivitesi Sonuçları

Çalışmamızdaki CAT enzim aktivitesinin sonuçlarına bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

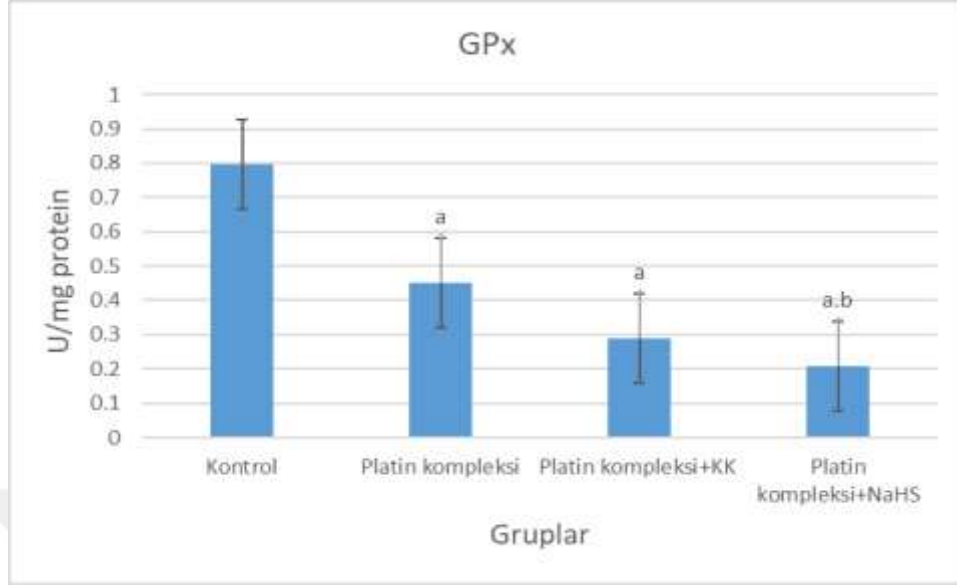


Şekil 4.1. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının CAT aktivitesi yönünden karşılaştırılması

4.2.2.GPx Aktivitesi Sonuçları

Çalışmamızdaki GPx enzim aktivite sonuçlarına bakıldığında kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak azalmalar gözlenmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca platin

kompleksi grubuna göre platin kompleksi + kükürtlü kayısı grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir ($p<0.05$).

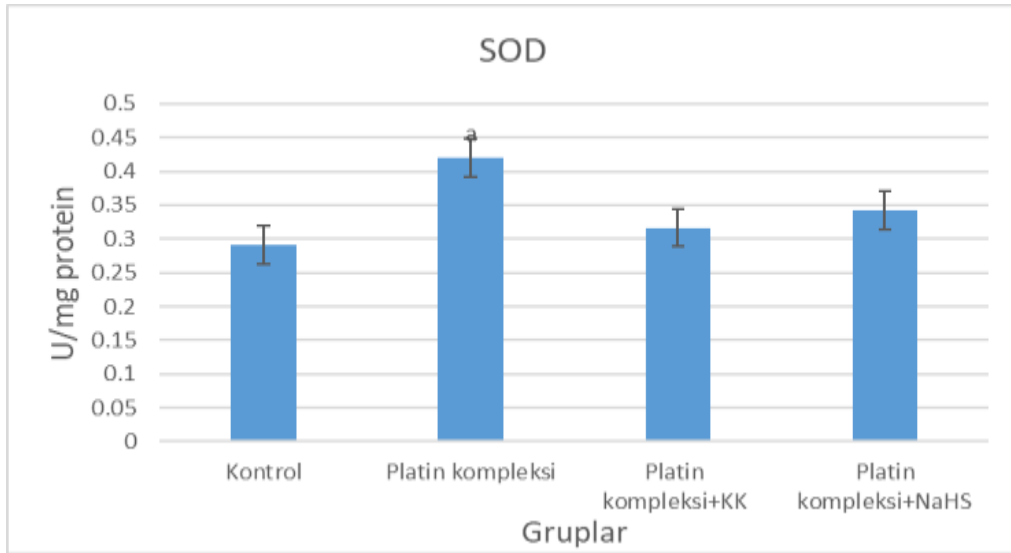


Şekil 4.2. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının GPx aktivitesi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- c.

4.2.3.SOD Aktivitesi Sonuçları

Çalışmamızdaki SOD enzim aktivite sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre Platin kompleksi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir($p<0.05$).

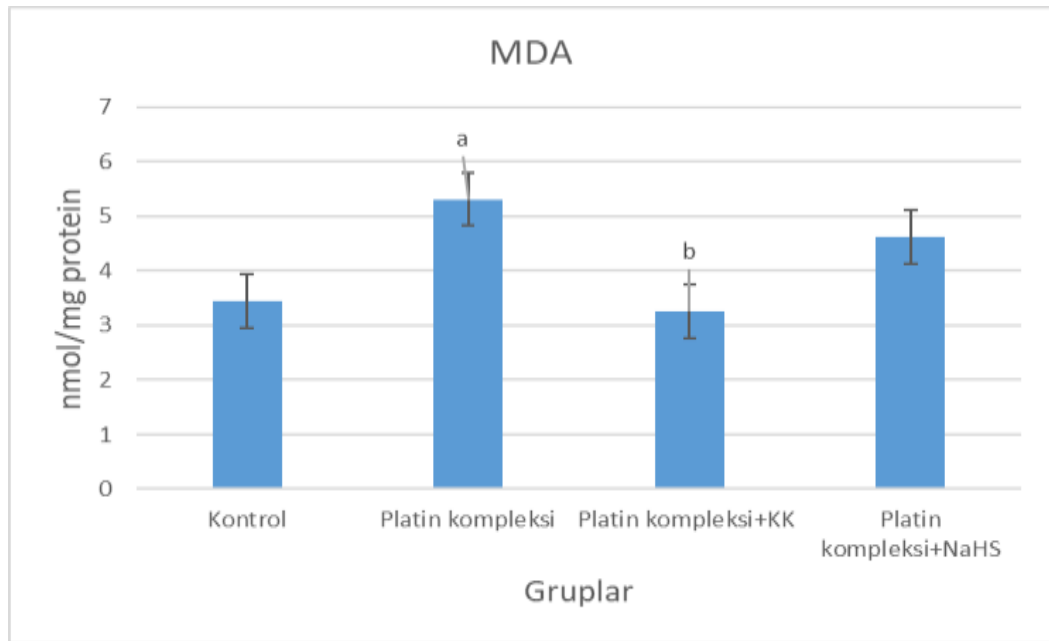


Şekil 4.3. Kontrol grubu, Platin kompleksi, Platin kompleksi + KK ve Platin kompleksi +NaHS gruplarının SOD aktivitesi yönünden karşılaştırılması

a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

4.2.4.MDA Düzeyinin Sonuçları

Çalışmamızdaki MDA düzeyinin sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla platin kompleksi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Platin kompleksi grubuna kıyasla platin kompleksi +kayısı grubunda istatistiksel anlamlı azalmalar gözlenmiştir ($p<0.05$).

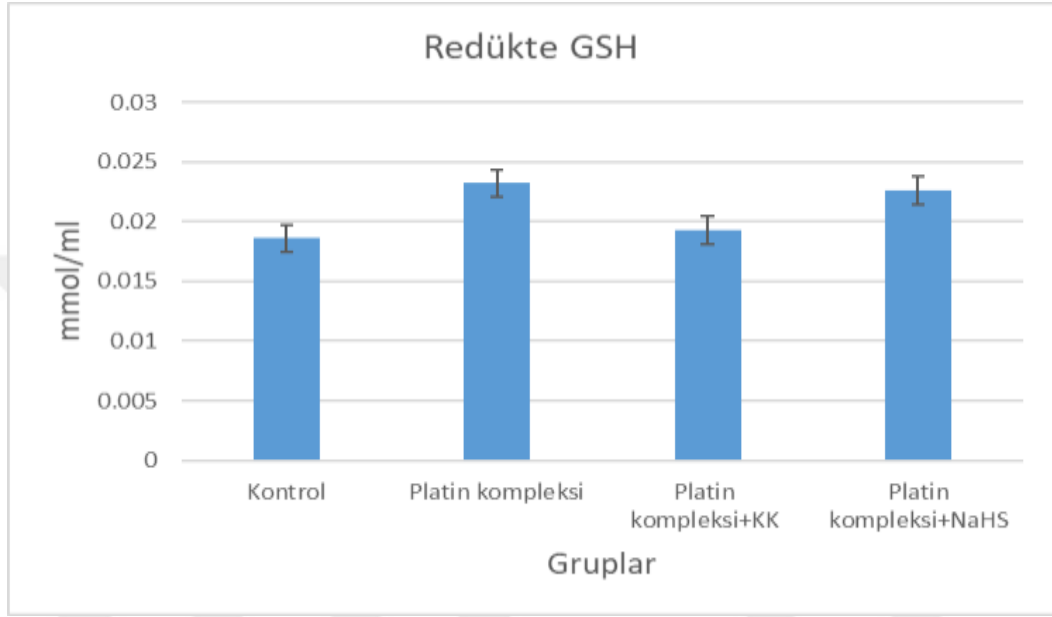


Şekil 4.4. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının MDA düzeyi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

4.2.5.Redükte GSH Düzeyinin Sonuçları

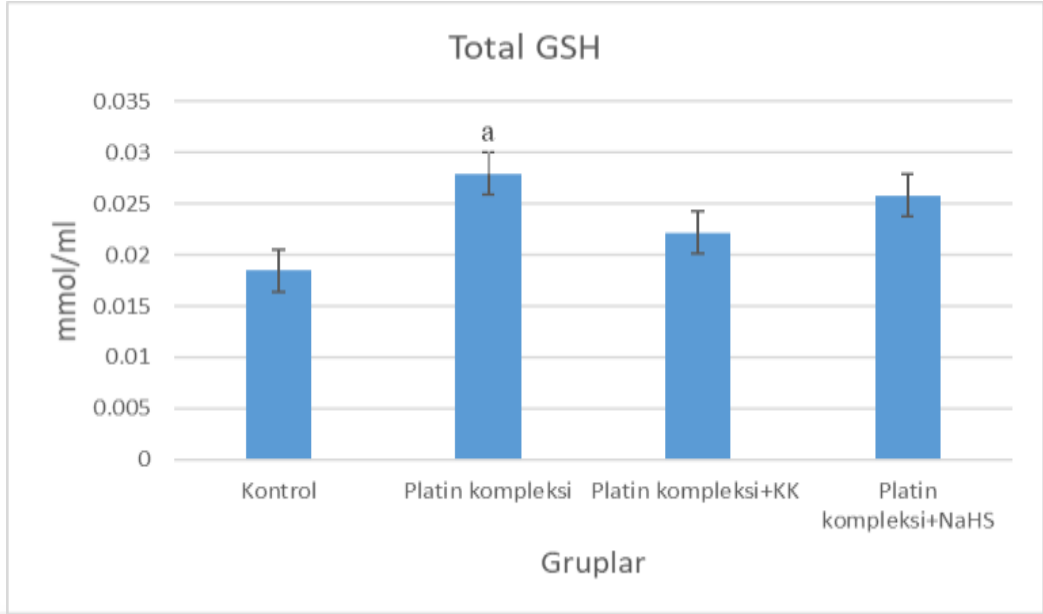
Çalışmamızdaki redükte GSH sonuçlarına bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.



Şekil 4.5. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının redükte GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması

4.2.6.Total GSH Düzeyinin Sonuçları

Çalışmamızdaki total GSH sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre Platin kompleksi grubunda istatistiksel bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

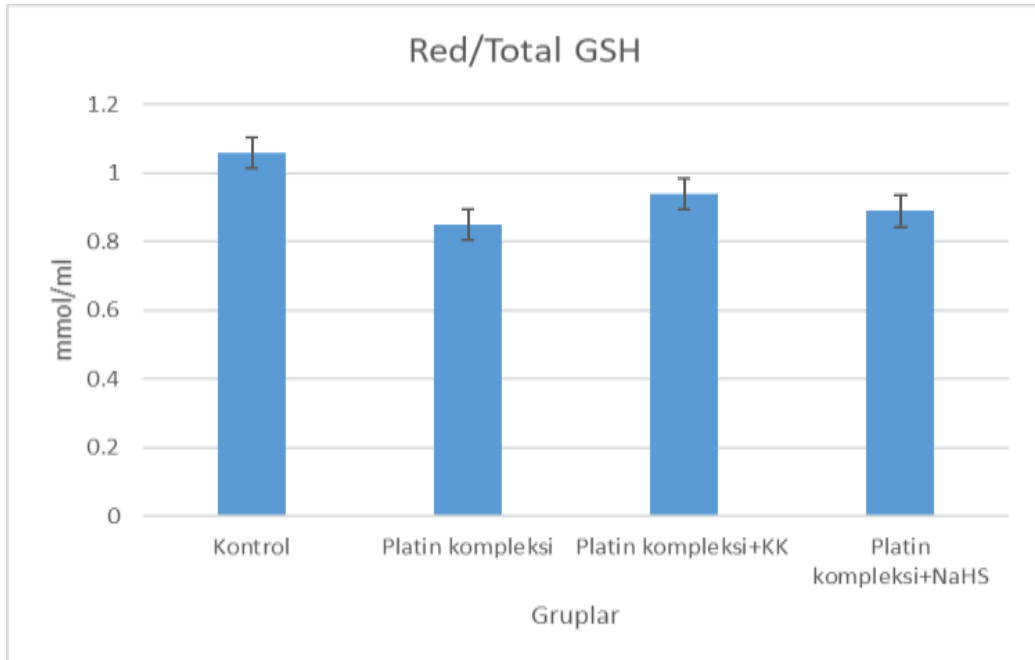


Şekil 4.6. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Total GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- b.

4.2.7.Redükte/Total GSH Düzeyinin Sonuçları

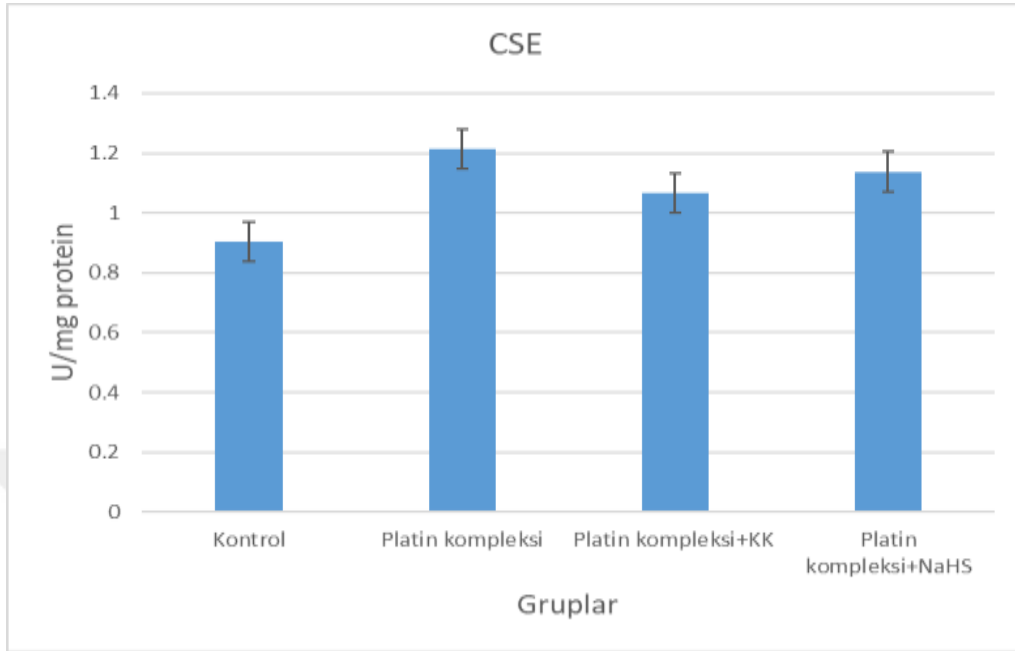
Çalışmamızdaki red/total GSH sonuçlarına bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamamıştır.



Şekil 4.7. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Red/Total GSH oranı yönünden karşılaştırılması

4.2.8.CSE Enzim Aktivitesi Sonuçları

Çalışmamızdaki CSE enzim aktivitesi sonuçlarına bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamamıştır.

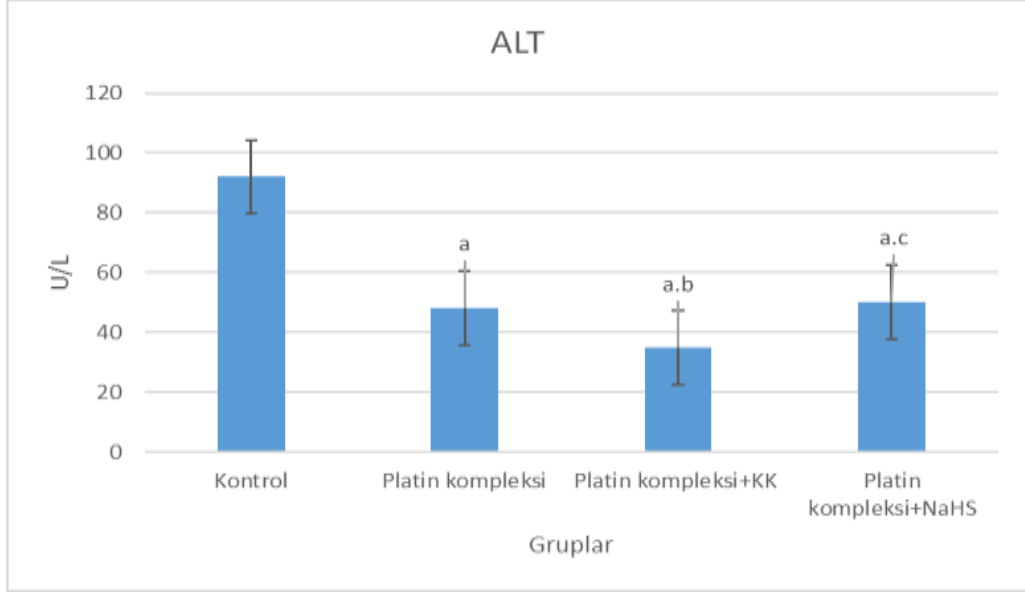


Şekil 4.8. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının CSE aktivitesi yönünden karşılaştırılması

4.3.Biyokimya Kan-Serum Parametreleri Sonuçları

4.3.1. Kan-Serum ALT Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki ALT düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca platin kompleksi grubuna göre platin kompleksi +kayısı grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). Platin kompleksi +kayısı grubuna kıyasla platin kompleksi +NaHS grubunda istatistiksel anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

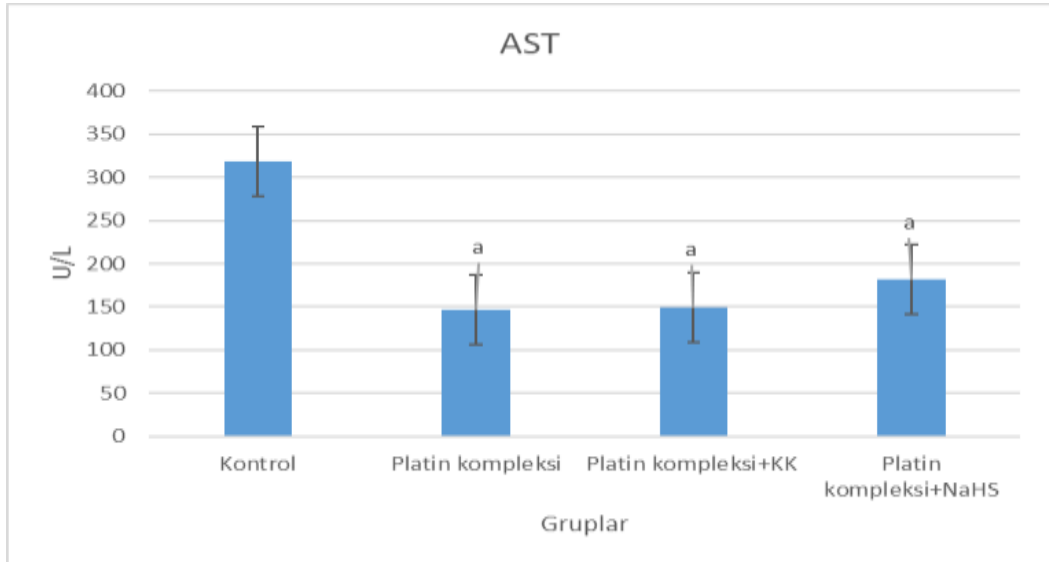


Şekil 4.9. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + kükürtlü kayısı ve platin kompleksi +NaHS gruplarının ALT düzeyi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- c. Platin kompleksi + Kayısı grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

4.3.2. Kan-Serum AST Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki AST düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre tüm grupların sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşler gözlenmiştir ($p < 0.05$).

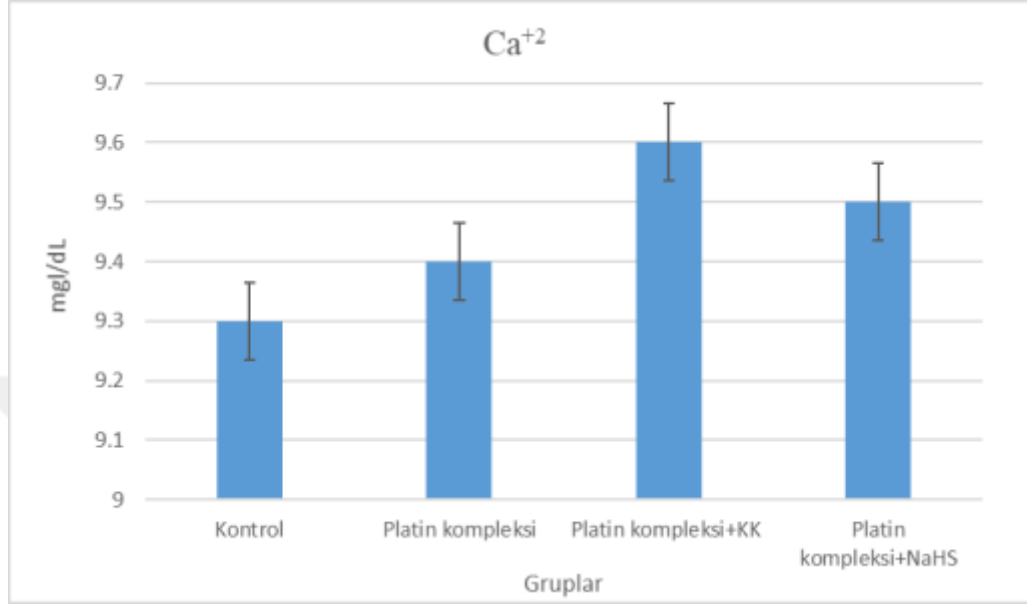


Şekil 4.10. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının AST düzeyi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

4.3.3. Kan-Serum Ca Düzeyi Sonuçları

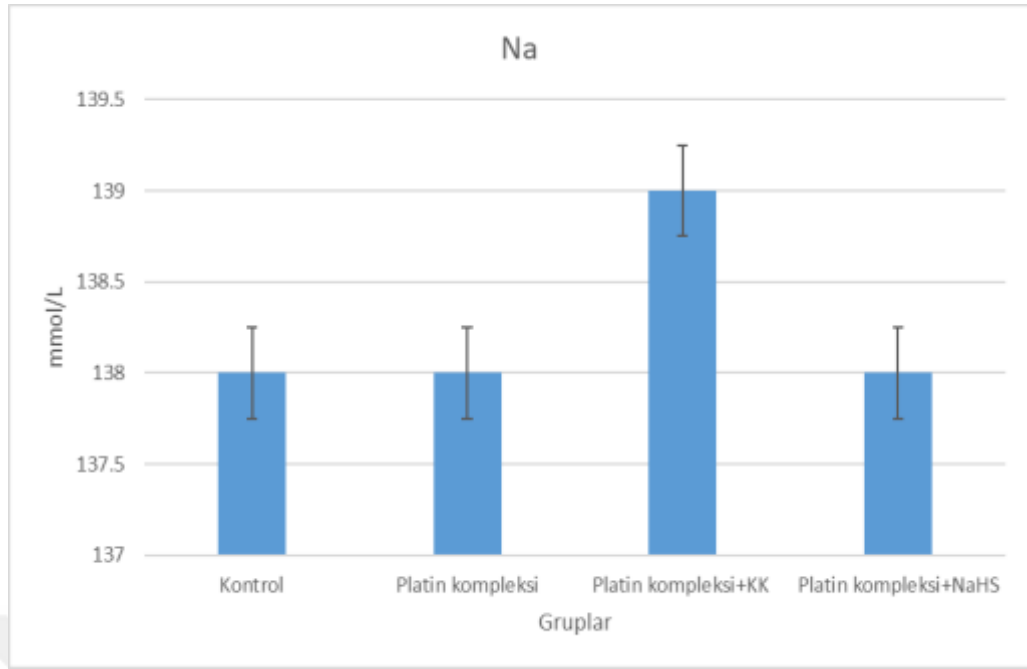
Çalışmamızdaki Ca düzeyi sonuçlarına bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunamamıştır.



Şekil 4.11. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Ca²⁺ düzeyi yönünden karşılaştırılması

4.3.4. Kan-Serum Na Düzeyi Sonuçları

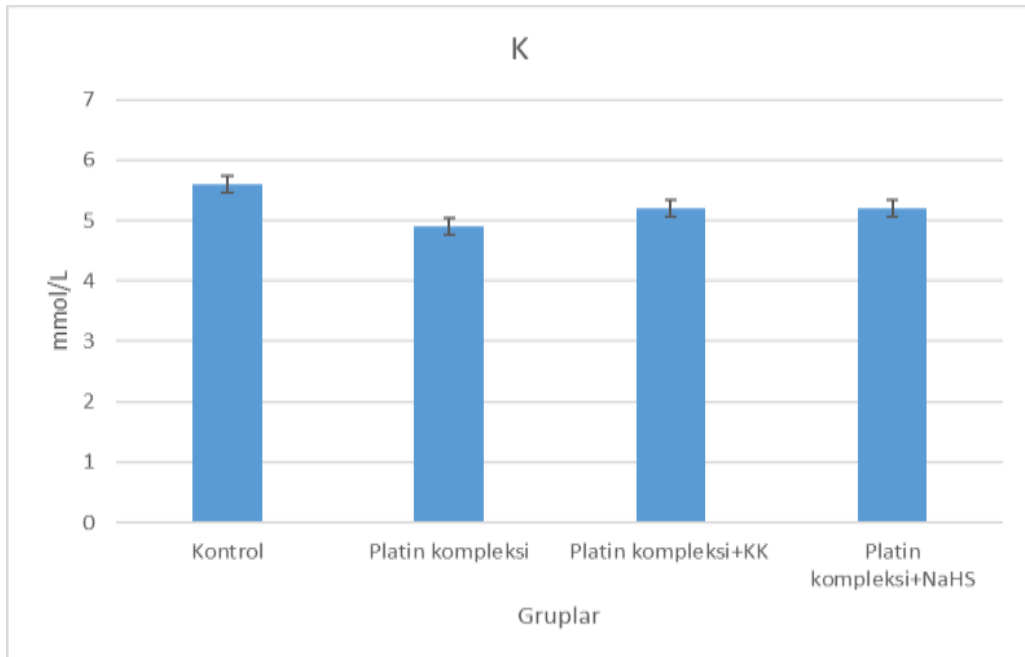
Çalışmamızdaki Na düzeyi sonuçlarına bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunamamıştır.



Şekil 4.12. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Na düzeyi yönünden karşılaştırılması

4.3.5.Kan-Serum K Düzeyi Sonuçları

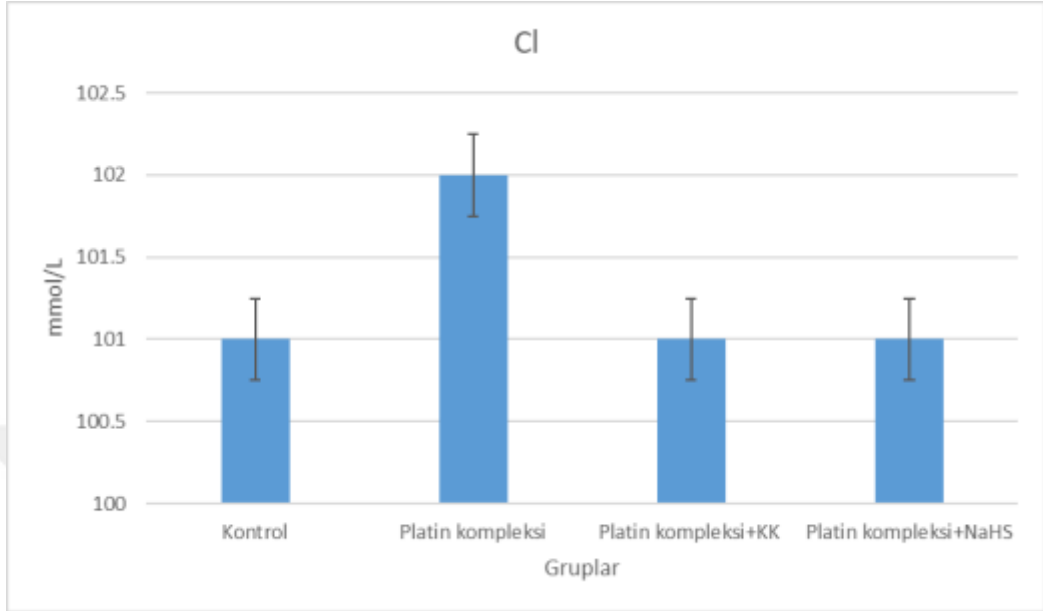
Çalışmamızdaki kan K düzeyi sonuçlarına göre ; kontrol grubuna göre diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



Şekil 4.13. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının K düzeyi yönünden karşılaştırılması

4.3.6. Kan-Serum Cl Düzeyi Sonuçları

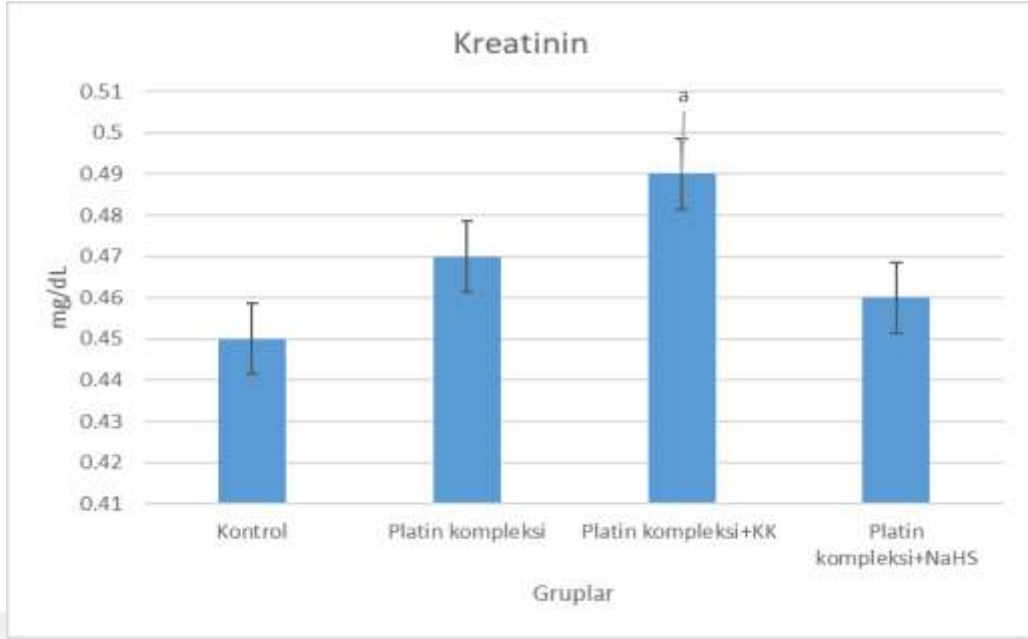
Çalışmamızdaki kan Cl düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre diğer tüm gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



Şekil 4.14. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Cl düzeyi yönünden karşılaştırılması

4.3.7. Kan-Serum Kreatinin Düzeyi Sonuçları

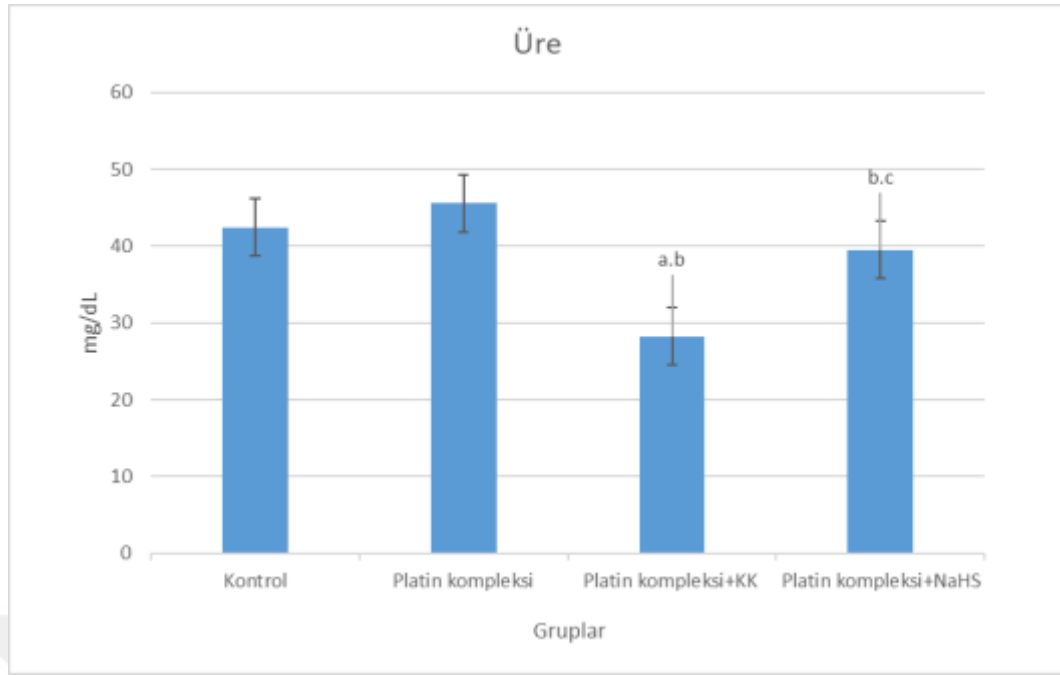
- Çalışmamızdaki kan kreatinin düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre platin kompleksi + kükürtlü kayısı grubunun sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). yazı punto



Şekil 4.15. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Kreatinin seviyesi yönünden karşılaştırılması
a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$.

4.3.8.Kan- Serum Üre Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki kan üre düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre platin kompleksi + kükürtlü kayısı grubunun sonuçlarında istatistiksel anlamlı bir artış gözlenmiştir. ($p<0.05$). Ayrıca platin kompleksi grubuna göre platin kompleksi +kayısı grubu ile platin kompleksi +NaHS grubunun sonuçlarında istatistiksel bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). Platin kompleksi +kayısı grubuna kıyasla platin kompleksi +NaHS grubunda istatistiksel bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

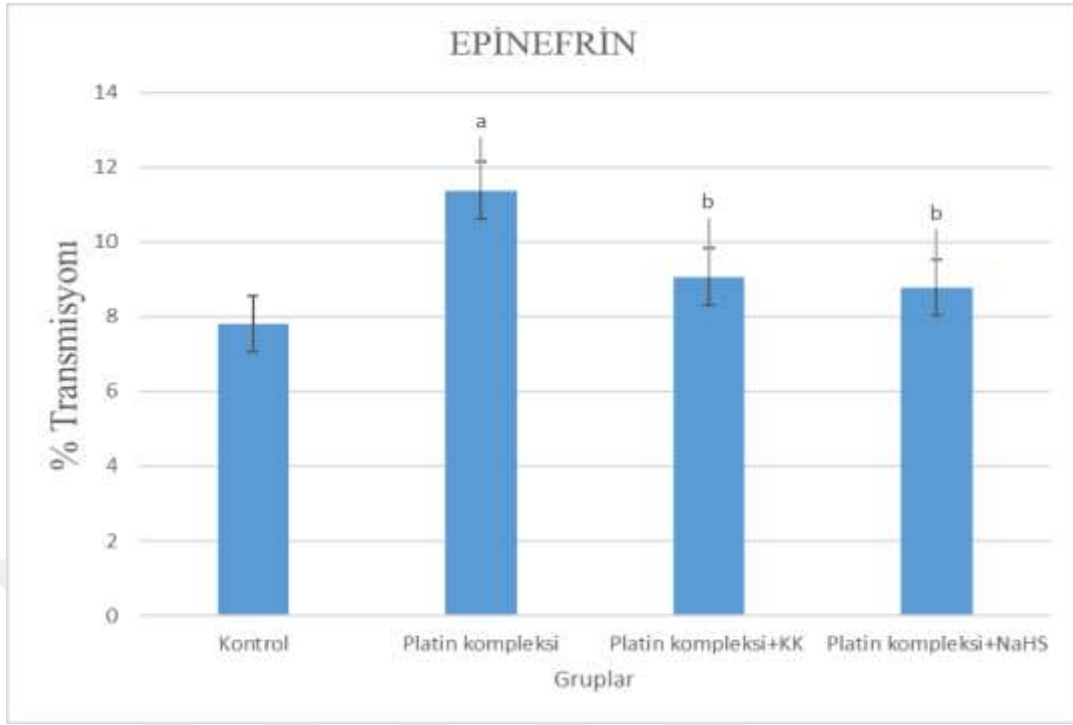


Şekil 4.16. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Üre düzeyi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- c. Platin kompleksi + Kayısı grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

4.3.9. Epinefrin İle İndüklenen Antitrombotik Aktivite Sonuçları

Çalışmamızdaki kan epinefrin aktivitesi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre platin kompleksi grubunda istatistiksel anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca platin kompleksi grubuna göre platin kompleksi +kayısı grubu ile platin kompleksi+NaHS grubunun sonuçlarında istatistiksel bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$).

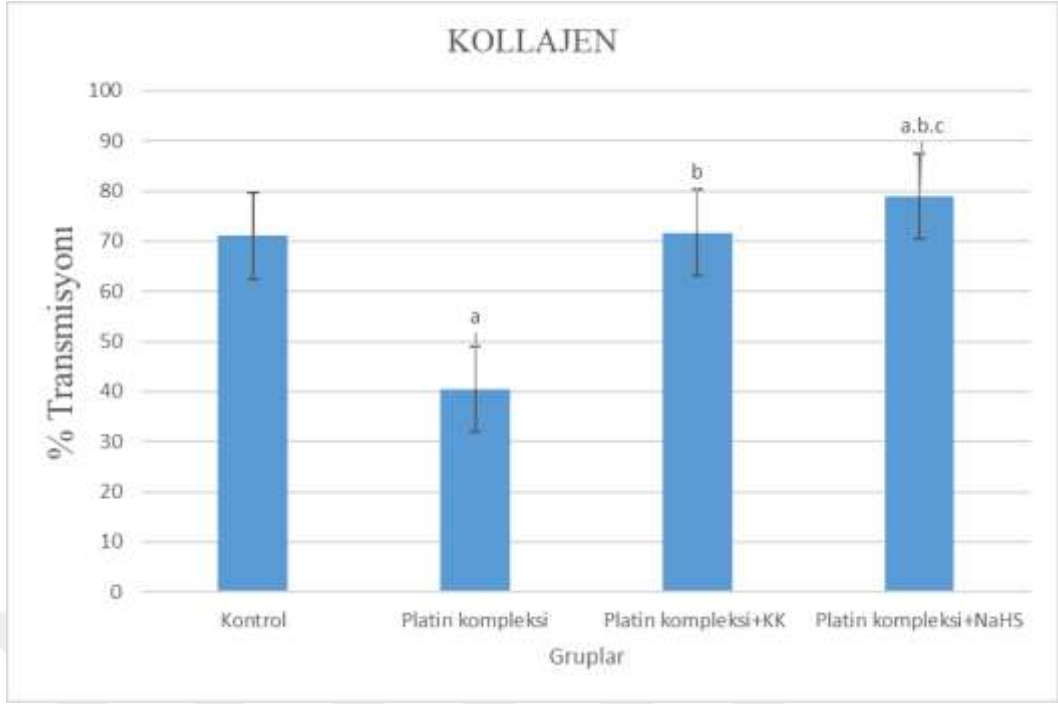


Şekil 4.17. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin kompleksi +NaHS gruplarının Epinefrin aktivitesi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

4.3.10. Kan-Serum Kollajen Aktivitesi Sonuçları

Çalışmamızdaki kan kollajen aktivitesi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla platin kompleksi grubunda anlamlı bir düşüş, platin kompleksi +NaHS grubunda anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$). Platin kompleksi grubuna kıyasla platin kompleksi +kayısı grubunun sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).



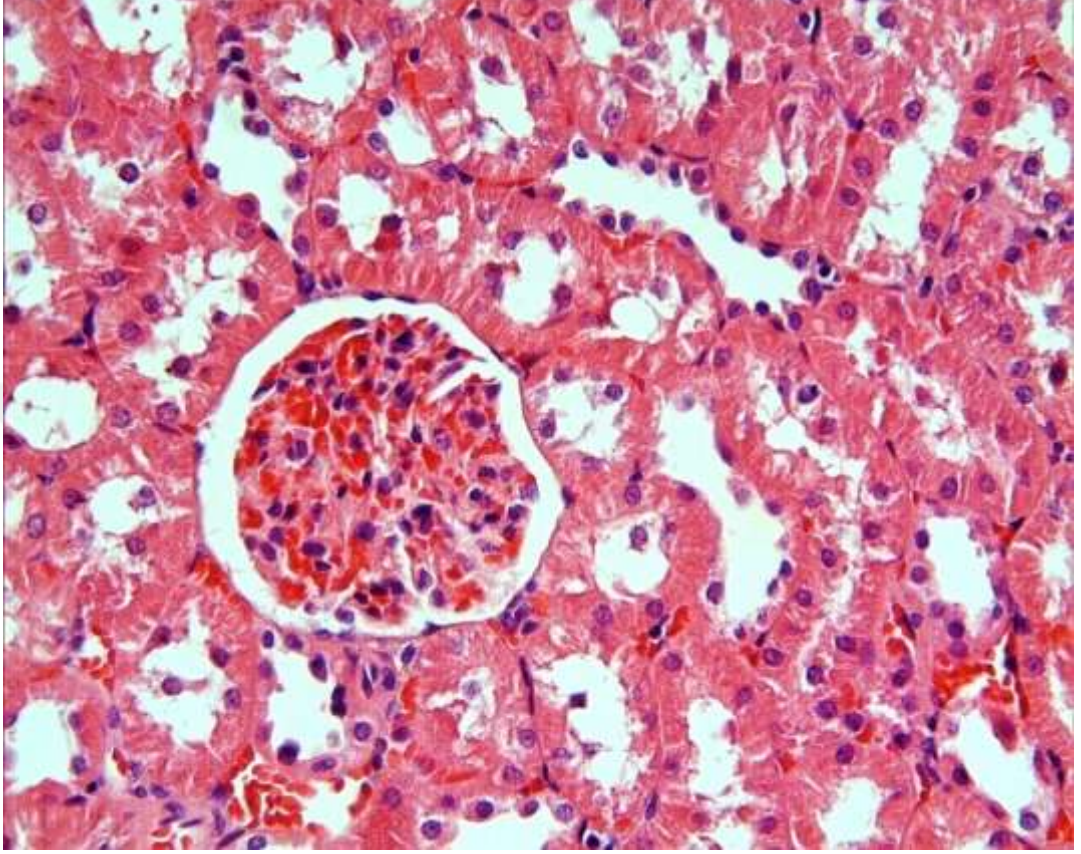
Şekil 4.18. Kontrol grubu, platin kompleksi, platin kompleksi + KK ve platin ompleksi +NaHS gruplarının Kollajen aktivitesi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- b. Platin kompleksi grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- c. Platin kompleksi + Kayısı grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

4.4. Histolojik Bulgular

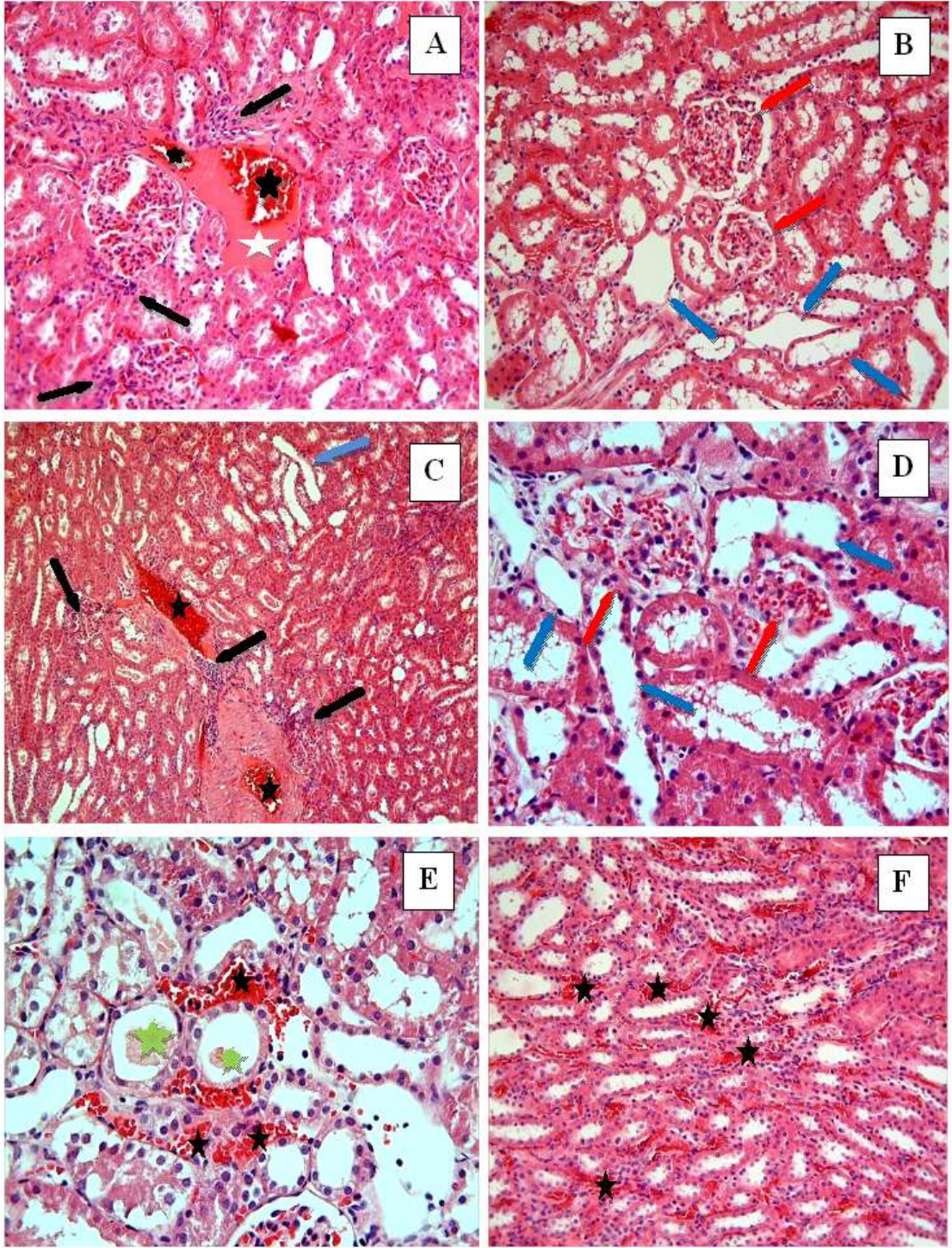
Kontrol (Şekil:4.19) grubunu oluşturan sıçanların böbrek doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde normal histolojik görünümde olduğu izlendi. Kontrol grubunda glomerül ve tübül yapılarının normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi. Platin kompleksi grubunda böbrek dokusunda hemoraji (siyah yıldız) (Şekil 4.20 A, C, E, F), ödem (beyaz yıldız) (Şekil 4.20 A), glomerül yapısında bozulma (kırmızı oklar) (Şekil 4.20 B, 4.20 D), mononükleer hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (Şekil 4.20 A, 4.2 C), tübül lümeninde madde birikimi (Şekil 4.20 E), tübüllerde dilatasyon (mavi oklar) (Şekil 4.20 B, 4.20 C, 4.20 D), tübül epitel hücrelerinde dökülme (Şekil 4.20 D, 4.20 E) gözlemlendi. Platin kompleksi + kükürtlü kayısı grubunda (Şekil 4.21 A, 4.21 B, 4.21 C, 4.21 D) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Az miktarda hemoraji (ince siyah oklar) (Şekil 4.21 A, 4.21 D) ve az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu (mavi oklar) (Şekil 4.21 A, 4.21.B, 4.21 C) olduğu tespit edildi. Platin kompleksi + NaHS grubunda (Şekil 4.22 A, 4.22 B, 4.22 C, 4.22 D) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın azaldığı gözlemlendi. Az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu

(mavi oklar) (Şekil 4.22 A), az miktarda hemoraji (ince siyah oklar) (Şekil 4.22 A, 4.22 B, 4.22 D) ve tübül lümeninde madde birikimi (yeşil yıldız) (Şekil 4.22 C) olduğu tespit edildi.



Şekil 4.19. Kontrol grubu

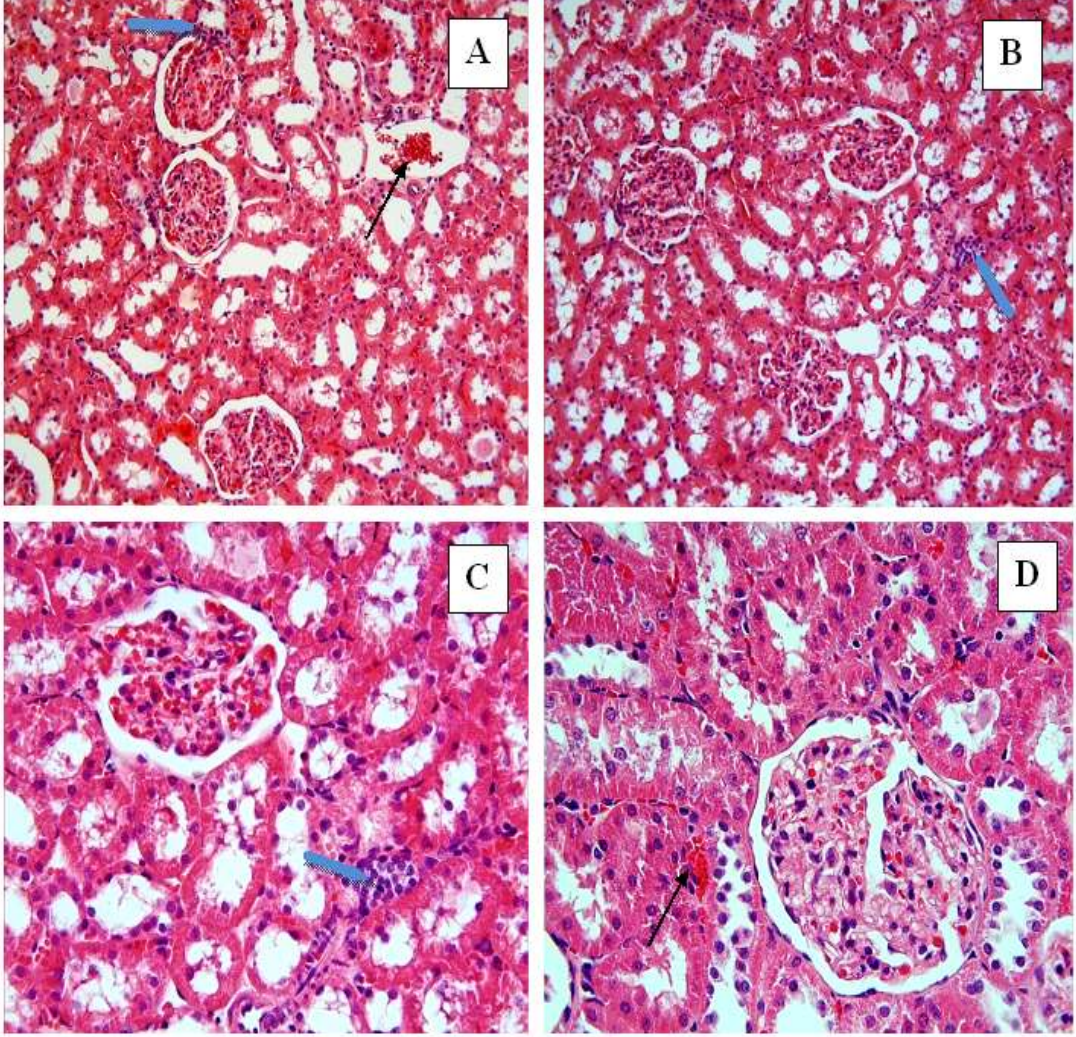
Kontrol grubuna ait böbrek dokusu normal histolojik görünümde izlendi. Glomerül ve tübül yapılarının normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi. A, B: H-E; X40.



Şekil 4.20. Platin kompleksi grubu.

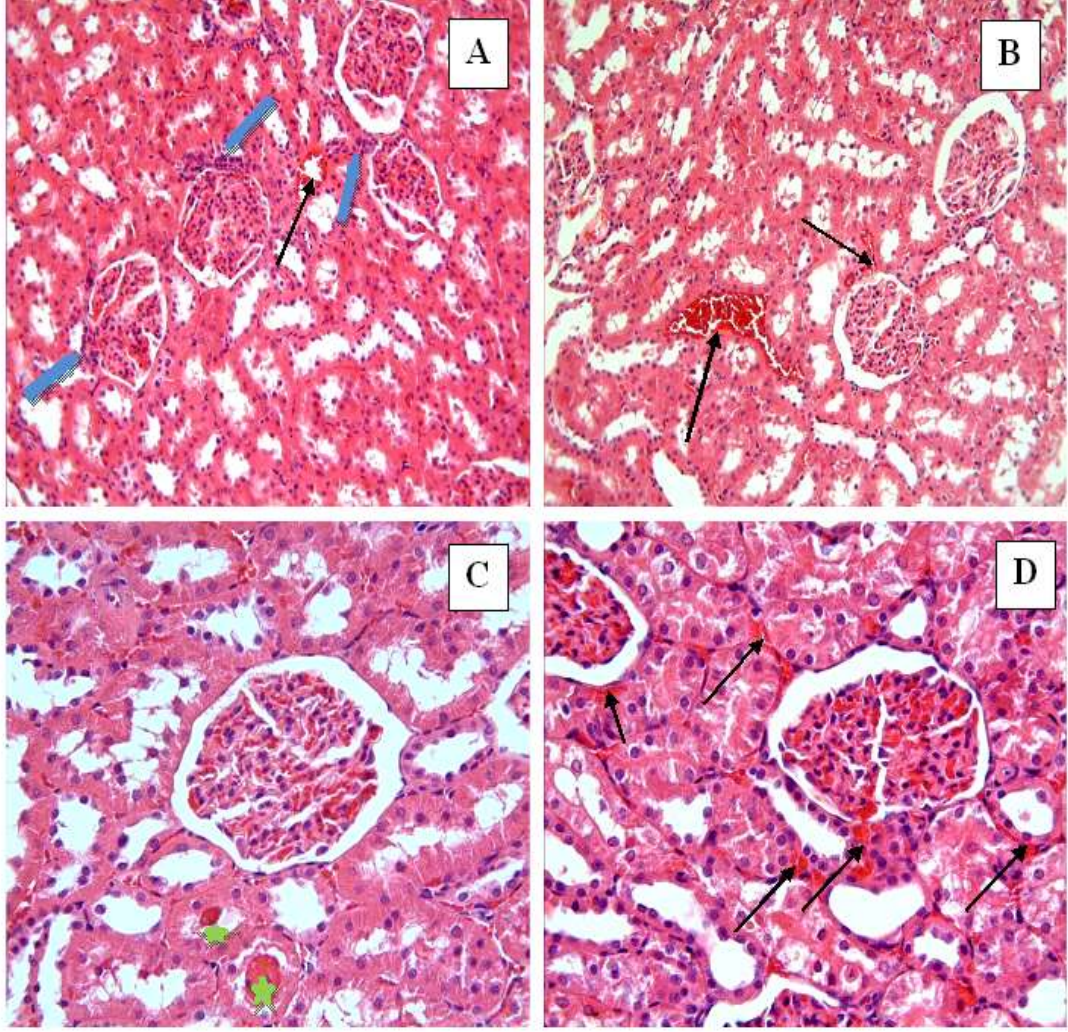
Platin kompleksi grubunda böbrek dokusunda hemoraji (siyah yıldız) (A, C, E, F), ödem (beyaz yıldız) (A), glomerül yapısında bozulma (kırmızı oklar) (B, D), mononükleer hücre infiltrasyonu (siyah oklar) (A, C), tübül lümeninde madde birikimi (E), tübüllerde dilatasyon

(mavi oklar) (B, C, D), tübül epitel hücrelerinde dökülme (D, E) gözlemlendi. A, B, F: H-E; x20, C: H-E; X10, D, E: H-E; X40.



Şekil 4.21. Platin kompleksi + Kükürtlü kayısı grubu.

Platin kompleksi + kükürtlü kayısı grubunda (A, B, C, D) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Az miktarda hemoraji (ince siyah oklar) (A, D) ve az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu (mavi oklar) (A, B, C) olduğu tespit edildi. A, B: H-E; X20, C, D: H-E; X40.



Şekil 4.22. Platin kompleksi + NaHS grubu.

Platin kompleksi + NaHS grubunda (A, B, C, D) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın azaldığı gözlemlendi. Az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu (mavi oklar) (A), az miktarda hemoraji (ince siyah oklar) (A, B, D) ve tübül lümeninde madde birikimi (yeşil yıldız) (C) olduğu tespit edildi. A, B: H-E; X20, C, D: H-E; X40.

Tablo 4.4. Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden]triethylfosfinplatin (II) neden olduğu böbrek hasarı üzerine kükürlü kayısı ve NaHS'nin etkileri. (ort±SEM n=7).

GRUPLAR	Histopatolojik skor
Kontrol	0.47 ± 0.08 ^a
Platin kompleksi	2.89 ± 0.05 ^b
Platin kompleksi + kükürlü kayısı grubu	1.61 ± 0.11 ^c
Platin kompleksi + NaHS	1.99 ± 0.10 ^d

Aynı sütundaki a, b, c küçük harfleri gruplar arasındaki farklılıkları göstermektedir. (P<0.0001).

5.TARTISMA

Kanser, sağlıklı hücrelerin kontrol dışına çıkarak çoğalması, yayılması ve metastaz yapması ile başlayan ve kardiovasküler hastalıklardan sonra en çok ölümle sebep olan nedenler arasında ikinci sırada yer alan bir hastalık tablosudur (128). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 15 Aralık 2020’de yayınladığı en son kanser tahminlerinde 19.3 milyon yeni vaka içinde yaklaşık olarak 10.0 milyon insanın ölümünü bildirmiştir (129). Kanser hastalığı, bireyler, aileler, toplumlar ve sağlık sistemleri üzerinde önemli derecede duygusal, fiziksel ve ekonomik baskılar oluşturarak küresel çapta büyümeye devam etmektedir. Bu durum düşük ve orta gelire sahip ülkelerde daha fazla olmasına karşın, gelişmiş ülkelerde sağlık sistemlerinin güçlü olmasından dolayı erken teşhis ve başarılı bir tedavi ile hayatta kalım oranları artmaktadır (130). Kanserler gelişim evlerine ve tiplerine göre kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi yöntemlerle veya bunların tek başlarına ya da birlikte kombine olarak uygulanmalarıyla tedavi edilebilmektedir (131-133). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte yukarıda sayılan tedavilere ek olarak hormon analogları ile reseptör blokajı üzerinden yürüten tedaviler, aşılar, hedefe yönelik tedaviler ve gen terapileri gibi tedavi yöntemlerinin kullanımı artarak devam etmektedir (134). Sayılan çok sayıda tedavi yöntemleri olmasına karşın günümüzde halen sıklıkla kemoterapi kullanılmaktadır.

Son zamanlarda kanser tedavisinde, kemoterapotik ilaçlar arasında bulunan platin kompleksleri yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Platin kompleksleri içerisinde yer alan sisplatin, birçok kanser tipinde (başta akciğer, testis, yumurtalık, baş ve boyun olmak üzere solid tümörlerde) tedavi amaçlı olarak en fazla kullanılan inorganik yapıdaki kemoterapötik ilaçların başında gelmektedir (135). Antikanserojenik etkisi olan sisplatin, DNA’nın pürin bazları ile etkileşime girerek bir takım çapraz kovalent bağlar oluşturur. Sisplatin kanser hücresinde DNA’nın replikasyonu ve sentezini durdurduğu, kanserli hücrelerde DNA’da hasarlar oluşturduğu ve bu hücrelerin ölümüne neden olduğu bildirilmektedir. Sisplatininde birçok kemoterapötik ilaç gibi seçiciliğinin olmaması kanserli hücreler yanında sağlıklı hücreler üzerinde de sitotoksik etkiler oluşturmalarına neden olmaktadır. Sisplatin kullanımı sonrasında ciddi yan etkiler meydana gelmektedir. Bunlar arasında başta nefrotoksisite olmak üzere hepatotoksisite, nörotoksisite, testis dokusu toksisitesi, miyelosupresyon, ototoksisite, kemik iliği supresyonu ve iştahsızlık sayılabilmektedir (136,137).

Sisplatin kullanımı sonrasında ciddi istenmeyen yan etkilerin meydana gelmesiyle birlikte bilim adamları antikanserojen etkinliği yüksek, yan etkileri az olan yeni platin bileşiklerini sentezleme arayışı içerisine girmişlerdir. Bu bağlamda yapılan çalışmalara baktığımızda; karaca ve ark. yapmış oldukları çalışmada, N-heterosiklik karben (NHC) ligandları taşıyan platin (II) kompleksleri sentezlemişlerdir. Bunlar, **1a** (trans-Dikloro-[1,3-bis (4-dimetilaminobenzil)imidazolidin-2-ilidin]trietilfosfininplatin (II)), **1b** (cis-Dikloro-[1,3-bis(4-dibütilaminobenzil)imidazolidin-2-ylidene] trietilfosfineplatin (II)), **1c** (cis-Dikloro-[1,3-bis(4-dietilaminopropoksibenzil)imidazolidin-2-ylidin]trietilfosfinepin (II)), **1d** (cis-Dikloro-[1,3-bis (4-piperidinilbenzil)imidazolidin-2-ylidin] trietilfosfineplatin (II)) ve **1e** (cis-Dichloro-[1,3-bis (4-morfolinilbenzil)imidazolidine-2-ylidine] trietilfosfininplatin (II))'dir. Pozitif kontrol olarak sisplatinin kullanıldığı bu çalışmada, sentezlenen bu bileşiklerin anti tümöral aktiviteleri (üç insan kanser hücre hattına (nöroblastom (SHSY5Y), adenokarsinom (HTC116), kolon karsinomu (HEP3B)) ve sağlıklı hücre hattına (HF) karşı) ve hücre canlılığı testlerine bakmışlar. **1a-e** komplekslerinin hem sağlıklı hücre hattına hem de kanser hücre hatlarına karşı sisplatin grubuna göre daha düşük bir sitotoksik aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Bu bileşiklerden **1b**'nin üç kanser hücre hattına karşı sitotoksik etki gösterirken, sağlıklı hücre hatlarına karşı sitotoksik etki göstermediği rapor edilmiştir. Aynı zamanda bu bileşiğin sisplatine göre daha fazla antiproliferatif aktivitesinin olduğu da bildirilmiştir (16). Salehi ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada N (4)-fenil-2-formilpiridin tiyosemikarbazon kullanılarak yeni bir dört koordineli platin kompleksi sentezlemişler. Tiyosemikarbazon antiviral, antitüberküloz, antifungal, antimalaryal, antineoplastik aktivite ve çoklu ilaç direncinin üstesinden gelme gibi özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Sisplatini pozitif kontrol olarak kullanmışlardır. Sentezlenen yeni platin kompleksi olan Pt(TSC)Cl kompleksi, bir antikanser ilacı olarak MFC-7, A549 ve Caco-2 hücre hatları üzerinde üç farklı tedavi süresi (24, 48 ve 72 saat) kullanarak uygulamışlardır. Bunun sonucunda, Caco-2 hücre hattında, Pt(TSC)Cl kompleksi, IC₅₀<10 µM ile oldukça toksik etki görülmüş ve hatta toksik etki, hücre canlılık testinin bütün sürelerinde sisplatininkinden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. A549 ve MCF-7 hücre hatlarında Pt(TSC)Cl kompleksi, sisplatine göre daha az toksisite göstermiş olduğu rapor edilmiştir. İnsan embriyonik böbrek hücreleri üzerine uygulanan Pt(TSC)Cl kompleksi, sisplatininkinden (15 kat daha toksik) daha düşük nefrotoksikite gösterdiği bildirilmiştir (17). Aljendy ve ark. yapmış oldukları çalışmada, 2,5(6)-disübstitübenzimidazol türevi ligandları taşıyan platin

komplekslerinin sentezini ve antikanser aktivitelerini incelemişler. K3'ten sonra en etkili kompleksler sırasıyla K1, K4 ve K2 olarak rapor edilmiştir (138). Platin kompleksleriyle yeni sentezlenen bileşiklerin yapılan çalışmalarda umut vaat eden sonuçların gözlenilmesi nedeniyle yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır. Bizde bu çalışmada Platin kompleksi olarak sentezlenen platin-NHC kompleksi olan Dikloro-[1,3-dialkibenzimidazol-2-iliden] trietilfosfinplatin (II) bileşiğinin ratlarda oluşturduğu nefrotoksiteyi ortaya koymayı ve oluşan toksik etkileri kükürtlü kuru kayısı tüketimi ile H₂S donörü olan NaHS'ün intraperitoneal olarak verilmesiyle ne ölçüde engellediğini ortaya koymayı amaçladık.

Kayısı bileşiminde β -karoten, polifenoller, vitaminler yanında yüksek oranda antioksidan ve fenolik madde içermektedir. Bu zengin içeriği sayesinde hastalıklardan korunma ve serbest radikallerin hasarına karşı vücudun savunma mekanizmasının güçlendirmektedir (139). Bu bağlamda biz bu çalışmamızda daha çok kükürtlü kayısının (kükürt içeriği izin verilen sınırlarda, <2000 ppm/g) içerisindeki kükürt içeriğinin doku ve organlarda oluşabilecek hasara karşı koruyucu etkinliğini araştırmayı hedefledik. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kükürtlü kayısının tüketilmesinin, karbonmonoksit ve nitrik oksitten sonra yeni bir gazotransmitter olarak gösterilen H₂S'in üretimini arttırdığı gösterilmiştir (140,141). H₂S antioksidan, antiinflamatuvar, sitoprotektif, apoptoz ve hücre otofaji olaylarının regülasyonu gibi rolleri çeşitli dokularda kanıtlanmıştır (142-144). H₂S'ün vücuttaki çok sayıda etkisinden faydalanmak amacıyla kükürtlü kayısı kullanımını tercih ettik. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan bir H₂S donörü olan NaHS'ü kullandık. Yaptığımız araştırmalarda, kemoterapotiklerin istenmeyen etkilerinin azaltılmasında H₂S etkilerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmakla beraber kükürtlü kayısının kullanıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Sisplatin, böbreklerin proksimal tübüler epitel hücrelerine girdikten sonra nefrotoksik etkileri olan bir metabolite dönüştürülür. Bu metabolit NF- κ B'nin aktivasyonunu ve bunun sonucunda ise inflamasyonu tetikleyen ve hücre hasarına ve ölüme neden olan TNF- α üretimini indüklemektedir. Bu durum renal kan akışını ve GFR ve nihayetinde böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. H₂S kullanımı, sisplatinin bir nefrotoksine biyolojik olarak dönüşümünü bozmaktadır. NF- κ B'nin aktivasyonunun yanı sıra reaktif oksijen türlerinin üretimini ve proapoptotik uyarıcıları inhibe etmektedir. Böylece H₂S böbreklerin korunmasını sağlamaktadır (145). Ahangarpour ve ark yaptıkları bir çalışmada bir H₂S vericisi olan NaHS'nin sıçanlarda sisplatin kaynaklı

böbrek fonksiyon bozukluğu ve hasarı azalttığı rapor edilmiştir (146). Abdollahzade ve ark. farelerde yapmış oldukları çalışmada sisplatin ile oluşturulan böbrek hasarında NaHS'ün verilmesi ile indüklenen H₂S üretimiyle oksidatif stresi, inflamasyonu ve renal antioksidan enzim aktivitelerini artırarak sisplatinin neden olduğu nefrotoksik etkileri iyileştirebileceğini rapor etmişlerdir (147).

Sisplatin neden olduğu böbrek toksisitesinin patogenezi çok yönlü olmakla beraber tam olarak henüz aydınlatılamamıştır. Bununla beraber, tübüler nekroz, inflamasyon veya oksidatif stres ve apoptoz sisplatin ile uyarılan nefrotoksitenin altında yatan mekanizmalar arasındadır (148). Sisplatin uygulaması, böbrek dokusunda hücrel yapıları ve bileşenleri bozan reaktif oksijen türlerinin salınımını teşvik etmektedir (149). ROS'un TGF- β 'nın sinyal yolunu açtığını ve fibrojenik etkisine katıldığı bildirilmiştir. TGF- β 1'in, epitelyalden mezenkima geçişinde çeşitli sitokinler arasında ana düzenleyici olduğu rapor edilmiştir (150). Djordjević ve ark sisplatinin böbrek dokusunda oksidatif stresi artırdığı ve özellikle oksidatif DNA hasarı ve mitokondriyal stresi tetiklediğini rapor etmişlerdir (151). Altıntaş R. tarafından yapılan bir çalışmada, ratlara uygulanan sisplatinin böbrek dokusunda TNF- α ve kaspaz-3 ile antioksidan parametrelerini (CAT, SOD, MDA) ölçmüşlerdir. Ölçülen bu parametrelere göre, sisplatin uygulaması sonrası antioksidan parametrelerin düştüğü gözlenmiş, ancak karadut (*Morus nigra L.*) ekstraktının verilmesiyle bu düşüş anlamlı bir şekilde düzeltildiği rapor edilmiştir (152).

Birçok deneysel hayvan modelinde kükürtlü kuru kayısının kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem, karaciğer, cilt ve göz için destekleyici ve koruyucu olduğu, içeriğinde bulunan vitamin, mineral ve zengin antioksidan bileşenler sayesinde anti aging ve antikanserojen etkili olduğu rapor edilmiştir (139). Kükürtlü kuru kayısı çok sayıda makalede rapor edilen biyolojik olarak aktif bileşenlerinden kaynaklı faydalı etkilerinin yanı sıra içerisinde bulunan kükürt sayesinde önemli bir eksojen H₂S kaynağıdır. Kükürtle muamele edilen kuru kayısı içerisindeki kükürt sayesinde organizmada H₂S donörü gibi hareket ederek fizyolojik konsantrasyonlarının artmasına neden olacaktır. Yeni sentezlenen platin kompleksi platin-NHC kompleksinden kaynaklanacak olan böbrek toksisitesine karşı koruyuculuğunda bu özelliğinden de önemli düzeyde katkılar sağladığını düşünmekteyiz.

Çiftçi ve ark. yaptıkları çalışmada, sisplatin ile yeni sentezledikleri platin-NHC kompleksini ratlara uygulayarak, sisplatinin kalp üzerindeki istenmeyen etkilerini yeni sentezledikleri bileşik ile karşılaştırmışlar. Ratların kalp dokusunda antioksidan

parametreler (SOD, CAT, GSH) ile histolojik değişimler ile incelemişler. SOD ve CAT enzim aktiviteleri ile GSH düzeyine baktıklarında platin-NHC kompleksi grubundaki sonuçlar siplatin grubundaki sonuçlara göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Çalışmanın sonunda yeni sentezledikleri platin-NHC kompleksinin sisplatine göre daha kardiyotoksik olduğunu rapor etmişlerdir (14). Çiftçi ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, ratlara verilen sisplatin ile N-heterosiklik karben platin kompleksinin reproduktif toksisite üzerindeki etkilerini incelemişler. Üreme toksisitesini belirlemek amacıyla ratlardan testis dokuları ile serum örneklerini almışlar. Bunlara ek olarak biyokimyasal parametrelere (Reduced GSH, CAT, SOD ve GPX) de bakmışlar. Biyokimyalar parametrelerde elde ettikleri sonuçlar diğer çalışmalarında olduğu gibi platin-NHC kompleksi verilen ratlarda biyokimyasal parametreler sisplatin verilen ratlara göre daha düşük bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda, sisplatin ve Pt-NHC'nin üreme sistemi üzerinde histolojik ve oksidatif hasarı arttırarak toksisiteye neden olduğunu, bunun yanında serum testosteron seviyelerini düşürdüğünü ve doza bağlı olarak sperm özelliklerini olumsuz yönde değiştirdiği rapor etmişleredir. Aynı doz seviyelerinde, sisplatin genel olarak üreme sistemi üzerinde Pt-NHC kompleksi ile karşılaştırıldığında daha düşük toksisiteye sebep olduğu bildirilmiştir (15). Alenezi ve ark. farelerde yaptıkları çalışmada sisplatin uygulanması sonrası meydana gelen nefrotoksisite görüldüğü ve taksofilin kullanılmasıyla oluşan nefrotoksisiteye karşı anlamlı düzeyde koruyuculuk gösterdiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada, sisplatin uygulanmasını takiben kan üre ve kreatinin düzeylerinin hızla yükseldiğini göstererek böbrek hasarını ortaya koymuşlar daha sonra benzer biçimde artan böbrek dokusu MDA düzeyleri ve antioksidan enzim düzeylerindeki zayıflama ile oksidatif hasarı ortaya koymuşlardır (153). Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda benzer şekilde Platin kompleksi platin-NHC kompleksi uygulanması sonrasında kan kreatinin düzeyleri 0.451 ± 0.029 'den 0.472 ± 0.042 'ye çıkmış, üre düzeyi ise 42.46 ± 2.36 'dan 45.57 ± 9.25 'ya yükselmiş ve elektrolit homeostazı bozulmuştur. Pt-NHC kompleksi grubu böbrek dokusunda oluşturduğu oksidatif hasarın en dramatik şekilde kendini gösterdiği parametreler ise MDA ve GPx enzim aktivitesinde olmuştur. MDA düzeyleri Platin kompleksi platin-NHC kompleksi uygulanması sonrası dramatik şekilde artmış, kükürtlü kaybı grubunda bu artış anlamlı bir şekilde azalmış, NaHS grubunda ise herhangi bir iyileşme sağlanamamıştır. Antioksidan enzimlerden GPx enzim aktivitesi de Pt-NHC kompleksi uygulanmasını takiben anlamlı bir azalma göstermiş ve bu azalma istatistiksel analizlerimizde anlamlı olarak tanımlanmıştır. Ancak GPx aktivite kaybına karşı ne

kükürtlü kaybı ne de NaHS grubunda herhangi bir geri dönüş sağlanamamıştır. CAT aktivitesinde hiçbir grup arasında bir fark tespit edilememiştir. SOD aktivitesi ise Pt-NHC kompleksi uygulanan grupta beklenmedik şekilde bir artış göstermiş ve bu artış kükürtlü kaybı ve NaHS grubunda ise belli ölçüde inhibe edilmiştir. Antioksidan enzim düzeylerinin artan radikal konsantrasyonuna karşı verdiği reaksiyonlar oluşan oksidatif stresin yoğunluğuna ve hücre tipine göre değişiklik gösterebilmektedir. Genel olarak düşük konsantrasyonlardaki radikal varlığı antioksidan enzimlerin gen düzeyindeki ekspresyonunu arttırmakta ve var olan enzim aktivitesini de pozitif yönde modüle edebilmektedir. Ancak yüksek radikal konsantrasyonlarında kendisi de protein yapısında olan enzimin reaktif radikale uğratıldığı hasar oranı arttıkça enzim aktivitesi de aynı oranda azalmaktadır. Yani düşük konsantrasyondaki radikal varlığının enzim aktivitesini stimüle ettiğini ve artan radikal konsantrasyonuyla enzim aktivitesinin de azaldığını söyleyebiliriz. Burada SOD aktivitesi için bir indüksiyonun olduğunu söyleyebiliriz. Ancak antioksidan enzimlerin reaksiyon dizilerine dikkate alacak olursak SOD enzimi yüksek aktivitelere katalizlediği dismutasyon reaksiyonu sonucu ortamda hidrojen peroksit konsantrasyonunu ciddi biçimde arttıracaktır. Peroksidatif stresin ilk savunma hattını GPx oluşturmaktadır, CAT enzimi ise GPx'ten daha geç yanıt vermektedir. Bulgularımızı bu bağlamda deperlendirecek olursak artan SOD aktivitesi sonrası biriken H_2O_2 'nin detoksifikasyonu ilk aşamada üstlenen GPx'in zamanla turnoverinin azalması ve aktivitesinin kontrol grubundan daha düşük bulunması beklenen bir sonuçtur. Aynı yaklaşımla ikincil savunma hattını oluşturan CAT enzim aktivitesinde ise anlamlı fark gözlenmemesi de olasıdır. GPx aktivite sırasında redükte glutatyon kullanmaktadır ve peroksidatif detoksifikasyon süresince glutatyon redükte ve okside formu arasında sürekli bir değişim olmakla beraber total glutatyon miktarının artması beklenir. Çalışma bulgularımızda istatistiksel anlamlılık düzeyinin altında kalmasına rağmen total glutatyon düzeylerinin platin-NHC kompleksi uygulanan grupta yüksek olduğunu ve bu yüksek değerlerin kükürtlü kuru kaybı ve NaHS grubunda da paralel seyrettiğini göstermektedir. Ma ve ark. yine bir platin kompleksi olan sisplatin uygulamasına bağlı olarak böbrek dokusunda GPx ve GSH düzeylerinde azalma ve şiddetli nefrotoksisite geliştiğini rapor etmişlerdir.

CSE aktivitesinde kontrol grubuna göre platin kompleksi platin-NHC kompleksi grubunda anlamlı olmayan bir artış ve NaHS grubunda da bu artışın daha da arttığı gözlenmiştir. NaHS'in H_2S sentezleyen enzimlerden biri olan CSE için substrat gibi davranarak enzimin aktivitesinde artışa neden olması olasıdır. Kimura ve ark. eksojen

NaHS uygulamasının ratlarda CSE aktivitesini ve mRNA ekspresyonunu arttırdığını buna bağlı olarak H_2S üretimini de stimüle ettiğini ortaya koymuşlardır (115). Çalışma bulgularımıza bakıldığında platin-NHC kompleksine bağlı olarak oluşan nefrotoksisitede kükürtlü kayısının, NaHS verilen gruba göre daha iyi bir koruma sağladığını göstermektedir. NaHS sadece H_2S donörü olarak H_2S 'in biyolojik etkinliği üzerinden faydası olurken kükürtlü kayısı ise hem üzerinde taşıdığı kükürt nedeniyle H_2S üretimini artırmakta hem de kayısının yapısındaki biyolojik olarak aktif moleküller sayesinde olumlu etkiler göstermektedir. Kanser tedavisinde önemli bir dezavantaj ilaca karşı zamanla gelişen direncin oluşmasıdır. Ancak yapılan çalışmalarla yeni sentezlenen platin kompleksleriyle bu direncin oluşmasının önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Tümör hücreleri farklı savunma mekanizmaları geliştirmeleriyle kanser ilacının sitotoksik etkilerinden kendilerini koruyabilmektedirler. Jiang ve ark. yapmış oldukları çalışmada, sisplatin direncinin üstesinden gelmek amacıyla yeni bir platin (Pt) kompleksi (C1-C6) sentezlemişlerdir. Bu Pt kompleksleri, in vitro olarak dirençli akciğer kanseri hücrelerine (A549cisR) karşı güçlü sitotoksik aktivitesi göstermişler ve in vivo olarak tümör dokusunun büyümesini önemli derecede inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Pt kompleksleri DNA'yı hedefleyebilmekte, DNA platinleşmesine yol açabilmekte ve replikasyonun S fazında hücre döngüsünün durmasına sebep olarak DNA sentezini engelleyebildiğini rapor etmişlerdir. Özellikle C6 Pt kompleksi, A549cisR hücrelerinde sadece apoptozu değil, aynı zamanda öldürücü otofajiyi de indüklediği bildirilmiştir. Buna ek olarak, bu yeni Pt kompleksleri, A549cisR hücrelerinde P-glikoprotein ekspresyonunu inhibe ederek ve glutatyon seviyesini azaltarak sisplatin kaynaklı oluşan direnci tersine çevirdikleri rapor edilmiştir. Ayrıca, ERK yolu, C6 Pt kompleksinin neden olduğu sisplatin direncinin üstesinden gelinmesinde yer aldığı bildirilmiştir (154).

Kan pulcukları olarak da adlandırılan trombositler kanamaya karşı organizmanın ilk ve en önemli bariyerini oluşturmaktadır. Trombosit aktivasyonu damar bütünlüğünün korunması açısından ne kadar önemli ise gereğinden fazla aktivasyon ise trombus oluşma riski taşımaktadır. Bu nedenle trombosit aktivasyonun kontrolü için iki tarafı keskin bıçak tanımı yapılmaktadır. Yetersiz trombosit sayısı ya da düşük aktivasyon potansiyeli kanama eğilimi riski oluştururken yüksek trombosit aktivasyonu trombus üzerinden serebrovasküler tıkanıklık ve inme tehlikesi yaratmaktadır. Bazı ilaçlar trombosit aktivasyonunu baskılamakta, bazıları ise agregasyonu tetikleyebilmektedir. Yen T ve ark Pt-komplekslerinden sisplatinin trombosit fonksiyonları üzerinde doğrudan bir etkisini

saptayamadıklarını ancak PAF (Plaketalet aktive edici faktör) üzerinde trombosit fonksiyonlarını bozduğunu rapor etmişlerdir (155).

Ma R ve arkadaşları küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda sisplatin tedavisine bağlı olarak trombosit kaynaklı partikül oluşumunun iki kat arttığını rapor etmişlerdir (156). Bizim bulgularımıza göre ise epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonunda gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken kollajen ile yapılan trombosit agregasyonu indüksiyonu ile ciddi bir agregasyon olduğu bu agregasyon oluşumunun Pt-kompleksi grubunda yarıya yakın inhibe olduğu ve hem kükürtlü kayısının hem de NaHS'in bu inhibisyonu önleyerek agregasyon düzeyini kontrol grubuna yakın hale getirdiğini söyleyebiliriz. Gao L ve ark H₂S'in trombosit agregasyonunu önleyici potansiyele sahip olduğunu ve antitrombotik ilaçların etkisini potansiyelize edebileceğini rapor etmiştir (157). Zhong L ve ark yıkanmış trombositlerin NaHS ile inkübe edildiklerinde kollajen ile indüklenen agregasyon yeteneklerinin azaldığını ve antiplatelet etki gözlendiğini ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar H₂S üzerinden sağlanan bu etkinin trombosit içi Ca⁺² düzeylerini azaltarak gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (158). Her iki çalışma da bulgularımızla uyumlu sonuçlar içermektedir.

Çalışmamız sonucunda biyokimyasal verilerimiz ile histolojik bulgularımız uyumlu ve birbirini desteklemektedir. Platin-NHC kompleksi grubunda doku hasarı glomerüler dejenerasyon, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve tübüler vakuolizasyon ile gözlenirken, kükürtlü kayısı ve NaHS gruplarında belirgin düzeyde daha az gözlemlenmiştir. Wen ve ark sisplatin tedavisinin tübüler hücrelerde ölüme neden olduğunu, Zhou ve ark'da sisplatinin böbrek dokusunda inflamasyon, glomerüler dejenerasyon ve ödeme sebep olduğunu mikroskopik bulgularla ortaya koymuşlardır (159,160). Bu bulgulara ek olarak Çiftçi ve ark. yapmış oldukları çalışmada sisplatin ile yeni sentezlenen N-heterosiklik karben (NHC)-platin bileşiğinin ratlarda kalp dokusundaki histolojik değişimleri incelemişler. Bu incelemelerde düşük ve yüksek doz sisplatin verilen ratlarda sitoplazma eozinofilik artış, intrasitoplazmik vakuolizasyon ve çekirdeklerde piknotik değişiklikler gözlemlenmiştir. Düşük dozda N-heterosiklik karben (NHC)-platin bileşiği verilen ratlarda sitoplazmada vakuoller, piknotik çekirdekler ve eozinofilik sitoplazma gözlendiğini, yüksek dozda ise sitoplazmada eozinofilik hücre sayısındaki artışa dikkat çekmişlerdir (14). Literatürde sisplatin ile ilgili çalışmalarda benzer bulgular ortaya koyan çok sayıda çalışma yer almaktadır, ancak yeni sentezlenen platin kompleksleriyle ilgili çalışmalar son derece az ve sınırlıdır.

Çalışmamızda platin komplekleriyle ilgili yapılan nefrotoksisiteye karşı kükürtlü kayısı kullanımı ile ilgili ilk çalışma olduğundan dolayı elde edilen sonuçlar da bir ilki temsil etmektedir. Bunun yanında bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar ortak bir yapıya sahip olan sisplatin bileşiği ile yapılan çok sayıdaki nefrotoksisite denemelerinden elde edilen sonuçlar ile benzer sonuçlar içermektedir. Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışma örneğimiz özgünlüğü olması açısından ilk çalışmadır. Sonuçlarımızın bu alanda literatüre önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada ve ülkemizde kanser tedavilerinde çok sayıda tedavi yöntemi kullanılmasına rağmen halen en çok tercih edilen yöntem kemoterapidir. Kemoterapikler kanser hücrelerin çoğalmasını önlerken aynı zamanda normal hücrelerde sitotoksik etkilerinden dolayı ciddi hasarlar vermektedirler. Bu hasarları azaltmak amacıyla çeşitli besin takviyeleri, egzersizler, destekleyici tedaviler kemoterapiyle birlikte uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da yeni sentezlenen platin kompleksi böbrek dokusu üzerinde ciddi hasarlar oluşturmuştur ve bu hasarı azaltmak amacıyla son zamanlarda yapılan çalışmalarda önemi arz edilen yeni bir gazotransmitter olan hidrojen sülfürün dokulardaki konsantrasyonunu artırmak amacıyla kükürtlü kuru kayısı ve NaHS kullandık. Çalışma verilerimiz olumlu sonuçlar vermiştir.

Dünyada kayısı ve kayısı ürünlerinin en büyük pazar payı Türkiye yer almaktadır. Bu bağlamda kükürtlü kuru kayısının kullanılmasıyla platin kompleksleriyle yapılan kanser tedavilerinde gelişen nefrotoksik etkilerin ve aynı zamanda trombus oluşma risklerinin azalacağı, kanser tedavi kürlerine besin takviyesi olarak kullanılması gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*. 2004
2. DeVita Jr VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008, 68(21): 8643-53.
3. Yang Y, Yang Y, Yang J, Zhao X, Wei X. Tumor microenvironment in ovarian cancer function and therapeutic strategy. *Front. Cell Dev. Biol* 2020, 8:758.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA* 2021, 71(3): 209-49.
5. Redmond KM, Wilson TR, Johnston PG, Longley DB. Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. *Front Biosci* 2008, 13:5138-54.
6. Ghosh S. Cisplatin The first metal based anticancer drug. *Bioorg. Chem* 2019, 88:102925.
7. Kelland L. The resurgence of platinum based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007, 7(8):573-84.
8. Huang G, Zhang Q, Xu C, Chen L, Zhang H. Mechanism of kidney injury induced by cisplatin. *Toxicol. Res* 2022, 11(3):385-90.
9. Romani A. M. Cisplatin in cancer treatment. *Biochem. Pharmacol* 2022, 115:323.
10. Sharma S, Modi A, Narayan G, Hemalatha S. Protective effect of exacum lawii on cisplatin-induced oxidative renal damage in rats. *Pharmacogn. Mag* 2017, 13(4):807.
11. Qi L, Luo Q, Zhang Y, Jia F, Zhao Y, Wang F. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. *Chem. Res. Toxicol* 2019, 1469(86):32-8.
12. McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakhi T, Ali BA, Zulli A, Apostolopoulos V. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury; Pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mitigations. *Cancers* 2021, 13(7):1572.
13. Tang C, Livingston MJ, Safirstein R, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity New insights and therapeutic implications. *Nat. Rev. Nephrol* 2023, 19(1):53-72.
14. Ciftci O, Ozdemir I, Vardi N, Gurbuz N. Novel platinum-N-heterocyclic carbene complex is more cardiotoxic than cis-platin in rats. *Hum Exp Toxicol* 2011a, 30(9): 1342-9.

15. Ciftci O, Beytur A, Cakir O, Gurbuz N, Vardi N. Comparison of reproductive toxicity caused by cisplatin and novel platinum-N-heterocyclic carbene complex in Male rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 2011b, 109(5):328-33.
16. Karaca EÖ, Çiftçi O, Özdemir İ, Yakali G, Aygün M, Gürbüz N. Özdemir İ. Platinum (II) N- heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization and cytotoxic properties. *Appl. Organomet. Chem* 2019, 33(7):4851.
17. Salehi R, Abyar S, Ramazani F, Khandar AA, Hosseini Yazdi SA, White JM, Talebi M. Enhanced anticancer potency with reduced nephrotoxicity of newly synthesized platinum-based complexes compared with cisplatin. *Sci. Rep* 2022, 12(1):8316.
18. Aljendy Y, Demirbağ HO, Bayram G, Utku S. 6-Disubstitübenzimidazol Türeveli Ligandları Taşıyan Platin Komplekslerinin Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması. *J. Fac. Pharm. Ankara* 2023, 47(2):21-2.
19. Song KI, Park JY, Lee S, Lee D, Jang HJ, Kim SN, Yamabe N. Protective effect of tetrahydrocurcumin against cisplatin-induced renal damage: in vitro and in vivo studies. *Planta med* 2015, 81(4):286-91.
20. Zhang MY, Dugbartey GJ, Juriasingani S, Sener A. Hydrogen sulfide metabolite, sodium thiosulfate; clinical applications and underlying molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci* 2021, 22(12):6452.
21. Cao X, Xiong S, Zhou Y, Wu Z, Ding L, Zhu Y, Bian JS. Renal protective effect of hydrogen sulfide in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Antioxid. Redox Signal* 2018, 29(5): 455-70.
22. Sun HJ, Leng B, Wu ZY, Bian JS. Polysulfide and hydrogen sulfide ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity and renal inflammation through Persulfidating STAT3 and IKK β . *Int. J. Mol. Sci* 2020, 21(20):7805.
23. Yılmaz I. The biological and pharmacological importance of apricot. *SOJ Pharm Pharm Sci* 2018, 5(1):1-4.
24. Asadi-Samani M, Kafash-Farkhad N, Azimi N, Fasihi A, Alinia-Ahandani E, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. *Asian Pac. J. Trop. Biomed* 2015, 5(2):146-57.
25. Vardi N, Parlakpınar H, Ates B, Cetin A, Otlu A. The protective effects of *Prunus armeniaca* L (apricot) against methotrexate-induced oxidative damage and apoptosis in rat kidney. *J. Physiol. Biochem* 2013, 69:371-81.
26. Wallace MA. Anatomy and physiology of the kidney. *AORN J* 1998, 68(5):800-20.

27. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. *Böbrek Fizyopatolojisi*. İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2017:199-205.
28. Oner G. Böbreklerde idrar oluşumu: Glomerüler filtrasyon, böbrek kan akımı ve kontrolü. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Tıbbi fizyoloji*, 11thed. Ankara, Nobel Tıp, 2007: 307-47.
29. Şen H. Boşaltım sistemi,
<http://www.biyolojisesi.net/uniteler/bosaltim-sistemi/bobregin-yapisi.html> Son Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2023.
30. Bullock J, Boyle J, Wang BM. *NMS Physiology* 4thed. Pennsylvania, Lippincott Williams-Wilkins, 2001: 289-96.
31. Küçüker Ş. *Pulsatil Perfüzyon Editör Ufuk Demirkılıç Ekstrakorporeal Dolaşım*. Eflatun Yayınevi 2008, 341-52
32. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonlar*. İç Hastalıkları 2th ed. Ankara, Güneş Kitabevi, 2003:1211-28.
33. Tiryaki O, Usalan C. Glomerüler Filtrasyon Hızının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2-38:1-7.
34. Hall EJ, Guyton C.A. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* 13th ed. London, Elsevier press, 2011:244-90.
35. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Renal Failure-Definition Outcome Measures Animal Models Fluid Therapy and Information Technology Needs the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004, 8(4):204-12.
36. Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. Acute Kidney Injury global health alert. *Arab J Nephrol Transplant* 2013, 61-(3):359-63.
37. Zappitelli M. Epidemiology and Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Semin. Nephrol* 2008, 28(5):436-46.
38. Lameire NH, Bagga A, Cruz D. De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA. Acute Kidney Injury an Increasing Global Concern. *Lancet* 2013, 382(9887):170-9.
39. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA. Spectrum of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004, 66(4):1613-21
40. Hoste EA, Kellum JA, Incidence. Classification and Outcomes of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol* 2007, 156:32-8.

41. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury Mortality Length of Stay and Costs in Hospitalized Patients. *JASN* 2005, 16(11): 3365-70.
42. Acute Kidney Injury Work Group. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)- Clinical Practice Guideline for *Acute Kidney Injury*. *Kidney Int* 2012, 2:1-138.
43. Çivilibal M, Aksu Yavaş B. Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Akut Böbrek Hasarı. *Haseki Tıp Bülteni* 2015, 53(2):116-9.
44. Savaş ŞZ, Çakar N. Akut Böbrek Hasarı: Sınıflandırılması ve Prognoz. *Cocuk Hastalıkları Dergisi* 2018, 12(3).
45. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early and Acute Kidney Injury Sepsis a Multicentre Evaluation. *Critical Care* 2008, 12(2):47.
46. Blantz RC. Pathophysiology of Pre-renal Azotemia. *Kidney Int* 1998, 53(2):512-23.
47. Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute Kidney Injury. In Brenner BM (editör). *Brenner and Rector's The Kidney* 12th ed. London, Elsevier, 2007:943-76.
48. Molitoris BA, Finn WF, Acute Renal Failure a Companion to Brenner and Rector's The Kidney. *Saunders* 2001, 515(5):35-8.
49. Jefferson JA, Schrier RW. *Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure In Comprehensive Clinical Nephrology* 3th ed. Philadelphia, Elsevier press, 2007:755-70.
50. İşbilir ŞS. Yaprakları Salata-Baharat Olarak Tüketilen Bazı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Trakya: Trakya Üniversitesi, 2008.
51. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive Oxygen Species and Cancer Role of Antioxidative Nutraceuticals. *Cancer Lett* 2017, 387(2):95-105.
52. Akhtar MJ, Ahamed M, Alhadlaq HA. Mechanism of ROS Scavenging and Antioxidant Signalling by Redox Metallic and Fullerene Nanomaterials; Potential Implications in ROS Associated Degenerative Disorders. *Biochim Biophys Acta* 2017, 1861(3):802-13.
53. Chand K, Rajeshwari A, Hiremathad A, Mahak S, Santos MA, Keri RS. A Review on Antioxidant Potential of Bioactive Heterocycle Benzofuran: Natural and Synthetic Derivatives. *Pharmacol Rep* 2017, 69(7):281-95.

54. Sanchez C. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Properties from Mushrooms. *Synth Syst Biotechnol* 2017, 2(2):13-22.
55. Sacan O, Yanardag R. Antioxidant and Antiacetylcholinesterase Activities of Chard. *Food Chem Toxicol* 2010, 48(1):1275-80.
56. Guimaraes CM, Giao MS, Martinez S, Pintado AI, Pintado ME, Bento LS, Xavier MF. Antioxidant Activity of Sugar Molasses Including Protective Effect Against DNA Oxidative Damage. *Food Chem Toxic* 2007, 72(2):39-43.
57. Sisein EA. Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants. *Sch Acad J Biosci* 2014, 2(1):110-8.
58. Halliwell B. *Handbook of Antioxidant* 2th ed. New York, ChemTec Publishing, 2001:50-8.
59. Gulcin İ. Antioxidants and Antioxidant Methods: An updated overview. *Archives of toxicology* 2020, 94(3):651-715
60. Pisoschi AM, Pisoschi CG. Is Open Access The Solution To Increase The Impact Of Scientific Journals. *Scientometrics* 2016, 109(3):1075-95.
61. Langseth L. Oxidants. Antioxidants and Disease Prevention. *Brussels's Belgium ILSI Europe* 1995, 3(4):1-26
62. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of Free Radicals Antioxidants on Oxidative Stress. A review. *J Dental Allied Sciences* 2012,1(2):63-6.
63. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the Opioid System by Gene Knockout. *Progr in Neurobiol* 2002, 66(8):285-06.
64. Machelska H, Celik MO. Opioid Receptors In Immune And Glial Cells-Implications For Pain Control. *Front Immunol* 2020, 11:300.
65. Clarke S, Zimmer A, Zimmer AM, Hill RG, Kitchen I. Region Selective Up Regulation of μ , δ - and κ -Opioid Receptors but not Opioid Receptor-like 1 Receptors in the Brains of Enkephalin and Dynorphin Knockout Mice. *Neuroscience* 2003, 122(2): 479-89.
66. Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi* 1999, 2(2): 134-42.
67. Aydemir B, Karadağ SE. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi *Kocatepe Veterinary Journal* 2009, 2(2):56-60.
68. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact->

[sheets.pdf](#). Son Erişim Tarihi: 30.12.2022

69. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2016, 5(3):154-65.
70. Yüce G.E, Muz G. Kanser hastalarında görülen bulantı ve kusma semptomlarının yönetimi. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2020, 9(2):116-24.
71. Öztürk S, Karakaş Ü, Kızıl HE, Uysal H. Kanser hastalarına uygulanan farklı tedavi süreçlerinde fiziksel egzersizlerin etkisi. *Anatolia Sport Research* 2022, 3(2): 9-16.
72. Demiralp MF, Oflaz F, Komurcu S. Effects of relaxation training on sleep quality and fatigue in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Nurs* 2016, 5(3): 154-65.
73. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. USA, StatPearls Publishing, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261864/>. Son Erişim Tarihi: 2 Kasım 2022.
74. Harorani M, Davodabady F, Farahani Z, Rafiei F. The effect of Benson's relaxation response on sleep quality and anorexia in cancer patients undergoing chemotherapy A randomized controlled trial. *Complement. Ther. Med* 2020, 50:102344.
75. Özdoğan M. Kanser hücresinin şaşırtıcı enerji metabolizması. <https://www.drozdogan.com/kanser-hucresinin-sasirtici-enerji-metabolizmasi/>. Son Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2023.
76. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi. Türkiye ve Dünyada Kanser. <https://hastane.deu.edu.tr/index.php/kurumsal/46-hastanemizden-haberler/1992-turkiye-ve-dunyada-kanser.html#:~:text=Kanserin%20tarihi%20eski%20çağlara%20dayanmaktadır,bir%20halk%20sağlığı%20çalışma%20alanıdır>. Son Erişim Tarihi: 2 Mayıs 2023.
77. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol* 2008, 6(1):1-18.
78. Softschools.com. Cisplatin Formula https://www.softschools.com/formulas/chemistry/cisplatin_formula/446/. Son Erişim Tarihi: 15 Aralık 2022.
79. Bhosle J, Hall G. Principles of cancer treatment by chemotherapy. Surgery Oxford 2009, 27(4):173-77.

80. Zhou J, Fan Y, Zhong J, Huang Z, Huang T, Lin S, Chen H. TAK1 mediates excessive autophagy via p38 and ERK in cisplatin-induced acute kidney injury. *J Cell Mol Med* 2018, 22(55):2908-21.
81. Zhu S, Pabla N, Tang C, He L, Dong Z. DNA damage response in cisplatin induced nephrotoxicity. *Arch. Toxicol* 2015, 89(12):2197-205.
82. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J. Nephrol* 2018, 31(1):15-25.
83. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: *Molecular Mechanisms of Action. Eur. J. Pharmacol* 2014, 740(3): 364-78.
84. Dasari S, Njiki S, Mbemi A, Yedjou CG, Tchounwou PB. Pharmacological effects of cisplatin combination with natural products in cancer chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci* 2022, 23:1532.
85. Sabuncuoğlu S, Özgüneş H. Sisplatin Toksisitesi Oksidatif Stresin Önemi Ve Antioksidanların Etkisi. *J Ist Faculty Med* 2011, 74(1):18-25
86. Ma ZN, Li YZ, Yan XT, Yang G, Zhang J, Zhao LC, Yang LM. Nephroprotective Effects of Saponins from Leaves of *Panax Quinquefolius* Against Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Int. J. Mol. Sci* 2017, 18(3):1407.
87. Qu K, Lee SW, Bian JS, Low CM, Wong PTH. Hydrogen Sulfide Neurochemistry and Neurobiology. *Neurochem Int* 2008, 52(3): 155-65.
88. Henderson PW, Weinstein AL, Sung J, Singh SP, Nagineni V, Spector JA. Hydrogen Sulfide Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury In Vitro and In Vivo Models of Intestine Free Tissue Transfer. *Plast Reconstr Surg* 2010, 125(6): 1670-8.
89. Abe K, Kimura H. The Possible Role of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Neuromodulator. *J Neurosci* 1996, 16(2): 106-71.
90. Martelli A, Testai L, Marino A, Breschi MC, Da Settimo F, Calderone V. Hydrogen Sulphide Biopharmacological Roles in the Cardiovascular System and Pharmaceutical Perspectives. *Curr Med Chem* 2012, 19(4): 3325-36.
91. Kamoun P. Endogenous Production of Hydrogen Sulfide in Mammals. *Amino Acids* 2004, 26(6):243-54
92. Gadalla MM, Snyder SH. Hydrogen Sulfide as a Gasotransmitter. *J Neurochem* 2010, 113(1):14-26.

93. Shibuya N, Kimura H. Production of Hydrogen Sulfide from d-cysteine and its Therapeutic Potential. *Front Endocrinol* 2013, 4(1):1-6.
94. Kimura H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide *Frontiers in physiology*, 2012, 3:101.
95. Kimura H. Hydrogen Sulfide Induces Cyclic AMP and Modulates the NMDA Receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 267(16): 129-33.
96. Lee SW, Cheng Y, Moore PK, Bian JS. Hydrogen Sulphide Regulates Intracellular Ph in Vascular Smooth Muscle Cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 358(3): 1142-7.
97. Pan LL, Qin M, Liu XH, Zhu YZ. The Role of Hydrogen Sulfide on Cardiovascular Homeostasis an Overview with Update on Immunomodulation. *Frontiers in pharmacology* 2017, 8(5): 686.
98. Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain Hydrogen Sulfide is Severely Decreased in Alzheimer's Disease. *Biochemical and biophysical research communications* 2002, 293(5): 1485-8.
99. Henderson PW, Weinstein AL, Sohn AM, Jimenez N, Krijgh DD, Spector JA. Hydrogen Sulfide Attenuates Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury When Delivered in the Postischemic Period. *J Gastroenterol Hepatol* 2010, 25(9):1642-7.
100. T.C. Malatya Valiliği. Malatya Kayısısı. <http://www.malatya.gov.tr/malatya-kayisisi->. Son Erişim tarihi: 11 Aralık 2022.
101. Cengiz E. *Prunus Armeniaca L.* ve Kayısı Çekirdeğinde Kuersetinin Hplc MS ile Tayini. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Elâzığ: Fırat Üniversitesi, 2011.
102. Coşkun AL. Farklı Kükürtleme Yöntemlerinin ve Depolama Sıcaklıklarının Kuru Kayısıların Fiziksel Ve Kimyasal Niteliklerine Etkisi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2010.
103. Asma BM. *Mişmiş* 1th baskı. Malatya Evin Ofset, 2004.
104. Szabó C. Hydrogen Sulphide and Its Therapeutic Potential. *Nat Rev Drug Discov* 2007, 6(5):917-35.
105. Cao X, Ding L, Xie ZZ, Yang Y. Whiteman M Moore PK. A Review of Hydrogen Sulfide Synthesis, Metabolism, and Measurement: Is Modulation of Hydrogen Sulfide a Novel Therapeutic For Cancer? *Antioxid Redox Signal. J Clin Invest* 2019, 31(1):1-38.

106. Tomasova L, Konopelski P, Ufnal M. Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide. The New Old Players in Circulatory System Homeostasis. *Molecules* 2016, 21(9):1558.
107. Li L, Bhatia M. Moore PK Hydrogen Sulphide-a Novel Mediator of Inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2006, 6(2): 125-9.
108. Cao X, Bian JS. The Role of Hydrogen Sulfide in Renal System. *Front Pharmacol* 2001, 7(4): 385.
109. Tripatara P. Characterisation of Cystathionine Gamma-Lyase/Hydrogen Sulphide Pathway in Ischaemia/Reperfusion Injury of the Mouse Kidney: an In Vivo Study. *Eur. J. Pharmacol* 2009, 606(3):205–9.
110. Filipovic MR, Zivanovic J, Alvarez B, Banerjee R. Chemical Biology of H₂S Signaling Through Persulfidation. *Chem. Rev* 2018, 10(1):205.
111. Ang G. Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence Via S-Sulfhydration Of Keap1 and Activation of Nrf2. *Antioxid. Redox Signal* 2013, 2(2): 45.
112. Módis K. S-Sulfhydration of ATP Synthase by Hydrogen Sulfide Stimulates Mitochondrial Bioenergetics. *Pharmacol Res*, 2016, 8(8):23.
113. Vitvitsky V. Cytochrome-c Reduction by H₂S Potentiates Sulfide Signaling. *ACS Chem. Biol* 2018, 8(1):463.
114. Lu SC. Regulation of Glutathione Synthesis. *Molecular Aspects of Medicine* 2009, 12(4):22-48.
115. Kimura Y, Goto YI, Kimura H. Hydrogen Sulfide Increases Glutathione Production and Suppresses Oxidative Stress in Mitochondria. *Antioxid. Redox Signal* 2010, 12(3): 1–13.
116. Azizi F, Seifi B, Kadkhodae M, Ahghari P. Administration of Hydrogen Sulfide Protects Ischemia Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury by Reducing the Oxidative Stress. *Ir J Med Sci*. 2016, 185(5): 649-54
117. Palipoch S, Punsawad C, Chinnapun D, Suwannalert P. Amelioration of Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats by Curcumin and A-Tocopherol. *Trop. J. Pharm. Res* 2013, 12(6):973-9.
118. Özatik FY, Özatik O, Tekşen Y. Protective and Therapeutic Effect of Hydrogen Sulfide on Hemorrhagic Cystitis and Testis dysfunction Induced With Cyclophosphamide. *Turk. J. Med. Sci* 2021, 51(3): 1531-43.
119. Lowry OH. Rosebrough NJ. Farr AL. Randall RJ. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem* 1951, 193(6):265-75.

120. Luck H. Catalase. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. New York and London, Elsevier, 1965:885-94.
121. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976, 71(1):952-8.
122. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A Simple Method For Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem* 1988, 34(3):497-500.
123. Buege JA, Aust SD. Microsomal Lipid Peroxidation. *Methods in Enzymology* 1978, 52(3):302-10.
124. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of Total, Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. *Anal Biochem* 1968, 25(1):192-205.
125. Theodorus P, Sies H. Assay of Glutathione, Glutathione Disulfide and Glutathione Mixed Disulfides in Biological Samples. *Met Enzymol* 1981, 77(5):373-83.
126. Manna P, Jain SK. Vitamin D Up-Regulates Glucose Transporter 4 Translocation and Glucose Utilization Mediated by Cystathionine- γ -lyase Activation and H₂S Formation in 3T3L1 Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 2012, 287(50):42324-32.
127. Manna P, Gungor N, McVie R, Jain SK. Decreased Cystathionine- γ -lyase Activity in Livers of Type 1 Diabetic Rats and Peripheral Blood Mononuclear Cells of Type 1 Diabetic Patients. *Journal of Biological Chemistry* 2014, 289(17):11767-78.
128. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic Clinical Pharmacology*, 2004.
129. Sung H, Ferla J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021, 71(3):209-49.
130. WHO. Cancer.
https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1). Son Erişim Tarihi: 8 Temmuz 2023.
131. DeVita Jr VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008, 68(21):8643-53.
132. Redmond KM, Wilson TR, Johnston PG, Longley DB. Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. *Front Biosci* 2008, 13:5138-54.

133. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg. Chem* 2019, 88:102925.
134. Baykara O. Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesir Heal* 2016, 5(3): 154-65.
135. Kelland L. The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007, 7(8): 573-84.
136. Huang G, Zhang Q, Xu C, Chen L, Zhang H. Mechanism of Kidney Injury Induced by Cisplatin. *Toxicol Res* 2022, 11(3): 385-90.
137. Romani AM. Cisplatin in Cancer Treatment. *Biochem. Pharmacol* 2022, 2(1):115-23.
138. Aljendy Y, Demirbağ HO, Bayram G, Utku S. 6-Disubstitübenzimidazol Türevi Ligandları Taşıyan Platin Komplekslerinin Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması. *J. Fac. Pharm. Ankara* 2023, 47(2):20-1.
139. Yılmaz I. The Biological and Pharmacological Importance of Apricot. *SOJ Pharm Pharm Sci* 2018, 5(1):1-4.
140. Gadalla MM, Snyder SH. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *J. Neurochem* 2010, 113(1):14-26.
141. Liu J, Mesfin FM, Hunter CE, Olson KR, Shelley WC, Brokaw JP, Markel TA. Recent development of the molecular and cellular mechanisms of hydrogen sulfide gasotransmitter. *Antioxidants* 2022, 11(9):1788.
142. Kanagy NL, Szabo C, Papapetropoulos A. Vascular biology of hydrogen sulfide. *Am. J. Physiol. Cell Physiol* 2017, 312:537-49.
143. Gui DD, Luo W, Yan BJ, Ren Z, Tang ZH, Liu SH, Zhang, JF, Jiang ZS. Effects of gut microbiota on atherosclerosis through hydrogen sulfide. *Eur. J. Pharmacol* 2021, 5:173916.
144. Lv B, Chen S, Tang C, Jin H, Du J, Huang Y. Hydrogen sulfide and vascular regulation-An update. *J. Adv. Res* 2020, 16:85-97.
145. Dugbartey GJ, Bouma HR, Lobb I, Sener A. Hydrogen sulfide a novel nephroprotectant against cisplatin-induced renal toxicity. *Nitric Oxide* 2016, 57:15-20.

146. Ahangarpour A, Fard AA, Gharibnaseri MK, Jalali T, Rashidi I. Hydrogen sulfide ameliorates the kidney dysfunction and damage in cisplatin-induced nephrotoxicity in rat. *Vet Res Forum* 2014, 5(2):121.
147. Abdollahzade Fard A, Ahangarpour A, Gharib-naseri MK, Jalali T, Rashidi I, Ahmadzadeh M. Effects of hydrogen sulfide on oxidative stress, tnf- α level and kidney histological changes in cisplatin nephro-toxicity in rat. *J Phys Pharm Adv* 2013, 33:57-65.
148. Liang H, Zhang Z, He L, Wang Y. CXCL16 regulates cisplatin induced acute kidney injury. *Oncotarget* 2016, 7(22):31652.
149. Din ZU, Farooq SU, Shahid M, Alghamdi O, Al Hamoudi N, Vohra F, Abduljabbar T. The flavonoid 6-hydroxyflavone prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity. 2020, 35:1197–209. .
150. Li M, Luan F, Zhao Y, Hao H, Zhou Y, Han W, Fu X. Epithelial-mesenchymal transition: An emerging target in tissue fibrosis. *Exp. Biol. Med* 2016, 241(1):1-13.
151. Djordjević M, Ilić J, Stojanovic NM. Cisplatin An Overview Of Its Efficiency And Toxicity Facta Universitatis Series. *Med. Biol* 2023.
152. Altıntaş R. Ratlarda cisplatin kaynaklı nefrotoksisite üzerine karadut *Morus nigra* L. ekstraktının koruyucu etkisinin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Gümüşhane: Gümüşhane Üniversitesi, 2019.
153. Alanezi AA, Almuqati AF, Alfwuaires MA, Alasmari F, Namazi NI, Althunibat OY, Mahmoud AM. Taxifolin prevents cisplatin nephrotoxicity by modulating Nrf2/HO-1 pathway and mitigating oxidative stress and inflammation in mice. *Pharmaceuticals* 2022, 15(11):1310.
154. Jiang M, Yang T, Chu Y, Zhang Z, Sun H, Liang H, Yang F. Design of a novel Pt (II) complex to reverse cisplatin-induced resistance in lung cancer via a multi-mechanism. *Dalton Trans* 2022, 51(13):5257-70.
155. Yen T, Walsh JD, Pejler G, Berndt MC, Geczy CL. Cisplatin induced platelet activation requires mononuclear cells: role of GMP-140 and modulation of procoagulant activity. *Br. J. Haematol* 1993, 83(2):259-69.
156. Ma R, Bi Y, Kou J, Zhou J, Shi J. Enhanced procoagulant activity of platelets after chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther* 2017, 18(8):627-34

- 157.**Gao L, Cheng C, Sparatore A, Zhang H, Wang C. Hydrogen sulfide inhibits human platelet aggregation in vitro in part by interfering gap junction channels effects of ACS14 a hydrogen sulfide-releasing aspirin. *Heart Lung Circ* 2015, 24(1):77-85.
- 158.**Zhong L, Lv L, Yang J, Liao X, Yu J, Wang R, Zhou P. Inhibitory effect of hydrogen sulfide on platelet aggregation and the underlying mechanisms. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 2014, 64(5):481-7.
- 159.**Zhou J, Nie RC, Yin YX, Cai XX, Xie D, Cai MY. Protective Effect of Natural Antioxidants on Reducing Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Dis. Markers* 2022, 24(4): 34-8.
- 160.**Wen L, Wei Q, Livingston MJ, Dong G, Li S, Hu X, Dong Z. PFKFB3 Mediates Tubular Cell Death in Cisplatin Nephrotoxicity by Activating CDK4. *Transl. Res* 2023, 253(2):31-40.

EKLER

EK-2.Özgeçmiş



EK.1.Etik Kurul Kararı



