



**RATLARDA SİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL AKUT BÖBREK HASARINDA H₂S
DONÖRÜ NaHS VE KÜKÜRTLÜ KAYISININ
KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nihan ÇELİKÖZ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr Kadir BATÇIOĞLU**

Yüksek Lisans Tezi – 2023

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

**RATLARDA SİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL AKUT BÖBREK
HASARINDA H₂S DONÖRÜ NaHS KÜKÜRTLÜ KAYISININ KORUYUCU
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nihan ÇELİKÖZ

**Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof.Dr Kadir BATÇIOĞLU**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından TYL-
2021/2561 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 sisplatin ile oluşturulan deneysel akut böbrek hasarında Hidrojen Sülfür donörü Sodyum Hidrosülfür 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.

31/07/2023

Nihan Çeliköz

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
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
2.2.Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	10
2.2.1.Serbest Radikaller	11
2.3.Kanser	13
2.3.1.Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	16
2.3.2.Sisplatin Akut Böbrek Hasarı İlişkisi	18
2.3.3. Hidrojen Sülfür ve Fizyolojik Etkileri	19
2.4.Kayıısı Hakkında Genel Bilgi	21
3.MATERYAL VE METOD	24
3.1. Materyal	24
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler	24
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	25
3.1.3.Kükürtlü Kayısı İçeren Yemlerin Hazırlanması	26
3.1.4. Deney Hayvanlarının Temini ve Deneylere Hazırlanması	26
3.2.Metod	26
3.2.1.Deney Grupları	26
3.2.2. Numune Alınması ve Hazırlık işlemleri	27
3.2.3. Dokularının Analizlere Hazırlanması:	27
3.3. Analiz Teknikleri:	28
3.3.1. Biyokimyasal Analizler	28
3.3.2.Histolojik İncelemeler.....	31
4.BULGULAR.....	32

4.1.İstatistiksel Analiz.....	32
4.2.Biyokimyasal Bulgular	33
4.4.Histolojik Bulgular	49
5.TARTIŞMA	55
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	75



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'na, Doç.Dr. Selami GÜNAL'a ve Dr.Öğr.Üyesi 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 Bio. Orhan YILDIRIM, Ecz. Rabia POLAT'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Nihan ÇELİKÖZ

ÖZET

Ratlarda Sisplatin İle Oluşturulan Deneysel Akut Böbrek Hasarında H₂S Donörü NaHS ve Kükürtlü Kayısının Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada, ratlarda sisplatin ile oluşturulan deneysel akut böbrek hasarında Hidrojen Sülfür (H₂S) donörü Sodyum Hidrosülfür (NaHS) ve kükürtlü kuru kayısının koruyucu etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 40 adet (250-350g, 3-5 aylık, erkek) Wistar Albino sıçanlardan her grupta 10 sıçan olacak şekilde dört grup halinde gruplandırıldı: Kontrol grubu, sisplatin (20 mg/kg) grubu, siplatin+kükürtlü kayısı grubu ve sisplatin+NaHS (100 µmol/kg) grubu olarak belirlendi. SOD, CAT, GPx ve CSE enzimlerin aktiviteleri ile MDA, GSH ve GSSG düzeyleri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak manuel olarak ölçüldü. Kreatinin, Üre, Na, Cl, K, Ca düzeyleri ile AST ve ALT düzeyleri biyokimya otoanalizörü yardımıyla kit kullanılarak ölçüldü. Kan antiplatelet aktivite ölçümü Chrono Log Antiplatelet Analyzer 200 sistemi kullanılarak ristosetin ve adenozin difosfat (ADP) kiti yardımıyla ölçüldü. Böbrek dokularının histolojik incelemeleri yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre sisplatin grubunda böbrek dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde (CAT, CSE) ile MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Aynı durum SOD ve GPx enzim aktivitelerinde de gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Kan serumu ALT, AST, kreatinin ve üre düzeylerinde kontrol grubuna göre sisplatin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (p<0.05). ADP ve ristosetin aktivite sonuçlarında; ADP aktivitesinde kontrol grubuna göre sisplatin grubunda anlamlı bir şekilde azalırken (p<0.05), ristosetinde ise anlamlı bir sonuç gözlenememiştir. Histolojik bulgular çalışmamızda elde ettiğimiz biyokimyasal sonuçlarımızı desteklemektedir.

Sonuç: Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde sisplatinin böbrek üzerinde oluşturduğu hasarın önlenmesi açısından antioksidan etkisi bilinen kükürtlü kayısının ve H₂S donörü olan NaHS kullanımının faydalı etkiler oluşturacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, Hidrojen sülfür, Kükürtlü kayısı, Sisplatin

ABSTRACT

Investigation of The Protective Effectiveness of H₂S Donor NaHS and Sulfur Apricot in Experimental Acute Renal Damage Induced by Cisplatin 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 cisplatin in rats.

Material and Method: 40 Wistar Albino rats (250-350g, 3-5 months old, male) were grouped into four groups with 10 rats in each group: Control group, cisplatin (20 mg/kg) group, cisplatin+sulphurous apricot group and cisplatin+NaHS (100 µmol/kg) group. The activities of SOD, CAT, GPx and CSE enzymes and the levels of MDA, GSH and GSSG were measured manually using spectrophotometric methods. Creatinine, Urea, Na, Cl, K, Ca levels and AST and ALT levels were measured using the kit with the help of a biochemistry autoanalyzer. Blood antiplatelet activity measurement was measured using the Chrono Log Antiplatelet Analyzer 200 system with the help of ristocetin and adenosine diphosphate (ADP) kit. Histological examinations of kidney tissues were performed.

Results: Statistically significant results were obtained in antioxidant enzyme activities (CSE, CAT) and, MDA level in kidney tissue in the cisplatin group compared to the control group. The same situation was observed in SOD and GPx enzyme activities, but it was not found to be statistically significant. A statistically significant increase was observed in the blood serum ALT, AST, creatinine and urea levels in the cisplatin group compared to the control group ($p < 0.05$). ADP and ristocetin activity results; While ADP activity decreased significantly in the cisplatin group compared to the control group ($p < 0.05$), no significant result was observed in ristocetin. Histological findings support our biochemical results obtained in our study.

Conclusion: When all these results were evaluated, it was concluded that the use of sulphurous apricots with known antioxidant effects and NaHS, which is an H₂S donor, will have beneficial effects in terms of preventing the damage caused by cisplatin on the kidney.

Keywords: Acute kidney injury, Hydrogen sulfide, Sulphurous apricot, Cisplatin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μL	: Mikrolitre
μmol	: Mikromol
1O_2	: Singlet Oksijen
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BSA	: Sığır Serum Albumini
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
Ca^{+2}	: Kalsiyum
Cu^{+}	: Bakır
Cl^{-}	: Klor
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
RPGN	: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
Fe^{+2}	: Demir
CCI	: Karbon Tetraklorür
HCO_4^{-}	: Peroksi Karbonat Anyonun

H₂O	: Su
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RTN	: Reaktif Azot Türleri
G	: Gram
HOCl	: Hipokloröz (HOCl)
hV	: İyonlaştırıcı Radyasyon
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
SNR	: Serbest Nitrojen Radikali
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik Oksit
ONOO⁻	: Peroksinitrit
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Redükte Glutasyon
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
GST	: Glutasyon S-Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksid
HCO₃⁻	: 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 Adenozim Monofosfat
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
γ-GCS	: γ -glutamil Sistein Sentetaz
NSAID	: Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
ER	: Endoplazmik Retikulum
ABH	: Akut Böbrek Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus
8-OHdG	: 8- Hidroksi-2- Deoksigunaozin
İ.P.	: İntraperitonal
BSA	: Bovin Serum Albumin
KK	: Kükürtlü Kayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Böbreğin Yapısı.....	4
Şekil 2.2. Kanser hücrelerinin temel özellikleri	15
Şekil 2.3. Cis-diamindikloroplatin.....	16
Şekil 2.4. Sisplatin nefrotoksitesindeki patofizyolojik olaylara genel bakış	17
Şekil 2.5. Sisplatinden kaynaklanan nefrotoksiste mekanizması	18
Şekil 3.1. Protein miktar tayini standart grafiği.....	29
Şekil 4.1. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının CAT aktivitesi yönünden karşılaştırılması	34
Şekil 4.2. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının GPx aktivitesi yönünden karşılaştırılması	35
Şekil 4.3. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının SOD aktivitesi yönünden karşılaştırılması	35
Şekil 4.4. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının MDA düzeyi yönünden karşılaştırılması	36
Şekil 4.5. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Redükte GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması	37
Şekil 4.6. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Total GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması	38
Şekil 4.7. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Red/Total GSH oranı yönünden karşılaştırılması	39
Şekil 4.8. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının CSE aktivitesi yönünden karşılaştırılması	40
Şekil 4.9. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının ALT düzeyi yönünden karşılaştırılması	41
Şekil 4.10. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının AST düzeyi yönünden karşılaştırılması	42
Şekil 4.11. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Ca düzeyi yönünden karşılaştırılması	43
Şekil 4.12. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Na düzeyi yönünden karşılaştırılması	44

Şekil 4.13. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının K düzeyi yönünden karşılaştırılması	45
Şekil 4.14. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Cl düzeyi yönünden karşılaştırılması	46
Şekil 4.15. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Kreatinin düzeyi yönünden karşılaştırılması	46
Şekil 4.16. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Üre düzeyi yönünden karşılaştırılması.....	47
Şekil 4.17. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının ADP etkinliği yönünden karşılaştırılması	48
Şekil 4.18. Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Ristosetin etkinliği yönünden karşılaştırılması	49
Şekil 4.19. Kontrol grubu histolojik bulguları.....	50
Şekil 4.20. Sisplatin grubu histolojik bulguları.	51
Şekil 4.21. Sisplatin + kükürtlü kayısı grubu histolojik bulguları.....	52
Şekil 4.22. Sisplatin + NaHS grubu histolojik bulguları.	53

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. RIFLE ve böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi	6
Tablo 2.2. AKIN kriterlerine göre ABH sınıflaması.....	7
Tablo 2.3. KDIGO kriterlerine göre ABH sınıflaması.....	7
Tablo 4.4. Biyokimyasal parametrelerin ortalamaları ve gruplararası karşılaştırmaları	32
Tablo 4.5. Biyokimya laboratuvar sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırmaları	33
Tablo 4.6. Antitrombotik aktivite sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırmaları	33
Tablo 4.7. Sisplatinin neden olduğu böbrek hasarı üzerine kükürlü kayısı ve NaHS'nin etkileri. (ort±SEM n=7).	54

1. GİRİŞ

Cis-diamindikloroplatin (II) olarak adlandırılan sisplatin, kare düzlem geometriye sahip metalik (platin) bir koordinasyon bileşiğidir. İlk olarak 1965 yılında Escherichia coli'de platin yapıda bulunan maddelerin elektroliz sonucu meydana gelen bileşenlerinin hücre bölünmesini engelleyebileceği ortaya konulmuştur. Bu gelişme ile birlikte sisplatinin kanser tedavisinde kullanımına yönelik araştırmalar başlamıştır (1,2).

Günümüzde sisplatinin, yumurtalık, testis ve baş ve boyun katı tümörleri dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir (1). Sisplatinin kimyasal mekanizması diğer antikanser organik yapılarından farklıdır. Sisplatin metabolize olduğunda klor (Cl⁻) iyonları salınımını gerçekleştirmektedir. Bu nedenle sodyum klorür (NaCl) iyonu içerisinde çözünmüş solüsyon formunda kullanılmaktadır. Sisplatin kanda albumine bağlanarak taşınmaktadır. Bir albumin molekülü beş molekül sisplatini bağlama kapasitesine sahiptir. Hücreye pasif difüzyon aracılığıyla geçiş sağlamaktadır. Sisplatin hücre çekirdeğinde farklı polimorfik yapılanmalar üzerinde etkili olabilmektedir. Özellikle DNA'ya bağlanarak hücre replikasyonunu ve transkripsiyonu bloke etmektedir. Bu nedenle DNA bağımlı tamir mekanizmaları platinyum komplekslerinin kemoterapi hassasiyetini belirlemektedir. Bunun yanı sıra sisplatin, mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROT) salınımı üzerinde etkilidir. Bu mekanizmanın kalsiyum (Ca⁺²) iyonunun hücre içi düzeylerinin yeniden düzenlenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sisplatinin glutatyon gibi sülfür ve sistein rezidüleri barındıran hücresel yapılar üzerinde de etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca Na/H transport proteininin etkinliğini azaltmakta ve intrasellüler glutatyon (GSH) düzeyini düşürmektedir (2,3).

Kemoterapide sıklıkla kullanılan diğer platin kompleksleri ile kıyaslandığında, karboplatin ve oksaloplatin kullanılan hastalarda yüksek oranda alerjik reaksiyon ve direnç geliştiği bilinmektedir. Genellikle hastalarda 4-8 kür kullanım ile birlikte alerjik reaksiyon ve direnç gelişmiştir. Sisplatine karşı geliştirilen direnç %5-20 arasında değişmektedir. Bu oran karboplatin için %1-40 ve oksaliplatin için %10-20 olarak belirlenmiştir (2).

Sisplatine spesifik kırka yakın toksisite tanımlanmıştır. Bunlardan biri de nefrotoksisite olarak belirlenmiştir. Nörotoksisite, kardiyotoksisite, hematolojik toksisite

ve hepatotoksisite ise bilinen diğer toksik mekanizmalardan bazılarıdır. Nefrotoksisite çok yaygın değildir ancak hayati tehlikeye neden olduğu için önem taşımaktadır (3,4).

Hastalara sisplatin tedavisi başlanmasından yaklaşık olarak 10 gün sonrasında kan kreatinin düzeylerinde artış, glomerular filtrasyon hızında azalma, hipokalemi ve hipomagnezemi görülmektedir. Sisplatinin uzun süre kullanılmasının yan etkileri multifaktöriyel olarak geliştiği için tam olarak anlaşılabilmiş değildir ancak glomerular filtrasyon hızı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (3). Yaşlı bireylerde sisplatin tedavisine bağlı nefrotoksisite düzeyleri genç bireylere oranla daha şiddetli görülmektedir. Yapılan araştırmalarda, sisplatine bağlı nefrotoksisiteyi ortaya koymak amacıyla böbrek dokusundaki histopatolojik incelemeler göstermiştir ki hücresel düzeydeki yapısal değişiklikler daha çok tübülointerstisyel, glomerüler ve vasküler hasarlar olarak kendini göstermektedir. En yaygın olarak saptanan histolojik değişimler arasında tübülointerstisyel hasarlar nekroz, proksimal tübüler epitel döküntü, kist oluşumu, interstisyel fibröz yapılanma, glomerüloskleroz ve dağınık vakuolar görünüm dikkati çekmektedir (5). Sisplatinle yapılan araştırmalar özellikle böbrek toplayıcı sistem, distal tübül ve proksimal tübülün S3 alanında sisplatinin etkilerinin gözlemlendiğini ortaya koymaktadır (3). Glomerüler hasarlar nispeten daha az meydana gelmektedir. Bunun nedeni çok yüksek dozda maruziyet sonucu oluşmasıdır. Ancak hastalarda zaman zaman proteinüri görülebildiği rapor edilmektedir. Ayrıca kılcal damarlarda luminal deformite, daralma ve fokal membran kalınlaşması gibi histopatolojik değişimlerin sisplatin uygulaması sonrasında gelişebileceği hayvan çalışmaları ile ortaya konmuştur. Sisplatin tedavisinin neden olduğu vasküler deformasyon ise daha çok atipik hemolitik üremi sendromuna bağlı olarak gelişebilmektedir (5).

Sisplatinin böbrek üzerindeki etkileri arasında GSH ve sülfidril (–SH) grubu ile ilişkili antioksidan mekanizmalar, geri emilim fonksiyonundaki bozulma ile birlikte elektrolit hemostazı değişiklikleri de yer almaktadır. Sisplatinin kardiyotoksisite ile ilişkisine dair veriler genellikle antioksidan mekanizmalar üzerinden açıklanmaktadır. Sisplatin etkisi ile antioksidan savunma mekanizmasında meydana gelen bozulma bazı belirteçlerin yüksek düzeyde salınımına neden olabilmektedir. Sisplatinin böbrek dokusunda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi hücresel antioksidan enzim aktivitelerinin düzeyinde değişimlere neden olduğu ve hücre içi redoks dengesini oksidanlar lehine bozduğu bildirilmiştir. Ayrıca kan, üre azotu ve

kreatinin seviyesindeki artış yüksek oranda oksidatif hasara bağı nefrotoksisite ile ilişkilendirilmektedir (3,6).

Sisplatinin neden olduğu nefrotoksik etkilerin engellenebilmesi amacıyla birçok doğal ve sentetik koruyucu ajan ile çalışmalar devam etmektedir. Nükleofilik sülfür bileşiklerinden biri olan sodyumtiyosülfat toksik etkinin azaltılması için sıklıkla kullanılan kimyasallar arasında yer almaktadır. Bu tür bileşiklerin kaspaz aktivitesi üzerinden etki ederek anti-inflamatuvar ve antioksidan yollarla etkili oldukları bildirilmiştir (3,7). Sodyumtiyosülfat aynı zamanda hidrojen sülfürün (H_2S) önemli bir oksidasyon ürünüdür (8). Böbrek dokusu H_2S 'nin en çok bulunduğu organlardan biridir, bunun sebebi H_2S üreten dört farklı yolağın da böbreklerde aktif olmasıdır. Sisplatin kaynaklı nefrotoksisitede H_2S 'in koruyucu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak bu etki doza bağımlıdır, fizyolojik konsantrasyonlarda koruyucu etki gösteren H_2S yüksek konsantrasyonlarda oksidatif hasarı daha da şiddetlendirmektedir. H_2S donörü olarak bilinen Sodyum hidrosülfür ($NaSH$)'ün sisplatinin etkilerini azalttığı bildirilmektedir (9).

Kayısı gül ailesi dahilinde bir bitki olarak bilinmektedir. Bu bitki üzerinde daha önce yapılan araştırmalar kayısının öksürük kesici, anti-astım ve hepatoprotektif olduğunu ortaya koymuştur. Kayısı kullanımı ile birlikte karaciğer CAT, SOD ve GSH parametrelerinin artışı sağlanırken AST, ALT ve MDA gibi enzimlerin azalmasında etkili olmaktadır (10). Yapılan araştırmalar radyasyon nedenli böbrek hasarında kayısının içeriğindeki vitaminler ve antioksidan maddelerin renal tedavi açısından destekleyici olabileceği ifade edilmiştir (11). Metoteraksat aracılıklı böbrek hasar mekanizmasında benzer şekilde antioksidan enzimler üzerinden etkili olduğu vurgulanarak apoptotik yollar aracılığı ile meydana gelen hücre ölümüne engel olabileceği bildirilmiştir (12).

Bu tez çalışmasında amaç, sisplatin aracılıklı böbrek hasar mekanizmasında kükürtlü kayısı etkinliğini araştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER

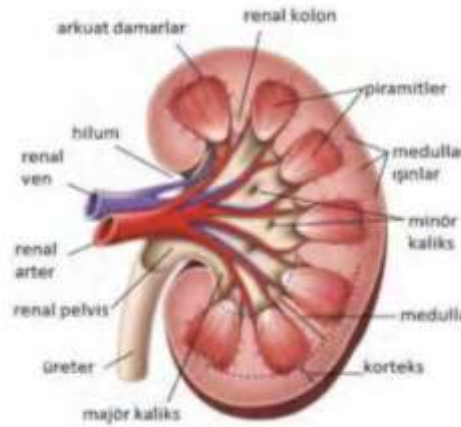
2.1.Böbrek

Böbrekler normal vücut fonksiyonlarını sürdürmede hayati önem taşıyan karmaşık organlardır. Böbreğin birincil işlevi, doku ve hücre metabolizması için stabil bir ortam oluşturmak, vücudun sıvı ve elektrolit, asit-baz dengesini düzenlemektir. Bu yaşam sürdürücü işlev, çözünen madde ile vücut sıvılarının dengelenmesi, metabolik atık ürünlerinin atılması, besin maddelerinin korunması ve vücuttaki asit-baz dengesinin düzenlenmesi ile gerçekleştirilir (13).

2.1.1. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler, tepe uçları 12. torakal vertebra, aşağı uçları 2. lomber vertebra seviyesinde, tüm batının geri kısmında periton ile karın duvarı arasına yerleşmişlerdir. Dikey eksenleri altta dışa doğru oluşmuş, kısa eksenleri yana ve arkaya doğrudur. Yetişkin bir bireyde yaklaşık böbrek boyutu 11-12 cm, eni ise 5-6 cm ve kalınlığı da 3 cm' dir. Çoğunlukla sağ taraftaki böbrek sol taraftaki böbreğe nazaran 1-2 cm daha aşağı tarafta yer almaktadır. Buna sebep ise karaciğerin sağ tarafta bulunmasıdır. Vücudun hareketli organları böbreklerdir. Soluk alıp verme pozisyonlarıyla yaklaşık 4 cm. kadar yer değiştirebilirler (14,15).

Böbreğin önyüzünde, karın iç zarı ile kaplı olan bölümlerinde yağ katmanı yer almaz. Böbreküstü bezide bulunan bu yağ dokusu alanı haricinde “Gerato fasyası” yer almaktadır. Böbrekler karın sırt tarafına “korpus pararenalis” olarak isimlendirilen yağ dokusu vasıtasıyla tutunurlar (15-17).



Şekil 2.1. Böbreğin Yapısı (18).

Böbreğin perfüzyonu aorttan gelen böbreğin renal arterleriyle gerçekleşmektedir. Böbreğin renal arteri böbreğin hilusuna girdikten sonra segmental olarak dallara ayrılmaktadır. Böbreğin segmental dallarına ayrılan arterleri renal sinüste önce interlobar arterlere dallanmakta, burdan da bertini kolonlarına girerek sırasıyla arkuat arter, interlobular arter ve glomerüler afferent arteriollere dallanmaktadır. Glomerüler kapiler yumağını glomerüler afferent arterioller oluşturmaktadır. Bu yumaktan çıkan arterioller önce böbrek tübüleriyle sıvı-elektrolit besin alışverişini gerçekleştirmek için peritübüler kapiler ağı oluştururlar, daha sonra arkuat ven, interlobular ven, segmental ven, interlobar ven ve renal vene açılır, son olarak da renal ven vana cava inferiora drene olur (19-22).

2.1.2.Böbrek Fizyolojisi

Böbrekler, organizmanın homeostazisin sağlanmasına katkıda bulunur. Bu görevini de idrar oluşturarak yerine getirmektedir. İdrar oluşumu filtrasyon, reabsorbsiyon ve sekresyon süreçlerinden oluşmaktadır.

Filtrasyon: Glomerüler afferent arterioller üzerinden glomerüler kapillerlere doğru giden kanın kan hücreleri ve protein dışındaki maddelerin, yüksek basınç farkından dolayı bowman kapsülüne doğru süzülmesi olayıdır (23).

Reabsorbsiyon: Glomerüllerden süzülen ultrafiltrattaki bazı maddelerin organizma için gerekli olması sebebiyle vücuttan atılımı olmadan tekrardan dolaşıma reabsorbe edilmesi gerekmektedir. Tübüllerdeki geri emilim sürecinde potasyum, sodyum, klor, glikoz ve su gibi bazı maddeler aktif taşıma ve basit difüzyon işlemleriyle önce tübüler hücrelere, daha sonra da dolaşıma emilirler (22).

Sekresyon: Filtrasyon esnasında glomerüluslardan filtrata geçmeyen ya da geri emilim esnasında filtrattan dolaşıma geri emilmiş bazı atık maddelerin tübül epitel hücrelerinden tübül sıvısına sekresyon sürecidir. Kreatinin gibi birtakım maddeler hem tübüler sekresyon hem glomerüler filtrasyon yoluyla idrara çıkmaktadır (24).

Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızında günler veya saatler içinde meydana gelen azalma sonucu; metabolitlerin birikmesi, ekstrasellüler sıvının düzenlenmesinin bozulması, elektrolit ve asit-baz bozukluklarının gelişmesi ile

karakterize bir tablodur (25). Geçmişte yetmezlik olarak tanımlanan bu kavram 2004 yılından itibaren ABH olarak tanımlanmıştır.

ABH yüksek mortalite, morbidite ve sağlık maliyetlerinin artması sebebiyle evrensel bir halk sağlığı sorunudur. İnsidans, kullanılan tanıma, hasta popülasyonuna ve incelenen coğrafi bölgeye bağlı olarak değişir (26). Gelişmiş ülkelerde ABH prevalansı artmaktadır. Yetersiz istatistiksel veriler olsa da ABH genel olarak toplumda %1'in altında, %2-7 hastanede, %5-30 oranında ise yoğun bakım ünitesinde görülmektedir. Bazı kaynaklarda insidansın hastaneye yatan hastalarda %15, yoğun bakım hastalarında %60'a kadar çıktığı tahmin edilmektedir (27-30). Ayrıca artmış mortalite ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (31). Komplikasyon olmayan vakalarda mortalite oranları %5-10 iken özellikle yoğun bakımda yatan hastalar %40-90 arasında yüksek seviyelerdedir (32). Akut böbrek hasarı olan hastanın akut böbrek hasarı olmayan benzer bir hastaya oranla mortalite riski 5.5 ila 6.5 kat artmıştır (33).

Literatürde ABH'nı değerlendirmek için birçok farklı tanımlama yöntemi geliştirilmiştir (34). Bunlardan birisi RIFLE kriterleridir (Tablo 2.1). Buna göre akut böbrek hasarı Risc (R: risk), Injury (I: hasarlanma), Failure (F: yetmezlik), Loss (L: böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı) ve End Stage Renal Failure (E: son dönem böbrek yetmezliği) olarak derecelendirilmiş ve her bir durumun baş harfi RIFLE adlı sınıflandırmayı oluşturmaktadır.

Tablo 2.1 RIFLE ve böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi

Kısaltma	Serum Kreatinin Değeri / GFH	İdrar Çıkış Miktarı
R Risc: <i>Risk</i>	SCr'de 1,5 kat artış veya GFH'da %25 azalma	6 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'den az idrar
I Injury: <i>Hasar</i>	SCr'de 2 kat artış veya GFH'da %50 azalma	12 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'den az idrar
F Failure: <i>Yetersizlik</i>	SCr'de 3 kat artış veya GFH'da %75 azalma veya Scr'nin >4 mg/dl olması	24 saatten fazla süreyle 0,3 ml/kg/saat'den az idrar veya 12 saatten uzun süredir anüri
L Loss: <i>Kayıp</i>	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E End-Stage Renal Disease: <i>Son Dönem Böbrek Yetmezliği</i>	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

SCr: Serum kreatinin, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

2007 yılında AKIN kriterleri yayınlanmıştır (35). Bu sınıflamada hastaların son 48 saatlik kreatinin değerindeki artış ve idrar miktarındaki değişikliklere göre sınıflama

yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre ABH 3 evreye ayrılmış olup son 48 saat içerisinde serum kreatinin düzeyinde meydana gelen 0,3 mg/dl artış ABH olarak kabul edilmiştir (30).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları 2012 yılında yayınlanmıştır. KDIGO kılavuzu AKIN ve RIFLE kriterleri baz alınarak klinik uygulama, araştırma ve halk sağlığı alanında çalışmalar için daha basit ve tek bir tanımlama ile ABH tanısı koymak adına geliştirilmiştir. KDIGO klavuzunda AKIN kriterlerine ek olarak son 7 gün içinde bazal kreatinin değerinde 1.5 katlık bir artış eklenmiştir ve bu sınıflamaya göre ABH 3 evreye ayrılmıştır (36).

Tablo 2.2 AKIN kriterlerine göre ABH sınıflaması

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Artış Kriteri	İdrar Hacmi Kriteri
Evre 1	SCr > 0,3mg/dL ya da Bazal SCr değerinden 1,5-2 kat artışı	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (6 saat süreyle)
Evre 2	SCr > 2-3 kat artış	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (12 saat süreyle)
Evre 3	SCr > 3 kat artış veya SCr > 4 mg/dL olması	İdrar < 0,3 ml/kg/saat (24 saat süreyle) ya da Anüri > 12 saat

SCr: Serum kreatinin

Tablo 2.3 KDIGO kriterlerine göre ABH sınıflaması

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Artış Kriteri	İdrar Hacmi Kriteri
Evre 1	Serum kreatininde bazal değerinden 1,5 - 1,9 kat artış veya SCr $\geq$ 0,3 mg/dL	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (6 saat süreyle)
Evre 2	Serum kreatininde bazal değerinden 2 - 2,9 kat artış	İdrar < 0,5 ml/kg/saat (12 saat süreyle)
Evre 3	Serum kreatininde bazal değerinden > 3 kat artış veya SCr > 4 mg/dL olması veya RRT başlanması	İdrar < 0,3 ml/kg/saat (24 saat süreyle) ya da Anüri $\geq$ 12 saat

SCr: Serum kreatinin, RRT: Renal replasman tedavisi

Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi ve Nedenleri

ABH etiyolojik ve patofizyolojik olarak prerenal, renal ve postrenal olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır.

Prerenal Akut Böbrek Basarı (Prerenal Azotemi)

ABH'nin en çok görülen tipidir (37). Normal glomerüler filtrasyonu sağlayan renal plazmadaki akımın veya glomerüller içinde oluşan hidrostatik basıncın olmaması sonucunda serum üre ve/veya kreatinin düzeylerinde artış ile meydana gelmektedir. 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 etiyoloji ortadan kalktığında renal kan akımının normale gelmesi ile hızla düzelir (38). Ancak hipoperfüzyon şiddetinin artmasıyla renallerde hasarlar oluşmaya başlar ve böylelikle renal akut böbrek hasarı meydana gelir (37).

Vücutta herhangi bir sebebe bağlı olarak kan akımı azaldığında arteriyel sistemdeki ve kalpteki baroreseptörler uyarılır. Baroreseptörlerin uyarılması ile vücutta sempatik sistem, renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve arjinin vazopressin sistemi (AVP) aktive olur. Salınan norepinefrin, endotelin, anjiotensin II ve AVP ile splanknik ve muskulokutanöz arteriyollerde vazokonstrüksiyon meydana gelir. Terleme ile kaybedilen su ve tuz azalır. Beyin ve kalp gibi organlarda da kanlanma korunmaya çalışılır (38). Kemoreseptörlerin RAAS'ni uyarması ile susama ve su alımı artırılır. Anjiotensin II ile böbrekte efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon meydana gelir ve glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon korunmaya çalışılır. Oluşan vazokonstrüksiyon ile proksimal tübüllerde su ve tuz geri Emilimi artırılır. Aynı zamanda afferent arteriyollerdeki gerilim reseptörleri düşük perfüzyon basıncını algılayarak lokal miyojenik refleks ile afferent arteriyollerde vazodilatasyona sebep olur ve bu şekilde glomerüler filtrasyon korunmaya çalışılır. Bu otoregülasyon sistemi ortalama arteriyel basınç 80-120 mmHg arasında düzgün bir şekilde çalışır ancak basınç 80 mmHg'nın altına düştüğünde bu mekanizma tam olarak çalışamaz ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşmeye başlar (37). Yaşlı ve kronik hastalığı olan bireylerde renal otoregülasyonun tam olarak çalışamaması sebebiyle daha kolay ABH meydana gelebilmektedir (39-41).

Prerenal azotemi yalnızca hipovolemide meydana gelmemektedir. Kalp yetmezliği gibi hipervolemi ile seyreden durumlarda, kardiyak debinin azalmasıyla da renal hipoperfüzyon oluşmakta ve akut böbrek hasarı meydana gelebilmektedir. Ayrıca sepsis ve karaciğer sirozu gibi durumlarda da hipervolemi olabilmesine rağmen

damarlarda genişlemeye bağılı olarak renal kanlanma azalabilmekte ve prerenal azotemi meydana gelebilmektedir (42).

Renal Akut Böbrek Hasarı

Böbrek parankiminden kaynaklanan hasara bağılı olarak meydana gelen akut böbrek hasarı tipidir. ABH olgularının yaklaşık %35-40'ını oluşturmaktadır (43). Böbreğin etkilenen anatomik bölgesine göre tübüler, glomerüler, interstisyel ve vasküler olarak dört grupta incelenebilir. Renal akut böbrek hasarlı olguların yaklaşık %80-90'ını nefrotoksik ajan ve/veya iskeminin sebep olduğı akut tübüler nekroz (ATN) vakaları oluşturmaktadır (44).

Tübüler Nedenler: Hastanede gelişen ABH'nin en sık sebebidir. Daha çok iske mi ve renal zehirlere bağılı olarak meydana gelir. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda meydana gelen ABH'nin üçte ikisinin sebebi bozulmuş renal dolaşım, nefrotoksik ajanlar ve sepsisdir (45). İskemik tübüler nekroz ile prerenal azoteminin her ikisi de renal perfüzyon bozukluğına bağılı olarak meydana gelmektedir. Ancak iskemik tübüler nekrozda tübül epitelinin eşlik ettiğı renal parankimde hasar vardır. Hasarın şiddetine bağılı olarak kalıcı böbrek hastalığı meydana gelme olasılığı daha yüksektir (38). ATN klasik olarak üç fazda incelenmektedir: Yaklaşık 1-2 hafta süren ve günlük idrar miktarının 400 ml altında olduğı oligürik faz, 10-14 gün süren, günlük idrar miktarının 400 ml'den fazla olduğı non-oligürik faz ve son olarak iyileşme fazıdır. Ancak klinik pratikte klasik tanımlamanın dışında uzamış oligürik faz veya başlangıçta non-oligürik faz da sıklıkla görülmektedir.

İnterstisyel Nedenler: Çeşitli ilaçlara (penisilin, sefalosporin, sülfonamid, rifampin, trimetoprim vb.) enfeksiyonlara (hanta, leptospira, legionella, piyelonefrite sebep olan bakteriyel etkenler vb.) karşı gelişen tübülointerstisyel nefritler de renal akut böbrek hasarına sebep olabilmektedir (46). Akut tübülointerstisyel nefrit genellikle iyi klinik seyirli bir hastalıktır (47).

Glomerüler Nedenler: Şiddetli akut glomerülonefritler de akut böbrek hasarına sebep olabilmektedir. Sıklıkla klinik olarak hipertansiyon, hematüri ve proteinüri tabloya eşlik etmektedir. Glomerülonefritler hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi sistemik lupus eritomatozus veya renal hastalık, infektif endokardit gibi sistemik hastalıklara bağılı olarak meydana gelebilmektedir.

Vasküler Nedenler: İntrarenal kan damarlarındaki hasarlanma sonucu renal perfüzyonda azalma ve GFH’nda düşme sonucu akut böbrek hasarı meydana gelmektedir. Preeklampsi, eklampsi, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, malign hipertansiyon, ateroembolik hastalıklar gibi mikrovasküler hastalıklar, glomerüler kapiller ve böbrek içindeki damarları tıkayarak renal perfüzyonu bozmaktadırlar (46).

2.2.Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Canlı organizmalarda fizyolojik olarak normal metabolik yolların çalışması esnasında veya çevresel ajanlar aromatik hidrokarbonlar, pestisitler, toksinler gibi, radyasyon ve stres gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkisi altında serbest radikaller oluşmaktadır (48). Dış orbitallerinde kararlı halde olmayan elektron bulunduran serbest radikaller hidroksil radikali ($\text{OH}\cdot$), süperoksit radikali ($\text{O}_2\cdot^-$), lipid peroksit türevleri ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif moleküllerdir. Düşük konsantrasyonlardaki reaktif oksijen türleri (ROT) hücre içi sinyalizasyon ve homeostazı düzenleyen faydalı bir etki gösterirken, yüksek konsantrasyonları protein, lipid ve DNA hasarında büyük rol oynar. İnsan vücudunda bulunan katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST) ve tiyoredoksin redüktaz gibi enzimatik antioksidanlar ile glutatyon (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, 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, peroksisom ve sitokrom P-450 gibi bazı organellerin çalışma faaliyetleri sonucunda oluşan yan ürünlerdir. Eksojen ROT ise stres, alkol, tütün, kirli hava, ilaçlar, iyonize radyasyon, ksenobiyotikler gibi çevresel faktörlere bağlı olarak meydana gelmektedir (49).

Antioksidanlar, herhangi bir molekülün oksidatif hasarını geciktiren, önleyen veya ortadan kaldıran bileşikler olarak tanımlanırlar (50). Vücut direncini arttıran metabolizmanın dengeli bir şekilde çalışmasına yardımcı olan antioksidan yapılar antienflamatuvar, antikanserojenik ve antiaterosklerotik etki göstererek, 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 engellemektedirler (51). Sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için antioksidan yönünden zengin gıdaların tüketimi, olası sağlık risklerini azaltmanın yollarından birisidir. Son dönemlerde fonksiyonel gıdalarda ve koruyucu tıbbi ürünlerde kullanılan antioksidan aktiviteli maddelere talep artmıştır. Bu sebeple antioksidanların gıdalardaki veya biyolojik matrislerdeki var olan antioksidan aktivitesini belirlemek önemlidir.

Antioksidan maddeler çok düşük konsantrasyonlarda bile serbest radikal reaksiyonlarını ya da serbest radikal türlerin etkisini önleyebilme özelliği taşımaktadırlar. Bu sebeple kozmetik, gıda, ilaç ve plastik endüstrilerinde kullanımı fazlaca avantaj sağlamaktadır. Bunun yanında spesifik bazı antioksidanların antikanserojenik, antimutajenik, antialerjik ve yaşlanma karşıtı önemli biyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir (52).

2.2.1.Serbest Radikaller

ROT olarak da bilinen serbest radikaller oksijen içeren maddelerin ve çeşitli oksijen metabolitlerinin bir sınıfı olup tüm peroksit ve oksijensiz radikal gruplarını kapsayan kısa ömürlü moleküllerdir (53). Hücreler metabolizmada enerji elde etmek üzere oksijen kullandıklarında mitokondrilerde serbest radikaller meydana gelir. Hücresel redoks ürünleri olan bu moleküller başlıca ROT ve reaktif azot türleri (RNT)'dir (52).

Normal metabolik süreçlerin bir sonucu olarak insan vücudunda sürekli olarak sınırlı miktarda reaktif oksijen türleri üretilmektedir. Bu radikaller endojen ve eksojen antioksidanlar tarafından farklı mekanizmalar üzerinden ortadan kaldırılmaktadır. Sağlıklı hücrelerde doğal bir prooksidan-antioksidan dengesi mevcuttur. Bununla beraber oksijen türleri üretiminin artması veya antioksidan seviyesindeki azalmayla beraber denge bozularak prooksidanlar yönüne doğru kaymaktadır. Bu denge bozukluğu, oksidatif stres oluşturmaktadır (54) .

Serbest radikaller vücut içerisinde inaktif forma dönüştürülememesi sonucunda kimyasal reaktiviteleri proteinler, karbonhidratlar, lipidler ve nükleik asit dahil olmak üzere her tür hücresel makromoleküllere zarar verebilmektedir. Bu etkilerin birçoğu dejeneratif hastalıkların (alzheimer, parkinson, felç, hipertansiyon, alerji, astım, septik şok, inflamasyon, çeşitli kanser türleri gibi.) nedenselliği ile ilişkilendirilmiştir (51).

Radikal bir mekanizma olan hücre zarlarındaki veya gıda maddelerindeki lipid peroksidasyon modelini tanımlamadan antioksidanların etki mekanizması tam olarak

anlaşılamamaktadır. Bu biyomoleküller, ısı, ışık ve iyonlaştırıcı radyasyon veya metal iyonları veya metaloproteinler tarafından desteklenen başlatma, yayılma ve zincir sonlandırma aşamalarından oluşmaktadır (55).

Serbest radikallerin üretimi, endojen veya ekzojen kaynaklı olmak üzere iki grupta incelenebilir (56).

Potansiyel Endojen SOR Kaynakları

Sitokrom P-450, mitokondri, endoplazmik retikulum, mikrozoamlar ve peroksizomlar ile enflamatuvar 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 mikrozoamlarda üretilmektedir. SOR ürünleri, karaciğer metabolizması esnasında, kupffer hücre aktivasyonu aracılığıyla serbestleşen sitokinler benzeri moleküllerin neden olduğu tepkimeler sırasında da oluşabilmektedir (57).

Sitoplazmada bulunan NADPH-oksidaz ve molibdo-flavoenzimler grubundan olan ksantin-oksidaz gibi oksidan enzimler de başlıca potansiyel SOR kaynaklarıdır. Ksantin-oksidaz hipoksantini ürik aside katalizler. Aynı zamanda araşidonik asit metabolizması ürünü olan süperoksit anyon radikali, bu tepkimenin ilk ürünü olup; ikinci ürün ise hidrojen peroksittir (58).

Mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulumdaki; siklooksigenaz, lipoksigenaz ve NADPH-oksidaz enzim aktiviteleri, peroksizomal ve lizozomal oksidazlar da SOR oluşumuna neden olmaktadır. Karbohidrat, lipit, protein ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin zincir tepkimeleri veya otooksidasyonu da SOR üretimi açısından önemlidir (59).

Potansiyel Ekzojen SOR Kaynakları

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 ksenobiyotikler de SOR oluşumuna neden olabilmektedir (60).

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 karsinojeniktirler (61).

2.3.Kanser

Kanser, genetik materyalin uzun zaman içerisinde çeşitli mutasyonlara uğraması sonucu yapısında hasara neden olan kalıtsal bir hastalıktır. Bu mutasyonlar, büyümeyi stimüle eden genlerin etkinleştirilmesi, çoğalmayı baskılayan genlerin durdurulması, hücre ölümünün önlenmesi ve DNA tamir enzimlerinin baskılanması gibi hücresel mekanizmaları etki etmektedir. Genetik değişiklikler kanser hücresinin denetimsizce çoğalmasına, gereğinden fazla hücre birikimine ve sağlıklı dokulara yayılımına yol açmaktadır (62,63).

Tümörler malign ve benign olarak 2 tipte incelenmektedir. Benign tümörler etraftaki dokuya ya da vücudun uzak bölümlerine yayılmazlar. Bu tümörler canlının yaşamında tehlike oluşturmadıkları için genellikle cerrahi müdahaleyle alınmaktadırlar. Öte yandan malign tümörler hem yakındaki dokulara hem de besin ihtiyaçlarını karşılamak için kan ve lenf damarları aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine metastaz olarak adlandırılan yayılım gösterirler. Malign tümörlerin diğer dokulara yayılarak doku fonksiyonları üzerinde etkide bulunmaları hastalığın tedavi sürecini güçleştirmektedir (63).

Onkogenler, DNA tamir genleri ve tümör baskılayıcı kanser oluşum sürecinde büyük rol oynamaktadır. Hücre büyümesinde ve farklılaşmasında görev alan normal genler proto-onkogenler olarak adlandırılır ve bu genler mutasyonlar, artan gen ifadesi, gen kopyaları ve kromozomal yeniden düzenlemelerden dolayı etkinleşerek onkogen haline gelebilirler. RAS, Erk, MYC gibi genler onkogenler arasında en bilinenlere örnek gösterilebilirler. Hücrenin bölünmesini ve çoğalmasını denetleyen, hasar halinde DNA onarımını başlatan, onarım müdahalesinin başarısızlıkla sonuçlanmasıyla apoptozisi başlatan genlere ise tümör baskılayıcı genler denir. Tümör baskılayıcı genlerden en tanınanı ve daha çok çalışılmış olanı TP53 genidir. Nokta mutasyonları, delesyonlar, kromozomların doğru ayrılabilmesi, epigenetik baskılanmalar ve mitotik rekombinasyonlar tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonlarını engelleyerek hücre

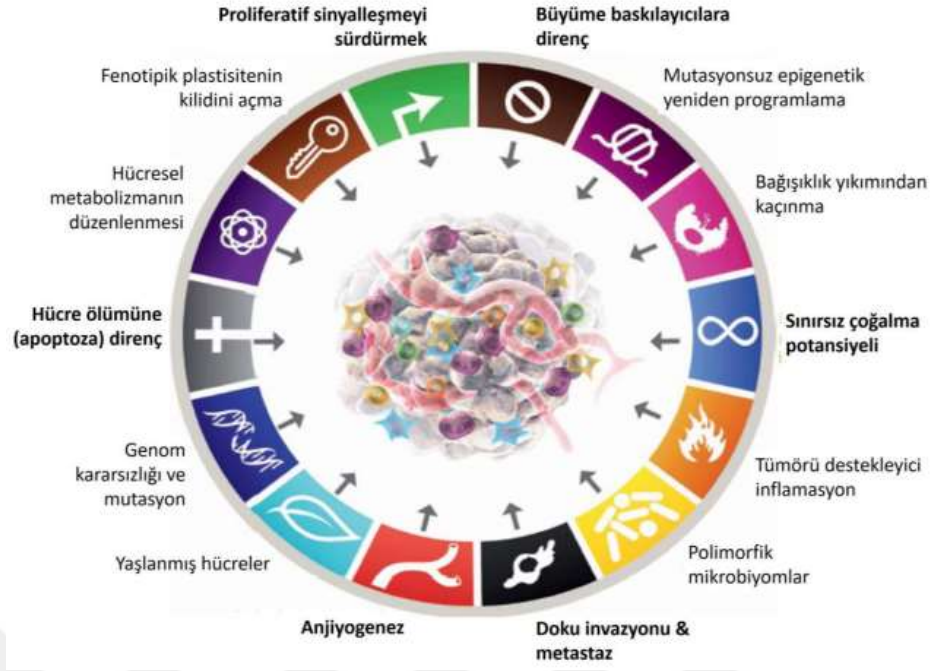
döngüsündeki kontrol kaybına ve bunun sonucunda karsinogeneze sebebiyet verebilirler. DNA tamir genleri ise, hasara uğramış DNA'nın onarılması için ihtiyaç duyulan proteinleri o bölgeye getirerek genin fonksiyonunu tekrar kazanmasını sağlar. DNA onarımının başarıyla gerçekleşememe durumunda hücrenin apoptotik veya nekrotik yol aracılığıyla yok edilmesini sağlamak DNA tamir genlerinin diğer önemli görevidir. DNA tamir genlerinde gerçekleşen işlev kayıpları hücrenin kanserleşme sürecinde sıklıkla etkili olan bir problemdir (64).

Kanser, hücresel faaliyetlerde önem arz eden değişikliklere neden olan genetik veya zamanla edinilen bir dizi mutasyon sonucu gelişim göstermektedir. Kanser hücresi, normal hücrelerin sahip olduğu özellikleri kaybetmesi sonucu hücrelerin morfolojisine, hücre yüzeyindeki proteinlerin düzenine, çoğalmasına, yenilenmesine ve ölümüne etki edecek anormal özellikler kazanır (65).

Kanser hücrelerinin temelde farklı dokulardan köken aldığı; kemik ve kas gibi mezenşimal doku kökenli sarkomalar, epitelyal doku kökenli karsinomlar ve kemik iliği, lösemi gibi hemapoetik ve lenfoid sistem kökenliler olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. Her ne kadar farklı doku veya kökene sahip olmalarına karşın kanser hücrelerinin bazı ortak özellikleri vardır (62).

Kanser hücreleri; kendi hücre bölünme sinyallerini sentezleme, büyüme baskılayıcı sinyallere karşı direnç gösterme, invazyon ve metastaz potansiyeline sahip olma, sınırsız bölünebilme, damar oluşturma (anjiyogenez) ve programlı hücre ölümünden (apoptoz) kaçınma olmak üzere 6 temel özellik gösterirler.

Kanser hücrelerinin edinmiş olduğu bu ortak özellikler gösterdiği malign aksiyonların kaynağıdır. Son bulgular hücresel metabolizmanın düzenlenmesi, fenotipik plastisite kilidinin açılması, genom kararsızlığı ve mutasyon, yaşlanmış hücreler, polimorfik mikrobiyomlar, tümörü destekleyici inflamasyon, bağışıklık yıkımından kaçınma ve mutasyonsuz epigenetik yeniden programlama mekanizmalarının kanser hücrelerinde görüldüğünü ortaya çıkarmıştır (66).



Şekil 2.2 Kanser hücrelerinin temel özellikleri (67).

Kanser tedavisinde sıklıkla uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerin yanı sıra, farklı yaklaşımlar olarak hormon terapisi ve biyolojik uygulamaların yapılması klasik yöntemleri destekleyici biçimde eş zamanlı veya ayrı ayrı kullanılabilir.

Uygulanan her tedavi yönteminin kendi içinde farklı avantaj ve dezavantajlar barındırması, kanserin kişiye özgü bir hastalık olması ve tedavi uygulamalarının kişiden kişiye çeşitlilik gösterebilmesi nedeniyle tek ve eşsiz bir tedavi yönteminden söz etmek mümkün olmamaktadır.

Kemoterapötik ajanlar kullanarak kanser hücrelerinin öldürülmesi hedeflenen kemoterapi tedavisinde sitotoksik antineoplastik ajanlar başrolde. Kemoterapi, cerrahi uygulama öncesi tümörü küçültmek amacıyla neoadjuvan tedavi olarak veya tek başına uygulanabilmektedir. Kemoterapi yönteminin hastalarda yaşa ve metabolizmaya bağlı olarak uygulanabilme sınırlılığı bulunmaktadır (67).

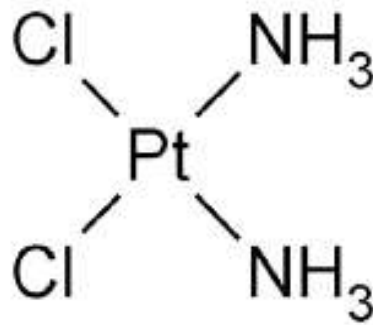
2.3.1.Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar

Bakteriler, protozoalar, virüsler, mantarlar, helmintlerin meydana getirdiği enfeksiyonların ya da tümoral (neoplastik) hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara kemoterapotik ilaçlar, tedaviye ise kemoterapi denir. Son on yılda kanser tedavisinde farklı tedavi yöntemlerinde ciddi ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, halen klinik çalışmalarda kemoterapotik ajanlar tedavide en etkin yöntemler arasında yer almaktadır. Bu sınıfları temel alınarak incelendiğinde alkilleyici ajanların, mitotik iğ yapısını inhibe ederek müdahale eden ajanlar, topoizomeraaz enzimini inhibe eden ajanlar ve antimetabolitler şeklinde sınıflandırılır (67,68).

Alkilleyici mekanizmayı tetikleyen ajanlar; platin yapıda olanlar (sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin) daha çok kullanım alanı bulmaktadırlar (68). Kemoterapotik ajanlar hücrenin DNA'sında pürin bazlarını alkiler ve bunun sonucunda da hatalı bir DNA ipliğinin oluşumuna yol açarak DNA amplifikasyonunu durdurarak etki gösterirler (69).

Sisplatin Grubu İlaçlar

Sisplatin, kare düzlem geometriye sahip bir platin bileşiğidir. Baş-boyun, akciğer, pankreas, meme, kolon ve yumurtalık kanseri de dahil birçok kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (70).

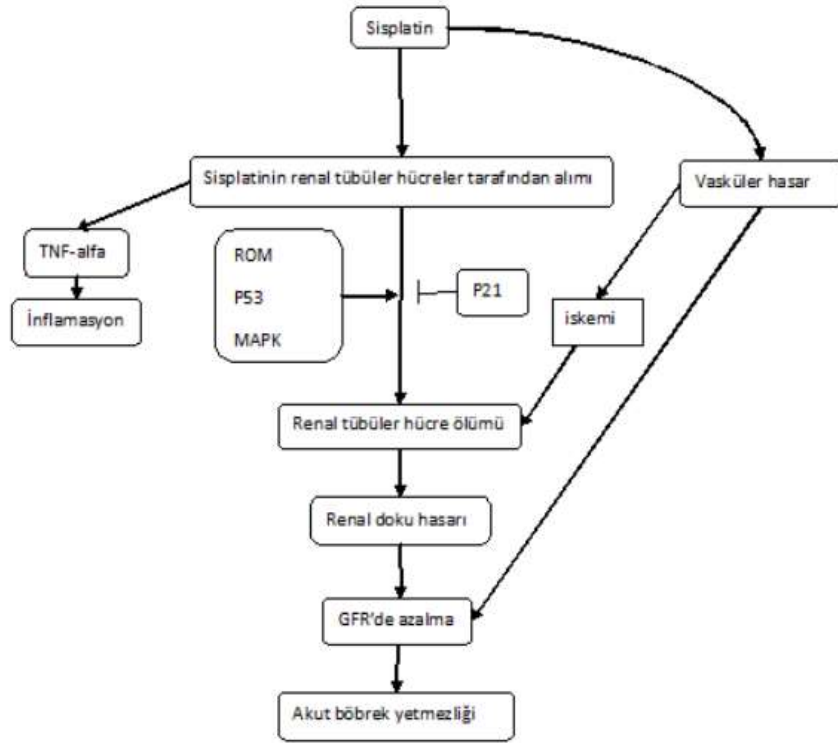


Şekil 2.3 Cis-diamindikloroplatin (71).

Sisplatin kanserli hücrede DNA'nın pürin bazlarıyla çapraz bağ kurmakta DNA'nın tamir mekanizmasına etki ederek ve hücreleri apoptoza indüklemektedir (72,73).

Sisplatin Etki Mekanizması

Sarkomlar, testis, yumuşak doku, akciğer ve kemik kanserleri gibi çeşitli kanserlerde güçlü bir terapötik ajan olarak kullanılmasına rağmen sisplatinin klinik bir kullanımı vardır, çünkü böbreklerin tübüllerinde birikim göstererek akut böbrek hasarına neden olmaktadır. Bunun yanında diğer normal dokularda da hasarlar oluşturmaktadır (74).



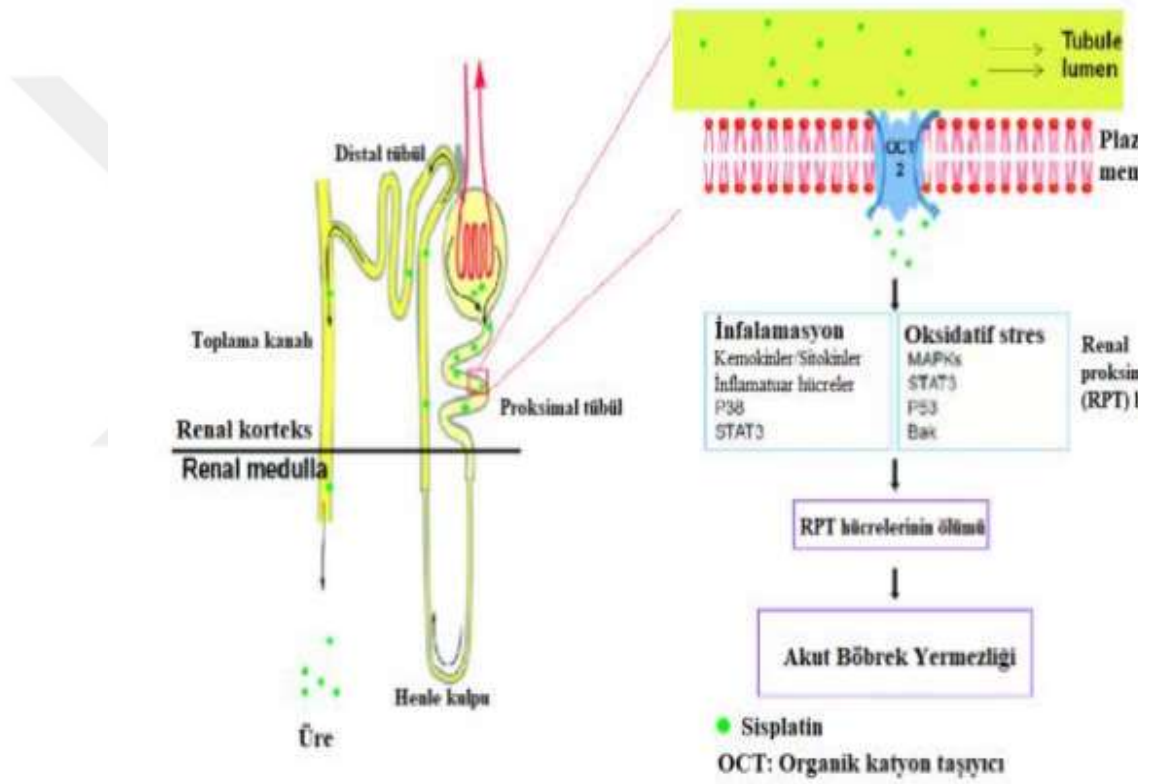
Şekil 2.4 Sisplatin nefrotoksitesindeki patofizyolojik olaylara genel bakış (71).

Sisplatin kanserli hücrede DNA'nın pürin bazlarıyla çapraz bağ kurarak DNA'nın tamir mekanizmasına etki ederek ve hücreleri apoptoza indüklemektedir. Sisplatin başlıca atılım yolu genito-üriner sistemdir (75).

Sisplatine maruziyetinde tübül hücrelerinde birden çok sinyal yolağı aktif olmaktadır. Bunlardan bazıları endoplazmik retikulum stres yolağı, inflamasyon, intrinsik mitokondri yolağı ve ekstrinsik reseptör yolağıdır (76).

2.3.2.Sisplatin Akut Böbrek Hasarı İlişkisi

Sisplatin kaynaklı böbrek toksisitesi akut böbrek hasarında, yüksek morbidite ve mortaliteye bağlıdır (77). Kemoterapinin neden olduğu toksik etkinin moleküler mekanizması üzerinde yapılan son çalışmalarda, sisplatinin yüksek dozlarda verildiğinde en çok nefrotoksisiteye oluşturduğu gösterilmiştir. Sisplatin oksidan bir ajan gibi davranarak in vitro ve in vivo olarak mitokondriyal bağımlı ve bağımsız yollar kullanmasıyla proksimal tübül hücrelerinde apoptozu indüklemektedir (76).



2.3.3. Hidrojen Sülfürün ve Fizyolojik Etkileri

Kimyasal reaktif olarak kullanılan, kükürt analogu olan H_2S zehirli bir gazdır. Kaynama noktası $-60.75\text{ }^{\circ}\text{C}$, erime noktası $-83.70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'dir. Hızlı yayılması ile karakterize, çürük yumurta kokusunda, renksiz ve yanıcı bir gazdır. Su ve alkolde çözünür. Ancak suyun aksine moleküllerin arasında güçlerin zayıf olması, optimal basınçta ve oda sıcaklığında gaz formunda bulunmaktadır. H_2S mitokondriyal sitokrom c oksidaz enzimini inhibe ederek toksisiteye sebep olmaktadır (79).

Zehirli, eksojen bir gaz olduğu iyi bilinmesine rağmen, H₂S kalp, karaciğer ve beyin dahil olmak üzere çoklu organ sistemleri üzerinde protean etkileri olan endojen bir sinyal molekülü olduğu gösterildiğinden son zamanlarda dikkatleri üzerine çekmiştir (80).

İlk olarak 1996'da Abe ve Kimura tarafından H₂S'in beyin fonksiyonlarında önemli bir rolü olabileceği, steroid hormonları ve nörotransmitterler tarafından düzenlenen sinaptik aktivitelerin modülasyonunda yer alabileceği, yani bir noromodulator olabileceği belirtilmiştir (81).

H₂S, karbonmonoksit (CO), nitrik oksit (NO) "Gazotransmitter" ailesinin üyeleridir. Bu gazotransmitterler lipidlerde çözünen, endojen olarak da sentezlenebilen sinyal molekülleridir. Doğrudan hücre içindeki hedeflere bağlanarak, protein sentezi ile etkilerini göstermektedirler (82, 83).

Kimyasal Yapı ve Katabolizma

H₂S esas olarak karaciğerde yıkılır ancak vücuttaki tüm hücreler H₂S'i oksitleyebilir. H₂S mitokondride oksidasyon, sitozolik metilasyon ve hemoglobinle bağlanarak yıkıma uğratılır. Oksidasyonla birincil olarak sülfid (SO₃⁻²) ve sülfata (SO₄⁻²) dönüşerek tiyosülfat (S₂O₃⁻²) oluşturulur. H₂S'nin tiyosülfata yükseltgenmesi mitokondriyal solunumun elektron transportuyla ilişkili enzimatik olmayan mekanizma ile gerçekleşmektedir. Sülfid'de sülfid oksidaz enzimiyle hızlı bir şekilde sülfata okside olmaktadır. Böylece fizyolojik durumlarda H₂S'in metabolizmasının esas son ürünü sülfattır. Sistein yıkımının son ürünleri sülfat (%72-92), ester sülfat (%7-9) ve taurin (%2-6)'dır. H₂S'in katabolizmasından sorumlu ikincil yolak sitozolde gerçekleşmektedir ve tiyol S-metil transferaz enzimiyle metilasyona uğrayarak metantiyol ve dimetilsülfür'e dönüşmektedir. Son olarak H₂S sülfhemoglobin oluşturmak için methemoglobine bağlanır (84). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hidrojen peroksit ve süperoksit gibi reaktif oksijen türleri ile endotelial H₂S arasında önemli bir etkileşimin varlığı gösterilmiştir (85).

Terapötik Potansiyeli

Sistatyonin beta sentaz (CBS) ve sistayonin gama liyaz (CSE) enzimlerinin böbrek, karaciğer, lenfositler, beyin ve kalp hücreleri gibi çok sayıda hücrede eksprese edildiği saptanmıştır. CBS sinir sisteminde daha belirgin olmakla beraber, böbreklerde ve

karaciğerde en etkili H₂S sentez kaynağı iken, çoğunlukla periferel dokularda ve vasküler sistemde CSE en çok H₂S sentez kaynağıdır (86,87).

H₂S, çeşitli fonksiyonlara sahip fizyolojik bir aracı olarak kabul edildiği ve sinaptik iletimi, vasküler tonu, inflamasyonu, transkripsiyonu ve anjiyogenezi düzenlediği; iskemi-reperfüzyon hasarından kaynaklanan oksidatif strese hücreleri koruduğu ve ülserlerin iyileşmesini teşvik ettiği belirtilmiştir (88). İlk olarak Abe ve Kimura tarafından nöromodülatör olabileceği ortaya atılmıştır. Daha sonra Kimura tarafından H₂S'in nöronlarda NMDA resöptörlerini uyararak cAMP üretimini arttırdığı gösterilmiştir. H₂S'in hem nöronal hem de glial hücrelerde cAMP/cAMP bağımlı protein kinaz A yolağını aktive ettiği ileri sürülmüştür (89). Sıçan mikroglialarının primer kültürlerinde yapılan bir çalışmada, H₂S'in Ca⁺² yükselmesini hem plazma membranı yolu ile Ca⁺² influksunu hem de hücre içi depodan Ca⁺² salımını cAMP/PKA yolağı ile indüklediği gösterilmiştir (90). Yapılan çalışmalarda gelişen nörodejeneratif hastalıklarda nöromodülatör olan H₂S'in seviyesinde azalma görüldüğü, bu hastalıklarda rolünün olabileceği ve tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir (91,92).

H₂S'in kardiyovasküler sistemde vasküler tonusun sağlanması ve korunmasında önemli rolü olduğu ortaya konmuştur. H₂S'nin kardiyovasküler etkileri in vivo ve in vitro olarak gösterildiği rat aortunda yapılan çalışmada H₂S'nin vazodilatör aktivitesini K⁺-ATP kanalları üzerinden gösterdiği belirtilmiştir. K⁺-ATP kanallarının selektif bir inhibitörü olan glibenklamid tarafından spesifik olarak inhibe edildikten sonra H₂S ile indüklenen vazodilatasyon ve membran hiperpolarizasyonu gösterilmiştir. Vasküler düz kas hücrelerinde, K⁺-ATP kanal akımları ve membran potansiyeli üzerine H₂S'in doğrudan etkisi gösterilmiştir. K kanal inhibitörü ile H₂S'in yaptığı hipotansiyon ve gevşeme ortadan kalkmıştır. Yang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CSE geni silinmiş (CSE-/-) farelerde spontan olarak hipertansiyon geliştiği ortaya konmuştur (86). Birçok araştırmada H₂S'in, iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarına yanıt olarak koruma sağladığı ve miyokardiyal fonksiyonu iyileştirme, enfarktüs boyutunu azaltma ve koroner mikrovasküler reaktiviteyi iyileştirme gibi miyokardiyal I/R hasarına karşı sitoprotektif etkilerinin olduğu belirtilmiştir (93).

2005 yılında Fiorucci ve ark. tarafından yapılan çalışmada H₂S'in mide mukozal kan akışını ve lökositin endotele yapışmasını düzenlediği gösterilmiştir (94). Non-steroidal antiinflamatuvar (NSAID)'lara maruz kalma sonrası oluşan hasarı önlemede,

mide mukozasının korunmasında H₂S'in etkisinin olabileceği belirtilmiştir. 2010 yılında Henderson ve ark. yaptığı çalışmada in vivo in vitro kutanöz doku transplantasyonu modelinde, H₂S tedavisinin, hipoksi-reoksijenasyondan sonra fare kaynaklı fibroblastlarda apoptozu hafiflettiğini bulmuşlardır. H₂S, in vivo ve in vitro olarak bağırsak dokularında iskemi reperfüzyon kaynaklı hücresel hasarı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda 10 µM H₂S uygulanan grupta villüs yükseliğinin korunduğu, doku nötrofil sayısı ile lipit peroksidasyonu ürünlerinin en az olduğu görülmüştür (95).

2.4.Kayısı Hakkında Genel Bilgi

Prunus armeniaca L. ile isimlendirilen kayısının, ilk yetiştiği bölgeler tartışma konusu olsa da kabul edilen görüş olarak Türkistan'dan başlayan Orta Asya'yı da içerisine alan topraklar ile Batı Çin'e kadar Dünya'nın farklı yerlerine ulaşmıştır. Büyük İskender'in Asya seferleri sırasında Anadolu'ya getirilen kayısı, bu bölgedeki fiziksel koşulların elverişli olması ile gerçek vatanına yakın sayılabilecek şekilde yetiştirilmiştir (96-99). Karadeniz, Ege ve Akdeniz Denizi ile belirli bölgeleri çevresine alan Türkiye'de, coğrafi koşullar sayesinde 75 türü aşkın meyve yetiştirilebilmektedir (100). Kayısı Malatya bölgesi dışında Doğu Anadolu sınırı itibarı ile Kars, Iğdır'dan başlayarak Marmara Bölgesini de içine alan ülkemizin farklı bölgelerinde de kayısı yetiştiriciliği yapılmaktadır (97,99,101,102). Türkiye'de 27 çeşit kayısı yetişmekte olup bunlardan 5 tane türü sofralık olarak yetiştirilmekte, 22 tane türü ise kurutmalık olarak tarımsal faaliyetleri yapılmaktadır. İzmir bölgesindeki sofralık kayısı alyanak, Iğdır bölgesinde aprikoz, Konya ve Yalova'da tokaloğlu olmak üzere kurutmalık kayısı için ise Malatya'da ise Çataloğlu ve Hacıhaliloğlu isimleriyle bilinen bazı kayısı çeşitleri arasında yer almaktadır (103).

Kükürtlü Kayısındaki H₂S ve Antioksidan Etkisi

Memeli hücrelerinde endojen olarak sentezlenen H₂S, organizmada birçok fizyolojik olayın ve birtakım hastalıkların patofizyolojisinde rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Böbrekte H₂S, hücresel ve vasküler fonksiyonun kritik bir düzenleyicisidir, ancak H₂S'nin alt hücresel seviyelerini etkileyen mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. H₂S ile yapılan çalışmalarda kanıtlanan fizyolojik etkilerinin ortaya çıkmasıyla hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Fizyolojik olarak organizmada H₂S seviyesinin modülasyonu, enzimatik aktivitesi, lokalizasyonu, üreten

enzimleri, endojen H₂S seviyelerini modüle etmek için farmakolojik olarak kullanılabilir hedefler olabilir. H₂S'in ilaç olarak geliştirilmesinin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştirilebileceği ve bu mekanizmalar arasında H₂S donörleri, endojen H₂S 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-merkaptosülfür transferaz (3-MST) enzimleri tarafından direk ve dolaylı olarak da DAO (D-amino oksidaz) tarafından sentez edilirken, H₂S'in non-enzimatik sentezi tiyol ya da tiyol içeren bileşiklerin diğer moleküllerle tepkimeye girmesiyle gerçekleşmektedir (105).

H₂S memeli bağırsağındaki sülfürü indirgeyen bakteriler tarafından ve eritrositlerdeki polisülfatlardan glutatyona bağlı olarak sentezlenebildiği de çalışmalarda gösterilmiştir (106,107). H₂S sentezinden sorumlu olan bu enzimlerin lokalizasyonları dokulara göre farklılık göstermekte ve her dokuda farklı konsantrasyonlarda bulunduğu bilinen H₂S'in insan plazmasında 50 µM seviyesinde bulunduğu tespit edilmiştir (108).

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 iskemi / reperfüzyon, obstrüktif nefropati, diyabetik nefropati ve hipertansif nefropati gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (109).

H₂S, böbreklerde hem CBS hem de CSE tarafından sentez edilir. Proksimal tübüllerde ağırlıklı olarak CBS ve CSE yer alırken, CSE ise glomerulusta eksprese edilmektedir (157,158).

H₂S, protein persülfidasyonu yoluyla böbrek hasarını korur. Persülfidasyon, proteinlerin fonksiyonunu değiştirmekte ve protein-protein arasındaki etkileşimlerini değiştirilerek hedef proteinlerin fonksiyonu ve aktivitelerini arttırabilir veya azaltabilir (112).

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 (113-115).

H₂S, otofajiyi düzenleyerek proteotoksik stres üzerinden hücresel homeostazi korumaktadır. Akut böbrek hasarında olduğu gibi yanlış katlanmış proteinler, endoplazmik retikulum stresi ve aşırı hücre ölümü yoluyla potansiyel olarak toksiktir ve bu toksik ürünler H₂S tarafından modüle edilen otofaji ile temizlenir (116).

H₂S mitokondriyal fonksiyonu koruyarak böbrek hasarını hafifletir. IR sırasında veya AKI'de ATP üretiminin sürdürülmesi, böbrek fonksiyonu ve iyileşme için çok önemlidir. Çoğu ATP elektron taşıma zincirini beslemek için sitrik asit döngüsünden üretilen substratlar ile mitokondride oksidatif fosforilasyon ile üretilir. Alternatif olarak H₂S, oksidatif fosforilasyonda bir elektron donörü olarak da hizmet edebilir (117).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

1. Ksantin – Chem- impex int
2. Ksantin Oksidaz – Sigma Aldrich
3. Sitokrom-C - Serva
4. INT- Chem- impex int
5. Glutasyon – BLD Pharma
6. NADPH- Sigma Aldrich
7. Glutasyon Redüktaz – Sigma Aldrich
8. NaOH (Sodyum Hidroksit) - İsolab
9. NaN₃ – Sigma Aldrich
10. Tiyobarbitürik Asit (TBA)- İsolab
11. NaCl (Sodyum Klorür) - İsolab
12. Asetik Asit – Lab Honeywell
13. K₂HPO₄ (Dipotasyum Fosfat) – Chem Solute
14. NBT (Nitro Blue Tetrazolium Klorür) -İsolab
15. N-butanol – Lab Honeywell
16. KCl (Potasyum Klorür) - İsolab
17. Etanol %96 – Lab Honeywell
18. Na₂EDTA (Disodyum Etilendiamintetraasetik Asit) -İsolab
19. KH₂PO₄ (Potasyumdihidrojenfosfat) - İsolab
20. Çinko Asetat- İsolab
21. Ksantin – Sigma Aldrich

22. Tricloro Asetik Asit- İsolab
23. GSH (Glutatyon) – Sigma Aldrich
24. DTNB – Sigma Aldrich
25. EDTA (Etilendiamintetraasetik Asit)- Lab Honeywell
26. FeCl₃- İsolab
27. L-cysteine- Cdhfinechemical- Sigma Aldrich
28. Sodyum Sitrat- Sigma Aldrich
29. Albümin –Sigma Aldrich
30. Sodyum Dodesil Sülfat- neofroxx
31. Na₂HPO₄ - İsolab
32. H₂O₂ (Hidrojen Peroksit) - İsolab
33. GSSG (Okside Glutatyon)- Sigma Aldrich
34. Piridin – Sigma Aldrich
35. N,N dimetil-p-fenilendiamin sülfat- Sigma Aldrich
36. NaHS – Sigma Aldrich
37. L-sistatinyonin - Sigma Aldrich
38. Pridoksal-5- Fosfat Sigma Aldrich
39. NADH-Sigma Aldrich
40. Laktat Dehidrogenaz- Lab Honeywell
41. Kollajen-Sigma Aldrich
42. Sisplatin- Sigma Aldrich
43. 8-hydroxy-2-deoxy guanosine – Sigma Aldrich

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

1. Derin Dondurucu- Sanyo
2. Homojenizatör- IKA Ultra Turrax
3. pH metre- Thermo Scientific

4. Su Banyosu- Nüve
5. Multimod mikropate okuyucu- Biotek Synergy H1
6. Hassas Terazi- Radwag
7. Otomatik Pipet- Eppendorf
8. Otoanalyzer- Abbot C 16000
9. UV Spektrofotometre- Shimadzu
10. Vorteks- Nüve
11. Biomedical freezer- Sanyo MDF-U333
12. Soğutmalı santrifüj- Eppendorf 5415R

3.1.3. Kükürtlü Kayısı İçeren Yemlerin Hazırlanması

Deneyde ratların normal tükettikleri yemlerine, kükürtlü kayısı %10-15 oranında karıştırıldı. Hazırlanan yemlere yaklaşık olarak 5 kg olana kadar toz yem eklendi. Bir miktar su ilavesiyle hazırladığımız karışım homojenize edilene kadar yoğruldu ve pellet makinesiyle tekrardan pellet haline getirildi. Makineden çıkan yaş pelletler kuruması amacıyla kartonlar üzerine serildi ve havalı, serin odalarda kurutuldu.

3.1.4. Deney Hayvanlarının Temini ve Deneylere Hazırlanması

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun 17.12.2020 tarih ve 2020/17-5 nolu onayı alınarak yapıldı. Çalışmada kullanılan deney hayvanları İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Ortalama ağırlığı 250-350 gr olan 3-5 aylık erişkin 40 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Çalışma süresince tüm hayvanlar polipropilen kafeslerde (her kafeste 5 hayvan) tutuldu, ad libitum yem ve musluk suyu ile beslendi. 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodunda ve oda sıcaklığı 22–24 °C arasında tutuldu.

Toplam 40 erkek rat her grupta 10 hayvan olacak şekilde rastgele seçilen 4 gruba ayrıldı.

3.2. Metod

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. Sisplatin grubu: Bu grup çalışma süresince ad libitum standart yem ve su ile beslendi. 20 mg/kg (118) dozunda sisplatin %0.9'luk NaCl içerisinde çözülerek tek doz i.p. enjekte edildi.

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

4. Sisplatin + NaHS grubu: Bu grup çalışma süresince ad libitum standart yem ve su ile beslendi. Ratlara sisplatin 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 (119).

3.2.2. Numune Alınması ve Hazırlık işlemleri

Sisplatin enjeksiyonundan 72 saat sonra tüm hayvanlar ketamin+ksilazin (sırasıyla 0.5 mg/kg- 1 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi altına alındı ve intrakardiyak kan alındıktan sonra servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye 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 CSE, SOD, CAT, GPx enzim aktiviteleri ile GSH, GSSG ve MDA düzeyleri ölçüldü. Alınan kan örneklerden ise üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca düzeyleri ile ALT, AST ve antitrombotik aktivite ölçümleri gerçekleştirildi.

3.2.3. Dokularının Analizlere Hazırlanması:

-80 °C derin dondurucuda muhafaza edilen olan böbrek dokularından 1'er gram alınarak cam tüplere aktarıldıktan sonra üzerine soğutulmuş 50 µm/L 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 vortekslendikten sonra eppendorf tüplerine aktarıldı.

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

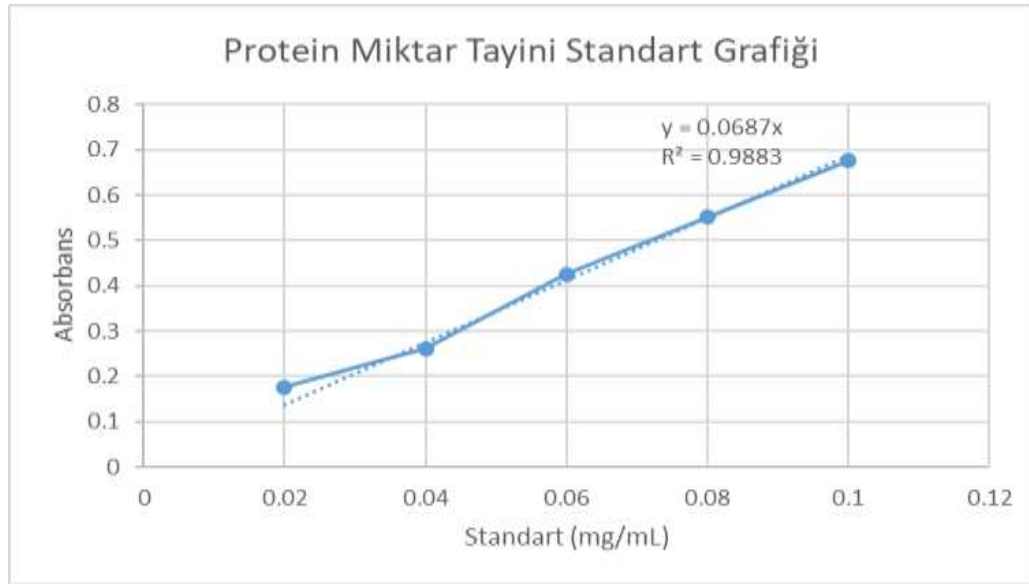
3.3. Analiz Teknikleri:

- CSE, SOD, CAT, GPx enzim aktiviteleri ile GSH, GSSG ve MDA düzeyleri spektrofotometrik yöntemler kullanılarak manuel olarak ölçüldü.
- Üre, Kreatinin, Na, K, Cl, Ca düzeyleri ile ALT ve AST aktiviteleri kan serumunda Biyokimya Otoanalizörü (Abbott C 16000) yardımıyla kit kullanılarak ölçüldü.
- Kan antiplatelet aktivite ölçümü Chrono Log Antiplatelet Analyzer 200 sistemi kullanılarak ristosetin ve Adenozin difosfat (ADP) kiti yardımıyla ölçüldü.
- Histopatolojik değerlendirmeler İnönü Üniversitesi Tıp Fak Histoloji Embriyoloji A.D. tarafından gerçekleştirildi.
- Formaldehit içerisinde saklanan böbrek dokuları Hematoksilen&Eozin boyama sonrası histolojik incelemeye tabi tutuldu.
- Sonuçlar SPSS 21.00 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Bulgular tablo ve sütun grafikleri ile sunuldu.

3.3.1. Biyokimyasal Analizler

Protein Miktar Tayini

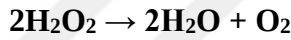
Çalışmamızda örneklerin protein miktarı tayini Lowry metoduna göre yapıldı. Bu metodun çalışma prensibine göre, proteinin yapısında bulunan triptofan ve tirozin aminoasitleri fosfotungstat kompleksi ile tepkimeye girerek molibden mavisine indirgemektedir. Bu reaksiyon bakır (Cu^{2+}) ile belirginleştirilmektedir (120). Standart bovine serum albumin çözeltileri ile hazırlanan çalışma grafiğinden yararlanarak her örnek tüpündeki süpernatanın 1 ml'sindeki protein miktarı standart grafiği çizilerek hesaplandı.



Şekil 3.1 Protein miktar tayini standart grafiği

Katalaz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Katalaz enzimi katalitik aktivitesiyle H_2O_2 'yi parçalayarak su ve oksijene dönüştürmektedir.



H_2O_2 UV spektrumunda absorpsiyon veren bir maddedir. H_2O_2 , 240 nm'de maksimal absorbans vermektedir. Deney ortamına bulunan H_2O_2 katalaz tarafından su ve oksijene parçalanması 240 nm'de absorbans azalması ile kendini göstermektedir. Absorbansta meydana gelen bu azalma ortamdaki katalaz enziminin aktivitesi ile doğru orantılı bir eğilim göstermektedir (121). Çalışmada elde edilen sonuçlar U/mg protein cinsinden ifade edildi.

Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

GPx redükte glutasyonu kullanarak H_2O_2 'nin suya dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Reaksiyon sonunda redükte GSH okside forma dönüşürken, hidrojen peroksit ise suya katalizlenir. Oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar kullanılabilmesi için okside glutasyonun redükte glutatona dönüşmesi gerekir. Bu dönüşüm, ortamda NADPH ve glutasyon redüktaz (GR) enzimi varlığında gerçekleştirilir. Bu durumda NADPH, NADP'ye çevrilirken okside glutasyon redükte forma dönüşür. NADP spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda maksimal absorbans gösteren bir maddedir. Glutasyon redüktaz katalizi devam ettikçe, ortamdaki 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 (122). Spesifik aktivite için bulunan sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Tayini

Oksidatif yolla enerji üretimi sırasında oluşan endojen ve eksojen kaynaklı toksik süperoksit radikallerinin suya ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandıran SOD enzim aktivitesinin ölçüm prensibi, ksantin varlığında ksantin oksidazın açığa çıkardığı süperoksit radikallerinin Nitro Blue Tetrazolium (NBT) ile 560 nm’de absorblanan rengin ölçülmesine dayanır (123). Spesifik aktivite U/mg protein cinsinden ifade edildi.

Malondialdehit Düzeyinin Ölçülmesi

Serbest radikal etkisinin bir sonucu hücre membranında yer alan lipitlerin peroksidasyonu son ürün olarak malondialdehit meydana gelmektedir. MDA miktarı Beuge yöntemine göre modifiye edilerek belirlendi (124).

Redükte GSH Düzeyinin Ölçülmesi

Örnek GSH miktarı Sedlak ve Lindsay metodu kullanılarak 412 nm’ de ölçümü yapıldı (125). Örnekler % 10 TCA ile çöktürüldü ve 5 dakika 1000xg’de santrifüj edildi. Çöktürülen örneğin üst fazından 0,5 ml alınarak 2 ml Tris-EDTA tamponu (0.2 M, pH=8.9) ve 0.1 ml 0.01 M 5.5’-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve spektrofotometre’de 412 nm’de absorbansları ölçülerek alındı. Deneyisel çalışmada Shimadzu UV-1201 spektrofotometre cihazı kullanıldı.

Total Glutasyon Ölçümü

5-tio-2-nitrobenzoat (TNB) oluşumu, 412 nm’ de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Doku içindeki GSH miktarı, ticari bir GSH standart olarak kullanılarak, nmol/mg protein cinsinden belirlendi (126).

CSE Aktivitesi Belirlenmesi

Hücre içi CSE aktivitesi, laktat dehidrojenaz ile enzime bağlı bir deney kullanılarak daha önce tarif edilen yöntemlere göre belirlendi (127,128). CSE önce koenzim olarak piridoksal fosfat kullanarak, sistein vermek üzere sistatyoninin a, γ -eliminasyonunu katalize etmekte ve bu daha sonra aynı enzimin etkisiyle piruvat, amonyak ve H₂S’ye dönüştürülmektedir. Dehidrojenazın eksojen olarak eklenmesi ile daha sonra NADH’dan NAD⁺ oluşumuyla birlikte piruvatın laktata dönüşümünü katalize etmektedir. NADH’nin oksidasyon hızı, CSE aktivitesinin bir indeksi olarak 37 °C’de 15

dakika boyunca 340 nm'de izlendi. Deney sonrasında alınan karaciğer dokuları, 1 mM EDTA ve 1:100 (h/h) proteaz inhibitör karışımı (Calbiochem) içeren 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6.9) içinde homojenize edildi ve ardından 15.000 X g'de 4°C'de 30 dakika santrifüjlendi. Ortaya çıkan süpernatant, CSE aktivitesi için kullanıldı. Reaksiyon karışımı (100 µl), 100 mM potasyum fosfat tamponu (pH 7.4), 4.0 mM L-sistatyonin, 0.125 mM piridoksal-5'-fosfat, 0.32 mM NADH, 1.5 birim laktat dehidrojenaz ve 10 µl numune içermektedir. 340 nm'lik bir absorbansta optik yoğunluktaki azalma, bir mikroparka okuyucu (Biotek, Synergy H1 Elisa Microplate Reader) ile 37 °C'de 30 dakika boyunca kinetik olarak izlendi. Boş reaksiyonlar, L-sistatyonin ihmal edilmesi dışında aynı şekilde gerçekleştirildi. Maksimum hızlar, grafiklerin lineer kısmından hesaplandı ve sonuçlar, nmol/dak.⁻¹ mg protein⁻¹ olarak ifade edildi.

3.3.2.Histolojik İncelemeler

Çalışmanın sonunda ketamin/ksilazin anestezisi altında sıçanlardan böbrek doku örnekleri histolojik değerlendirmeler için alındı. Histopatolojik incelemeler için alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit edilen dokulara rutin doku takip işlemleri uygulandı ve doku örnekleri parafin bloklar içine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Histolojik olarak ışık mikroskopik 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

İstatistiksel analizler SPSS 13 ve MedCalc programı ile yapıldı. Tüm grupların ortalama değerleri nonparametrik Kruskal- Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklılığın önemli olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılarak değerlendirildi. Tüm sonuçlar ortalama ± 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 uyduğu görüldü. Normal dağılıma uygunluk gösteren verilerin gruplar arası karşılaştırılmalarının yapılmasında ANOVA testi kullanıldı ve görülen 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 tabloda verilmiştir:

Tablo 4.4. Biyokimyasal parametrelerin ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları

Gruplar/ Parametreler	Kontrol Grubu	Sisplatin Grubu	Sisplatin+ KK Grubu	Sisplatin+NaHS Grubu
	ort±std	ort±std	ort±std	ort±std
SOD	0.291±0.098	0.249±0.052	0.319±0.093	0.290±0.050
CAT	1783±652	1776±520	2397±643 ^{a,b}	2396±321 ^{a,b}
GPx	0.457±0.160	0.381±0.0870	0.506±0.195	0.434±0.213
MDA	3.155±1.193	4.720±1.101 ^a	3.609±1.323	4.369±1.221 ^a
Redükte GSH	0.045±0.004	0.066±0.010 ^a	0.054±0.004 ^{a,b}	0.056±0.003 ^{a,b}
Total GSH	0.074±0.009	0.084±0.005 ^a	0.065±0.011 ^{a,b}	0.064±0.008 ^{a,b}
Red/Total GSH	0.619±0.087	0.794±0.150 ^a	0.852±0.118 ^a	0.891±0.113 ^a
CSE	2.013±0.913	1.859±0.696	2.514±1.400	5.094±0.911 ^{a,b,c}

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- c. Sisplatin+ KK grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

Tablo 4.5 Biyokimya laboratuvar sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları

Gruplar/ Parametreler	Kontrol Grubu	Sisplatin Grubu	Sisplatin +KK Grubu	Sisplatin+NaHS Grubu
	ort±std	ort±std	ort±std	ort±std
ALT	56.60±7.84	132.5±60.02 ^a	54.11±22.33 ^b	76.87±29.18 _b
AST	125.6±11.65	225.88±60.76 ^a	145±54.32 ^b	231.62±49.0 _{4^{a,c}}
Ca	9.58±0.53	8.76±0.34 ^a	9.13±0.37 ^a	9.28±0.39 ^b
Na	136.9±4.33	125.22±3.70 ^a	125.5±5.61 ^a	128±5.70 ^a
K	5.28±0.55	4.15±0.65 ^a	4.25±0.61 ^a	4.76±0.424 ^b
Cl	99.5±4.1	88.33±2.95 ^a	90.55±5.98 ^a	89.25±2.81 ^a
Kreatin	0.445±0.037	2.138±0.67 ^a	1.86±0.50 ^a	1.90±0.56 ^a
Üre	39.94±4.76	247.2±56.38 ^a	201.2±45.2 ^{a,b}	170.9±95.5 ^a

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
c. Sisplatin+ KK grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

Tablo 4.6 Antitrombotik aktivite sonuçlarının ortalamaları ve gruplararası karşılaştırılmaları

Gruplar/ Parametreler	Kontrol Grubu	Sisplatin Grubu	Sisplatin+ KK Grubu	Sisplatin+NaHS Grubu
	ort±std	ort±std	ort±std	ort±std
ADP	87.67±13.08	37.28±17.68 ^a	43.48±9.53 ^a	30.43±4.08 ^{a,c}
RİSTOSETİN	18.22±1.91	17.53±2.79	21.46±3.22 ^{a,b}	18.28±1.86 ^c

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
c. Sisplatin+ KK grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

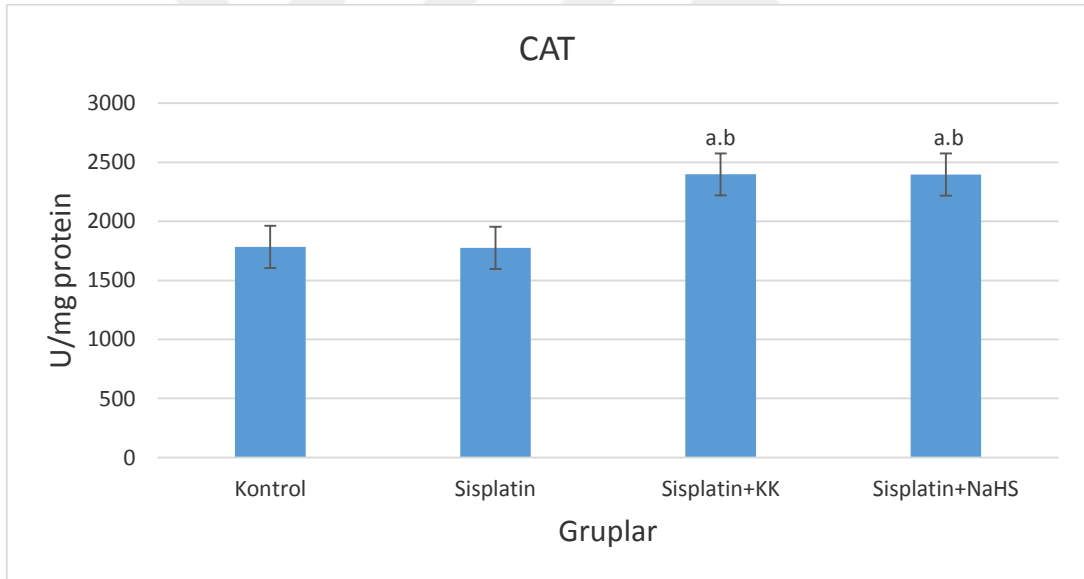
4.2.Biyokimyasal Bulgular

Bu çalışmada ratlarda sisplatin ile oluşturulan deneysel akut böbrek hasarında H₂S donörü NaHS ve kükürtlü kayısının koruyucu etkinliği araştırıldı. 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 ADP ve Ristosetin kiti yardımıyla ölçüldü. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar tablolar ve grafikler halinde sunulmuştur.

CAT Aktivitesi Sonuçları

Çalışmamızdaki CAT enzim aktivitesinin sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubu ile sisplatin grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak sisplatin+KK ile sisplatin+NaHS gruplarında gözlenen sonuçları, kontrol ve sisplatin gruplarının sonuçlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

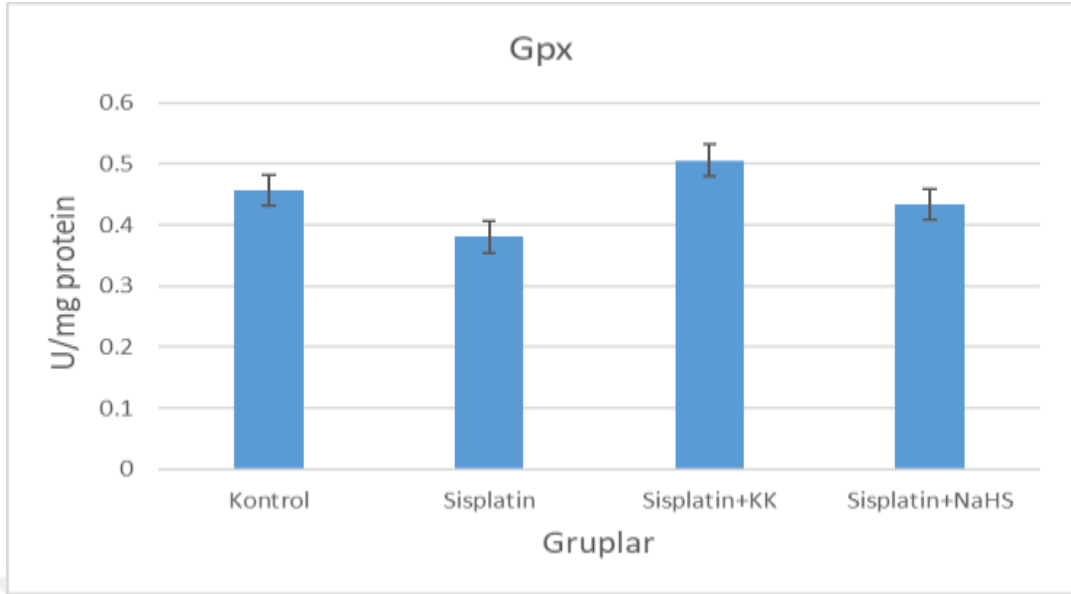


Şekil 4.1 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının CAT aktivitesi yönünden karşılaştırılması

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

GPx Aktivitesi Sonuçları

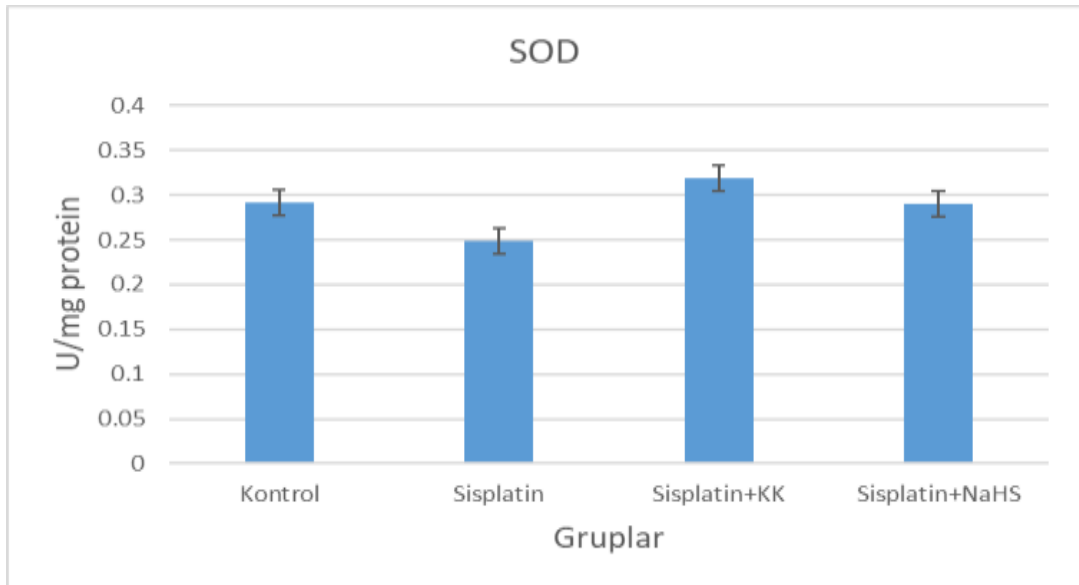
Çalışmamızdaki GPx enzim aktivite sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



Şekil 4.2 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının GPx aktivitesi yönünden karşılaştırılması

SOD Aktivitesi Sonuçları

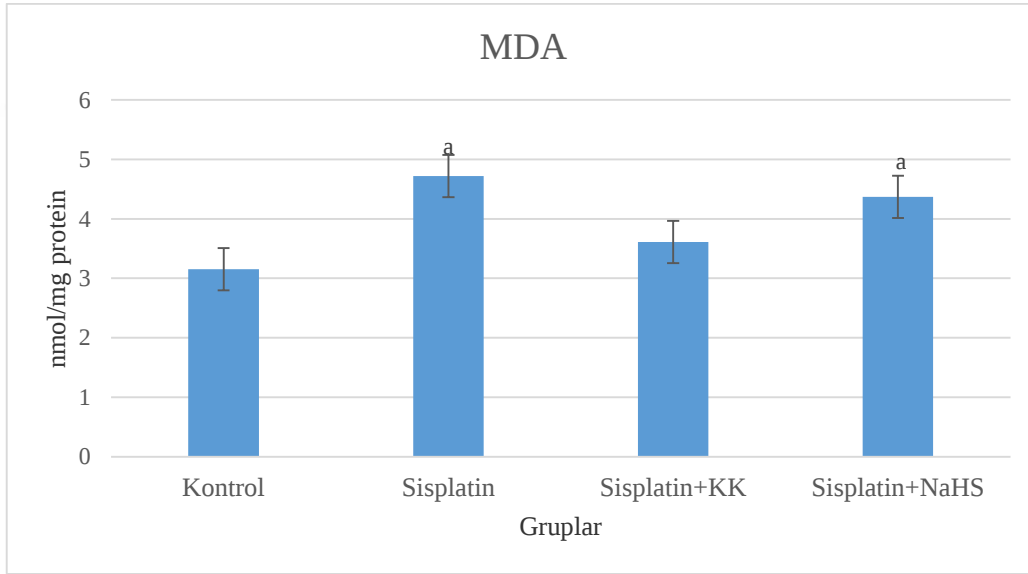
Çalışmamızdaki SOD enzim aktivite sonuçlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



Şekil 4.3 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının SOD aktivitesi yönünden karşılaştırılması

MDA Düzeyinin Sonuçları

Çalışmamızdaki MDA düzeyinin sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla sisplatin ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

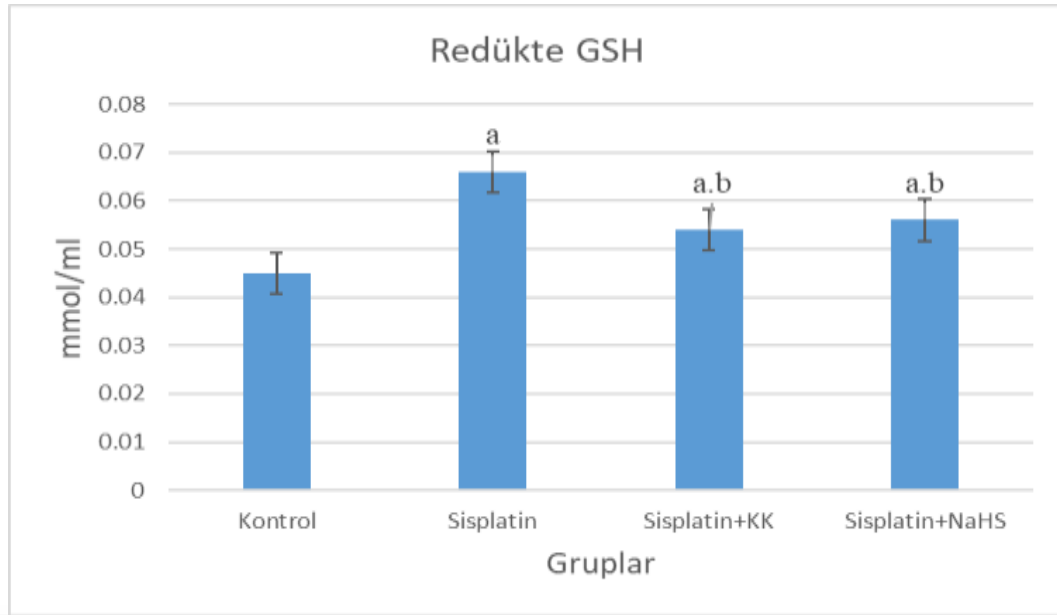


Şekil 4.4 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının MDA düzeyi yönünden karşılaştırılması

a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

Redükte GSH Düzeyinin Sonuçları

Çalışmamızdaki redükte GSH sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla sisplatin, sisplatin+KK ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Bunun yanında sisplatin grubuna göre sisplatin+KK ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$).

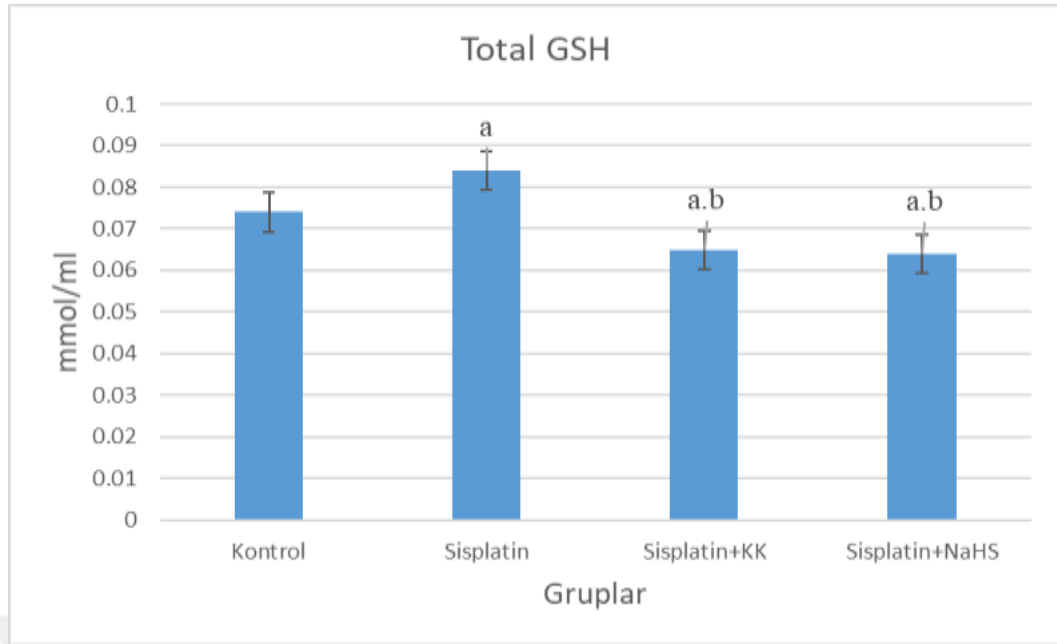


Şekil 4.5 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Redükte GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması

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

Total GSH Düzeyinin Sonuçları

Çalışmamızdaki total GSH sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin grubunun sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$). Bunun yanında sisplatin grubuna göre sisplatin+KK ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p < 0.05$). Bunun yanı sıra kontrol grubuna göre sisplatin+KK ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p < 0.05$).

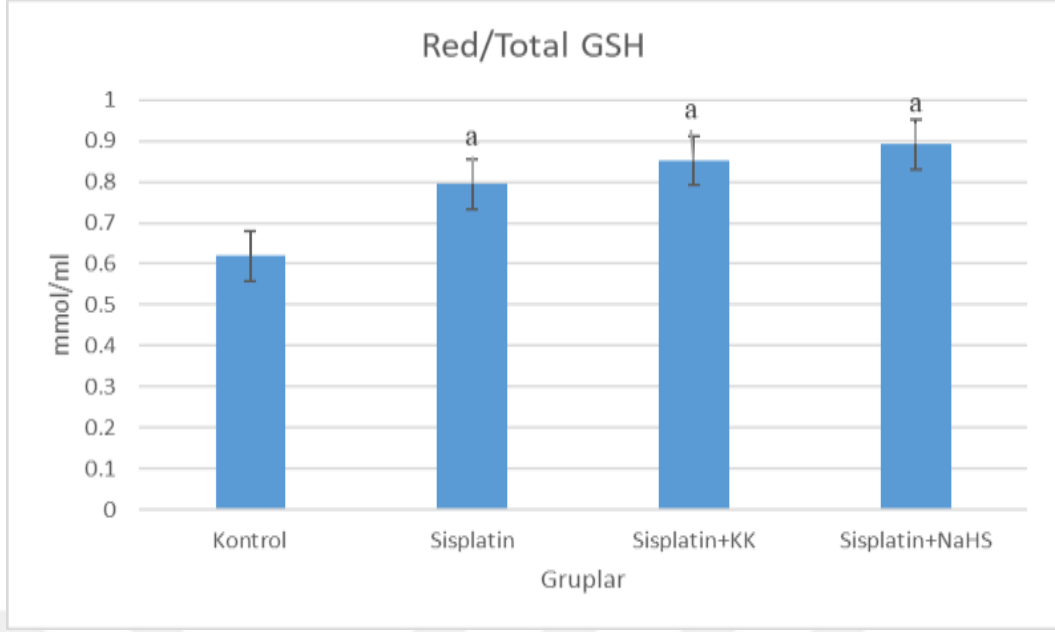


Şekil 4.6 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Total GSH düzeyi yönünden karşılaştırılması

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

Redükte/Total GSH Düzeyinin Sonuçları

Çalışmamızdaki red/total GSH sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin, sisplatin+KK ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

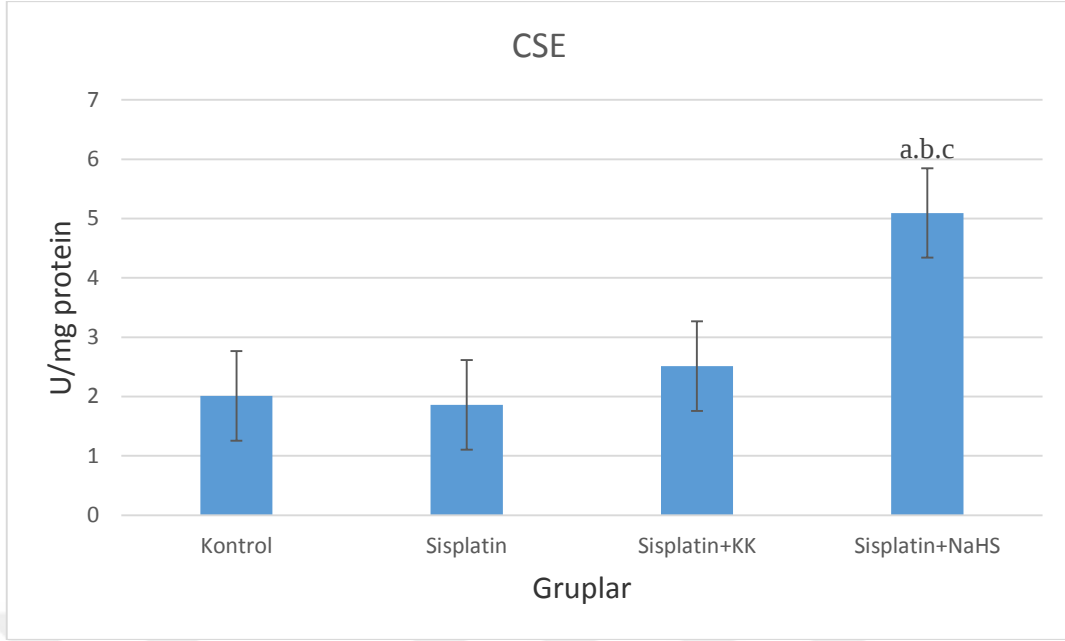


Şekil 4.7 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Red/Total GSH oranı yönünden karşılaştırılması

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

CSE Enzim Aktivitesi Sonuçları

Çalışmamızdaki CSE enzim aktivitesi sonuçlarına bakıldığında; kontrol, sisplatin ve sisplatin+KK gruplarına göre sisplatin+NaHS grubunun sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$).



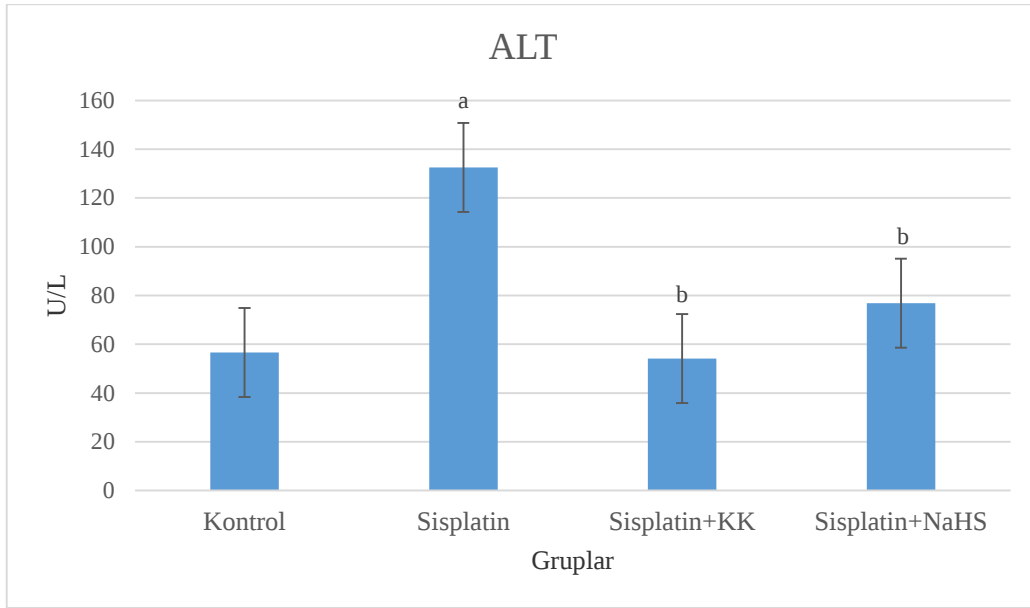
Şekil 4.8 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının CSE aktivitesi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- c. Sisplatin+ KK grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

4.3.Biyokimya Kan-Serum Parametreleri Sonuçları

Kan ALT Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki ALT düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin grubunun sonuçları istatiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca sisplatin grubuna göre sisplatin+KK ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarında istatiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$).

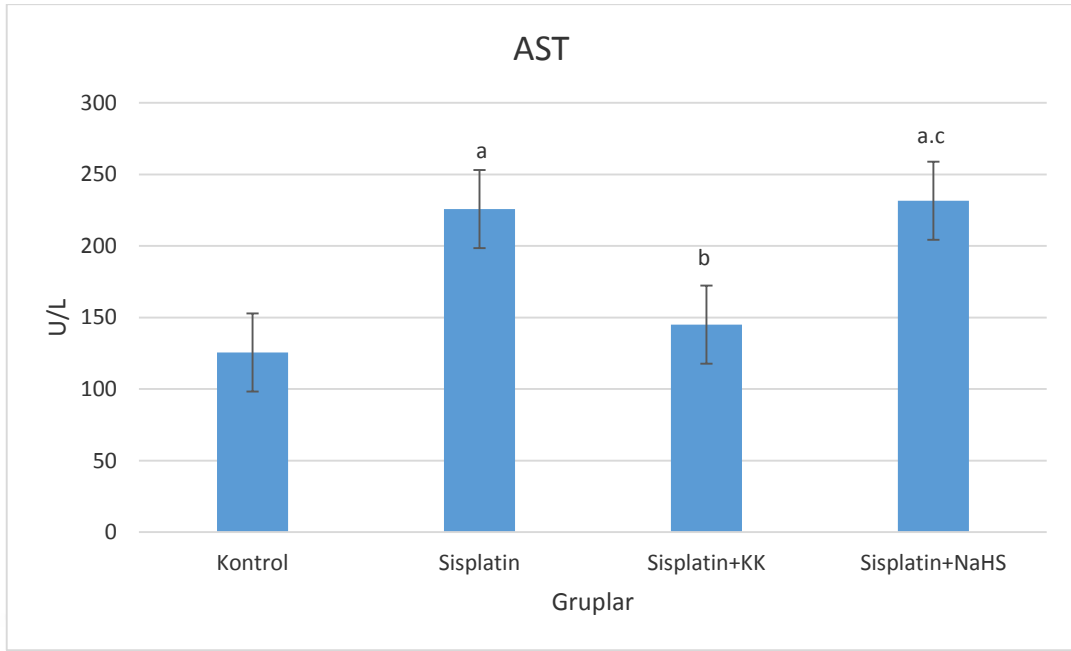


Şekil 4.9 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının ALT düzeyi yönünden karşılaştırılması

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

Kan AST Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki AST düzeyi sonuçlarına bakıldığında kontrol grubuna göre sisplatin ve sisplatin+NaHS gruplarının sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$). Sisplatin grubuna kıyasla sisplatin+KK grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş gözlenmiştir ($p < 0.05$).

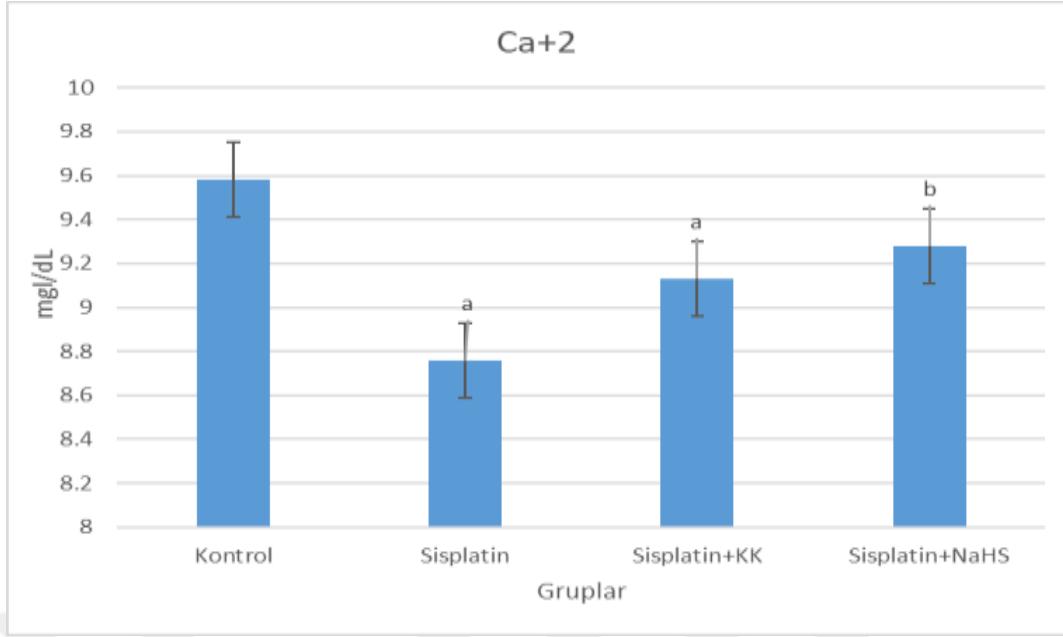


Şekil 4.10 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının AST düzeyi yönünden karşılaştırılması

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

Kan Ca^{+2} Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki Ca^{+2} düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla sisplatin ve sisplatin+KK gruplarının Ca^{+2} düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p < 0.05$). Sisplatin grubuna göre sisplatin+NaHS grubundaki Ca^{+2} düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

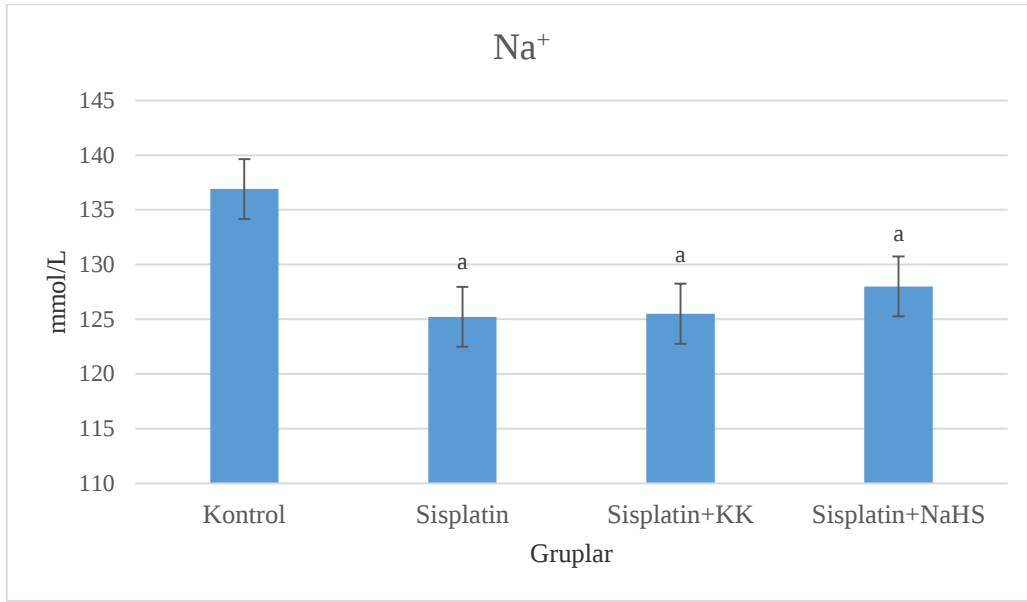


Şekil 4.11 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Ca^{+2} düzeyi yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- c. Sisplatin+ KK grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

Kan Na^+ Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki Na^+ düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin, sisplatin+KK ve sisplatin+NaHS gruplarının Na^+ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$).

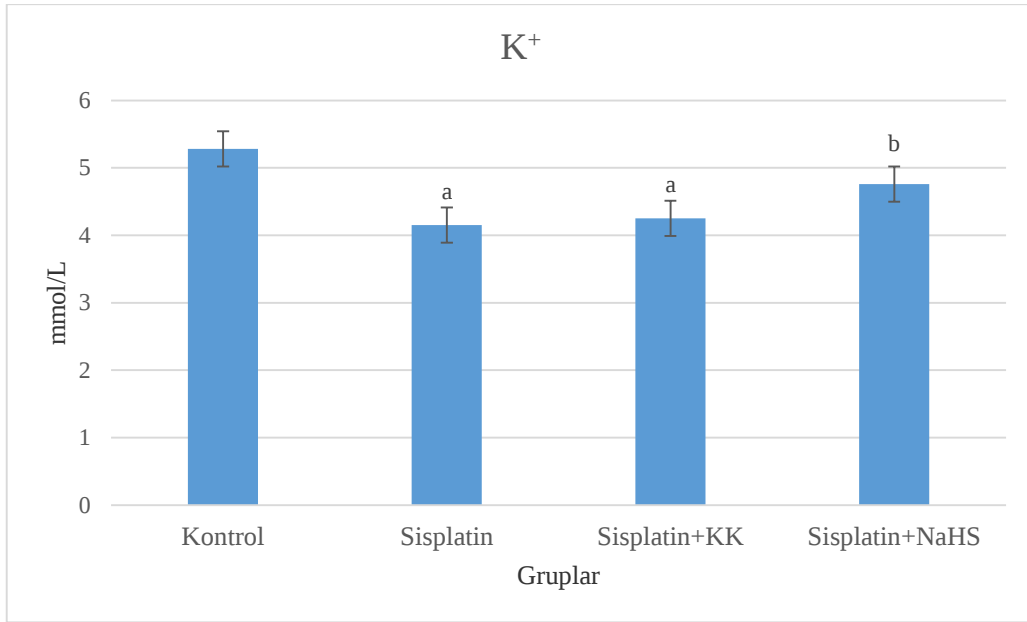


Şekil 4.12 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Na⁺ düzeyi yönünden karşılaştırılması

a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

Kan K⁺ Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki kan K⁺ düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin ve sisplatin+KK gruplarının kan K⁺ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca sisplatin grubuna göre sisplatin+NaHS grubundaki kan K⁺ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

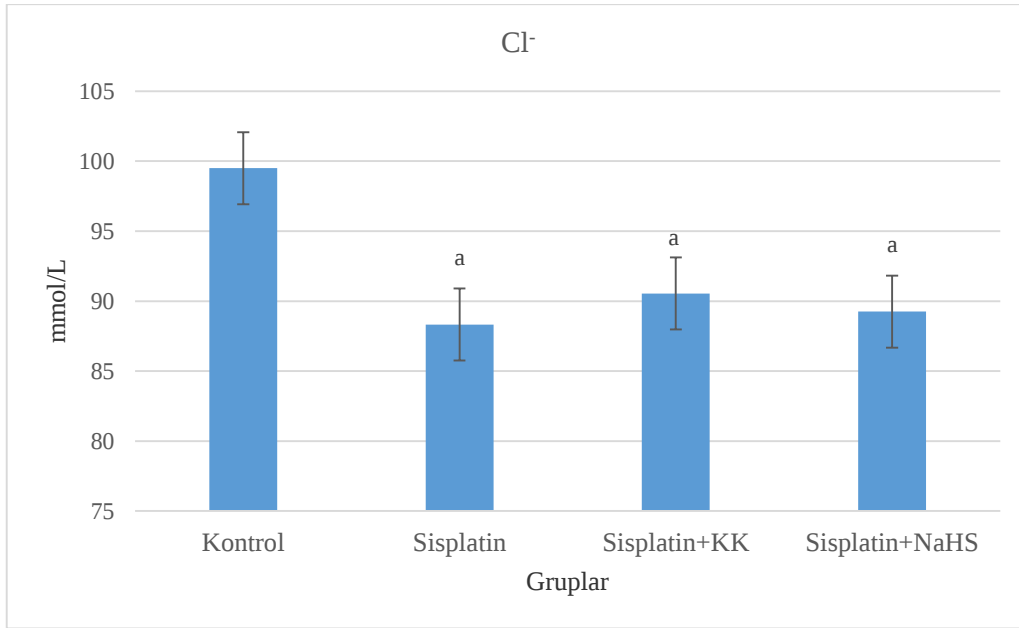


Şekil 4.13 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının K⁺ düzeyi yönünden karşılaştırılması

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

Kan Cl⁻ Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki kan Cl⁻ düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin, sisplatin + KK ve sisplatin+NaHS gruplarının Cl⁻ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$).

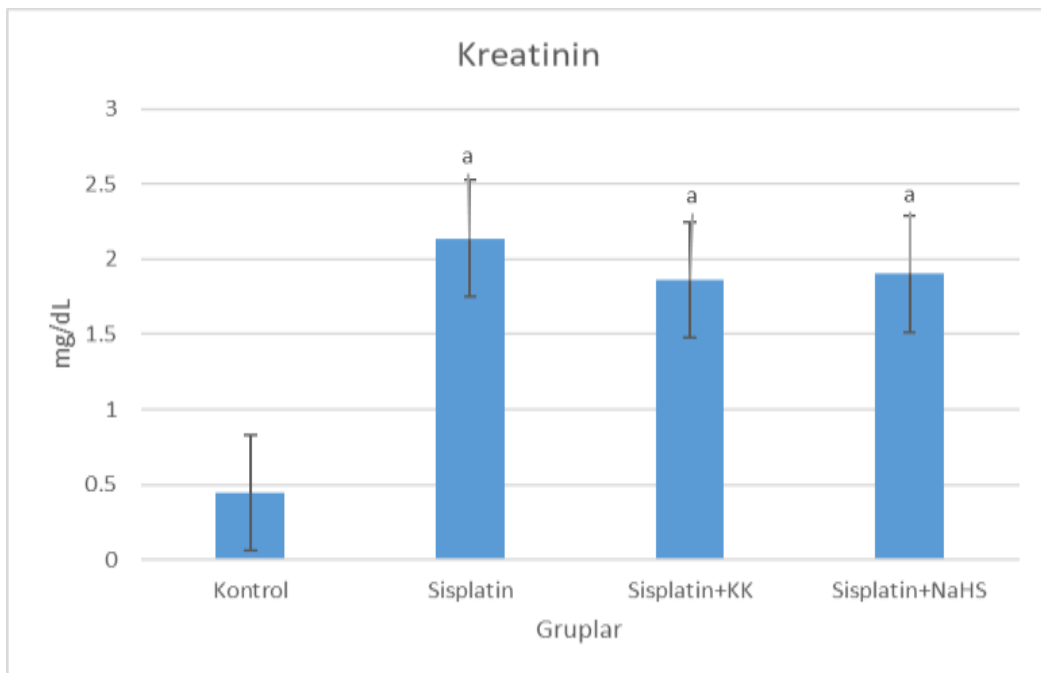


Şekil 4.14 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Cl düzeyi yönünden karşılaştırılması

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

Kan Kreatinin Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki kan kreatinin düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin, sisplatin + KK ve sisplatin+NaHS gruplarının kan kreatinin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

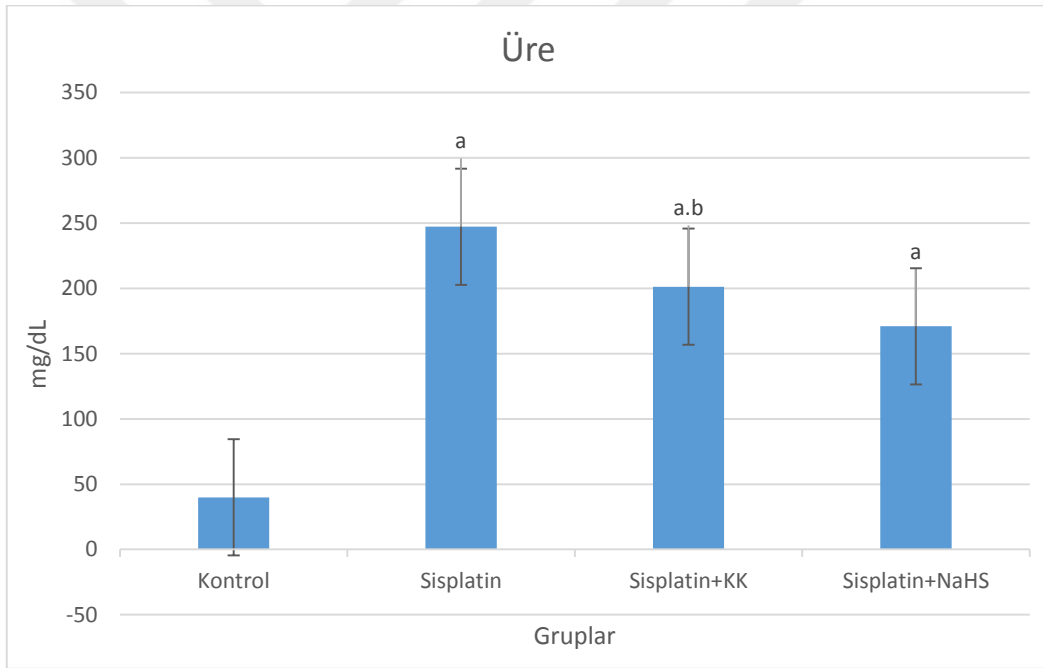


Şekil 4.15 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Kreatinin düzeyi yönünden karşılaştırılması

a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

Kan Üre Düzeyi Sonuçları

Çalışmamızdaki kan üre düzeyi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin, sisplatin + KK ve sisplatin+NaHS gruplarının kan üre düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca sisplatin grubuna göre sisplatin+kayısı grubunun kan üre düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$).



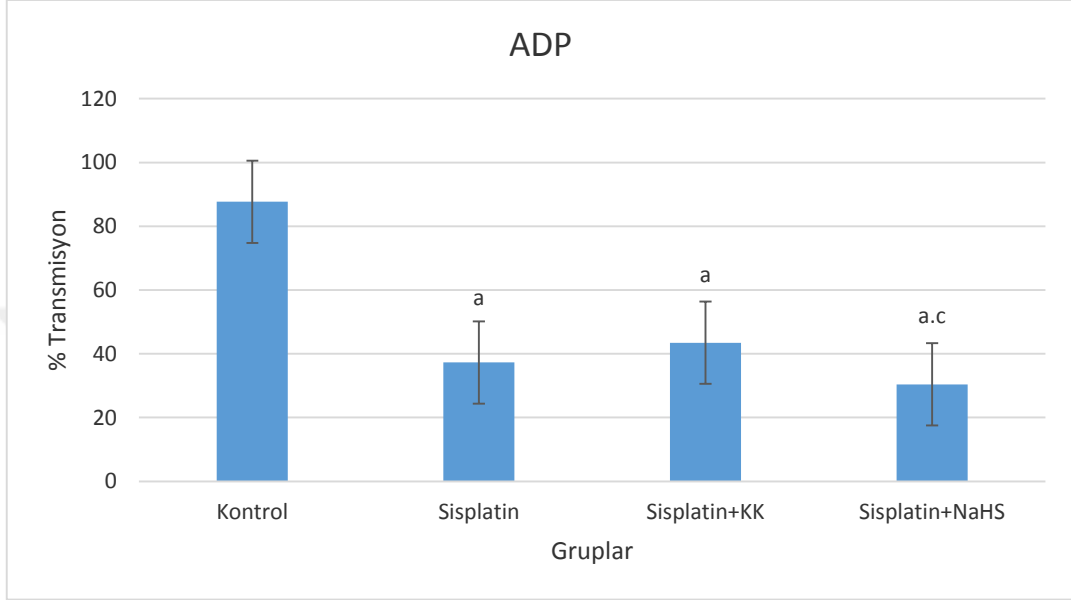
Şekil 4.16 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Üre düzeyi yönünden karşılaştırılması

a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

ADP ile İndüklenen Antirombotik Aktivite Sonuçları

Çalışmamızdaki kan ADP aktivitesi sonuçlarına bakıldığında; kontrol grubuna göre sisplatin, sisplatin + KK ve sisplatin+NaHS gruplarının kan ADP aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$).

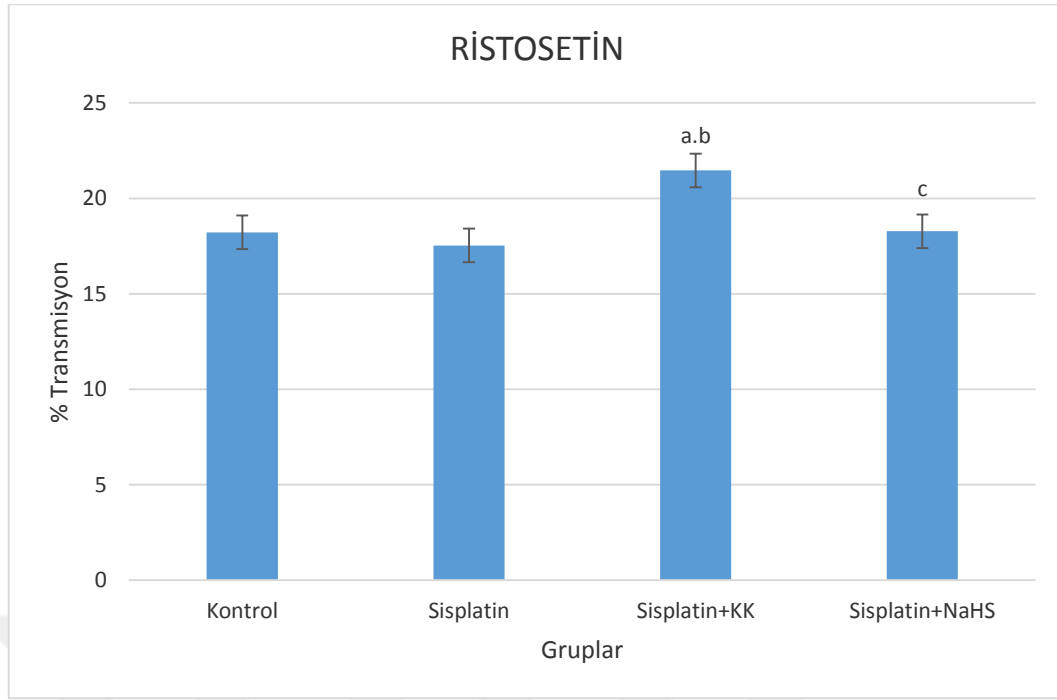


Şekil 4.17 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının ADP etkinliği yönünden karşılaştırılması

- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$
- c. Sisplatin+ KK grubu ile kıyaslandığında $p<0.05$

Ristasetin ile İndüklenen Antirombotik Aktivite Sonuçları

Çalışmamızdaki kan ristasetin aktivitesi sonuçlarına bakıldığında; hem kontrol hem de sisplatin gruplarına göre sisplatin+KK grubunun ristasetin aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$).



Şekil 4.18 Kontrol grubu, sisplatin, sisplatin + kükürtlü kayısı ve sisplatin+NaHS gruplarının Ristasetin etkinliği yönünden karşılaştırılması

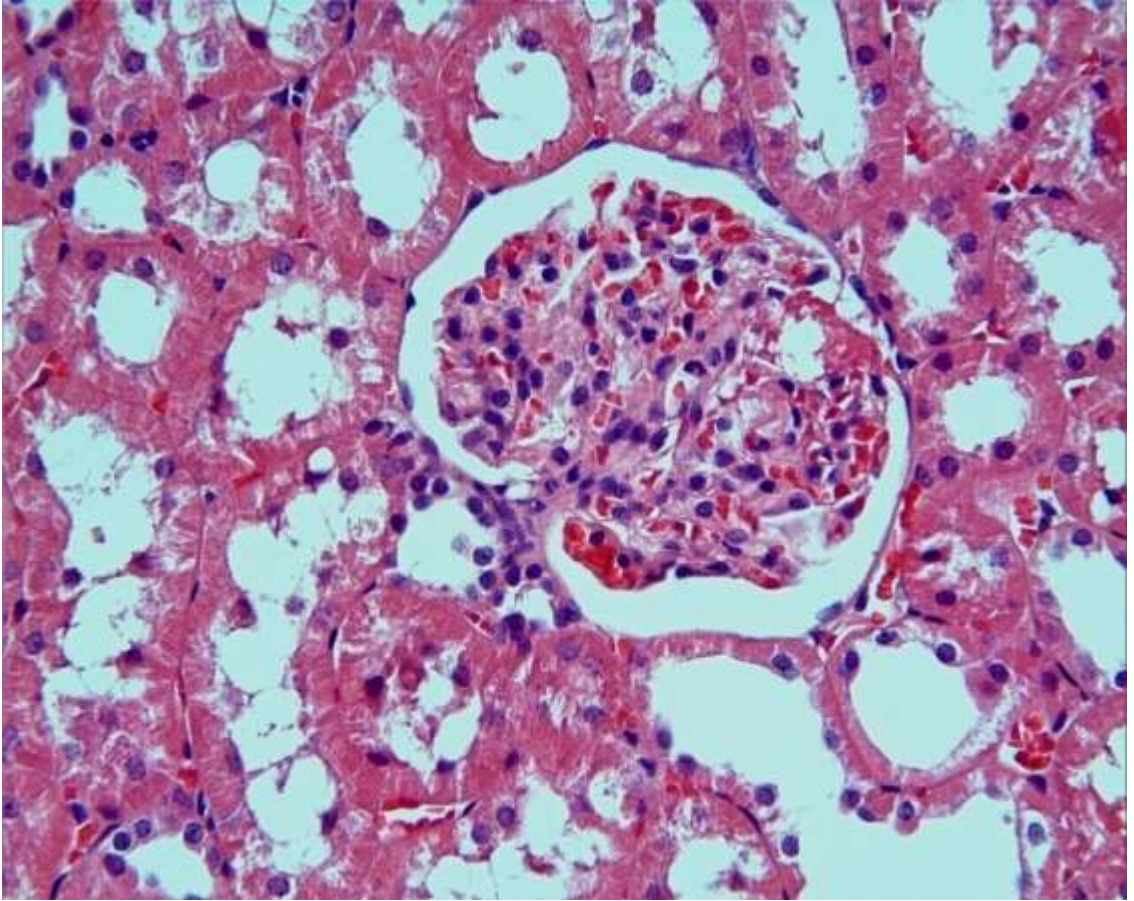
- a. Kontrol grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- b. Sisplatin grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$
- c. Sisplatin+ KK grubu ile kıyaslandığında $p < 0.05$

4.4.Histolojik Bulgular

Kontrol (Şekil 4.19A) grubunu oluşturan sıçanların böbrek doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemelerinde normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu böbrek dokusunda glomerül ve tübül yapıları normal yapıda izlendi. Sisplatin grubunda ise böbrek dokusunda hemoraji (Şekil 4.20A, 4.20B, 4.20E), ödem (Şekil 4.20A), glomerül yapısında bozulma (Şekil 4.20B, 4.20C), mononükleer hücre infiltrasyonu (Şekil 4.20B, 4.20C), tübüllerde vakuolizasyon (Şekil 4.20D, 4.20E), tübül lümeninde madde birikimi (Şekil 4.20D, 4.20E, 4.20F), tübül epitel hücrelerinde dökülme (Şekil 4.20F) gözlemlendi. Sisplatin + kükürtlü kayısı grubunda (Şekil 4.21A, 4.21B, 4.21C, 4.21D) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın belirgin derecede azaldığı gözlemlendi. Az miktarda hemoraji (Şekil 4.21B, 4.21C) ve az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu (Şekil 4.21C, 4.22D) olduğu tespit edildi. Sisplatin + NaHS grubunda da (Şekil 4.22A, 4.22B, 4.22C, 4.22D) böbrek dokusunda histopatolojik hasarın azaldığı gözlemlendi. Az miktarda

hemoraji (Şekil 4.22A, 4.22B) ve az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu (Şekil 4.22A, 4.22B, 4.22C) ve vakuolizasyon (Şekil 4.22D) olduğu tespit edildi.

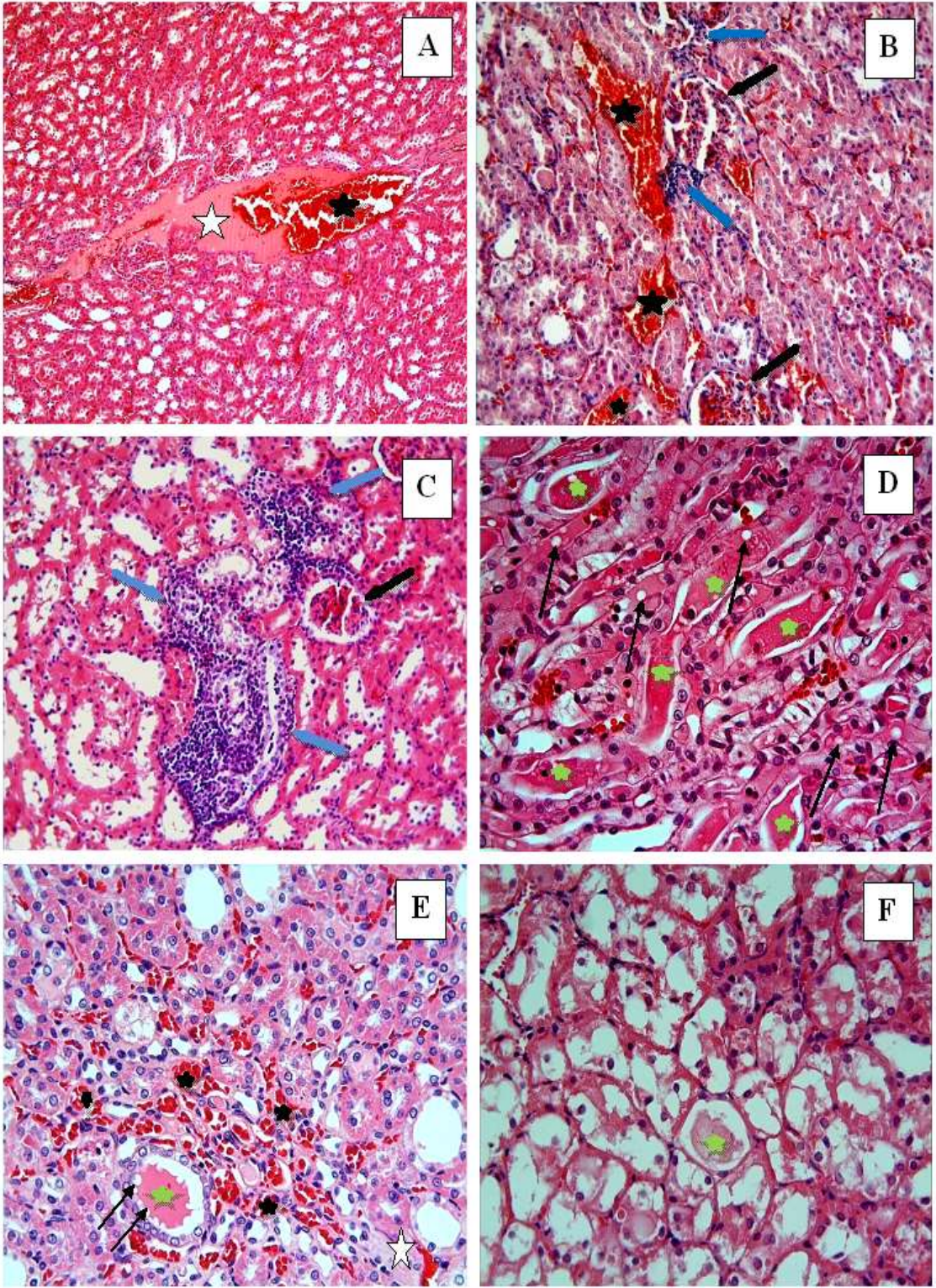
Alınan kesitler hemoraji, ödem, glomerül yapısında bozulma, mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüllerde vakuolizasyon, tübül lümeninde madde birikimi ve tübül epitel hücrelerinde dökülme açısından değerlendirildi ve histopatolojik skor belirlendi. Histopatolojik hasar her bir kriter için yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak tanımlanmıştır. Her grup için mikroskopik hasar skoru belirlendi ve sonuçlar Tablo 4.7'da verildi.



Şekil 4.19 Kontrol grubu histolojik bulguları.

Kontrol grubuna ait böbrek dokusu normal histolojik görünümde izlendi. Kontrol grubunda böbrek dokusunda glomerül ve tübül yapıları normal yapıda izlendi. A: H-E; X40.

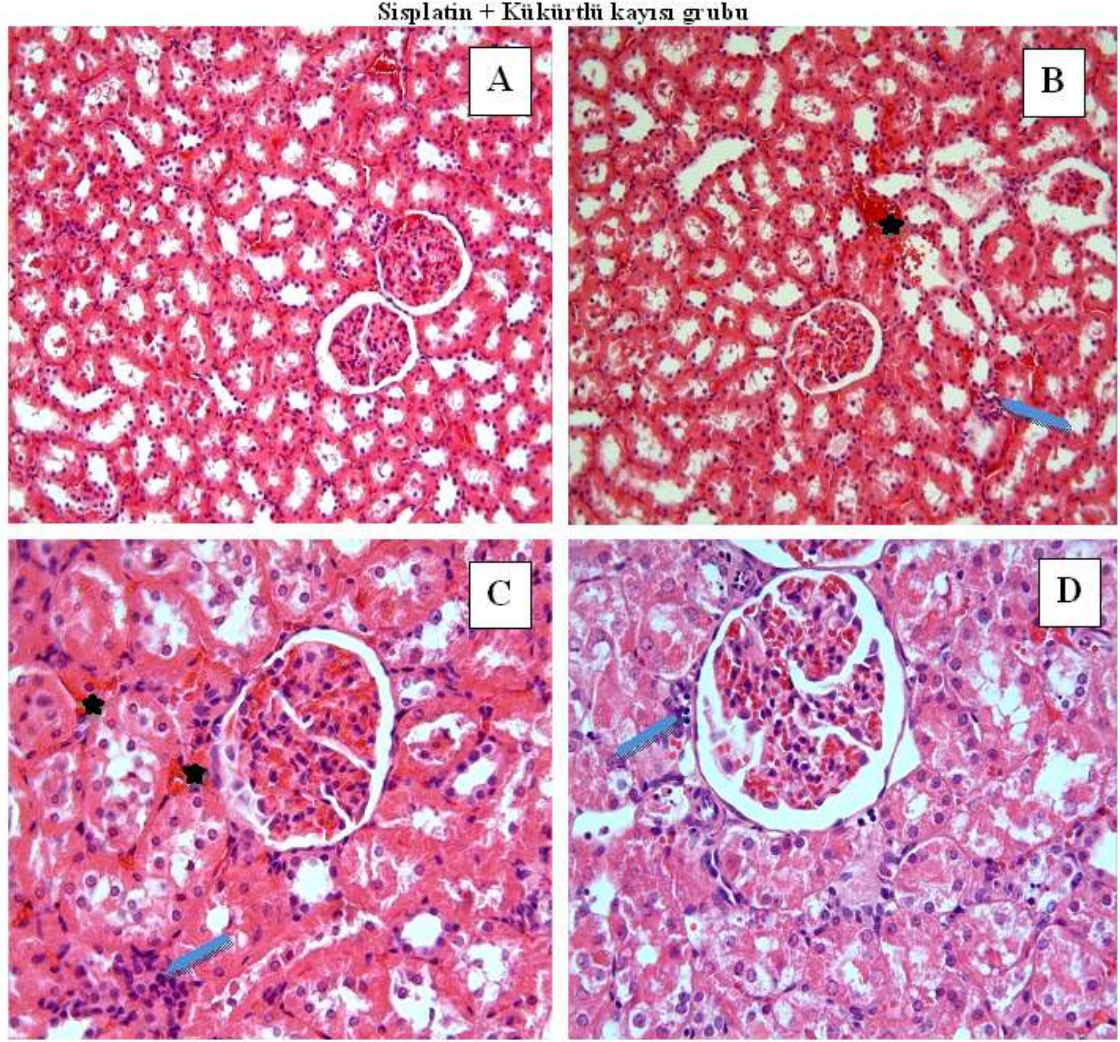
SİSPLATİN



Şekil 4.20 Sisplatin grubu histolojik bulguları

Sisplatin grubunda böbrek dokusunda hemoraji (siyah yıldız) (A, B, E), ödem (beyaz yıldız) (A), glomerül yapısında bozulma (siyah oklar) (B, C), mononükleer hücre

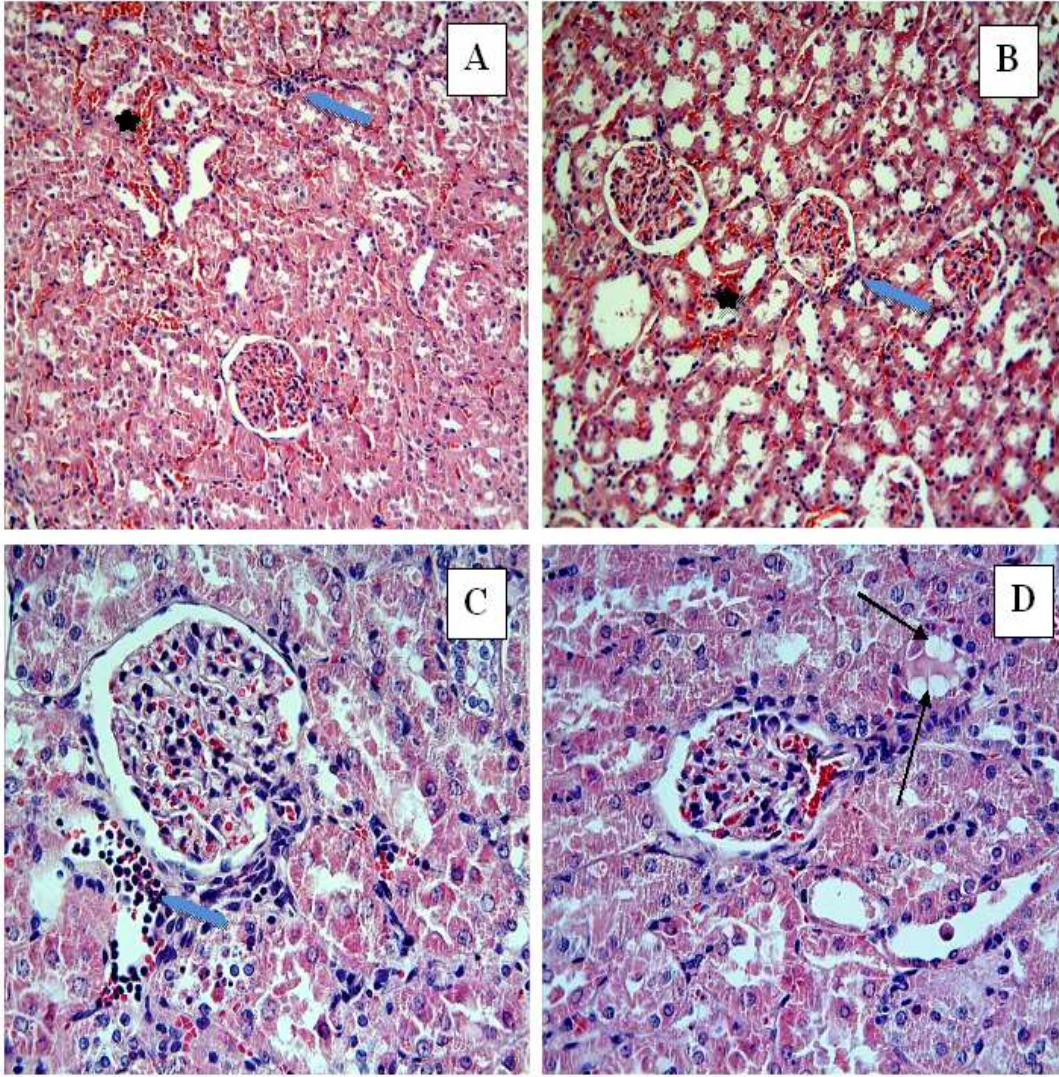
infiltrasyonu (mavi oklar) (B, C), tübüllerde vakuolizasyon (ince siyah oklar) (D, E), tübül lümeninde madde birikimi (D, E, F), tübül epitel hücrelerinde dökülme (F) gözlemlendi. A: H-E; X10, B, C: H-E; X20, D, E, F: H-E; X40.



Şekil 4.21 Sisplatin + Kükürtlü kayısı grubu histolojik bulguları.

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

Sisplatin + NaHS



Şekil 4.22 Sisplatin + NaHS grubu histolojik bulguları.

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

Tablo 4.7. Sisplatinin neden olduğu böbrek hasarı üzerine kükürtlü kayısı ve NaHS'nin etkileri. (ort SEM n=7).

GRUPLAR	Histopatolojik skor
Kontrol	0.36 ± 0.08^a
Sisplatin	2.76 ± 0.06^b
Sisplatin+kükürtlü kayısı grubu	1.40 ± 0.09^c
Sisplatin + NaHS	1.83 ± 0.10^d

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

5.TARTIŞMA

Kanser, genetik ve çevresel etkilerle birlikte beslenme şekli ve yaşam tarzının da rol oynadığı birçok faktörün etkisi altında ortaya çıkan ve kontrolsüz hücre çoğalması ve yayılımı ile kendini gösteren bir hastalıktır (129). Günümüz dünyasında, gelişmiş ülkelerde daha yaygın görülmekle beraber kardiyovasküler nedenlerden sonra en sık gözlenen ölüm nedenidir. Tüm dünyada sağlık alanındaki çalışmaların büyük bir kısmını sayı ve bütçe bakımından kanser araştırmaları oluşturmaktadır, ABD’de 2022 yılında kanser araştırmalarına ayrılan bütçe 7,3 milyar dolardır (130). Çok sayıda bilimsel araştırma yapılmasına ve önemli düzeyde bütçeler harcanmasına rağmen hala beklenen düzeyde tedavi başarısı elde edilememiş ve istenilen düzeyde sağ kalım oranlarına ulaşılamamıştır. Geleneksel tedavi yaklaşımları cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerinden biri veya birlikte kombine kullanımı iken son yıllarda bunlara ilaveten akıllı ilaç, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi yöntemleri de kullanılmakta ve tedavide daha yüksek düzeyde başarı sağlanabilmektedir (131-133). Aslında bilgisayar destekli moleküler modelleme tekniklerinin de kullanılmaya başlanmasından sonra yapılan çalışmalarla çok sayıda etkili molekül keşfedilmekte ve bu moleküllerin preklinik çalışmalarda kanser hücrelerine karşı yüksek düzeyde sitotoksik etkileri tespit edilmekte ise de bu moleküllerin klinik kullanıma geçiş oranı son derece düşük olmaktadır. Bunun ana nedeni kanser hücrelerinin çok yüksek düzeyde sağlıklı hücreler ile benzerlik göstermesi ve tedavi süresince kullanılan ilaçlarla kanser hücreleri kadar sağlıklı hücrelerin de zarar görüyor olmasıdır. Yani bu ilaçların ciddi yan etkileri preklinik çalışmaların ötesine geçmesini kısıtlamaktadır. Bu noktada zorunlu olarak çalışmaların önemli bir kısmı da kemoterapötik ilaçların yan etkilerini azaltmaya, sağlıklı hücrelerin gördüğü zararı minimize etmeye yönelik olmaktadır. Bununla birlikte reseptör spesifik etki gösteren akıllı ilaçlar da sadece tümör hücrelerine yöneldiği için yan etki problemini ortadan kaldıracak son derece önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir (134-135).

Kemoterapötik ilaçlar arasında medikal onkologlar tarafından sıklıkla kullanılan ve birçok kanser türünde etkili olan ajanlardan bir gurubu da platin kompleksleri oluşturmaktadır. Bu ilaçlar arasında yer alan “sisplatin” başta testis, yumurtalık, akciğer, baş ve boyun olmak üzere birçok solid tümör ile karakterize kanser türünde kullanılmaktadır (136). Birkaç farklı yolla antikanserojen etki gösterebilen sisplatin esas olarak pürin bazları ile etkileşime girerek replikasyon ve transkripsiyon ile DNA tamir

mekanizmalarını bloke etmek suretiyle tümör hücrelerinin çoğalmasını engellemekte ilaveten protein sentezi yapamayan bu hücrelerin ölümüne de neden olmaktadır. Öte yandan sisplatin benzer biçimde aynı etkileri sağlıklı hücreler üzerinde de göstermektedir. Bu nedenle sisplatin tedavisi beraberinde çok ciddi yan etkileri de kaçınılmaz kılmaktadır. Bunlar arasında, böbrek dokusunda birikme eğilimi nedeniyle neden olduğu nefrotoksisite, kemik iliği represyonu ile birlikte en önemli yan etkilerden ikisini oluşturmaktadır (137,138). Biz bu çalışmada, sisplatinin ratlarda oluşturduğu nefrotoksisiteyi ortaya koymayı ve oluşan toksik etkileri kükürtlü kuru kayısı tüketiminin ne ölçüde engellediğini ortaya koymayı amaçladık. Kayısı ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada; eser element, vitaminler, polifenoller ve karoten türevi çeşitli biyoaktif bileşen içeriği nedeniyle birçok hastalığa karşı koruyucu etkinliği gösterilmiştir, biz bu çalışmada daha çok kükürtlü kayısının izin verilen sınırlar içerisindeki kükürt içeriğinin de organ ve doku hasarına karşı koruyucu etkinliğini belirlemeyi hedefledik. Son yıllarda literatürde yer alan yayınlarda kükürtlü kayısı tüketiminin, nitrik oksit ve karbonmonoksitten sonra yeni bir gasotransmitter olarak nitelendirilen ve organizmada üç farklı enzim sistemi tarafından sentezlenen hidrojen sülfür üretimini artırdığı gösterilmiştir (139,140). Hidrojen sülfürün yüksek konsantrasyonlarda toksik etkiler gösterirken düşük konsantrasyonlarda antioksidan, antienflamatuvar, antitrombotik, antiapoptotik ve vasodilatör etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Çalışmamızda kükürtlü kayısı tercih etmemizin nedeni H_2S üzerinden sağlanabilecek bir koruyucu etkinliği belirlemektir. Bu bağlamda pozitif kontrol olarak yaygın kullanılan bir H_2S donörü olan NaHS kullandık. Yaptığımız taramalarda, literatürde kemotörötik ajanların yan etkilerinin azaltılmasında H_2S etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmakla beraber kükürtlü kuru kayısının kullanıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Cao X. ve ark. hücre kültürü kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında H_2S donörü olan NaHS ve GYY4137 kodlu bileşiğin sisplatin nedeniyle oluşan nefrotoksik etkileri azalttığını ayrıca sisplatinin kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkinliğini potansiyelize ettiğini rapor etmişlerdir (141). Araştırmacılar bu etkilerin moleküler mekanizması hakkında, H_2S aracılığıyla NADPH oksidaz enzimi subunitelerinden biri olan p47phox'un persülfürasyon nedeniyle inhibe olduğunu ve buna bağlı olarak hem MAPK aktivitesinin sınırlandığını hem de serbest radikal üretiminin baskılandığını ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde Sun HJ ve ark da aynı moleküler mekanizmayı destekleyen sisplatin ile renal toksisite oluşturdıkları çalışmalarında, H_2S üzerinden persülfürasyon nedeniyle fosforile olamayan STAT3 ve IKK β 'nın aktive olamadığını ve bu yolla

inflamasyonun baskılanarak hasar oluşumunun sınırlandığını rapor etmişlerdir (142). Wang S ve ark'nın köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada sisplatin ile oluşturulan akut böbrek hasarında NaHS verilerek indüklenen H₂S üretimi sonucunda inflamasyonun baskılandığı ve böbrek hasarının anlamlı düzeyde önlendiği bildirilmiştir (143).

Kanser ilaçlarının tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermelerinde rol oynayan faktörlerden biri de serbest radikal oluşumunu artırarak hücrenin oksidatif stres düzeyini yükseltmesi ve artan oksidatif hasarın hücreyi apoptozise götürmesidir. Burada da sorun yine oksidatif stresin kanser hücreleriyle beraber sağlıklı hücrelerde de indüklenmesidir. Ayrıca kanser hücreleri apoptozisten kaçacak farklı mekanizmalar geliştirmiş iken sağlıklı hücreler böyle bir yeteneğe de sahip değildir. Tang C ve ark sisplatinin böbrek dokusu oksidatif stres düzeyini artırdığını ve özellikle mitokondriyal stresi ve oksidatif DNA hasarını tetiklediğini rapor etmişlerdir (144). Sharma S ve ark yapmış oldukları çalışmalarında sisplatin uygulanan ratlarda böbrek dokusu antioksidan sistem parametrelerini (SOD, CAT, GPx, MDA) ve DNA oksidasyon düzeylerini ölçmüşler ve hücresel oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulduğunu, koruyucu amaçla verilen ve antioksidan potansiyeli bilinen *E. lawii* ekstresinin bu bozulmayı anlamlı düzeyde engellediğini rapor etmişlerdir (145). Sisplatinin nefrotoksik etkilerinin antioksidan ajanlar tarafından önlenmesinde muhtemel iki mekanizmanın rol oynayacağını söyleyebiliriz. Bunlardan ilki, sisplatin tarafından indüklenen reaktif oksijen radikali üretiminin sonucunda hücre içerisinde konsantrasyonu artan, son derece kısa yarı ömre sahip ve oldukça reaktif olan bu radikallerin bir bölümünün antioksidan moleküller tarafından süpürülerek hücresel makromoleküllerle etkileşiminin engellenmesidir. Diğer olası mekanizma ise sisplatinin çok daha yüksek nefrotoksik etkileri olan metabolitlerine dönüşümünün antioksidan moleküller tarafından engellenmesidir. Sisplatinin toksik metabolitlerine metabolize edilmesinde ilk basamak GST enzimi tarafından katalizlenmektedir ve glutatyon-sisplatin konjugatları oluşmaktadır. Sonraki basamakta transpeptidazlar (GGT ve APN) ve sistein-S-konjugat- β -liyaz tarafından reaktif sistein tiyoller oluşmaktadır (146). Bu tür reaktif tiyol grubu içeren yapılar nefrotoksisiteden birinci derece sorumludurlar. İlk basamakta serbest tiyol grubu taşıyan antioksidanlar ve şelatlayıcı ajanlar sisplatinin glutatyon ile konjugat oluşturmasını inhibe ederek süreci başından bloke edebilir ve nefrotoksisiteyi azaltabilirler. Görüldüğü gibi, klasik antioksidan özellikteki biyomoleküllerin sisplatine bağlı gelişen nefrotoksisiteyi önleme yolları ile hidrojen sülfürün etki yolu birbirinden farklıdır. Her ne kadar hidrojen sülfürün de antioksidan moleküllerle benzeşen etkilere

sahip olduğu ileri sürölse de hidrojen sülfür daha çok persülfürasyon yolu ile kovalent modifikasyonla aktivitesi düzenlenen enzimlerin fosforilasyonunu engelleyerek hücreyel yolaklar üzerinde inhibitör etki göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan kükürtlü kayısının hem birçok farklı türde antioksidan özellikte biyomolekül içermekle hem de içerdigi kükürt nedeniyle potansiyel bir hidrojen sülfür donörü olarak etki göstermesi beklenmektedir.

Birçok deneysel hayvan modelinde kükürtlü kuru kayısının karaciğer, göz, kardiyovasküler sistem, cilt ve GIS için koruyucu ve destekleyici olduğu, içerdigi mineral, vitamin ve zengin antioksidan bileşenler nedeniyle antikanserojen ve anti aging etkili olduğu rapor edilmiştir (147). Kükürtlü kuru kayısı birçok makalede rapor edilen biyoaktif bileşenlerinden kaynaklı faydalı etkilerinin yanı sıra içermiş olduğu kükürt nedeniyle önemli bir eksojen H₂S kaynağıdır. Kükürtlenmiş kuru kayısı bünyesindeki kükürt nedeniyle organizmada H₂S donörü gibi davranarak fizyolojik konsantrasyonlarının artmasına neden olacaktır. Sisplatin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı koruyuculuğunda bu özelliğinin de önemli düzeyde katkı sağladığını düşünmekteyiz. Lee H ve ark. akciğer kanserine karşı kullanılan sisplatinin şiddetli hepatotoksik ve nefrotoksik etkiler gösterdiğini ve PM014 kodlu, içerisinde kayısı meyve ve çekirdek ekstresinin de yer aldığı 8 türden oluşan bitkisel karışımın bu etkileri anlamlı düzeyde azalttığını rapor etmişlerdir (148). Eslamifar Z ve ark. ratlarda yapmış oldukları çalışmada sisplatinin doza bağlı olmakla beraber nefrotoksik etkiler gösterdiğini ve gallic asit kullanımının bu etkilere karşı anlamlı düzeyde koruyuculuk gösterdiğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında, sisplatin enjeksiyonunu takiben kan kreatinin ve üre 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 (149). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sisplatin enjeksiyonunu takiben kan kreatinin düzeyleri 0.445±0.037'den 2.138±0,67 ye çıkmış, üre düzeyi ise 39.94±4.76'dan 247.2±56.38 ya yükselmiş ve elektrolit homeostazı bozulmuştur. Biyokimya bulgularını destekler biçimde histolojik görüntülerde de renal hasar belirgin biçimde kendini göstermektedir. Sisplatinin böbrek dokuda oluşturduğu oksidatif hasarın en dramatik biçimde kendini gösterdiği parametreler ise MDA ve antioksidan enzimler ile CSE olmuştur. MDA düzeyleri sisplatin enjeksiyonu sonrası dramatik biçimde artmış, kükürtlü kayısı gurubunda bu artış anlamlı düzeyde geri döndürölmüş, NaHS gurubunda ise herhangi bir iyileşme sağlanamamıştır. Antioksidan enzimlerden SOD, CAT ve GPx düzeyleri de

sisplatin enjeksiyonuna bağlı olarak azalma göstermiş ancak bu azalma istatistiksel analizlerimizde anlamlı olarak tanımlanamamıştır. Kükürtlü kayısı gurubunda her üç enzimde de gözlenen azalma geri döndürülebildiği gibi kontrolün üzerinde aktiviteler elde edilmiştir. Özellikle CAT aktivitesi %74.09 düzeyinde bir artış göstermiştir. NaHS verilen grupta, kükürtlü kayısı etkisine benzer biçimde CAT aktivitesinde sislpatin gurubuna kıyasla %74 artış elde edilmiştir. CSE aktivitesi ise sislpatin gurubunda anlamlı olmayan bir azalma, kükürtlü kayısı gurubunda aynı şekilde bir artış kaydederken NaHS gurubunda istatistiksel olarak anlamlı olan dramatik bir artış dikkati çekmektedir. NaHS verilen grupta H₂S üretiminden sorumlu üç ana enzimden biri olan sistatasyonin-γ-liyaz düzeylerinde gözlenen bu artış NaHS'in bu enzim için substrat gibi davranmış olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde deneysel çalışmalarda en sık kullanılan H₂S donörü NaHS'dir. Li N. ve ark MI sonrası uygulanan eksojen H₂S tedavisinin endojen H₂S üretiminden sorumlu üç enzimin de üretimini ve aktivitesini artırdığını rapor etmişlerdir. (150). Çalışma bulgularımız sislpatin nedeniyle oluşan böbrek hasarında kükürtlü kayısının NaHS verilen guruba kıyasla daha iyi bir koruma sağladığını göstermektedir. NaHS sadece H₂S donörü olarak H₂S in biyokimyasal etkinliği üzerinden katkı sağlarken kükürtlü kayısı hem bünyesinde barındırdığı kükürt nedeniyle H₂S üretimini artırmakta hem de kayısının bileşimindeki biyoaktif moleküller üzerinden iyileştirici etkiler göstermektedir. Burada dikkat edilmesi gereken bir başka nokta ise, sislpatin kürü ile yürütölen tedavi süreçlerinde bir yandan sislpatinden kaynaklanan yan etkiler minimize edilmeye çalışılırken diğer yandan sislpatinin tedavi etkinliğini de azaltmamaya özen gösterilmelidir. Özellikle H₂S'in yüksek konsantrasyonları sislpatinin metabolize edilmesini engelleyeceğinden tedavi sürecinin de sekteye uğramasına neden olabilir. Burada, tümör dışı organ ve dokuların korunması amaçlanırken çok hassas doz ayarlamalarıyla uygulanan kürün de tedavi etkinliği düşürölmemelidir. Kanser tedavisinde önemli bir diğer handicap ise zamanla gelişen ilaç direncidir. Birçok kanser ilacı için tümör hücreleri çeşitli savunma mekanizmaları geliştirerek ilacın sitotoksik etkilerinden kendilerini koruyabilmektedirler. Ma Y ve ark sislpatine dirençli akciğer kanseri hücreleriyle yapmış oldukları çalışmalarında H₂S ile birlikte sislpatin uygulanmasının tümör hücrelerini çoğalmasını durdurduğunu, hücre yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığını rapor etmişlerdir (151). Araştırmacılar bu etkilerin p53'ün aktivasyonu, p21, kaspaz-3, Bax ve MMP-2'nin artan ekspresyonu, ile Bcl-xL'nin ise baskılanması üzerinden gerçekteşitini vurgulamışlardır.

Trombositler, hemostaz, inflamasyon ve trombus oluşumunda büyük önemi olan hücrelerdir. Normal fizyolojik şartlarda damarlarda hasar oluştuğunda, dolaşımdaki trombositlerin yegâne görevi kan kaybını önlemektir. Bu süreç trombositlerin subendotele hızlı bir şekilde adezyonu ile başlamakta ve trombosit-trombosit kümelerinin oluşması ile devam eder. Trombositlerin granüllerinden salınan ajanlar agregasyonu bir sonraki boyuta taşımakta ve nihayet zarar gören damar duvarında geçici bir trombosit pıhtısı oluşturur (primer hemostaz). Aynı zamanda trombositler pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonundan sorumlu olan bir dizi adımla koagülasyonu desteklerler (Sekonder hemostaz). Bazı ilaçlar trombosit aktivasyonunu inhibe etmekte, bazıları ise agregasyonu uyarabilmektedir (152). Jafri ve Prothero, sisplatinin endotel hücrelerinde serbest radikallere bağlı olarak oluşan lipid peroksidasyonu yoluyla doğrudan andovasküler hasara neden olabilmektedir. Bu durumun trombosit agregasyonuna ve intimada kalınlaşmaya neden olabildiğini rapor etmişler (153). Ma ve arkadaşları küçük hücreli akciğer kanserli olan hastalarda sisplatin tedavisinde trombosit kaynaklı oluşan partiküllerin arttığını bildirmişlerdir (154). Bizim bulgularımıza göre ise ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ancak ristosetin ile yapılan trombosit agregasyonu indüksiyonu ile agregasyon olduğu bu agregasyon oluşumunun kontrole göre Pt-kompleksi grubunda inhibe olduğu ve kükürtlü kayısı grubunda da kontrolün üzerinde olduğu, NaHS grubunda ise kontrolle eşdeğer olacak şekilde inhibisyonu önleyerek agregasyon indüklendiğini söyleyebiliriz. Zagli ve ark, H₂S'in donörü olan NaHS'ün ADP, epinefrin, kollajen, tromboksan, araşidonik asit ve trombinin neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe edebileceğini rapor etmişlerdir (155). Nishikawa ve ark, tavşanlarda trombositten zengin plazma ile yıkanmış trombositleri kullanarak NaHS'ün trombosit agregasyonunu belirlemeyi amaçlamışlardır. Yıkanmış trombositlerde NaHS, ADP veya kollajen tarafından indüklenen sitosolik Ca⁺² mobilizasyonunu zayıflattığını ve ayrıca bir Ca⁺² iyonoforu olan iyonominin tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu azalttığını bildirmiştir. NaHS'nin bu etkisinin bir adenilil siklaz inhibitörü tarafından inhibe edildiği ve bir fosfodiesteraz inhibitörü tarafından arttırıldığı bildirilmiştir. Böylece H₂S, cAMP'ye bağlı olan sitozolik Ca⁺² mobilizasyonunu hem aşağı hem de yukarı akış sinyallerine müdahale ederek tavşanlarda trombosit agregasyonunu baskıladığı rapor edilmiştir (156). Her iki çalışma da bulgularımızla uyumlu sonuçlar içermektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz biyokimyasal verilerimiz ile histolojik bulgularımız uyumlu ve birbirini destekler niteliktedir. Sisplatin gurubunda doku hasarı hemoraji, ödem, glomerüler dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübüler vakuolizasyon ile kendini göstermişken bu bulgular kükürtlü kayısı ve NaHS guruplarında önemli düzeyde daha az gözlemlenmiştir. Wen L ve ark sisplatin tedavisinin tübüler hücre ölümüne neden olduğunu, Zhou J ve ark ise sisplatinin böbrek dokusunda ödem, inflamasyon ve glomerüler dejenerasyona neden olduğunu mikroskopik bulgularla ortaya koymuşlardır (157,158). Literatürde benzer bulgular ortaya koyan çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür.

Çalışmamızın sonuçları aynı alanda yapılmış olan çok sayıdaki benzer çalışmalarla uyumlu sonuçlar içermektedir, sisplatin kaynaklı nefrotoksisite üzerine birçok araştırma makalesi yayımlanmıştır ve sisplatinin ciddi nefrotoksik etkiler gösterdiği artık tartışma götürmez bilimsel bir gerçektir. Henüz üzerinde yeteri kadar çalışma yapıldığı söylenemeyecek olan H₂S güncel bir gasotransmitter olup her geçen gün yeni bir fizyolojik rolü ya da biyokimyasal fonksiyonu ortaya konmaktadır. Literatürde sisplatine bağlı nefrotoksisite ve H₂S'in birlikte değerlendirildiği makale sayısı sınırlıdır ve kükürtlü kayısının H₂S donörü olarak kullanıldığı bir çalışma ise bulunmamaktadır. Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu araştırmadan elde ettiğimiz bulguların, çalışma modelimiz açısından bu alandaki yapılacak diğer çalışmalara katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser tedavisinde kullanılan tüm yöntemler farklı oranlarda yan etkilere neden olmaktadır, özellikle kemoterapötik ilaçlar hem hücre çoğalmasını önleyip hem de hücrenin yaşamsal fonksiyonlarını engelleyerek sitotoksik etkiler gösterdiği için birçok sistem üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Bu etkilerin minimize edilmesi kanser tedavisinde temel hedeflerden biridir. Bu amaçla çeşitli beslenme programları, gıda takviyeleri, egzersiz programları ve diğer bir grup ilaçlar kemoterapi kür uygulamaları süresince uygulanmaktadır. Çalışma bulgularımız yaygın olarak kullanılan Pt-kompleksi bir kemoterapötik olan sisplatinin böbrek dokusun üzerinde önemli düzeyde sitotoksik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Biz bu çalışmada bu etkileri azaltmak amacıyla yeni bir gasotransmitter olarak nitelendirilen hidrojen sülfür konsantrasyonunu artırmak amacıyla kükürtlü kayısı ve NaHS kullandık. Elde ettiğimiz veriler hidrojen sülfür donörü olabilecek gıda desteklerinin kemoterapinin yan etkilerini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Kükürtlü kayısının dünya üzerindeki en büyük sağlayıcısı Türkiye olmakla beraber iç piyasadaki tüketimi son derece sınırlıdır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda diyetle yeterince kükürtlü kayısıya yer verilmesinin sağlıklı dönemlerde koruyucu etkiler göstereceğini, kanser tedavi süreçlerinde ise nefrotoksik etkileri ve trombus oluşma riskini minimize edeceğini ve özendirilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular Mechanisms of Action. *Eur. J. Pharmacol* 2014, 740(3): 364-78.
2. Makovec T. Cisplatin and Beyond: Molecular Mechanisms of Action and Drug Resistance Development in Cancer Chemotherapy. *Radiol Oncol* 2019, 53(2): 148-58.
3. 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, 32(8): 1469-86.
4. Aldossary S. A. Review on Pharmacology of Cisplatin, Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomed. Pharmacol. J* 2019, 12(1): 7-15.
5. Duan Z, Cai G, Li J, Chen X. Cisplatin-Induced Renal Toxicity in Elderly People. *Ther. Adv. Med. Oncol* 2020, 12(3): 175-230.
6. McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakh 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.
7. 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(04): 286-91.
8. 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.
9. Cao X, Zhang W, Moore PK, Bian J. Protective Effect of Hydrogen Sulfide and Polysulfide in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity, *Int. J. Mol. Sci* 2019, 20(2): 313.
10. 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.
11. Kuruş M, Elbe H, Otlı A, Taşlıdere E, Uğraş M. Protective Effects of *Prunus Armeniaca* L (apricot) on Low Dose Radiation-Induced Kidney Damage in Rats. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2014, 23(2): 105-11.
12. Vardi N, Parlakpınar H, Ates B, Cetin A, Otlı A. The Protective effects of *Prunus armeniaca* L (apricot) Against Methotrexate-Induced Oxidative Damage and Apoptosis In Rat Kidney. *J. Physiol. Biochem* 2013, 69(3): 371-81.

13. Wallace MA. Anatomy And Physiology of The Kidney. *AORN journal* 1998, 68(5): 799-20.
14. Dere F. *Anatomi Ders Kitabı*, 1. Baskı. Adana, Okullar Pazar'ı Kitapevi, 1989: 655-68.
15. Anafarta K, Baykara M, Baydınç YC, Beytur A. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. İçinde: Anafarta K (editör). *Temel Üroloji*, 4. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2011: 1-20.
16. Odar IV. *Anatomi Ders Kitabı*, 7. Baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık, 1986: 230-77.
17. Ozan H. *Anatomi*, 2. Baskı. Ankara, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005: 293-97.
18. Ross MH, Pawlina W. *Histoloji*, 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2014: 699-722.
19. Netter FH. *Atlas Of Human Anatomy*, 7th ed. Beijing, Elsevier, 2019: 365-74.
20. Sands JM, Verlander JW. Functional Anatomy of the Kidney. In: Verlander JW (ed). *Comprehensive Toxicology* 2th ed. New York, Humana press, 2010: 1-22.
21. Deetjen P. The Function of the Kidneys. In: *Human Physiology*, 2th ed. Berlin, Springer Berlin Heidelb press, 1989: 735-62.
22. Hall EJ, Guyton CA, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13th ed. London, Elsevier press, 2011: 244-90.
23. Eaton DC, Pooler J, Vander AJ. Vander's Renal Physiology. *Mc Graw Hill Medical* 2009, 12-222.
24. Shirley DG Unwin RJ. Renal Physiology, In: Shirley DG. *Comprehensive Clinical Nephrology* 3th ed. London, Penguin Press, 2010: 15-28.
25. 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. *Crit Care* 2004, 8(4): 204-12.
26. Li P.K, Burdmann EA, Mehta R.L. Acute Kidney Injury global health alert. *NIH* 2013, 61(3): 359-63.
27. Zappitelli M. Epidemiology and Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Semin. Nephrol* 2008, 28(5): 436-46.
28. 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.
29. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit. Care Res. Pract* 2013, (1): 479-730.

30. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients a Multinational Multicenter Study. *Jama* 2005, 294(7): 813-8.
31. 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.
32. Hoste EA, Kellum JA, Incidence. Classification and Outcomes of Acute Kidney Injury. *Contrib. Nephrol* 2007(156): 32-8.
33. 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.
34. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a Consensus Classification System for Acute Renal Failure. *Curr. Opin. Crit. Care* 2002, 8(6): 509-14.
35. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Acute Kidney Injury Network Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney Injury. *Crit Care* 2007, 11(2): 2-31.
36. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL. Kidney Disease Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group Improving. *Kidney Int. Suppl* 2012, 2(1): 1-138.
37. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early and Acute Kidney Injury Sepsis a Multicentre Evaluation *Crit Care* 2008, 12(2): 47.
38. Blantz RC. Pathophysiology of Pre-renal Azotemia. *Kidney Int* 1998, 53(2): 512-23.
39. Jefferson JA, Schrier RW, Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure In Feehally J, Floege J, Johnson RJ (editors). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3th ed. Philadelphia Elsevier press 2007, 755-70.
40. Hilton R, Acute Renal Failure. *BMJ* 2006, 333(7): 786-90.
41. Brady HR, Brenner BM, Acute Renal Failure In Hauser K, Longo B, Jameson F (editors) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th ed. New York Mv Graw Hill, 2005: 1644-53.
42. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute Renal Failure. *Lancet* 2005, 365(1): 417-30.
43. 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.

44. Gill N, Nally JV, J R, Fatica RA. Renal Failure Secondary to Acute Tubular Necrosis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Chest* 2005, 128(4): 2847-63.
45. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute Renal Failure: Definitions, Diagnosis, Pathogenesis, and Therapy. *J. Clin. Investig* 2004, 114(1): 5-14.
46. Molitoris BA Finn WF, Acute Renal Failure a Companion to Brenner and Rector's The Kidney. *Saunders* 2001, 515(5): 35-8.
47. Jefferson JA Schrier RW. Pathophysiology and Etiology of Acute Kidney Injury In: Floege J, Jonhson RJ, Feehally J (editors). *Comprehensive Clinical Nephrology* 8th ed. USA. Elsevier 2010, 797-813.
48. İşbilir ŞS. Yaprakları Salata-Baharat Olarak Tüketilen Bazı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Trakya: Trakya Üniversitesi 2008.
49. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive Oxygen Species and Cancer Role of Antioxidative Nutraceuticals. *Cancer Lett* 2017, 387(2): 95-105.
50. Akhtar MJ, Ahamed M, Hisham, Alhadlaq Aws A. Mechanism of ROS Scavenging and Antioxidant Signalling by Redox Metallic and Fullerene Nanomaterials; Potential Implications in ROS Associated Degenerative Disorders. *BBA* 2017, 1861(3): 802-13.
51. 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.
52. Sisein EA. Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants *Sch Acad J Biosci* 2014, 2(1): 110-8.
53. Sanchez C. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Properties from Mushrooms. *Synth Syst Biotechnol* 2017, 2(2): 13-22.
54. Gulcin İ. Antioxidants and Antioxidant Methods: An updated overview. *Arch. Toxicol* 2020, 94-3:651-715.
55. Pisoschi AM, Pisoschi CG. Is Open Access The Solution To Increase The Impact Of Scientific Journals. *Scientometrics* 2016, 109(3): 1075-95.
56. Shinde A, Ganu J, Naik P, Effect of Free Radicals Antioxidants on Oxidative Stress. A review. *J. dent. allied sci* 2012,1(2): 63-6.
57. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C, Exploring the Opioid System by Gene Knockout *Progr in Neurobiol* 2002, 66(8): 285-306.

58. Machelska H, Celik MO. Opioid Receptors In Immune And Glial Cells-İmplications For Pain Control. *Front Immunol* 2020, 11:300.
59. 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.
60. Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi* 1999, 2(2): 134-42.
61. Aydemir B, Karadağ SE. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi *Kocatepe Vet. J.* 2009, 2(2): 56-60.
62. Karp G. Cell and Molecular Biology Concepts and Experiments 7th ed. London, Wiley, 2013: 741-90.
63. Yılmaz E, Altunok V. Kanser ve p53 geni. *Adana Vet Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü Dergisi* 2011, 1(1): 19-23.
64. Blackadar CB. Historical Review of the Causes of Cancer. *World J Clin Oncol* 2016, 1(1): 54-86.
65. Rieger PT. The Biology of Cancer Genetics. *Semin Oncol Nurs* 2004, 3: 145-54.
66. Hanahan D. Hallmarks of Cancer New Dimensions. *Cancer Discov* 2022, 12(3): 31-46.
67. Baykara O. Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesir Heal* 2016, 5(3): 154-65.
68. Ambrosio A. Glioma vs. Glioblastoma Understanding Treatment Differences. *Neurosurgeons of New Jersey* 2019, 10(1): 1-12.
69. Urbańska K, Sokołowska J, Szmidt M, Sysa P. Glioblastoma Multiforme an Overview. *Contemp Oncol* 2014, 5(3): 307-12.
70. Marullo R, Werner E, Degtyareva E. Cisplatin Induces a Mitochondrial ROS Response that Contributes to Cytotoxicity Depending on Mitochondrial Redox Status and Bioenergetic Functions. *Plos One* 2013, 8(6): 11-62.
71. Karademir D. Sisplatine Bağlı Böbrek Hasarının Erken Tespiti ve Teofilin Kullanımının Koruyucu Etkinliği Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015.

72. Pascoe HM, Roberts JJ. Interactions Between Mammalian Cell DNA and Inorganic Platinum Compounds I. DNA Interstrand Cross-linking and Cytotoxic Properties of Platinum (II) Compounds. *Biochem. Pharmacol* 1974, 23(8): 1359-65.
73. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Metabolic Control of Cell Death. *Science* 2014, 345(4): 1250-6.
74. Alsuhaibani AMA. Effect of Nigella Sativa Against Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats. *Ital. J. Food Saf* 2018, 7(8): 105-9.
75. Mapuskar KA, Wenb H, Holandac DG, Rastogic P, Steinbachb E, Hanb R, Colemand MC, Attanasioe M, Rileyf DP, Spitz DR, Allena BG, Orozco DZ. Persistent Increase in Mitochondrial Superoxide Mediates Cisplatin-induced Chronic Kidney Disease. *Redox Biol* 2016, 20(6): 98-106.
76. Köken E. Sıçanlarda Sisplatin ile Oluşturulmuş Akut Böbrek Hasarının Tedavisinde Eksojen Follistatinin Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir: Kâtip Çelebi Üniversitesi, 2018.
77. 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.
78. Dinç A. Alcea dissecta ve Ruscus aculeatus L. Bitkilerinin Sıçanlarda Sisplatin Kaynaklı Nefrotoksisite Modelinde Koruyucu Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2019.
79. Qu K, Lee SW, Bian JS, Low CM, Wong PTH. Hydrogen Sulfide Neurochemistry and Neurobiology. *Neurochem Int* 2008, 52(3): 155-65.
80. 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.
81. Abe K, Kimura H. The Possible Role of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Neuromodulator. *J Neurosci* 1996, 16(2): 106-71.
82. Lowicka E, Bełtowski J. Hydrogen Sulfide-The Third Gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol* 2007, 59: 4-24.
83. Martelli A, Testai L, Marino A, Breschi M.C. Da Settimo F, Calderone V. Hydrogen Sulphide Biopharmacological Roles in the Cardiovascular System and Pharmaceutical Perspectives. *Curr Med Chem* 2012, 19(4): 3325-36.

84. Li L, Rose P, Moore P.K. Hydrogen Sulfide and Cell Signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011, 51(3): 169-87.
85. Suzuki K, Hydrogen Sulfide Replacement Therapy Protects the Vascular Endothelium in Hyperglycemia by Preserving Mitochondrial Function. *Proc Natl Acad Sci* 2011, 108(6): 13829-34.
86. Yang G. H₂S as a Physiologic Vasorelaxant: Hypertension in Mice with Deletion of Cystathionine γ -lyase. *Science* 2008, 322(5): 587-90.
87. Zottola MA, Beigel K, Soni SD, Lawrence R. Disulfides as Cyanide Antidotes Evidence for a New In Vivo Oxidative Pathway for Cyanide Detoxification. *Chem Res Toxicol* 2009, 22(4): 1948-53.
88. Pan L. L, Qin M, Liu X. H, Zhu Y. Z. The Role of Hydrogen Sulfide on Cardiovascular Homeostasis an Overview with Update on Immunomodulation. *Front. pharmacol* 2017, 8(5): 686.
89. Kimura H. Hydrogen Sulfide Induces Cyclic AMP and Modulates the NMDA Receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 267(16): 129-33.
90. 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.
91. Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain Hydrogen Sulfide is Severely Decreased in Alzheimer's Disease. *BBRC* 2002, 293(5): 1485-8.
92. Han Y, Qin J, Chang X, Yang Z, Bu D, Du J. Modulating Effect of Hydrogen Sulfide on Gamma-aminobutyric Acid B Receptor in Recurrent Febrile Seizures in Rats. *Neurosci Res* 2005, 53(1): 216-19.
93. Sodha NR. Hydrogen Sulfide Therapy Attenuates the Inflammatory Response in a Porcine Model of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009,138(8): 977-84.
94. Fiorucci S. Inhibition of Hydrogen Sulfide Generation Contributes to Gastric Injury Caused by Anti-Inflammatory Nonsteroidal Drugs. *Gastroenterology* 2005,129(1): 1210-24.
95. 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.

96. Karataş N. Farklı Kurutma Yöntemlerinin Bazı Kayısı Çeşitlerinin Kimyasal ve Fiziksel Özelliklerine Etkisi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2014.
97. Kılınç B. Kuru Kayısların Fiziksel, Kimyasal ve Mikrobiyolojik Özellikleri Üzerine Depo Koşullarının Etkileri Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2010.
98. Mutlu NG. Kayısının Çözelti Ortamında Kükürtlenmesi Sırasında Kükürt Düzeyine Bağlı Olarak Vitamin Değerlerindeki Değişimin Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2013.
99. Örs B. Sağlıklı ve Cazip Kuru Kayısı Üretimine Yönelik Yeni Bir Teknik: İndirgen Atmosferik Kurutma. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Iğdır: Iğdır Üniversitesi, 2019.
100. Gürbüz A. Türkiye’de Yaş Meyve ve Sebze Üretimi, İhracatı, Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2008.
101. Gökçe FH. Transient performance of transmission lines under energisation conditions. Master's thesis Middle East Technical University 1973.
102. Hacıseferoğulları H, Gezer İ, Özcan MM, Murat Asma B. Post-harvest Chemical and Physical–Mechanical Properties of Some Apricot Varieties Cultivated in Turkey. *J. Food Eng.* 2007, 79(1): 364-73.
103. Kara N, Demirtaş MN, Öztürk K, Yiğit T, Çolak S, Şahin S. Kayısı Yetiştiriciliği, https://kutuphane.tarimorman.gov.tr/pdf_goster?file=62141f5eae6a509c86f68a4a4400b1f7#book/82. Son Erişim Tarihi 15 Kasım 2022.
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. Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP. Hydrogen Sulfide Mediates the Vasoactivity of Garlic. *PNAS* 2007, 104(1): 17977-82.

- 108.Li L, Bhatia M. Moore PK Hydrogen Sulphide-a Novel Mediator of Inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2006, 6(2): 125-9.
- 109.Cao X, Bian JS. The Role of Hydrogen Sulfide in Renal System. *Front Pharmacol* 2001, 7(4): 385.
- 110.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.
- 111.Aminzadeh MA, Vaziri ND. Downregulation of the Renal and Hepatic Hydrogen Sulfide-Producing Enzymes and Capacity in Chronic Kidney Disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 10(8): 560.
- 112.Filipovic MR, Zivanovic J, Alvarez B, Banerjee R. Chemical Biology of H₂S Signaling Through Persulfidation. *Chem. Rev* 2018, 10(1): 205.
- 113.Ang G. Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence Via S-Sulfhydration Of Keap1 and Activation of Nrf2. *ARS* 2013, 2(2): 45.
- 114.Liu M. The Nrf2 triterpenoid activator CDDO-imidazolide, protects kidneys from ischemia-reperfusion injury in mice. *Kidney Int* 2014, 3:357.
- 115.Wu QQ. Bardoxolone methyl ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2. PPAR γ . and HO-1. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol* 2011, 3: 10-8.
- 116.Cybulsky AV. Endoplasmic Reticulum Stress the Unfolded Protein Response and Autophagy in Kidney Diseases. *Nat. Rev. Nephrol* 2017, 13(4): 129.
- 117.Goubert M, Andriamihaja M, Nubel T, Blachier F, Bouillaud F. Sulfide the First Inorganic Substrate for Human Cells. *Faseb. J.* 2007, 21(1): 1699-706.
- 118.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.
- 119.Özatic, FY, Özatic O, Tekşen Y. Protective and Therapeutic Effect of Hydrogen Sulfide on Hemorrhagic Cystitis and Testisdysfunction Induced With Cyclophosphamide. *Turk. J. Med. Sci* 2021, 51(3): 1531-43.
- 120.Lowry OH. Rosebrough NJ. Farr AL. Randall RJ. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem* 1951, 193(6): 265-75.
- 121.Luck H. Catalase. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. Academic Press, New York and London. Elsevier, 1965: 885-94.

122. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976, 71(1): 952-8.
123. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A Simple Method For Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem* 1988, 34(3): 497-500.
124. Buege JA, Aust SD. Microsomal Lipid Peroxidation. *Meth. Enzymol* 1978, 52(3): 302-10.
125. 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.
126. Theodorus P, Sies H. Assay of Glutathione, Glutathione Disulfide and Glutathione Mixed Disulfides in Biological Samples. *Met Enzymol* 1981, 77(5): 373-83.
127. 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. *J Biol Chem* 2012, 287(50): 42324-32.
128. 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. *J Biol Chem* 2014, 289(17): 11767-78.
129. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic Clin. Pharmacol* 2004, 5(6): 150-89.
130. 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: Cancer J Clin* 2021, 71(3): 209-49.
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. Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: Current perspectives and new challenges. *Ecancermedicalscience* 2019, 2(1): 13.
135. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, Ndalama MT, Mesele BW, Haile DC, Manyazewal T. New Approaches and Procedures for Cancer Treatment: Current Perspectives. *SAGE Open Medicine* 2021, 9(2): 205-36.
136. Kelland L. The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007, 7(8): 573-84.

137. Huang G, Zhang Q, Xu C, Chen L, Zhang H. Mechanism of Kidney Injury Induced by Cisplatin. *Toxicol Res* 2022, 11(3): 385-90.
138. Romani AM. Cisplatin in Cancer Treatment. *Biochem. Pharmacol* 2022, 2(1):115-23.
139. Yurt B, Celik I. Hepatoprotective Effect and Antioxidant Role of Sun Sulphited-Dried Apricot and its Kernel Against Ethanol-Induced Oxidative Stress in Rats. *FCT* 2011, 49(2): 508-13.
140. Kitic D, Miladinovic B, Randjelovic M, Szopa A, Sharifi-Rad J, Calina D, Seidel V. Anticancer Potential and Other Pharmacological Properties of *Prunus Armeniaca* L. An Updated Overview *Plants* 2022, 11(14): 1885.
141. Cao X, Xiong S, Zhou Y, Wu Z, Ding L, Zhu Y, Bian J. S. Renal Protective Effect of Hydrogen Sulfide in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *ARS* 2018, 29(5): 455-70.
142. Sun H. J, Leng B, Wu ZY, Bian JS. Polysulfide and Hydrogen Sulfide Ameliorate Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Renal Inflammation Through Persulfidating STAT3 and I κ B. *Int. J. Mol. Sci* 2020, 21(20): 7805.
143. Wang S, Liu X, Liu Y. Hydrogen Sulfide Protects From Acute Kidney Injury Via Attenuating Inflammation Activated by Necroptosis in Dogs. *J. Vet. Sci* 2022, 2(3): 23-5.
144. Tang C, Livingston MJ, Safirstein R., Dong Z. Cisplatin Nephrotoxicity: New Insights and Therapeutic Implications. *Nat. Rev. Nephrol* 2023, 19(1): 53-72.
145. 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.
146. Dugbartey GJ, Bouma HR, Lobb I, Sener A. Hydrogen Sulfide a Novel Nephroprotectant Against Cisplatin-Induced Renal Toxicity. *Nitric Oxide* 2016, 57(3): 15-20.
147. Yılmaz I. The Biological and Pharmacological Importance of Apricot. *SOJ Pharm Pharm Sci* 2018, 5(1): 1-4.
148. Lee H, Kim Y, Kim HJ, Park S, Jang YP, Jung S, Bae H. Herbal Formula, PM014, Attenuates Lung Inflammation in a Murine Model of Chronic Obstructive Pulmonary. *eCAM* 2012, 3(5): 23-8.
149. Eslamifar Z, Moridnia A, Sabbagh S, Ghaffaripour R, Jafaripour L, Behzadifard M. Ameliorative Effects of Gallic Acid on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rat

- Variations of Biochemistry, Histopathology, and Gene Expression. *Biomed Res. Int* 2021, 4(1): 21-8.
150. Li N, Wang MJ, Jin S, Bai YD, Hou CL, Ma FF, Zhu YC. The H₂S Donor NaHS Changes The Expression Pattern of H₂S-Producing Enzymes After Myocardial Infarction. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2016, 3(2):15.
 151. Ma Y, Yan Z, Deng X, Guo J, Hu J, Yu Y, Jiao F. Anticancer Effect of Exogenous Hydrogen Sulfide in Cisplatin- Resistant A549/DDP Cells. *Oncol. Rep* 2018, 39(6): 2969-77.
 152. Tetik Ş, Ak K. Kardiyovasküler Hastalıklarda Trombosit Fonksiyon Testleri: Patofizyolojiden Klinik Yaklaşım. *Cumhuriyet Medical Journal* 2010, 32(2): 264-74.
 153. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-Associated Thrombosis. *Anti-Cancer Drugs* 2008, 19(9): 927-9.
 154. 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.
 155. Zagli G, Patacchini R, Trevisani M, Abbate R, Cinotti S, Gensini GF, Geppetti P. Hydrogen Sulfide Inhibits Human Platelet Aggregation. *Eur. J. Pharmacol* 2007, 559(1): 65-8.
 156. Nishikawa H, Hayashi H, Kubo S, Tsubota-Matsunami M, Sekiguchi F, Kawabata A. Inhibition by Hydrogen Sulfide of Rabbit Platelet Aggregation and Calcium Mobilization. *Biol. Pharm. Bull* 2013, 36(8): 1278-82.
 157. 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.
 158. 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-1. Özgeçmiş



EK-2. Etik Kurul Kararı



