

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN
RATLARDA İBUPROFENİN OLUŞTURDUĞU BÖBREK
HASARINA KARŞI SERYUM OKSİTİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SALİH TORUK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. C. AVNİ BABACAN

**ANKARA
ŞUBAT 2021**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN
RATLARDA İBUPROFENİN OLUŞTURDUĞU BÖBREK
HASARINA KARŞI SERYUM OKSİTİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SALİH TORUK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. C. AVNİ BABACAN

**ANKARA
ŞUBAT 2021**

Kabul ve Onay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Salih Toruk
Baba Adı	Halil
Doğum Yeri/Tarihi	Zonguldak / 03.12.1990
Diploma Tarihi/Diploma No	15.07.2015 / 2015-09-0131
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Uzmanlık Tezinin Adı: “Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda ibuprofenin oluşturduğu böbrek hasarına karşı seryum oksitin etkileri”

JÜRİ KARARI:

22.02.2021 tarihinde saat 11⁰⁰ da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış “Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda ibuprofenin oluşturduğu böbrek hasarına karşı seryum oksitin etkileri” isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekil ve Resimler	IV
Tablolar	VI
Simge ve Kısaltmalar	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Böbrek	5
2.1.1. Böbrek Anatomisi, İnternal Yapısı ve Fizyolojisi	5
2.1.2. Böbrek Kan Akımı	7
2.1.3. Böbreğin Fonksiyonları	8
2.1.4. Böbrek Yetmezliği	10
2.1.4.1. Akut Böbrek Yetmezliği	10
2.1.4.2 Kronik Böbrek Yetmezliği	11
2.1.5. Üriner Obstrüksiyon	11
2.2. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar	13
2.2.1. NSAİİ'lerin Etki Mekanizması ve Farmakolojisi	13
2.2.2. NSAİİ'lerin Renal Toksisitesi	15

2.2.3. İbuprofen	18
2.3. Nanoteknoloji	20
2.3.1. Nanoparçacıklar	20
2.3.2. Seryum Oksit	21
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1. Gruplar ve Kullanılan Yöntemler	24
3.2. Histopatolojik inceleme	31
3.3. Biyokimyasal değerlendirme	31
3.3.1. Malondialdehit (MDA) tayini	31
3.3.2. Nitrik Oksit (NO) Miktarının Tayini	32
3.4. İstatiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58
8. ÖZET	64
9. SUMMARY	67
10. EKLER	70
11. ÖZGEÇMİŞ	72

ŞEKİL VE RESİMLER

Şekil 1. Böbrekte nefron yapısı	6
Şekil 2: Araşidonik asit yolağı	13
Resim 1: Cerrahi işlem öncesinde	27
Resim 2: Cerrahi işlem esnasında	28
Resim 3: Üreter diseksiyonu	28
Resim 4: Sol üreter bağlanması	29
Resim 5: İntraperitoneal ibuprofen enjeksiyonu	29
Resim 6: Üreter obstrüksiyonu uygulanan böbreğin çıkartılması	30
Resim 7: Üreter obstrüksiyonu uygulanmayan böbreğin çıkarılması	30
Resim 8: Grup K – Sol böbrek (40)	39
Resim 9: Grup K – Sol böbrek (100)	39
Resim 10: Grup ÜO – Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (40)	40
Resim 11: Grup ÜO - Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (100)	40
Resim 12: Grup ÜOİ – Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (40)	41
Resim 13: Grup ÜOİ - Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (100)	41
Resim 14: Grup ÜOSO - Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (40)	42
Resim 15: Grup ÜOSO – Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (100)	42
Resim 16: Grup ÜOSOİ – Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (40)	43

Resim 17: Grup ÜOSOİ – Sol (obstrüksiyon uygulanan) böbrek (100).....	43
Resim 18: Grup K – Sağ böbrek (40)	44
Resim 19: Grup K - Sağ böbrek (100)	44
Resim 20: Grup ÜO - Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (40)	45
Resim 21: Grup ÜO – Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (100)	45
Resim 22: Grup ÜOİ - Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (40)	46
Resim 23: Grup ÜOİ – Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (100).....	46
Resim 24: Grup ÜOSO - Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (40).....	47
Resim 25: Grup ÜOSO - Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (100)...	47
Resim 26: Grup ÜOSOİ – Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (40) ..	48
Resim 27: Grup ÜOSOİ - Sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek (100) .	48

TABLÖLAR

Tablo 1: COX-1 ve COX-2 özellikleri	14
Tablo 2: COX inhibitörleri ile ilişkili renal sendromlar	18
Tablo 3: Grupların Dağılımı	27
Tablo 4: Gruplara göre sağ (obstrüksiyon uygulanmayan) böbrek dokusunda histopatolojik bulgular	34
Tablo 5: Gruplara göre sol böbrek dokusunda histopatolojik bulgular	36
Tablo 6: Gruplara göre oksidan durum parametreleri	37
Tablo 7: Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda üre ve kreatinin düzeyleri	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA: Araşidonik Asit

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

BSD: Bowman Aralığında Dilatasyon

BUN: Kan Üre Azotu

Ce: Seryum

CeO₂: Seryum Oksit

COX: Siklooksijenaz

CYP: Sitokrom P

dk: dakika

İV: İntravenöz

iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GRUP K: Kontrol Grubu

GRUP ÜO: Üreter Obstrüksiyonu Grubu

GRUP ÜOİ: Üreter Obstrüksiyonu- İbuprofen Grubu

GRUP ÜOİS: Üreter Obstrüksiyonu- İbuprofen-Seryum Oksit Grubu

GRUP ÜOS: Üreter Obstrüksiyonu- Seryum Oksit Grubu

IL-1: İnterlökin-1

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KIM-1: Serum Böbrek Hasarı Molekülü-1

Lİ: Lenfosit İnfiltrasyonu

MDA: Malondialdehit

ml: Mililitre

NO: Nitrik Oksit

NSAİİ: Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaç

PG: Prostaglandin

PGI2: Prostaglandin I2

PGE2: Prostaglandin E2

SOD: Süperoksit Dismutaz

THD: Tubüler Hücre Dökülmesi

THDN: Tubüler Hücre Dejenerasyonu ve Nekroz

THS: Tubüler Hiyalin Silindirler

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TXA: Tromboksan A

UV: Ultraviole

VEGF-A: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü-A

VVH: Vasküler Vakuolizasyon ve Hipertrofi

ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA İBUPROFENİN OLUŞTURDUĞU BÖBREK HASARINA KARŞI SERYUM OKSİTİN ETKİLERİ

1. GİRİŞ

Böbrek yetmezliği; glomerüler filtrasyonda azalmanın sonucu olarak böbreğin sıvı-elektrolit dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında olan bozulma halidir. Böbrek yetmezliği, fizyopatolojisi ve tedavisi hala klinik önemini koruyan, ciddi bir tablodur. Böbrek yetmezliğinin akut ve kronik olmak üzere iki tipi mevcuttur. Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarında saatler veya birkaç gün içinde bozulmanın yol açtığı üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikmesidir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyonlarında haftalar ya da aylar içerisinde bozulmanın yol açtığı kronik ve ilerleyici kayıptır. Böbrek hastalıkları, dünyada birçok ülkede morbidite ve ölümün en önemli nedenleri arasındadır. Klinik uygulamamızda da karşılaşma olasılığımız gün geçtikçe artan kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada da büyük bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. 2014 yılında Amerika’da erişkinlerin %10’undan fazlasının kronik böbrek hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayıdan daha fazla kişide ise akut böbrek hasarı, daha az kişide ise şiddetli böbrek işlev bozukluğu bulunmaktadır [1].

Perioperatif ağrı yönetiminde amaçlanan hedefler; ağrıyı hafifletmek, postoperatif erken mobilizasyonu sağlamak, hastanede kalış süresini kısaltmak ve hasta memnuniyetini arttırmaktır. Bu amaçla, birçok analjezik ajan yaygın olarak

kullanılmaktadır. Postoperatif analjezi amacıyla ilaç kullanılırken, yan etkilerden kaynaklanabilecek tedirginlik nedeni ile ağrı yönetimi yeterli olmamaktadır [2]. Klinik pratikte sık kullanılan ilaçların çoğunda böbrek toksisite sıklığı düşüktür. Böbrek fonksiyonu azalmış olan yaşlı ve asemptomatik hastalarda, genellikle böbrek fonksiyonunun azalmış olabileceği düşünülmediği için nefrotoksik ajanlar yüksek dozda kullanılabilir, bunun sonucunda böbrek hasarı gelişebilir [3].

Ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlardan biri steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'dir. NSAİİ, siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu ile renal prostaglandin sentezini önleyerek Prostaglandin I₂ (PGI₂) ve Prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyesini düşürürler. NSAİİ'lerin metabolitleri böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. NSAİİ'ler renal vazokonstriktörleri artırarak, renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nda azalmaya neden olurlar. NSAİİ kullanımına bağlı hastalarda ödem, elektrolit bozuklukları, akut ve kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. NSAİİ tedavisi altındaki hastaların %1'inde klinik olarak renal komplikasyon, ortaya çıkmaktadır. Postoperatif olarak hastalarda kısa süreli parenteral NSAİİ kullanımının akut renal etkileri üzerindeki çalışmalar ise kısıtlıdır [4, 5]. Günümüzde NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2 üzerindeki göreceli inhibitör etkilerine göre selektif COX-1 inhibitörleri (düşük doz asetil salisilik asit), selektif olmayan COX inhibitörleri (indometazin vb.), selektif COX-2 inhibitörleri (meloksikam, etodalak vb.) ve yüksek oranda selektif COX-2 inhibitörleri (selekoksib, rofekoksib) olarak sınıflandırılmaktadır. COX-1 enzimi pek çok hücrede bulunur. Hemostaz sağlanması ve trombosit agregasyonu sağlanması gibi etkileri vardır. COX-2 fizyolojik koşullarda çoğu dokuda bulunmaz ve

inflamasyonda rol oynayan bakteri lipopolisakkaritleri, İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), İnterferon, epidermal ve trombosit kökenli büyüme faktörleri gibi mediatörler tarafından indüklenir[6, 7].

İbuprofen, fenilpropionik asit grubuna ait olan NSAİİ ilaçtır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretikdir. Tablet, oral süspansiyon, kapsül, damla ve intravenöz (İV) formları bulunmaktadır [8]. Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde oldukça sık kullanılmaktadır. COX-1 ve COX-2 enzimlerini geri dönüşümlü olarak inhibe eder, araşidonik asit (AA)'ten prostaglandin (PG)'lerin oluşumunu engeller. Analjezik etki, PGE₂'nin inhibe olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Özellikle PGE₂ ve PGI₂, inflamasyonun temellerinden olan ödem ve lökosit göçünün oluşmasında oldukça etkilidir. İbuprofenin COX enzimlerinin inhibisyonları arasında seçiciliği yoktur ancak COX-1 enzimini inhibe edici etkisi COX-2 enzimini inhibe edici etkisinden daha fazladır [9].

Nanopartikül ajanlar; nörodejeneratif, kardiyovasküler, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi oksidatif stres ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyeline sahip moleküllerdir. Nanopartikül ajanlar güneş pillerinde, yakıt hücrelerinde, gaz sensörlerinde ve oksijen pompalarında kullanılmaktadır [10, 11]. Seryum oksit (CeO₂), geniş kullanım alanına sahip terapötik bir antioksidan nanopartiküldür. Etkili bir serbest radikal tutucudur. CeO₂ diğer nanopartikül ajanlardan farklı olarak antioksidan özellikleri nedeniyle tıbbi kullanımı için uygunluğu raporlanmış ve Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı tarafından araştırılmakta olan beş nanopartikülden biridir [12, 13].

Bu çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda ibuprofen kullanımını takiben antioksidan nanopartikül olan CeO₂'in böbrek dokusu üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

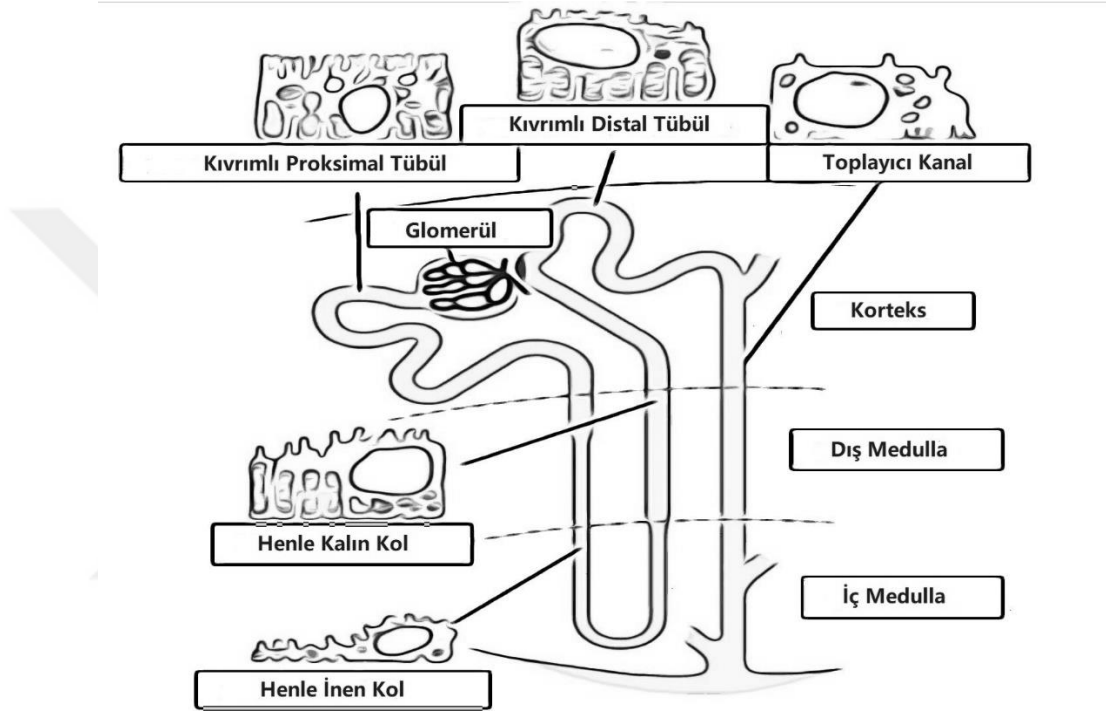
2.1. Böbrek

2.1.1. Böbrek Anatomisi, İnternal Yapısı ve Fizyolojisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede, psoas kasının lateralinde, oblik bir pozisyonda yerleşmişlerdir. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sol böbreğe göre biraz daha aşağıda, sağ böbreğin boyu sola göre biraz daha kısadır. Böbreğin uzun eksenini ortalama 12-14 cm olup kişilerin beslenme durumuyla ilgili olarak çok farklılık gösterebilir. Böbreklerin ağırlığı ortalama 140-170 gr'dır [14]. Böbrekler en dıştan dayanıklı olan bir zar ile sarılmıştır. Bu zar tabakası böbrek kapsülünü oluşturur. Böbrek kapsülünün etrafını retroperitoneal yağ tabakası sarar ve bu sayede böbrekler travmatik hasarlardan korunur. Yağ tabakasının dışında Gerota fasyası yer alır. Böbrekler ön yüzde, periton aracılığıyla intraperitoneal organlarla komşuluk yapar. Sol böbrek; üstte sürrenal bez ile, üst dışta dalak ile, üst içte mide ile, hilus bölgesinde ise pankreasın kuyruğu ile ve altta ince ve kalın barsak ile komşuluk yapar [14, 15]. Sağ böbrek ise üstte sürrenal bez ile, üst içte karaciğer ile, hilusta ise duodenum ile ve altta kalın barsak ile komşuluk yapar [15]. Böbrekler uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısmında korteks, iç kısmında medulla denilen iki ana bölge ayrılır.

Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefrondur ve her böbrekte 1.000.000 – 1.200.000 kadar bulunur [14]. Nefronlar işlevlerine göre yüzeyel, midkortikal ve jukstaklomerüler olmak üzere üç tiptir. Böbrek hasarı, hastalık veya yaşlanma ile nefron sayısı giderek azalır. 40 yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her on yılda

%10 azalır. Her bir nefron, kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü toplayıcı tübül olmak üzere iki ana bölümden oluşur (Şekil 1).



Şekil 1: Böbrekte nefron yapısı

İdrar oluşumu glomerüler filtrasyon ile başlar. Glomerüler filtrat kan plazmasına çok benzemekle birlikte protein içeriği çok azdır. Sağlıklı, genç erkek erişkinde, birim zamanda filtre edilen hacim olan GFR 180 L/gün olup 125 mL/dk'ya denk gelir. İnsanda ortalama plazma hacmi 3 litredir ve plazma hacminin 60 katı her gün böbrek tarafından filtre edilir [14, 15].

Glomerül, diğer kapiller ağlara göre daha yüksek hidrostatik basınca (60 mmHg) sahip, dallanan ve anastomoz yapan bir yapıdan oluşmuştur. Glomerüler

kapillerden filtre olan sıvı önce Bowman kapsülü içine ve ardından da böbrek korteksinde yer alan proksimal tübüle akar. Sıvı proksimal tübülden inen Henle kıvrımına akar. Henle kulpunun çıkan kolunun sonundaki duvar içerisindeki plak yapısına makula densa denir. Bu kısım nefron fonksiyonunun kontrolünde rol oynar. Sıvı makula densadan distal tübüle ulaşır. Distal tübülü birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül izler. Sıvı buradan kortikal toplayıcı kanala ulaşır. 8-10 adet kortikal toplayıcı kanalın başlangıç kısımları birleşerek, medullada seyreden ve medüller toplayıcı kanal denilen daha geniş bir toplayıcı kanal oluştururlar. Toplayıcı kanallar sonunda papillanın tepesi aracılığı ile renal pelvis boşalırlar. Renal hilusta ise arter ve venle birlikte renal pelvis yer alır. Renal pelvis major ve minor kaliksler açılır. Renal pelvis alt orta kısımda üreterle devam ederek oluşan idrarı alt üriner sisteme boşaltır [16]. Böbreklerin süzme fonksiyonu; glomerüler filtrasyon, maddelerin böbrek tübüllerinden kana doğru geri emilimi ve kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu sonucunda gerçekleştirilmiş olur.

2.1.2. Böbrek Kan Akımı

Böbrek kapillerlerinde herhangi bir anda bulunan kan hacmi yaklaşık 30-40 ml'dir. Her iki böbreğe giden kan (renal kan akımı) miktarı 70 kg bir insanda- kalp debisinin %22'si kadar yani 1200 ml/dk'dır.

Böbrekteki damar yapısına bakıldığında, afferent arteriyoller interlobüler arterlerin kısa ve düz dallarıdır. Kapillerler birleşerek efferent arteriyolu oluşturur. Bunlar da interlobüler vene dökülmeden önce tübüllerini besleyen peritübüler kapillerlere ayrılır. Bu interlobüler ve peritübüler kapiller kortikal tübüllerden kanı

uzaklaştırır ve tübül çevresinde bir ağ oluştururlar. Jukstaglomerüler aparat, glomerüllerin efferent arteriyolları olan Henle kulpu boyunca uzanır ve vasa rektayı oluşturur. İnen vasa rektalar üre taşıyan endotele, çıkan vasa rektalar ise çözünen maddenin geri kazanılması işlevine uygun endotele sahiptirler. Böbrekler bol miktarda lenf dolaşımına da sahiptir.

2.1.3. Böbreğin Fonksiyonları

Böbreklerin temel fonksiyonu suyun ve elektrolitlerin fazlasını idrarla vücut dışına atmaktır. Böylece plazma hacmini, elektrolit dengesini ve bunlara bağlı olarak kan basıncını düzenler. Böbrekler su ve elektrolit dengesini sağlamanın yanı sıra, metabolik atıkların, yabancı maddelerin ve diğer çözünen maddelerin idrar yoluyla atılmasını da sağlar. Vücuttaki metabolik işlemlerden sonra oluşan son ürünler, çoğu zaman işlev görmez ve yüksek konsantrasyonlarda vücuda zarar verir. Bu artık ürünlerden aminoasitlerden oluşanlar üre olarak, nükleik asitlerden oluşanlar ürik asit olarak, kas yıkımı sonucu oluşanlar ise kreatinin olarak idrarla atılır. Safra tuzları, oksalatlar, organik asitler ve bazlar da böbrekten tübüllerden salgılanarak atılırlar. Penisilin ve salisilatlar gibi pek çok ilacın atılım yolu da yine böbrekler üzerindedir. Böbrek tüm bunları filtrasyon, reabsorbsiyon (geri emilim) ve sekresyon yaparak yerine getirir.

Nitrik Oksit (NO) renal kan akımı, renal otoregülasyon, tübüloglomerüler geri besleme, renin salınımı, natriüretikler ve tübüler fonksiyonların fizyolojisinde rol alır. Bu yüzden normal fizyolojik fonksiyonların böbreklerde sürdürülmesinde NO'nın önemi büyüktür. Miyoglobininürik ABY oluşturulan bir çalışmada da

miyoglobininin direkt tutucu etkisi ve oksidatif stres sonucu çok güçlü vazodilatatör olan NO'nin biyoyarlılığının azalmasının miyoglobinürik ABY sürecinde ortaya çıkmış olan renal vazokonstrüksiyonu daha da arttırarak tübüler hücre hasarı gelişimi ve nefron fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu görülmüştür [17, 18].

Asit baz dengesinde de böbrekler en önemli düzenleyicidirler. Metabolik fonksiyonların yerine getirilmesinde pH'nın çok dar bir aralıkta (7,35- 7,45) tutulması gerekir. Vücut asitliğinin bu dar aralıkta tutulması için böbrekler, akciğer ve karaciğerle uyumlu bir şekilde çalışırlar.

Böbrekler, D vitamini sentezinin son aşamasında rol oynarlar. D vitamininin aktif formu olan kalsitrol (1,25-dihidroksikolekalsiferol-aktif D3 vitamini) böbreklerde proksimal tübüllerde, 25-hidroksikolekalsiferolden sentezlenir. Kalsitrol, kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimi ve kemik yapılarında depolanması için gereklidir. Sentez hızının ayarlanması, kalsiyum ve fosfor dengesini kontrol eden hormonlar tarafından düzenlenir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda D vitamini sentez eksikliğine bağlı kalsiyum depolanmasında bozukluk olacağı için anormal kemik oluşumları görülür [14, 19, 20].

Ana kaynağı böbrekler olan eritropoetinin sentezinde de rol oynarlar. Eritropoetin, böbreklerin interstisyumunda bulunan hücre grubundan salgılanır. Böbreklerde parsiyel oksijen basıncındaki azalma eritropoetin salgılanmasını uyarır. Eritropoetin kemik iliğini uyarak eritrosit üretimini arttırır. Böbrek hastalıklarında eritropoetin yapımı ve salgılanması bozulur, kemik iliği aktivitesi azalır ve anemi gelişir [20].

Böbreklerde uzamış açlıkta karbonhidrat alımının yetersiz olması ya da kesilmesi durumunda karbonhidrat olmayan kaynaklardan yeni glukoz sentezlenmeye başlanır [16, 21].

2.1.4. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği, böbreğin fonksiyonlarının akut veya kronik yetersizliğidir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken GFR, üre ve kreatinin klirensi düzeylerinin ölçümü yapılır. Böbrek yetmezliğinin derecesinin belirlenmesinde kullanılan en sık kullanılan ve en objektif parametre GFR değeridir. GFR tayininde en sık kullanılan yöntem de kreatinin klirensidir.

Bir çalışmada ABY ve KBY hastalarında serum ve eritrosit malondialdehit (MDA) düzeylerinde artış, eritrositlerde hemoliz, platelet disfonksiyonları ve iyon transportunda bozulma gösterilmiştir [22]. Başka bir çalışmada da diyalize girmemiş KBY hastalarında eritrosit MDA düzeyi yüksek bulunarak eritrosit membranında lipid peroksidasyon artışı rapor edilmiştir [23]. Benzer şekilde Dasgupta ve ark. da düzenli hemodiyaliz hastalarının serum MDA değerlerini sağlıklı gruptan belirgin olarak yüksek bulmuşlardır [24].

2.1.4.1. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarında saatler veya birkaç gün içinde olan bozulmadır. Günümüzde ABY nedenleri prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Prerenal ABY görülme sıklığı % 55- 60 olup en sık görülen tiptir. Prerenal ABY’de böbrek parankim bütünlüğü korunur;

renal perfüzyon bozukluğu sonucu gelişir. Renal ABY, tüm olguların %35-40'ını oluşturur. Akut tübüler nekroz, iskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen intrinsik renal ABY'lerin %90'ından fazlasını oluşturur. Postrenal ABY, %5'ten az tespit edilir. Üriner yolun akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucunda gelişir [25].

2.1.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, üç aydan daha uzun süren böbrek fonksiyon kaybı, çok sayıda nefronun ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarı ile karakterize bir klinik durumdur. Çoğu zaman işlevsel nefron sayısı normalin %70-75'in altına düşene kadar herhangi bir belirti ortaya çıkmaz. Kronik böbrek yetmezliğine neden olan birçok hastalık olmasına rağmen, hepsinde işlevsel nefron sayısında azalma görülür [26]. Kronik böbrek yetmezliğinin %60'ından fazlasının nedeninin diyabet ve hipertansiyon olduğu belirtilmektedir [27]. Diğer önemli nedenler, kronik glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropatinin neden olduğu iskemik nefropati, renal arter darlığı ve proteinüridir. Hastalığın sebebi prognoz açısından ve tedaviye yön vermede önemlidir. Kronik böbrek yetmezliği, oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir.

2.1.5. Üriner Obstrüksiyon

Obstrüksiyona bağlı böbrekte gelişebilecek yapısal ve morfolojik değişiklikler toplayıcı sistemin intrarenal veya ekstrarenal olmasına, obstrüksiyonun derecesine, süresine ve enfeksiyon olup olmamasına göre değişir [28].

Obstrüksiyon ne kadar proksimalde olursa böbrekler üzerindeki basınç etkisi de o kadar fazla olacaktır. Artmış basıncın etkisi ile önce kalikslerde dilatasyon gözlenir. Özellikle akut obstrüksiyonlarda, erken dönemde hidronefroz veya dilatasyon görülmeyebilir. Daha sonra iskemik atrofi oluşur ve papillalar önce düzleşir, sonra konveksleşir. Obstrüksiyonun devamı halinde renal parankimal hasar oluşmaya başlar. En sonunda böbrek poş halini alır.

Böbrekte temel olarak interstisyel fibrozis, kollajen ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin birikimi görülmektedir. İnterstisyel fibrozisin tübülleri ve interstisyel kapilleri tıkayarak böbrek hastalıklarının çoğunda renal fonksiyon azalmasının majör belirleyicisi olabileceği varsayılmaktadır [29].

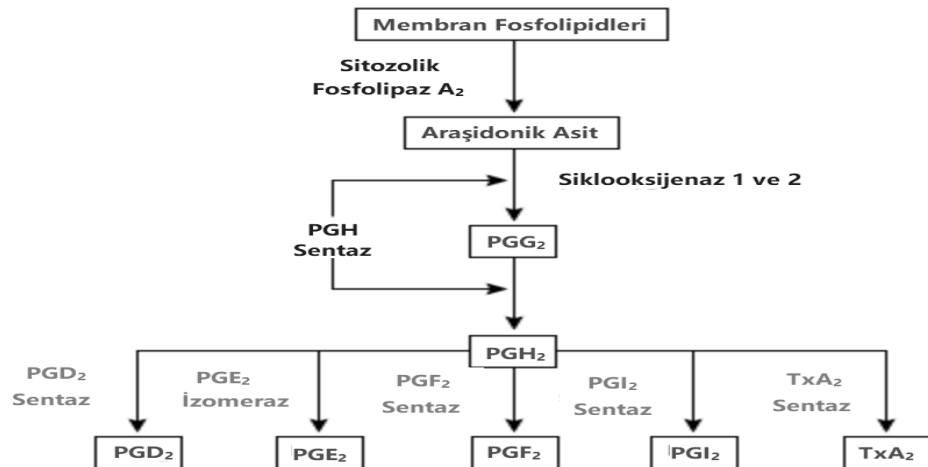
Deneysel çalışmalarda tek taraflı üreter obstrüksiyonunda böbrekte oluşan mikroskobik değişikliklerin çoğu başlangıçta tübüllerle sınırlıdır ve glomerüllerde etkilenme çok azdır [30, 31]. Yapılan bir çalışmada ilk olarak, epitelin yassılaşması ile tübüllerin lümeninde dilatasyon olduğu ve obstrüksiyonun yaklaşık 21. gününde yapılan mikroskobik incelemede renal parankimin birkaç alanında zor ayırt edilebilen tübüllerin olduğu gösterilmiştir [30]. Başka bir çalışmada da, 24 saatlik obstrüksiyon sonucunda sıçanlarda bölgesel böbrek dokusunda oluşan hasarın etkileri incelenmiş ve obstrüksiyondan sonra böbreğin papilla ve forniksinde hemoraji ve nekrozun olduğu, apoptozise uğrayan hücrelerin de en erken yaklaşık 30 dakika sonra saptandığı gösterilmiştir [32].

2.2. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

2.2.1. NSAİİ'lerin Etki Mekanizması ve Farmakolojisi

Ticari olarak 20'den fazla farklı NSAİİ mevcuttur ve bu ajanlar, dünya çapında birçok hastada analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri için kullanılmaktadır. NSAİİ'ler analjezik ve anti-inflamatuvar etkilerini AA yolağında COX enziminin inhibisyonu ile meydana getirirler. Bu etkilerini özellikle PG ve tromboksan A (TXA) gibi inflamasyonda rolü olan mediyatörlerin oluşumu engellenerek oluşturulur (Şekil 2).

NSAİİ'lerin çoğu tamamen emilir, ihmal edilebilir bir ilk geçiş etkisine sahiptir. Serum proteinlerine sıkıca bağlanırlar ve küçük hacimlerde dağılım gösterirler. NSAİİ'ler; CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve / veya glukuronidasyon yoluyla çeşitli şekillerde hepatik dönüşümlere uğrarlar. NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa etkili ve uzun etkili olarak ayrılırlar. Uzun etkili olan NSAİİ'lerin aktif metabolitleri daha fazla enterohepatik dolaşıma uğrarlar.



Şekil 2: Araşidonik asit yolağı

Siklooksijenazların iki değişik gen kodu 1991’de keşfedildikten sonra, NSAİİ’nin tüm özellikleri ortaya çıkarılmıştır. COX-1 ve COX-2 genleri sırasıyla 9. ve 1. insan kromozomları üzerinde bulunur. Belirli bir NSAİİ’nin bir siklooksijenaz izoformunu inhibe etme derecesi, hem aktivitesini hem de toksisitesini etkileyebilir. Bu enzimlerin çeşitli dokularda düzenlenmesinde ve ekspresyonunda önemli farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: COX-1 ve COX-2 özellikleri

Özellik	COX-1	COX-2
Benzerlik	COX-2’ye benzerlik %60	COX-1’e benzerlik %60
Regülasyon	Yapısal	İndüklenebilir
Doku Salınımı	Trombosit, endotel, mide, bağırsak, böbrekten salınır.	İnce bağırsak, böbrek, over, uterus, beyin, inflamasyon ve neoplastik bölgeden salınır.
Enzimin Rolü	Normal mide ve bağırsak fonksiyonları	İnflamasyon, onarım, neoplazi, immunmodulasyon

Günümüzde NSAİİ’ler COX-1 ve COX-2 üzerindeki göreceli inhibitör etkilerine göre yüksek oranda COX-1 seçici inhibitörleri, seçici olmayan COX inhibitörleri, seçici COX-2 inhibitörleri ve yüksek oranda seçici COX-2 inhibitörleri olmak üzere 4’e ayrılırlar.

COX-1 çoğu dokuda mevcuttur ancak değişken olarak ifade edilir. Hormonlar veya büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Orijinal olarak COX-3 olarak adlandırılan bir enzim, COX-1’in COX-1b olarak adlandırılan ek bir

varyantıdır; bu enzimin rolü net değildir ve tartışmalıdır [33, 34]. COX-1b'nin, bazı çalışmalarda merkezi sinir sisteminde yüksek bir seviyede ifade edildiği gösterilmiştir; ayrıca kalpte de ekspre edildiği tespit edilmiştir [35, 36]. COX-1 fizyolojik olaylara katılan PG sentezinde rol oynar bu yüzden COX-1' in NSAİİ tarafından inhibe edilmesi renal ve gastrointestinal yan etkilerin oluşmasına neden olur.

COX-2, beyin, böbrek, kemik ve muhtemelen kadın üreme sisteminde yapısal olarak eksprese edilen, ancak diğer dokuların çoğunda tespit edilemeyen yüksek düzeyde düzenlenmiş bir enzimdir [37]. Ekspresyonu, iltihaplanma durumları sırasında veya mitojenik uyarılara yanıt olarak deneysel olarak artar. COX-2'nin diğer bir ayırdedici özelliği, ekspresyonunun glukokortikoidler tarafından inhibe edilmesidir [38]. Bu özellik glukokortikoidlerin önemli antiinflamatuvar etkisini açıklamaktadır. Böbrekteki COX-2'nin yerleşim yerleri açısından rat ve köpek böbreği, insan böbreği ile benzerlik göstermektedir [39]. İnflamasyon olmayan dokudaki fizyolojik fonksiyonların zarar görmemesi spesifik COX-2 ajanları ile sağlanır. Bu inhibisyon ile fizyolojik PG sentezini etkilemeyerek inflamasyon durumunda oluşan PG sentezini azaltır. Normal koşullarda salgılanan PG sentezini etkilemediği için yan etkilerinin daha az olacağı bildirilmektedir [40].

2.2.2. NSAİİ'lerin Renal Toksisitesi

NSAİİ'lerin renal toksik etki yelpazesi geniştir. Günümüzde çok yaygın olarak kullanılmalarına rağmen gerçek nefrotoksisite insidansları henüz tam olarak bilinmemektedir [41].

Böbrekler, GFR ve renal kan akımı gibi normal fonksiyonların idamesi, su, sodyum ve potasyum dengesi için renal PG'lere gereksinim duyarlar. NSAİİ'nin renal toksisitelerinin altında yatan mekanizma, PG'lerin sentezinden sorumlu COX enziminin inhibisyonudur. Ancak bu ilaçların diğer biyokimyasal reaksiyonları etkiledikleri de ileri sürülmektedir [42].

Böbrekte, afferent ve efferent arteriyoller, glomerüller, medullanın interstisyel hücreleri ve toplama kanallarında COX enziminin yüksek konsantrasyonda bulunduğu anlaşılmıştır. Kuvvetli vazodilatatör özellikte olan PG'ler noradrenalin, anjiotensin II ve vazopressine yanıt olarak sentezlenir ve onların renal damarlar üzerindeki etkilerini antagonize ederek, hemodinamik stres altında renal kan akımını düzenlenir. PG'ler, renal sentezlerini takiben böbreklerde metabolize edilirler, takiben renal venöz kan ve idrarla atılırlar [42]. PG sentezinin NSAİİ'lerle inhibisyonu endojen vazokonstriktörlerin etkilerine karşı konulmayı önler, bu da dolaşımdaki nörohumoral vazokonstriktörlerin artmasına ve renal perfüzyonun daha da azalmasına neden olur. PG'lerin vazodilatatör etkileri afferent arteriyollerde, efferent arteriyollere göre daha kuvvetlidir. Böbrekte PG'lerin üretimine neden olan diğer bir uyarı da renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonudur. PG'lerin ayrıca renin salınımının düzenlenmesinde de rolleri vardır [43].

Böbreğin PGE₂ ve PGI₂ gibi temel PG'leri, glomerüllerde sentezlenir. PG'ler renin, eritropoetin salınımını stimüle ederler ve renal vasküler direnci azaltarak kortikal kan akımını arttırırlar. Medulladaki interstisyel hücrelerde PGE₂

ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ sentezlenir, bunlar da medüller kan akımını sağlar [44].

NSAİİ'lerin renal toksik etkileri akut ve kronik toksik etkiler olarak ayrılabilir. Akut toksik etkisi sonucu renal COX inhibisyonuna bağlı renal hemodinami de değişiklikler, renin sekresyonunun azalması, sodyumun geri emilimin artması, kıvrım diüretiklerinin etkisinin azalması ve vazopressinin etkilerinde olan değişiklikler meydana gelebilir. Kronik toksik etki sonucu özellikle parasetamol kullanımını takiben iskemik veya toksik mekanizma sonucu papiller nekroz ile gelişen analjezik nefropatisi, nefrotik sendrom, kronik papiller nekroz ve ürolojik kanser gelişimi izlenebilir. Uzun süreli NSAİİ kullanımını takiben, birkaç gün veya birkaç ay içinde nefrotik sendrom ve akut interstisyel nefrit gelişebilir [45]. Bu etkilerinin renal COX inhibisyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Birçok NSAİİ'la akut interstisyel nefrit vakası görülmüştür. Bu vakaların %75'inde proteinürinin olduğu saptanmıştır. Ancak NSAİİ'lara bağlı interstisyel nefrit insidansının çok düşük olduğu bildirilmektedir. NSAİİ kullanımına bağlı interstisyel nefrit ve nefrotik sendrom gelişmesine neden olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

NSAİİ'lerin böbrekler üzerindeki toksik etkisinin patofizyolojisinin değerlendirildiği bir çalışmada akut renal hasarı hemodinamik etkiler sonucu ve akut interstisyel nefrit oluşturarak gösterdiği ve uzun süreli NSAİİ kullanımının kronik böbrek hasarına yol açabileceği söylenmiştir [46]. NSAİİ'lerin KBH'ı olan veya yaşlı kişilerde kullanımının böbreklerde hasar riski daha yüksek olduğu gösterilmiştir [47].

Tablo 2: COX inhibitörleri ile ilişkili renal sendromlar

Etki		Selektif Olmayan COX İnhibitörleri	Selektif COX İnhibitörleri
Akut	Akut Renal Yetmezlik	Evet	Evet
	Hipertansiyon, Ödem, Konjestif Kalp Yetmezliği	Evet	Evet
	Hiponatremi	Evet	Evet
	Hiperkalemi Tip 4 Renal Tübüler Asidoz	Evet	Evet
	Akut Tübülointerstisyel Nefrit	Evet	Evet
	Akut Papiller Nekroz	Evet	Rapor Edilmemiş
Kronik	Nefrotik Sendrom	Evet	Rapor Edilmemiş
	Analjezik Nefropatisi	Evet	Rapor Edilmemiş
	Kronik Papiller Nekroz	Evet	Rapor Edilmemiş
	Renal ve Ürolojik Kanser	Evet	Rapor Edilmemiş

2.2.3. İbuprofen

İbuprofen propiyonik asit türevi NSAİİ'tir ve analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği mevcuttur. Tablet, oral süspansiyon, kapsül, damla ve İV formları bulunmaktadır [8]. Hem akut hem de kronik ağrı tedavisinde kullanılabilir. COX-1 ve COX-2 izoenzimlerini yarışmalı olarak inhibe eder. Hafif ağrıda tek başına, orta derecede ve şiddetli ağrıda opioidlerle kombine olarak kullanılır. Opioidlerle kombine kullanıldığında opioid tüketimini %11-55 oranında azalttığı gösterilmiştir [48, 49].

İbuprofenin İV formu, etki başlangıç süresinin kısa olması sebebiyle

özellikle postoperatif ağrıda etkin olarak kullanılmaktadır. Optimum infüzyon süresi 30 dakikadır. Önerilen doz erişkinlerde ağrı tedavisinde her 6 saatte bir 400-800 mg, ateş tedavisinde de başlangıç dozu olarak 400 mg ardından ihtiyaç halinde her 4-6 saatte bir 400 mg veya her 4 saatte bir 100-200 mg'dır [48, 49].

İbuprofen genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, hemoraji ve üriner retansiyondur. Tedavinin kesilmesini gerektiren en sık yan etki kaşıntıdır. Tüm diğer NSAİİ'lar gibi ibuprofen de kardiyovasküler hastalık riskini artırır; ülser, kanama ve perforasyon dahil gastrointestinal yan etkileri mevcuttur; hipertansiyonu ve kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir [48, 49].

İbuprofen astım, ürtiker ve aspirin veya herhangi bir NSAİİ'a karşı allerjik reaksiyon gösteren hastalarla koroner arter by-pass cerrahisinin peroperatif döneminde kontrendikedir. Hipertansiyon, gastrointestinal kanama veya ülser öyküsü, böbrek, kalp veya karaciğer yetmezliği, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya diüretik kullanım öyküsü ve ileri yaş durumlarında dikkatli kullanılmalıdır [48, 49].

Orta veya yüksek riskli kardiyovasküler risk altında olan osteoartrit veya romatoid artritli hastaları içeren çift kör randomize kontrollü bir çalışmada hastalar selekoksib, ibuprofen ve naproksen almak üzere randomize edilmiş. Naproksen veya ibuprofen kullanılan hastalarda selekoksib kullananlara göre önemli ölçüde daha yüksek major toksisite riski yaşadıkları tespit edilmiş [50]. Ardışık dozlarda ibuprofen kullanılan önceden var olan böbrek yetmezliği olan tavşanlarda yapılan

bir çalışmada ibuprofenin böbreklerde yaptığı fonsiyonel ve patolojik değişikliklerin incelendiği bir çalışmada böbrek yetmezliğinin ibuprofen kaynaklı interstisyel nefrit için bir neden olduğu açıkca gösterilmiştir [51].

2.3. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji maddenin atomik, moleküler veya supramoleküler seviyede kontrolüdür. Nanoteknolojiyi Amerika Ulusal Nanoteknoloji Girişimi en az bir boyutun büyüklüğü 1 nm'den 100 nm'ye kadar olan maddenin kontrolü olarak tanımlamıştır [52].

Nanoteknoloji bilim dalının misyonu, kimyasal açıdan daha üstün olan nanoparçacıkların kullanıldığı cihazları daha hassas, daha dayanıklı ve daha hızlı yapmaktır. Aynı zamanda nanoteknolojinin bir diğer misyonu ise daha az malzeme ve enerji sarfiyatını sağlamaktır.

Nanoteknoloji sayesinde maddeyi atomik ya da moleküler boyutlarda kontrol etmek mümkündür. Nanoteknoloji, fizik, kimya, biyoloji, tıp, teknoloji, uzay ve elektronik gibi sonsuz sayıda alanda kullanılabilecek bir bilim dalıdır.

2.3.1. Nanoparçacıklar

Boyutu 1 nm ile 100 nm arasında olan malzemeler nanoparçacık olarak isimlendirilirler ve hacimsel olarak kendilerinden daha büyük olan malzemelere göre daha farklı ve daha üstün olarak kabul edilebilecek özellikler taşımaktadırlar.

Fulleren türevleri, altın, platin ve CeO₂ gibi antioksidan nanopartiküller

etkili birer serbest radikal tutucudur. Bu nanopartiküller nörodejeneratif, kardiyovasküler, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi oksidatif stres ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyeline sahiptir [53].

Parçacık nano boyuta küçülürken, boyutları azaldıkça yüzey/hacim oranı giderek artar. Bu nedenle kütle ve ısısal iletim davranışları yığın yapılara göre daha başarılıdır. Nanoparçacıklar ile yığın yapılar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Boyutları arasındaki farklılık materyallerin mekanik, optik, elektriksel, manyetik özelliklerini etkilediği gibi kimyasal reaktivliklerini de etkiler. Boyutlarının çok küçük olması nedeniyle nanopartiküller, canlı organizmalara nüfuz etme, içinde hareket edebilme ve varsa zararlı organizmalara zarar verebilme yeteneğine sahiptirler [54].

Nanopartiküllerin gösterdikleri üstün kimyasal ve fiziksel özelliklerin yanı sıra en büyük dezavantajları ise, çok küçük boyutlarda ve geniş yüzeyli olmaları nedeniyle agregasyona uğrayabilmeleridir. Büyük parçacıklardan daha küçük boyutlu ölçülere indikçe dielektrik sabiti, manyetik davranışları ve erime noktası gibi özelliklerinde de farklılıklar görülmektedir [55].

2.3.2 Seryum Oksit

Seryum (Ce) elementi en reaktif nadir toprak elementlerinden biridir ve metal oksit halinin kullanım alanları geniştir. Sahip olduğu geniş bant aralığı ve yüksek dielektrik sabiti sayesinde çalışmalarda ilgi çeken bir moleküldür.

Seryum, periyodik tablonun lantanid serisine ait nadir bir toprak elementidir

(atom numarası 58). CeO₂ nanoparçacıklar zehirli olmamaları, ekonomik açıdan uygunluğu ve kararlı formda uzun süre kalabilmesi göz önüne alındığında tercih edilen bir metal oksit nanoparçacıktır. Ayrıca CeO₂ nanoparçacıklar antiemetik, antioksidan, bakteriyostatik, bakterisidal, immünmodülatör ve antitümör aktiviteleri nedeniyle biyomedikal amaçlar için kullanılmıştır [56-58]. Ultraviyole (UV) ışınını güçlü absorbe etme yeteneğine de sahiptirler.

CeO₂ ve süperoksit dismutaz (SOD) veya C vitamini gibi antioksidanlar arasındaki fark, SOD ve C vitamininin hızla metabolize olması ve oksitlenmesidir. CeO₂ ise kendi kendini yenileyici katalizör görevi görür.

Bir çalışmada polimikrobiyal enjeksiyon ile indüklenen intraabdominal peritonit sonrası ABY gelişen Sprague-Dawley cinsi ratlarda CeO₂'in peritonit ile ilişkili sistematik hasar yanıtını hafiflettiği ve böbrek tübüler dilatasyonda azalma olduğu tespit edilmiştir. Renal yapıdaki bu gelişmelere, serum sistatin-C seviyelerindeki düşüşler, renal oksidatif stresin azalması, azalmış Stat-3 fosforilasyonu ve kaspaz-3 bölünmesinin azalması eşlik etmiştir. Bu verilerle tutarlı olarak, CeO₂ nanoparçacık tedavisinin serum böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1), osteopontin, β -2 mikroglobulin ve vasküler endotel büyüme faktörü-A (VEGF-A) seviyelerinde peritonitin neden olduğu artışları azalttığını göstermiştir. Ek olarak, nanopartikül, kan üre azotu (BUN), serum potasyum ve sodyumdaki artışlarla birlikte peritonit kaynaklı hiperglisemiye hafifletmiştir. Bu durum şiddetli peritonit tedavisi için yeni bir terapötik ajan olarak CeO₂'in potansiyel kullanımını düşündürmektedir [59]. Başka bir çalışmada da CeO₂ nanopartiküllerinin, reaktif

oksijen türevleri oluşumunu ve hasarlı gen ekspresyonunu azalttığı, oksidatif hasardan insan karaciğer kanseri hücre hattı olan hepatik G2 hücrelerini koruduğunu ve kinaz güdümlü hücre hayatta kalma yollarının düzenlenmesini sağladığı gösterilmiştir [60].

İn vitro reaktif oksijen türleri seviyelerini ve sonuç olarak indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), TNF- α ve interlökinler gibi çoğu enflamatuar aracıcıyı azaltmak [61] yeteneklerine dayanılarak çoğu çalışmada terapötik CeO₂ uygulaması önerilmektedir [62].

Başka bir pilot çalışmada da CeO₂'in antioksidan etkileri ile obezite tedavisinde CeO₂'in adipöz marker genlerinin mRNA transkripsiyonunda azalma ile birlikte vücut ağırlığını etkili bir şekilde düşürdüğünü göstermişler [63].

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 28.06.2019 tarih ve G.Ü.ET-19.049 numaralı etik kurul onayı alınarak Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı.

Çalışmada ağırlıkları 300-425 gr arasında değişen 30 adet, 4 aylık erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Ratların 20-21°C sıcaklıkta, 12 saat gece 12 saat gündüz döngüsü sağlanarak anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar yem yemelerine izin verildi.

3.1. Gruplar ve Kullanılan Yöntemler

Ratlar her grupta 6 tane olmak üzere, rastgele 5 gruba ayrıldı (Tablo 3).

Anestezi: Anestezi uygulaması intramusküler enjeksiyonla, 50 mg/kg dozda ketamin hidroklorür (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (Alfazyne® flakon %2, Ege Vet) karışımı ile sağlandı.

Cerrahi: Kontrol grubu dışında anestezi uygulandıktan sonra, ciltleri aseptik olarak hazırlanan ratlarda, bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda alt abdominal insizyonla sol üreter distaline ulaşıp 2.0 mersilenle dikiş konularak tek taraflı üreter obstrüksiyonu sağlandı. Sham grubuna ise üreter distaline ulaşıp işlem yapılmadan (obstrüksiyon oluşturmada) sham operasyonu yapıldı.

Postoperatif Analjezi: Tüm gruplara postoperatif analjezi amacıyla ilk doz postoperatif 0. saatte olmak üzere, 8 saatte 1 toplamda 6 doz, 0.5 mg/kg subkutan morfin hidroklorür (Morphine HCL® ampul, Galen İlaç) yapıldı.

Ötenazi ve doku çıkartılması: Ratlara anestezi verilerek sonrasında intrakardiyak kan alınarak ötenazileri gerçekleştirildi. Ötenazi sonrasında böbrek dokuları bütünlüğü bozulmadan ve sarsılmadan çıkartıldı. Her iki böbrek dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu. Tüm gruplardan böbrek dokularındaki oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için MDA ve NO aktiviteleri ve renal fonksiyonu değerlendirmek için serum üre ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Tablo 3: Grupların Dağılımı

Gruplar	Sayı (n)
Kontrol Grubu (Grup K)	6
Üreter Obstrüksiyonu Grubu (Grup ÜO)	6
Üreter Obstrüksiyonu- İbuprofen Grubu (Grup ÜOİ)	6
Üreter Obstrüksiyonu- Seryum Oksit Grubu (Grup ÜOSO)	6
Üreter Obstrüksiyonu- İbuprofen -Seryum Oksit Grubu (Grup ÜOİSO)	6

Kontrol grubu (Grup K): Bu gruptaki ratlara anestezi uygulanmasının ardından, supin pozisyonda bir ısıtma lambası altında iken alt abdominal insizyonla sham operasyonu uygulandı ve geç dönem için de 3 hafta sonra BUN ve kreatinin

değerleri normal değerler kabul edildi. Sham operasyonu sonrasında 22. günde ötenazileri gerçekleştirildi.

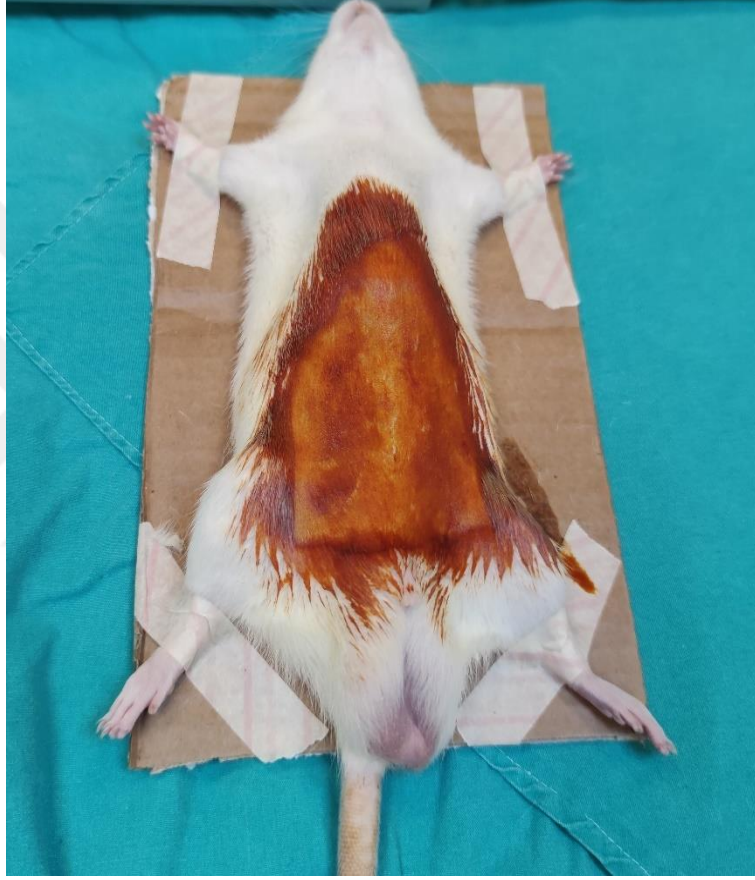
Üreter Obstrüksiyonu Grubu (Grup ÜO): Bu gruptaki ratlara anestezi uygulamasının ardından cerrahi uygulandı, geç dönem için de 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerlerine göre, böbrek yetmezliği kararı verildi. Cerrahi sonrasında 22. günde ötenazileri gerçekleştirildi.

Üreter Obstrüksiyonu- İbuprofen Grubu (Grup ÜÖİ): Bu gruptaki ratlara anestezi uygulamasının ardından cerrahi uygulandı, geç dönem için de 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerleri bakıldı ve böbrek yetmezliğine karar verildi. Cerrahi sonrası 21. günde tek doz 30 mg/kg intraperitoneal ibuprofen (İntrafen® flakon, Gen İlaç) uygulandı. Yirmidört saatlik takip dönemi sonrasında ötenazileri gerçekleştirildi.

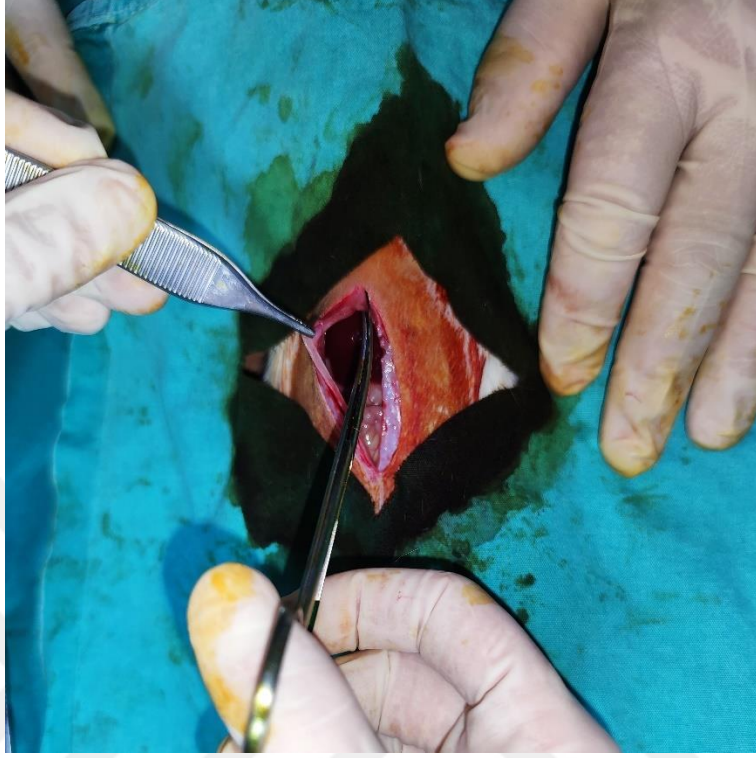
Üreter Obstrüksiyonu- Seryum Oksit Grubu (Grup ÜOS): Bu gruptaki ratlara anestezi uygulamasının ardından cerrahi uygulandı, geç dönem için de 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerleri bakıldı ve böbrek yetmezliğine karar verildi. Cerrahi sonrası 21. günde tek doz 0.5 mg/kg intraperitoneal Seryum Oksit (Cerium Oxide® %20, Aldrich Chemistry) uygulandı. Yirmidört saatlik takip dönemi sonrasında ötenazileri gerçekleştirildi.

Üreter Obstrüksiyonu- İbuprofen-Seryum Oksit Grubu (Grup ÜÖİS): Bu gruptaki ratlara anestezi uygulamasının ardından cerrahi uygulandı, geç dönem için de 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerleri bakıldı ve böbrek yetmezliğine karar verildi. Cerrahi sonrası 21. günde tek doz 30 mg/kg intraperitoneal ibuprofen

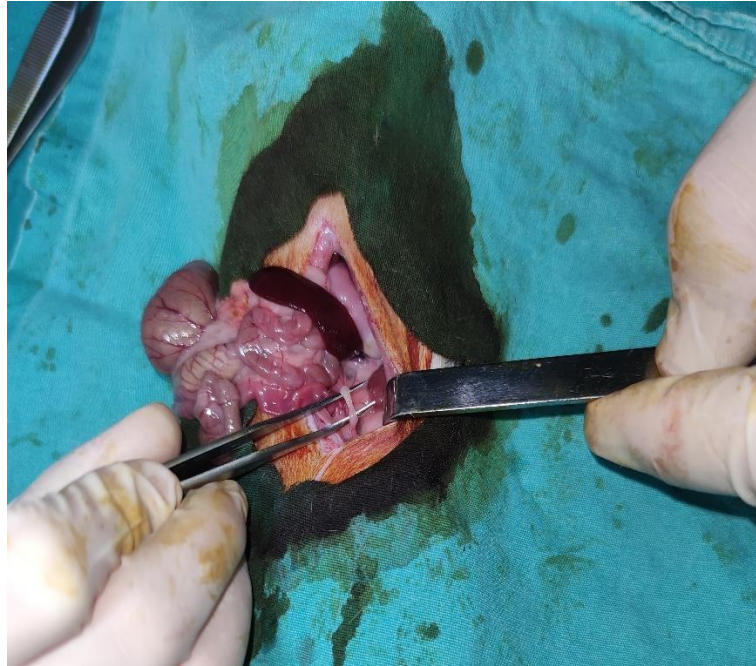
(İntrafen® flakon, Gen İlaç) ve hemen ardından tek doz 0.5 mg/kg intraperitoneal Seryum Oksit (Cerium Oxide® %20, Aldrich Chemistry) uygulandı. Yirmidört saatlik takip dönemi sonrasında ötenazileri gerçekleştirildi.



Resim 1: Cerrahi İşlem Öncesinde



Resim 2: Cerrahi İşlem Esnasında



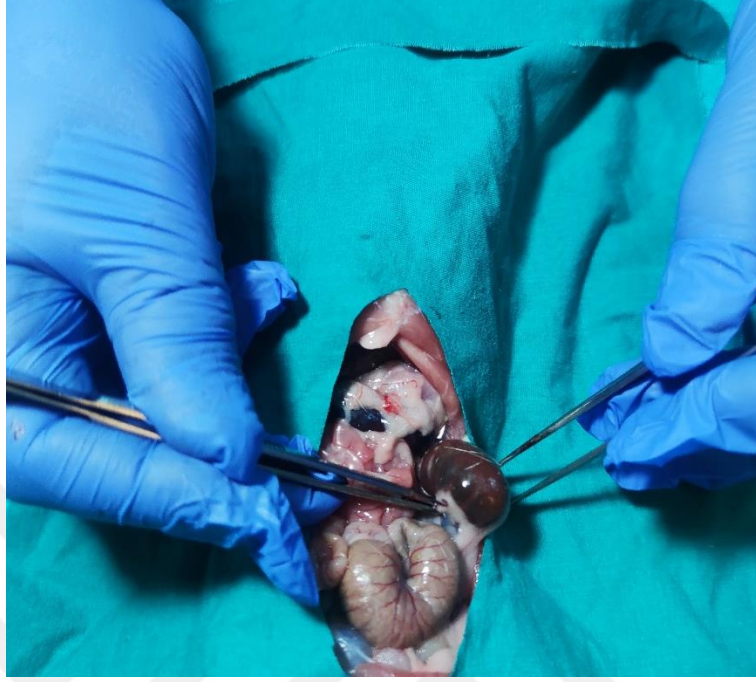
Resim 3: Üreter Diseksiyonu



Resim 4: Sol Üreter Bağlanması



Resim 5: İntraperitoneal İbuprofen Enjeksiyonu Esnasında



Resim 6: Üreter Obstrüksiyonu Uygulanan Böbreğin Çıkarılması Esnasında



Resim 7: Üreter Obstrüksiyonu Uygulanmayan Böbreğin Çıkarılması Esnasında

3.2. Histopatolojik inceleme

Histopatolojik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD'nda yapıldı. Rutin tespit işlemleri yapılan böbrek parafin bloklara alındı. 5µ'luk kesitler Hematoksilen Eozin ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Tüm örnekler deney gruplarından habersiz olan aynı patolog tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme için Bostan ve ark.'nın puanlama tablosu kullanıldı [64]. Her böbrek preparatı glomerüler vakuolizasyon (GV), tübüler dilatasyon (TD), vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), Bowman aralığında dilatasyon (BSD), tübüler hiyalin silindirler (THS), lenfosit infiltrasyonu (Lİ), tübüler hücre dökülmesi (THD) için benzer şekilde hasar kriterleri açısından değerlendirildi. 4 nokta puanlama sistemi kullanıldı. 0: değişiklik yok. +1: minimal değişiklik. +2: orta şiddette değişiklik. +3: ciddi değişiklik olarak puan verildi.

3.3 Biyokimyasal değerlendirme

Biyokimyasal inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD'nda yapıldı.-20 derecede saklanan serumda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için MDA ve NO aktiviteleri ve renal fonksiyonu değerlendirmek için serum üre ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

3.3.1. Malondialdehit (MDA) tayini:

Lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu uygulanarak

yapıldı. Tiyobarbutirik asit ile 90-95°C’de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. On beş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbanları 532 nm’de spektrofotometrik olarak okundu [65].

3.3.2. Nitrik Oksit (NO) Miktarının Tayini

NO’in stabil oksidatif metabolitlerinin (NO₂- ve NO₃ -) konsantrasyonu serumda ölçülerek NO üretimi tayin edildi. Nitrit ölçümü Griess reaksiyonu ile yapıldı [66].

3.4. İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler için ortanca ile çeyrekler arası aralık kullanıldı. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan sayısal üçlü grup verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Test, ikişerli grup verilerin karşılaştırılmasında da Mann Whitney U Testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip I hata düzeyi %5 olarak kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Işık mikroskopisinde; üreter obstrüksiyonu uygulamadığımız sağ taraf böbrek dokularını incelendiğinde; glomerüler vakuolizasyon (GV) düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,012$). ÜO, ÜOİ ve ÜOİSO gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.002$, $p=0.027$). ÜOSO grubunda ise ÜOİ grubuna göre GV daha az görülmüştür ($p=0.027$), (Tablo 4, Resim 18-27).

Tübüler dilatasyon (TD) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.037$). ÜO ve ÜOİ gruplarında kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.017$), (Tablo 4, Resim 18-27).

Tübüler hyalin slindirler (THS) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.020$). ÜOİ grubunda kontrol grubuna göre THS daha fazla görülmüştür ($p=0.001$), (Tablo 4, Resim 11-14). Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre THS daha az tespit edilmiştir ($p=0.016$), (Tablo 4, Resim 18-27).

Tübüler hücre dökülmesi (THD) de sağ böbrek dokularında gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.047$). ÜOİ grubunda kontrol grubuna göre THD daha fazla görülmüştür ($p=0.005$), (Tablo 4, Resim 11-14). Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre THD daha az tespit edilmiştir ($p=0.016$), (Tablo 4, Resim 18-27).

Tablo 4. Gruplara göre sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek dokusunda histopatolojik bulgular [Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜOİ (n=6)	Grup ÜOSO (n=6)	Grup ÜOİSO (n=6)	P**
GV	0.17 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.26*	1.17 $\pm$ 0.17*	0.50 $\pm$ 0.22 ^{&}	0.83 $\pm$ 0.17*	0.012
TD	0.17 $\pm$ 0.17	1.17 $\pm$ 0.31*	1.00 $\pm$ 0.00*	0.50 $\pm$ 0.22	0.83 $\pm$ 0.31	0.037
VVH	0.33 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.26	0.83 $\pm$ 0.17	0.50 $\pm$ 0.22	0.83 $\pm$ 0.31	0.289
THDN	0.33 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.17	0.83 $\pm$ 0.17	0.50 $\pm$ 0.22	0.67 $\pm$ 0.21	0.330
BSD	0.33 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.31	1.33 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.31	1.00 $\pm$ 0.37	0.209
THS	0.17 $\pm$ 0.17	0.83 $\pm$ 0.17	1.33 $\pm$ 0.33*	0.50 $\pm$ 0.22 ^{&}	0.67 $\pm$ 0.21	0.020
Lİ	0.33 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.37	1.33 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.17	0.081
THD	0.33 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.31	1.33 $\pm$ 0.21*	0.50 $\pm$ 0.22 ^{&}	0.83 $\pm$ 0.17	0.047

P**; Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi p <0.05

*p<0.05: Grup K ile karşılaştırıldığında; &p <0.05: Grup ÜOİ ile karşılaştırıldığında

GV: Glomerüler vakualizasyon, **TD:** Tübüler dilatasyon, **VVH:** Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi, **THDN:** Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz, **BSD:** Bowman Space Dilatasyon, **THS:** Tübüler hyalin silindirler, **Lİ:** Lenfosit infiltrasyonu, **THD:** Tübüler hücre dökülmesi

Üreter obstrüksiyonu uyguladığımız sol böbrek dokularını incelediğimizde ise; glomerüler vakuolizasyon (GV) düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p=0.005). ÜO, ÜOİ ve ÜOİSO gruplarında kontrol grubuna göre GV daha fazla görülmüştür (sırasıyla p=0.002, p=0.001, p=0.024). Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre GV daha az tespit edilmiştir (p=0.024), (Tablo 5, Resim 8-17).

Sol böbrek dokuları arasındaki tübüler dilatasyon (TD) karşılaştırıldığında da anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p=0.012). ÜO, ÜOİ ve ÜOİSO gruplarında

kontrol grubuna göre TD daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.002$, $p=0.006$), (Tablo 4, Resim 8-17).

Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), obstrüksiyon uygulanan taraf böbrek dokularında, gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.019$). ÜO ve ÜOİ gruplarında kontrol grubuna göre VVH daha fazla görülmüştür ($p=0.025$, $p=0.001$, sırasıyla). Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre GV daha az tespit edilmiştir ($p=0.025$), (Tablo 5, Resim 8-17).

Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN) da benzer olarak sol böbrek dokularını incelediğimiz gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.017$). ÜO ve ÜOİ gruplarında kontrol grubuna göre THDN daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.001$), (Tablo 5, Resim 8-17).

Yine sol böbrek dokuları incelendiğinde, Bowman space dilatasyon (BSD) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.025$). ÜO, ÜOİ ve ÜOİSO gruplarında kontrol grubuna göre kontrol grubuna göre BSD daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.003$, $p=0.018$), (Tablo 5, Resim 8-17).

Tübüler hyalin silindirler (THS) obstrüksiyon uygulanan taraftaki gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.006$). ÜO ve ÜOİ gruplarında kontrol grubuna göre THS daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p=0.021$, $p<0.0001$). Ayrıca ÜOİSO grubunda ÜOİ grubuna göre THS daha az görülmüştür ($p=0.008$), (Tablo 5, Resim 8-17).

Lenfosit infiltrasyonu (Lİ) sol taraf böbrek dokularının incelendiği gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.033$). ÜOİ grubunda kontrol grubuna göre Lİ daha fazla görülmüştür ($p=0.002$), (Tablo 5, Resim 8-17).

Tübüler hücre dökülmesi (THD) de obstrüksiyon uygulanan gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.002$). ÜO, ÜOİ ve ÜOİSO gruplarda kontrol grubuna göre THD daha fazla görülmüştür ($p=0.045$, $p<0.0001$, $p=0.045$, sırasıyla). Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre THD daha az görülmüştür ($p=0.007$), (Tablo 5, Resim 8-17).

Tablo 5. Gruplara göre sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek dokusunda histopatolojik bulgular [Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜOİ (n=6)	Grup ÜOSO (n=6)	Grup ÜOİSO (n=6)	P**
GV	0.17 $\pm$ 0.17	1.33 $\pm$ 0.21*	1.50 $\pm$ 0.34*	0.67 $\pm$ 0.21 ^{&}	1.00 $\pm$ 0.26*	0.005
TD	0.33 $\pm$ 0.21	1.67 $\pm$ 0.33*	1.83 $\pm$ 0.40*	1.00 $\pm$ 0.26	1.67 $\pm$ 0.33*	0.012
VVH	0.33 $\pm$ 0.21	1.33 $\pm$ 0.21*	1.83 $\pm$ 0.40*	0.83 $\pm$ 0.17 ^{&}	1.17 $\pm$ 0.40	0.019
THDN	0.33 $\pm$ 0.21	1.33 $\pm$ 0.21*	2.00 $\pm$ 0.37*	1.17 $\pm$ 0.40	1.17 $\pm$ 0.31	0.017
BSD	0.33 $\pm$ 0.21	1.67 $\pm$ 0.33*	1.83 $\pm$ 0.31*	1.17 $\pm$ 0.31	1.50 $\pm$ 0.43*	0.025
THS	0.33 $\pm$ 0.21	1.33 $\pm$ 0.33*	2.00 $\pm$ 0.36*	0.83 $\pm$ 0.31 ^{&}	1.17 $\pm$ 0.17	0.006
Lİ	0.33 $\pm$ 0.21	1.17 $\pm$ 0.31	1.83 $\pm$ 0.40*	1.17 $\pm$ 0.31	1.00 $\pm$ 0.26	0.033
THD	0.17 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.37*	2.00 $\pm$ 0.45*	0.83 $\pm$ 0.17 ^{&}	1.00 $\pm$ 0.00*	0.002

P** : Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.05$

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; [&] $p < 0.05$: Grup ÜOİ ile karşılaştırıldığında

GV: Glomerüler vakualizasyon, **TD**: Tübüler dilatasyon, **VVH**: Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi, **THDN**: Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz, **BSD**: Bowman Space Dilatasyon, **THS**: Tübüler hyalin silindirler, **Lİ**: Lenfosit infiltrasyonu, **THD**: Tübüler hücre dökülmesi

Gruplar serum MDA düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.001$). MDA düzeyi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulundu (sırasıyla $p=0.004$, $p<0,0001$, $p=0.017$, $p=0.04$), (Tablo 6). Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre MDA düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.020$), (Tablo 6).

Gruplar serum NO enzim aktivitesi açısından kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). NO enzim aktivitesi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu (sırasıyla $p=0.008$, $p<0.0001$, $p=0.013$, $p=0.001$). Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre NO enzim aktivitesi anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.008$), (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre oksidan parametreler [Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜOİ (n=6)	Grup ÜOSO (n=6)	Grup ÜOİSO (n=6)	P**
MDA (nmol/ mg prot)	3.28 $\pm$ 1.52	17.33 $\pm$ 2.30*	25.75 $\pm$ 6.24*	14.72 $\pm$ 2.03*,&	17.48 $\pm$ 0.83*	0.001
NO (IU/ mg prot)	6.40 $\pm$ 1.76	19.74 $\pm$ 2.73*	27.02 $\pm$ 3.90*	18.76 $\pm$ 3.76*,&	24.57 $\pm$ 3.68*	<0,0001

P**.: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p< 0.05$

MDA: Malondialdehit, NO: Nitrik Oksit

* $p<0.05$: Grup K ile ile karşılaştırıldığında; & $p<0.05$: Grup ÜOİ ile karşılaştırıldığında

Gruplar serum üre düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). Serum üre düzeyi tüm gruplarda K

grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.006$, $p<0.0001$, $p=0.021$, $p<0.0001$, sırasıyla), (Tablo 7).

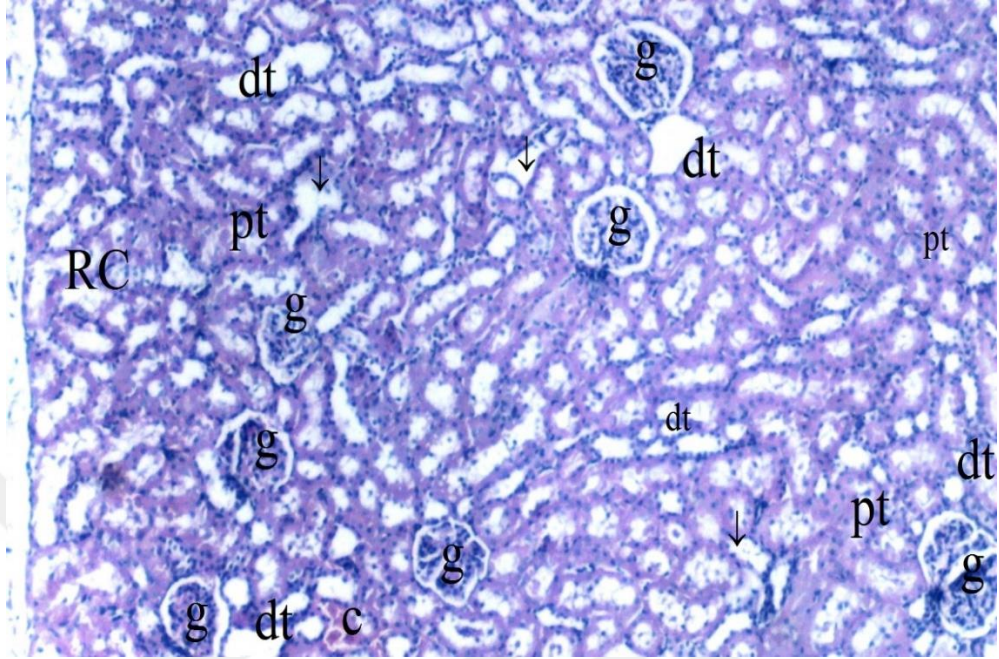
Grupların serum kreatinin düzeyi kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0.008$). Serum üre düzeyi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.028$, $p=0.001$, $p=0.018$, $p=0.003$, sırasıyla), (Tablo 7).

Tablo 7. Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda Üre ve kreatinin düzeyleri [Ortalama $\pm$ SH]

	Grup K (n=6)	Grup ÜO (n=6)	Grup ÜOI (n=6)	Grup ÜOSO (n=6)	Grup ÜOİSO (n=6)	P**
Üre (mg/dL)	25.75 $\pm$ 1.74	40.52 $\pm$ 3.18*	45.56 $\pm$ 4.75*	38.33 $\pm$ 2.04*	43.50 $\pm$ 3.61*	0.009
Kreatinin (mg/dL)	0.39 $\pm$ 0.05	0.76 $\pm$ 0.11*	1.00 $\pm$ 0.16*	0.79 $\pm$ 0.08*	0.91 $\pm$ 0.12*	0.008

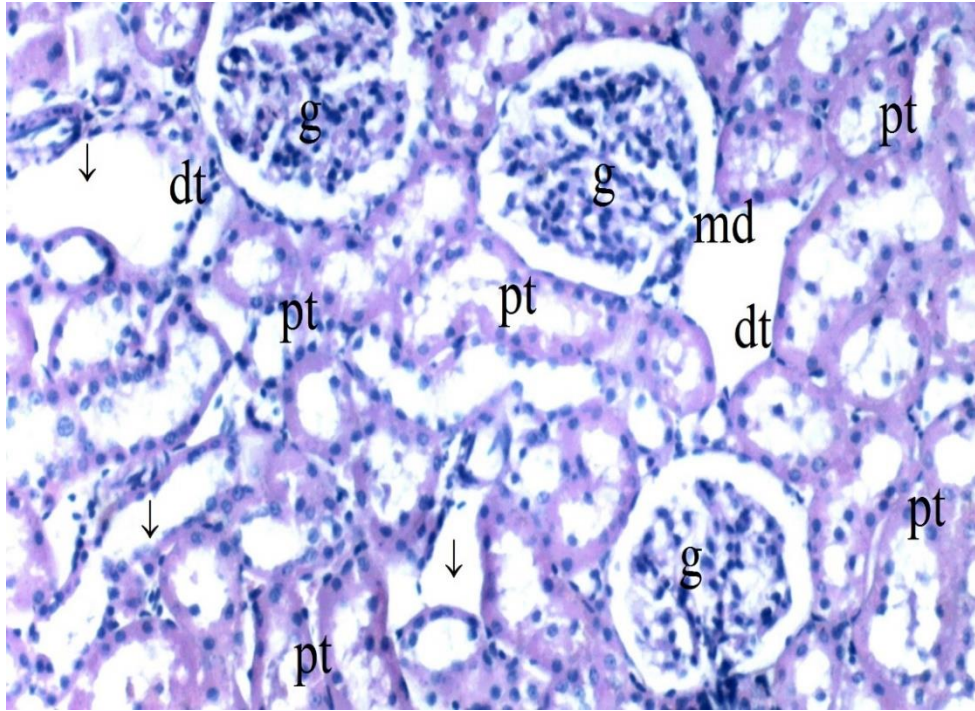
P**.: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p<0.05$

* $p<0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında



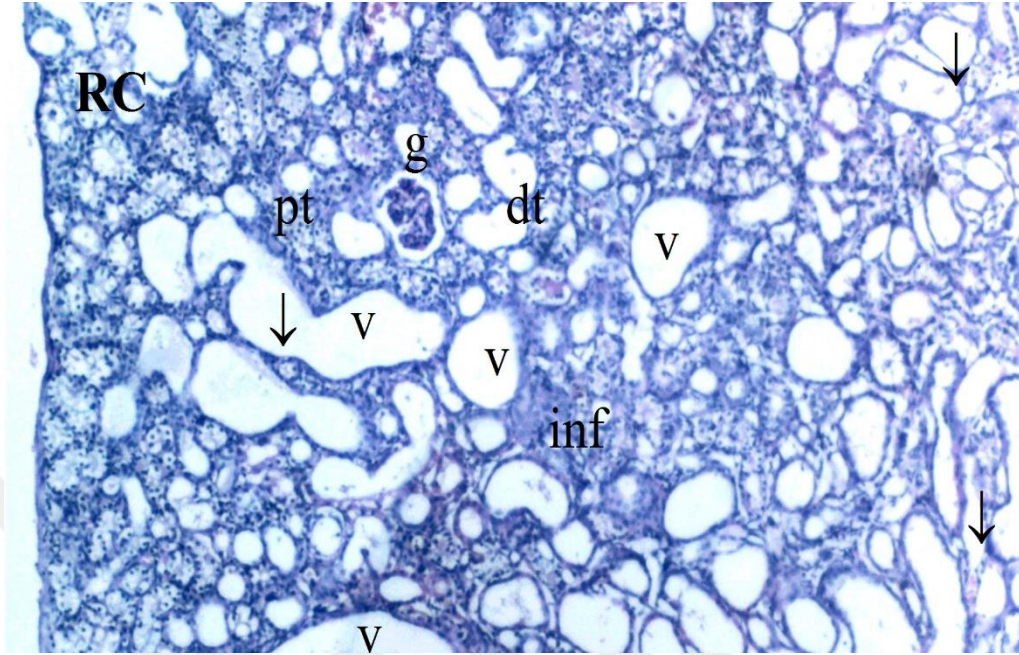
Resim 8: Grup K - sol böbrek (40)

g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, ↓: dilate tübüller, c: konjesyon, RC: Renal Korteks

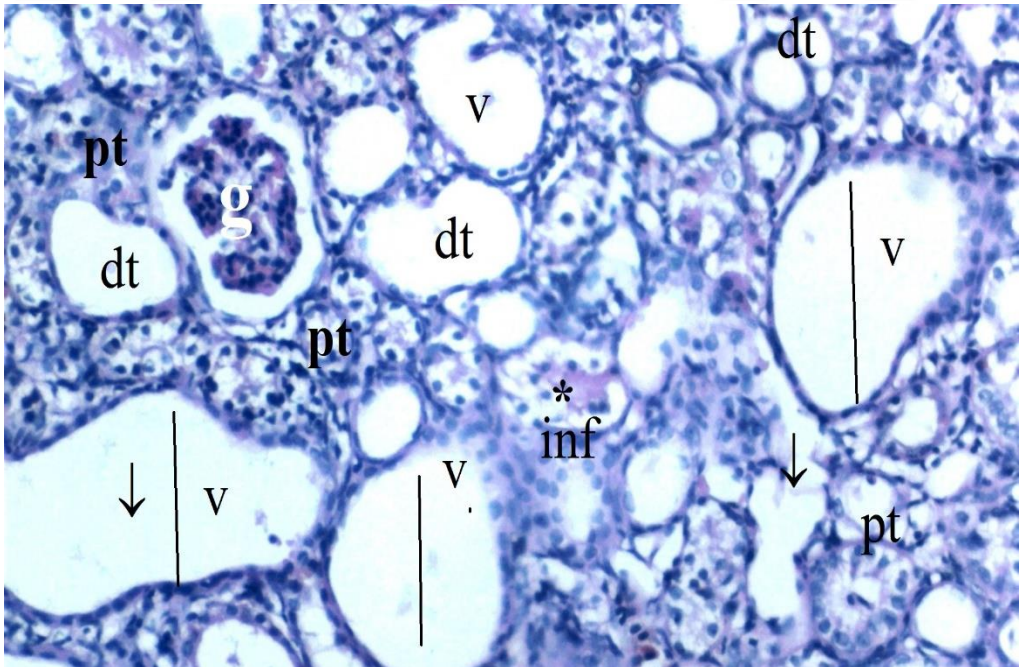


Resim 9: Grup K – sol böbrek (100)

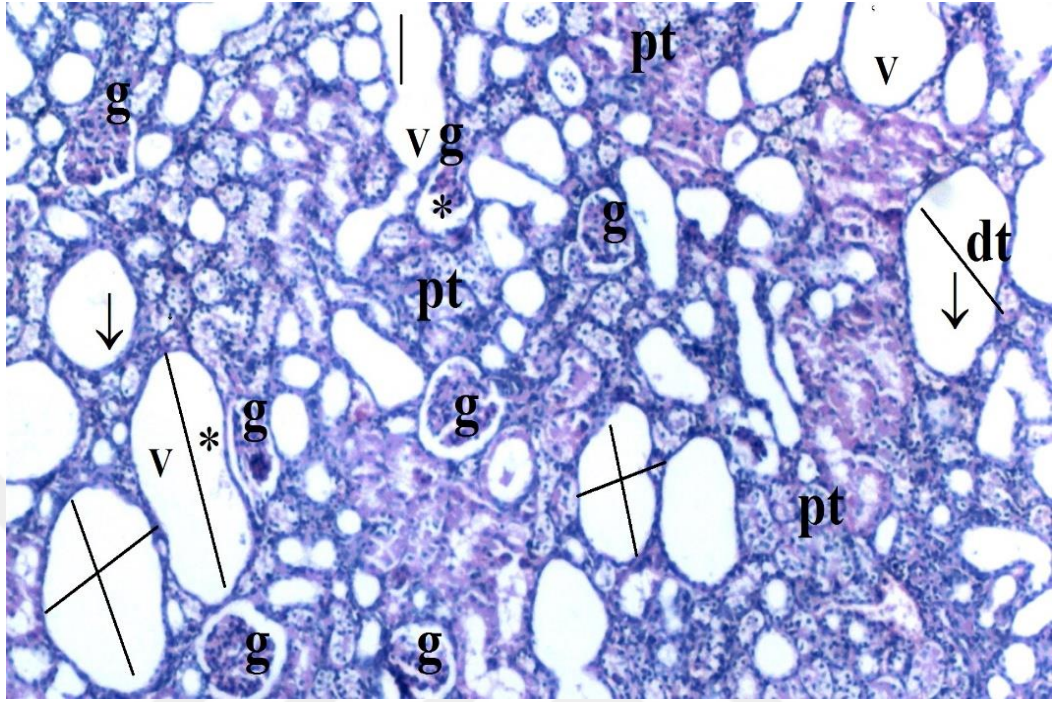
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, ↓: dilate tübüller, md: makula densa



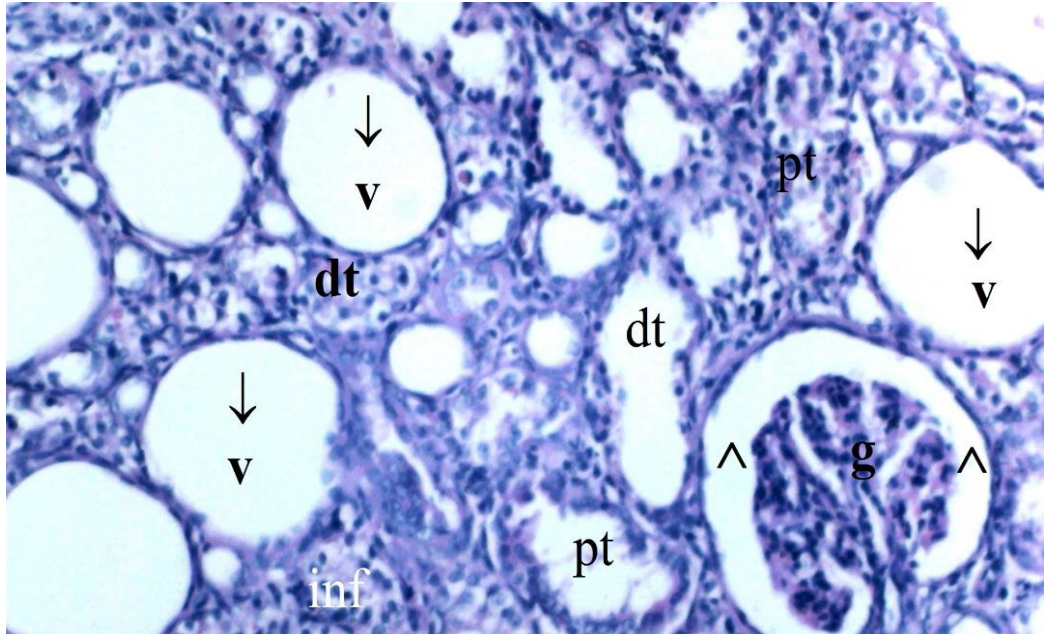
Resim 10: Grup ÜO – sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (40)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, RC: Renal Korteks, v: vakuolizasyon, inf: infiltrasyon, ↓: dilate tübüller



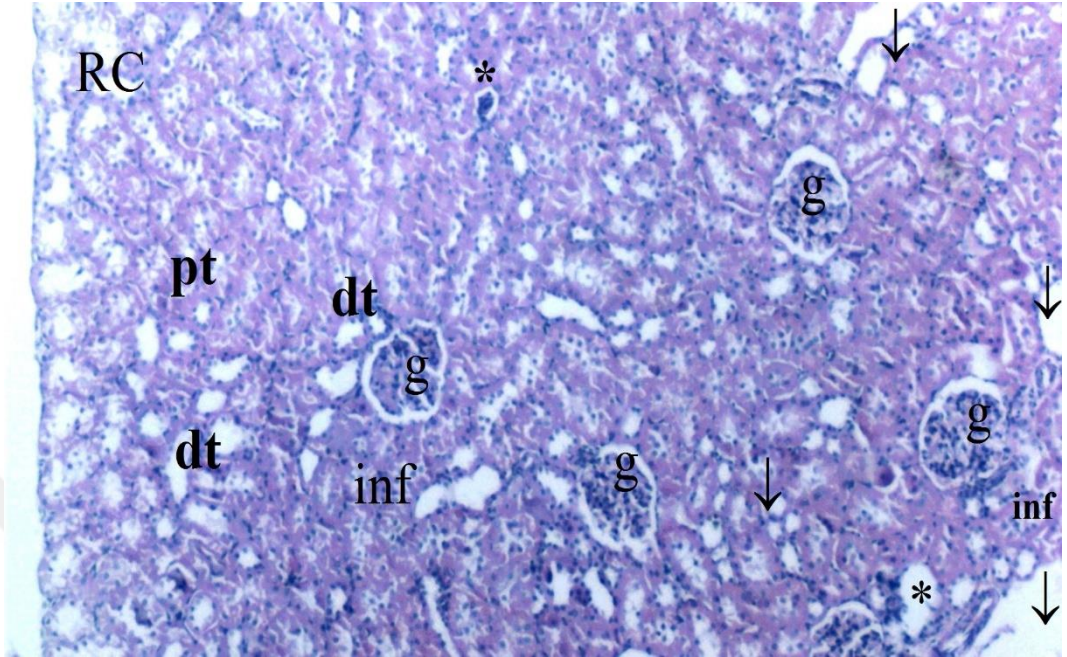
Resim 11: Grup ÜO - sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (100)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, v: vakuolizasyon, inf: infiltrasyon, *: dejenere glomerül, ↓: dilate tübüller



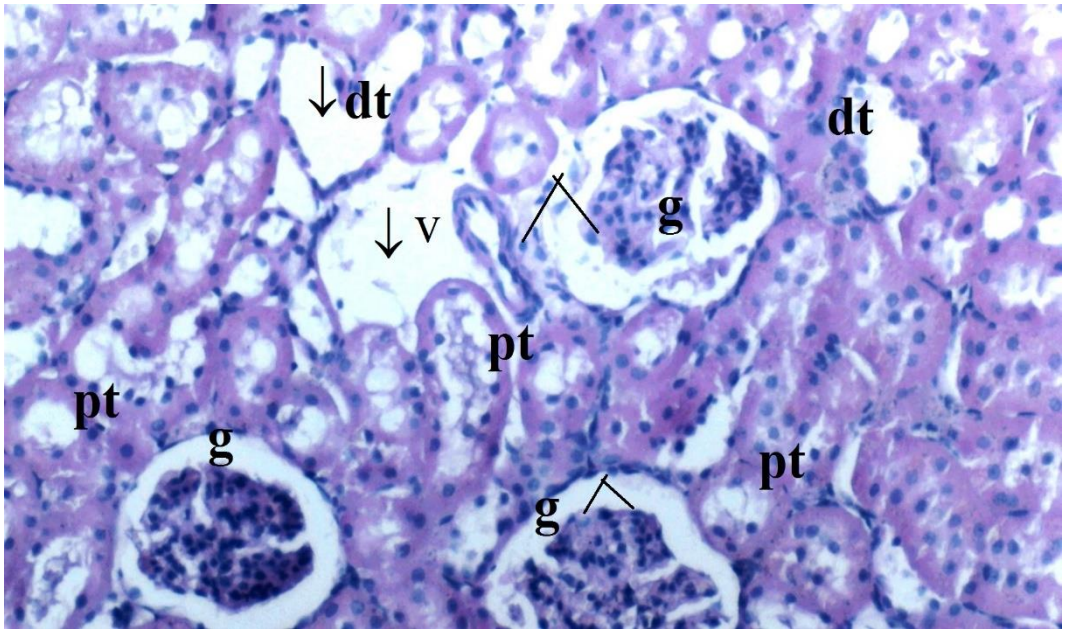
Resim 12: Grup ÜOİ – sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (40)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, v: vakuolizasyon, *: dejenere glomerül, ↓: dilate tübüller



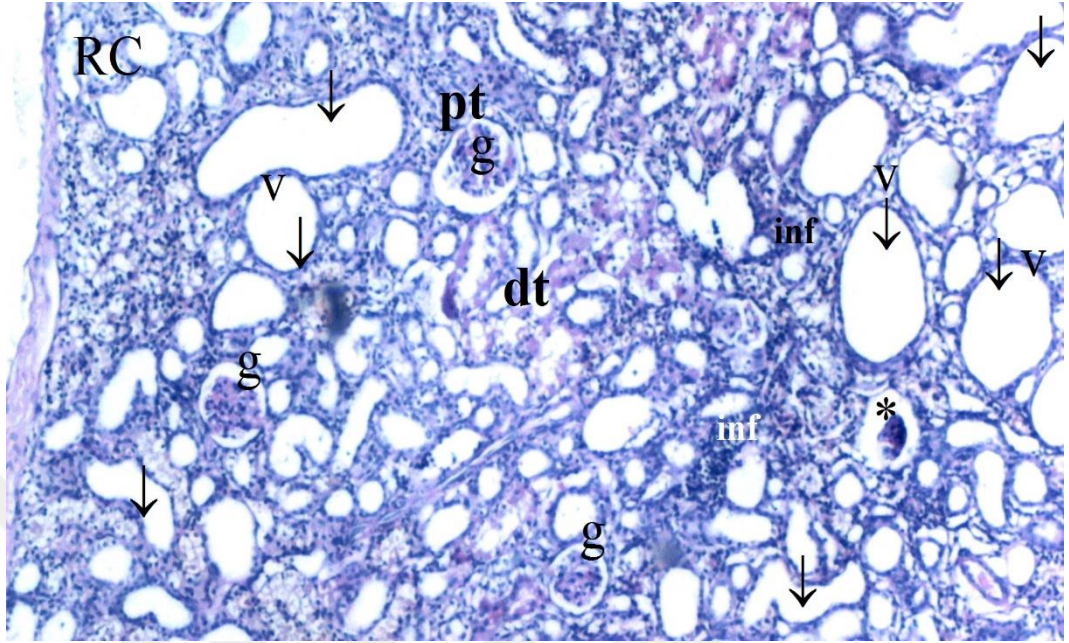
Resim 13: Grup ÜOİ - sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (100)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, v: vakuolizasyon, inf: infiltrasyon, ↓: dilate tübüller, ^: Bowman aralığı



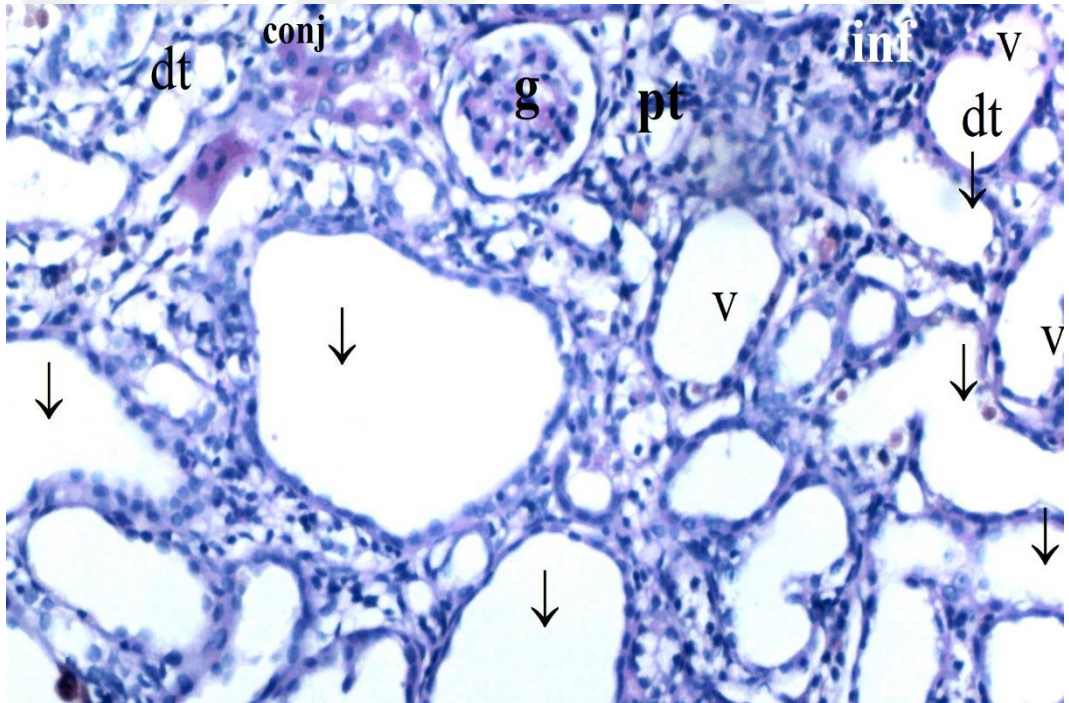
Resim 14: Grup ÜOSO - sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (40)
 RC: Renal Kortex, g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon, *: dejenere glomerül, ↓: dilate tübüller



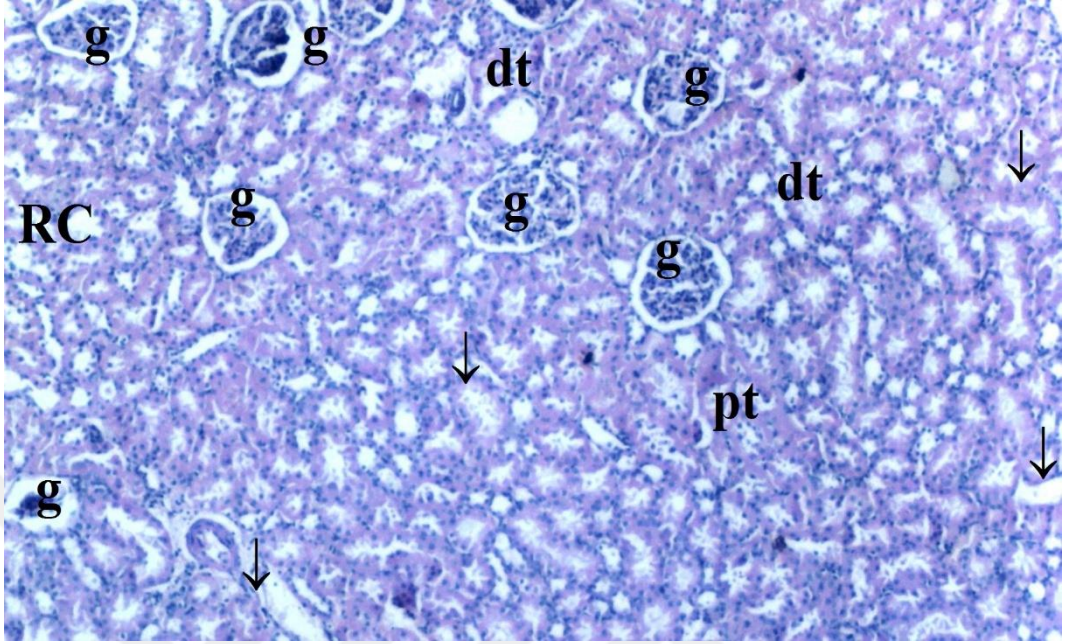
Resim 15: Grup ÜOSO – sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (100)
 g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, v: vakuolizasyon, ↓: dilate tübüller, ^: Bowman aralığı



Resim 16: Grup ÜOSOİ – sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (40)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, v: vakuolizasyon, inf: infiltrasyon,
*: dejenere glomerül, ↓: dilate tübüller, RC: Renal Kortex

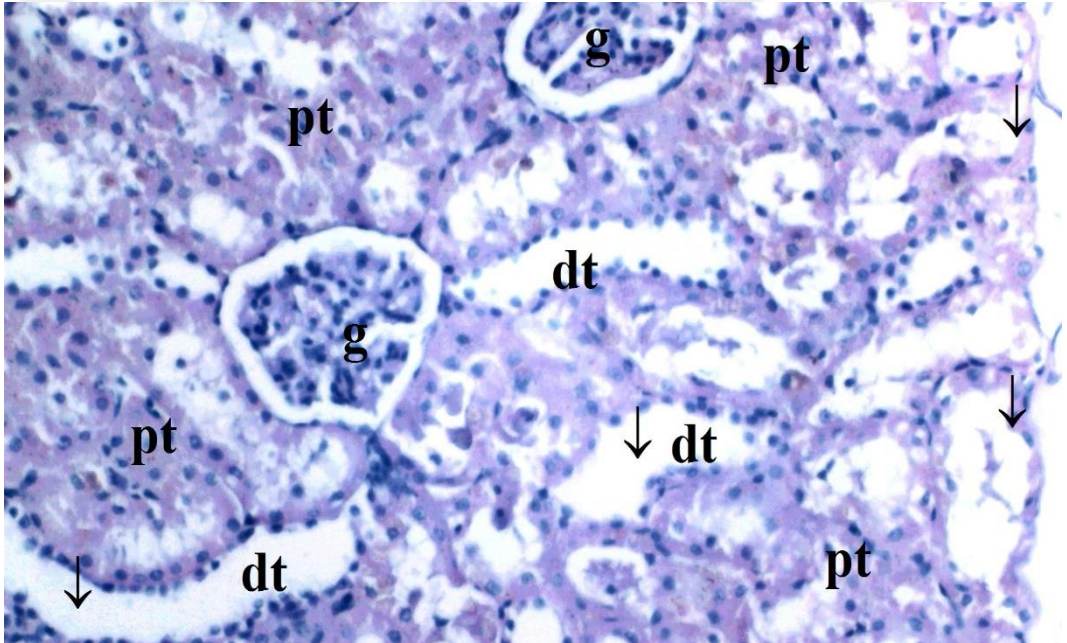


Resim 17: Grup ÜOSOİ – sol (üreter obstrüksiyonu uygulanan) böbrek (100)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, v: vakuolizasyon, inf: infiltrasyon,
conj: konjesyon, ↓: dilate tübüller



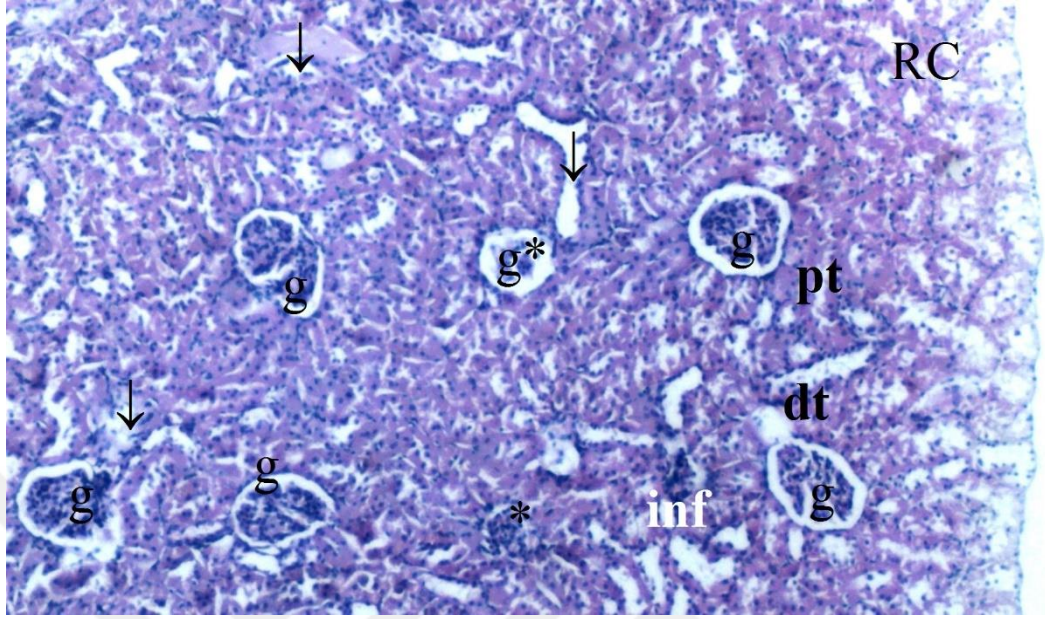
Resim 18: Grup K – sağ böbrek (40)

RC: Renal Korteks, g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, ↓: dilate tübüller

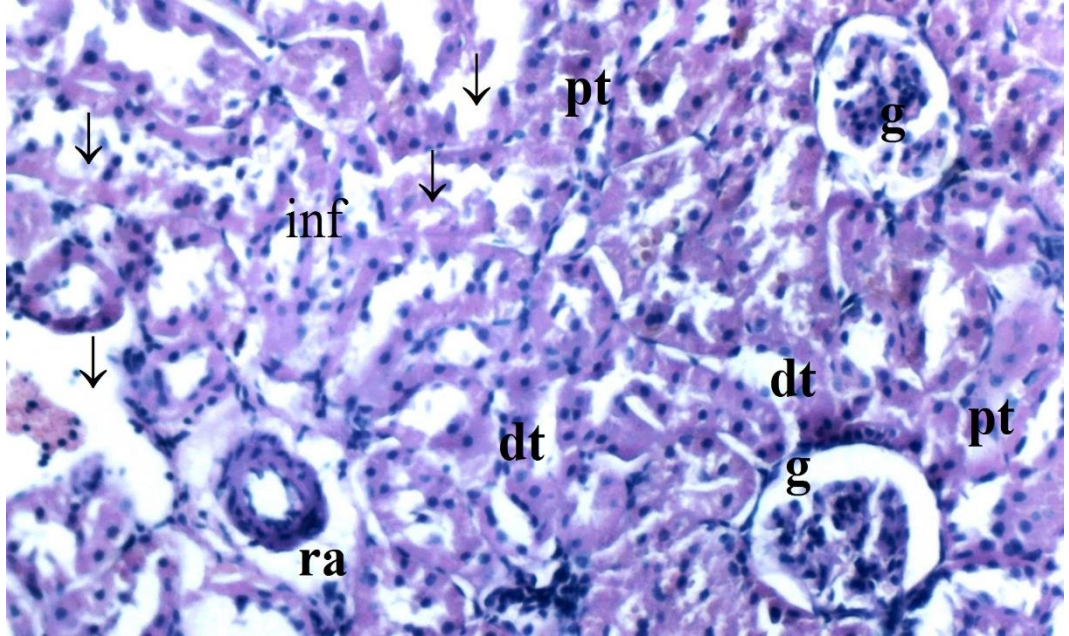


Resim 19: Grup K - sağ böbrek (100)

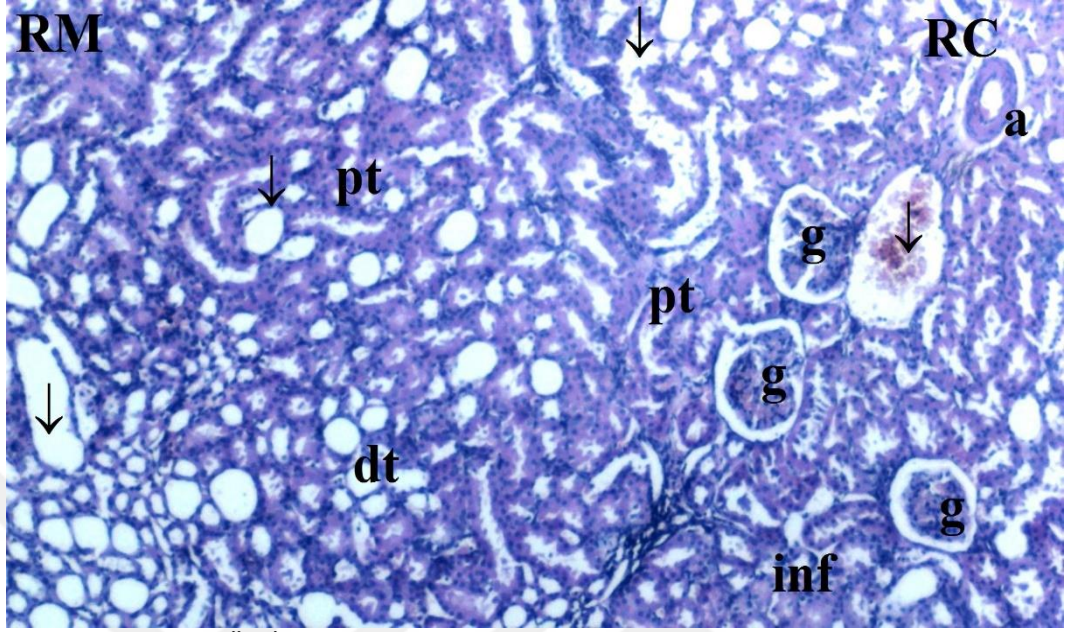
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, ↓: dilate tübüller



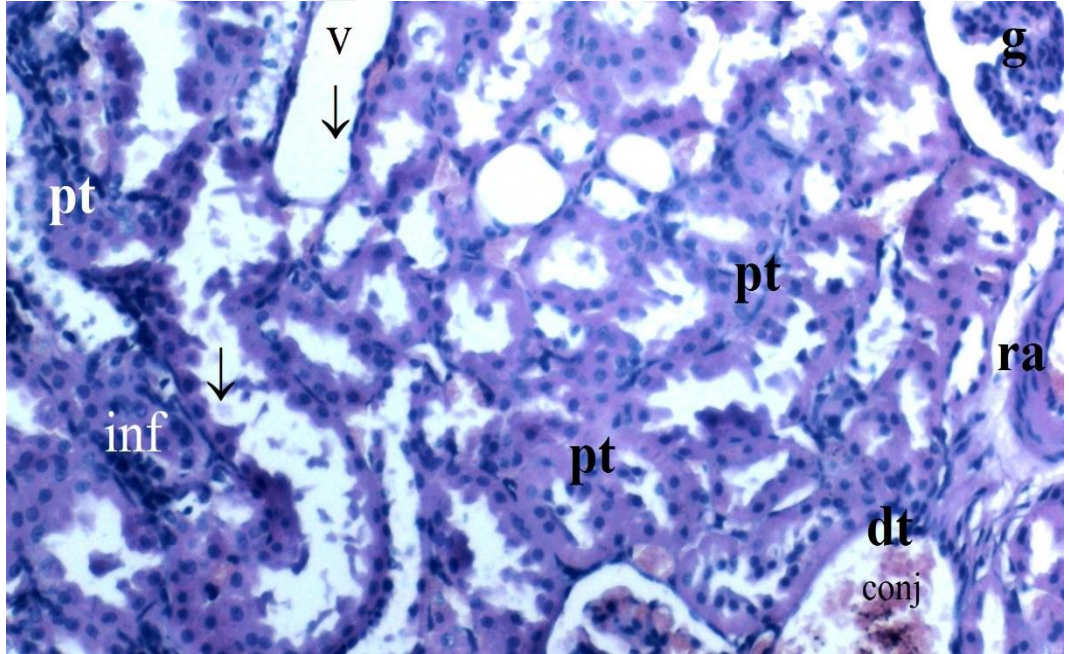
Resim 20: Grup ÜO - sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (40)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon, *: dejenere glomerül, ↓: dilate tübüller, RC: Renal Korteks



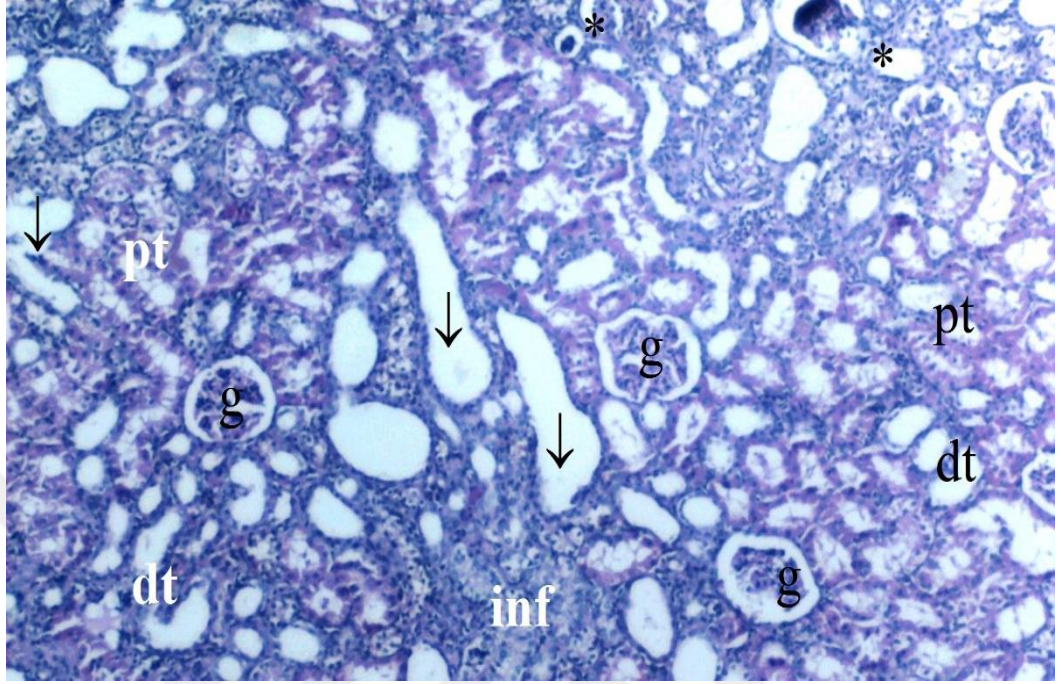
Resim 21: Grup ÜO – sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (100)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon, ↓: dilate tübüller, ra: renal arter



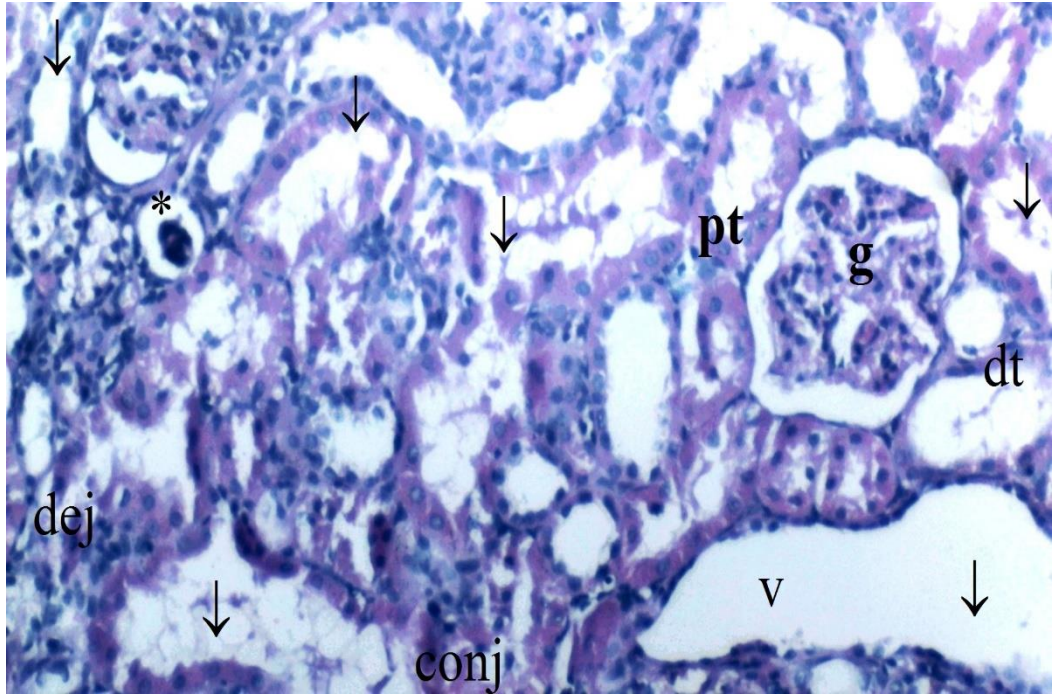
Resim 22: Grup ÜOİ - sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (40)
 RM: Renal Medulla, RC: Renal Korteks, g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon, ↓: dilata tübüller, a: arter



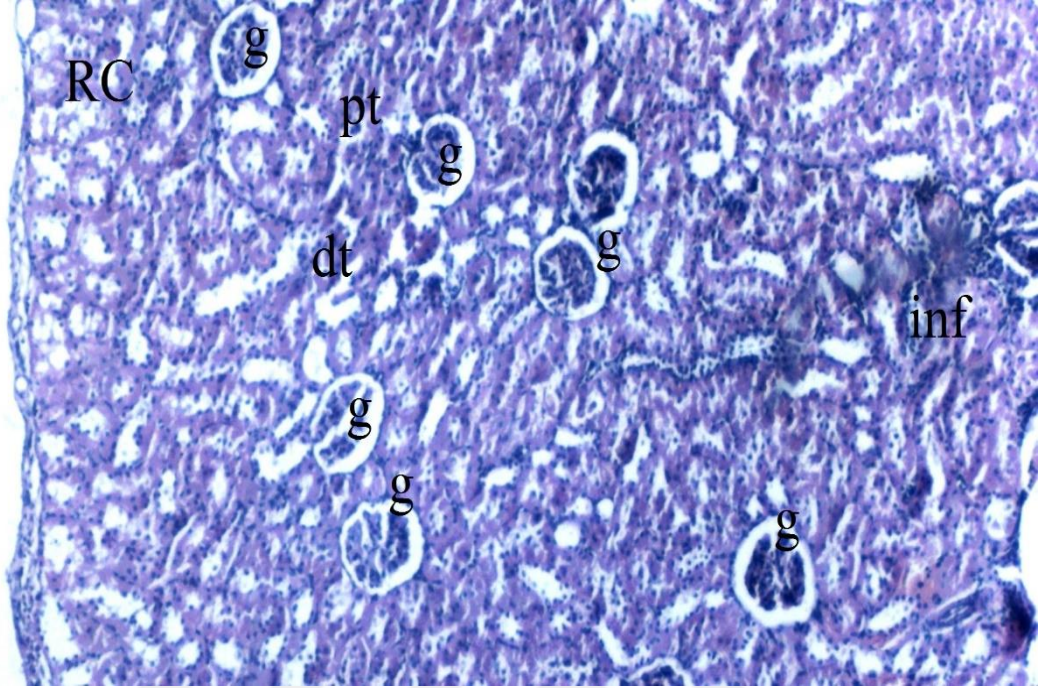
Resim 23: Grup ÜOİ – sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (100)
 g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon, ↓: dilata tübüller, conj: konjesyon, ra: renal arter



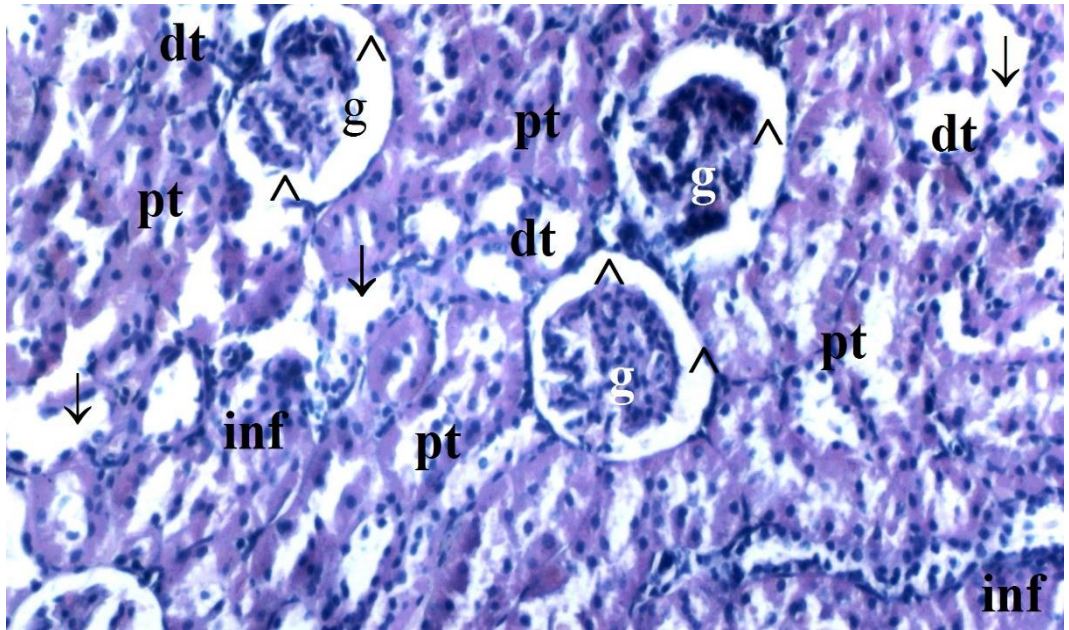
Resim 24: Grup ÜOSO - sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (40)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon, *: dejenere glomerül, ↓: dilate tübüller



Resim 25: Grup ÜOSO - sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (100)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, v: vakuolizasyon, inf: infiltrasyon, *: dejenere glomerül, ↓: dilate tübüller, conj: konjesyon, dej: dejenerasyon



Resim 26: Grup ÜOSOİ – sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (40)
RC: Renal Kortex, g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon



Resim 27: Grup ÜOSOİ - sağ (üreter obstrüksiyonu uygulanmayan) böbrek (100)
g: glomerül, dt: distal tübül, pt: proksimal tübül, inf: infiltrasyon, ↓: dilate tübüller, ^: bowman aralığı

5. TARTIŞMA

Yapılan deneysel çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda ibuprofen kullanımını takiben antioksidan nanopartikül olan CeO₂'in böbrek dokusu üzerine etkileri incelendi ve ratlarda ibuprofen kullanımının serum BUN, kreatinin, NO ve MDA değerlerinde değişiklik ile obstrüksiyon yapılan ve yapılmayan taraftaki böbrek dokusunda histopatolojik tübüler ve glomerüler patolojilere neden olduğu izlendi.

Daha önceki yapılmış çalışmalarda ibuprofen kullanımının böbreklerde glomerüler ve tübüler değişiklik yaptığı gösterilmiştir [67, 68]. Alison ve arkadaşlarının neonatal ratlarda yaptığı bir çalışmada ratlara indometazin, ibuprofen veya gentamisin uygulandıktan 2 hafta sonra böbrekte gelişen değişiklikler elektron ve ışık mikroskopisinde değerlendirilmiş. İndometazin ve ibuprofen verilen gruplarda ışık mikroskopisinde epitelyal proksimal tübüllerde vakuolizasyon, intersitisyel ödem, intratübüler protein birikimi olduğu izlenmiştir. Elektron mikroskopisinde de glomerüllerin genişlemiş olduğu ve glomerül bazal membranında düzensizlikler olduğu görülmüştür. Elektron mikroskopisinde izlenen bu değişikliklerin ibuprofen uygulanan grupta daha fazla izlendiğini tespit edilmiştir [67]. Sprague-Dawley cinsi ratlarla yapılan bir çalışmada da antenatal verilen ibuprofen neonatal 15 gün boyunca uygulanmış. Neonatal ratların böbreklerinde yapılan incelemede ibuprofenin glomerüler yapıda hipoplastisiteye neden olduğu görülmüştür [69]. Obstrüksiyon uygulamadığımız sağ böbrek dokusunda histopatolojik olarak Alison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla

uyumlu olarak glomerüler ve tübüler değişiklikler olduğunu tespit ettik (60). Bu alışmalar ve bizim bulgularımız ibuprofenin böbrekler üzerine potansiyel zararlı etkilerinin olduğunu desteklemektedir. Bu sebeple böbrek yetmezliği olup ibuprofen verilen ratlarda CeO₂'nin etkisini araştırmayı hedefledik.

Seryum oksit, geniş kullanım alanına sahip terapötik bir antioksidan nanopartik ld r. Etkili bir serbest radikal tutucudur. CeO₂ diğer nanopartikül ajanlardan farklı olarak antioksidan özellikleri nedeniyle tıbbi kullanımı için uygunluğu raporlanmış ve Amerika Birleşik Devletleri evre Koruma Ajansı tarafından araştırılmakta olan beş nanopartikülden biridir. Bu sebeple alışmamızda CeO₂'in böbrek yetmezliğindeki etkisini araştırmak amaçlandı. Çalışmamızda sağ böbrek dokusunda TD,  O ve  O  gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla izlendi. CeO₂ verilen ÜOSO grubunda, verilmeyen  O  grubuna oranla GV, THD ve THS daha az tespit edildi. Bu azalmanın CeO₂'in antioksidan özelliğine bağlı olduğu d ş n lmekle birlikte klinik öneminin anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Obstrüksiyon uygulanmayan sağ böbrek dokusunun histopatolojik incelenmesinde izlenen VVH, THDN, BSD ve L  miktarı açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Tedavi edilmemiş üriner obstrüksiyon önce tübüler atrofiye, interstisyel fibrozise ve inflamasyona, sonunda da geri dönüşümsüz renal hasara neden olur [70, 71]. Eğer obstrüksiyon tam ise obstrükte olan böbrek idrar atılımına katkıda bulunamaz. Oluşturulan travma hızla akut renal hasar oluşumuna neden olur. Obstrüksiyonun 1-2 hafta devam etmesi böbrekte, kronik böbrek hastalığının

histopatolojik özelliklerinin oluşmasına yol açar [72]. Üreter obstrüksiyonu deneysel olarak böbrek yetmezliği oluşturulan teknikler arasında en önemlilerinden olup klinik veya deneysel ilaç çalışmaları için öncü rol üstlenmektedir. Bizim çalışmamızda obstrüksiyon uyguladığımız sol böbrek dokusunda histopatolojik olarak GV, VVH ve THS CeO₂ verilen ÜOSO grubunda, verilmeyen ÜOI grubuna oranla daha az tespit edildi. GV, VVH ve THS değişkenlerinde CeO₂ verilen gruplarda daha az olması seryum oksitin antioksidan ve koruyucu etkisiyle yorumlanabilir ancak ÜOİSO grubunda ise bu değişkenlerde anlamlı bir değişiklik oluşturmaması, ibuprofenin zararının mekanizması ve CeO₂'in etkisinin klinik öneminin değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Ucero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığında tübüler hücre ölümü hızı, hücre proliferasyonundan fazla olup bu da tübüler hücre azalmasına ve kronik tübüler atrofiye neden olduğu gösterilmiş. Üreter obstrüksiyonundan 2 hafta sonra yaptıkları incelemede de distal tübüllerde ve toplayıcı kanallardaki tübüler dilatasyon ve apoptozis korteks ve medullada yaygın olarak görüldüğü tespit edilmiştir [73]. Grande ve ark. ise deneysel böbrek yetmezliği oluşturulan sıçan böbreklerinde yaptıkları incelemede, birinci haftanın sonundan itibaren hafif derecede fibrozis izlenmeye başladığını ve ikinci hafta sonunda interstisyel fibrozisin belirginleştiğini ve iki haftanın sonunda da böbrek fonksiyonlarının hafif derecede bozulma olduğunu göstermişlerdir [74]. Bo ve ark'ları da tek taraflı üreter obstrüksiyonu geliştirilen ratlarda böbrek histopatolojisinde renal tübüler epitel deskuamasyonu, tübüler dilatasyon ve atrofi

gözlemlenmiş [75]. Li ve ark'ları ise çalışmalarında tek taraflı üreter obstrüksiyonu geliştirilen ratlarda böbrek histopatolojisinde interstisyel fibrozis, selüler infiltrasyon, tübüler ektazi, atrofi, nekroz ve epitel hücre dejenerasyonu gözlemlemişler [76]. Bizde çalışmamızda da yine baktığımız diğer bir parametre olarak, ÜO ve ÜOİ gruplarında kontrol grubuna oranla THS daha az görüldü. ÜO, ÜOİ ve ÜOİSO gruplarında kontrol grubuna oranla TD, BSD, THD ve THDN daha fazla görüldü. Çalışmamızda TD'de izlenen değişiklikler yapılan literatürde bulunan çalışmalar ile uyumludur. ÜOSO grubunda kontrol grubuna oranla TD'de anlamlı bir değişiklik oluşturmaması CeO₂'in antioksidan etkisinin bir sonucu geliştiği şeklinde yorumlanabilir. Klinik öneminin anlaşılabilmesi için daha geniş çapta ve daha çok ve farklı dozlarda CeO₂ ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mikroskopik olarak bakıldığında böbrek hasarının göstergelerinden bir diğeri olarak; ÜOİ grubunda da kontrol grubuna oranla daha fazla Lİ izlendi. Literatürde bulunan çalışmalarda ise hasarlanmış böbrek parankim ve endotel hücrelerinden salınan sitokin, kemokin ve membran adezyon molekülleri lökositleri böbrek peritübüler interstisyumuna çektiği, lökositlerin inflamasyonu arttırdığı ve tübüler hücre hasarı yapan fibrozisi artıran mediyatörler salgıladıkları gösterilmiştir. Ayrıca interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu obstrüksiyondan 12 saat sonra başladığı ve 14. güne kadar artarak devam edeceği gösterilmiştir [77, 78]. Seryum oksit verilen verilen gruplarda kontrol grubuna göre değişiklik izlenmemesi CeO₂'in antioksidan etkisinin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Oksidatif stresin tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek hasar oluşumunda rol oynayan mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir. Tek taraflı üreter obstrüksiyonunda interstisyum gerilme, stress ve hipoksiden dolayı devamlı bir oksidatif stres altında olduğu gösterilmiştir [79]. Serbest oksijen radikallerinin aşırı artışı tek taraflı üreter obstrüksiyonundan sonra oluşan renal fibrozisin ilerlemesine katkı sağlar [80]. Serbest oksijen radikalleri hücre fenotipi değişimini, kollajen sentezini, hücre çoğalmasını artırmayı ve interstisyel hücre sayısını indükleyerek nefropatiyi ilerlettiği düşünülür [81]. Serbest oksijen radikalleri aynı zamanda lipid peroksidasyonuna, lökosit aktivasyonuna , DNA hasarına, protein oksidasyonuna, apoptozise ve bütün bunlar nedeniyle doku hasarına neden olur [82]. Seryum oksitin nanopartiküller reaktif oksijen türlerini temizlediği ve enfeksiyöz ajanların neden olduğu inflamatuvar mediatörleri azaltarak intraabdominal enfeksiyonun neden olduğu akut böbrek hasarını azalttığı ratlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [83].

Başka bir çalışmada da CeO₂'in oksidatif stresle ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılmasının etkisinin gösterilmesi amacıyla CeO₂'in sıçanlarda asetaminofen kaynaklı karaciğer hasarı ve kısmi hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonu değerlendirmiş. Hepatektomi yapılan grupta CeO₂ ile tedavi edilen sıçanlarda kontrol grubuna göre karaciğer rejenerasyonunda önemli bir artış olduğu gösterilmiş. Ayrıca asetaminofen grubunda da CeO₂'in karaciğer dokusunda erken karaciğer hasarını azalttığı ve hepatoselüler proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir [84].

MDA'da membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu oluşur ve spesifik olmamakla birlikte lipid peroksidasyonunu iyi gösteren önemli bir belirteçtir [85]. Bizim çalışmamızda serum MDA düzeyi ölçümü yapıldı. MDA düzeyi tüm gruplarda K grubuna göre daha yüksek olarak tespit edildi. Ayrıca ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna göre MDA düzeyi düşük tespit edildi. Zhou ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da çalışmamızda MDA düzeyinde gruplar arasında izlenen farklılıkla uyumlu değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarında 80 sıçanın yarısına tek taraflı üreter obstrüksiyonu uygulanmış ve 2. ve 4. haftaların sonucunda böbrek dokuları çıkarılarak incelenmiştir. 4 haftalık üreter obstrüksiyonu sonucunda oksidatif stresin ilerleyici olarak arttığı, antioksidanların da bununla birlikte azalış gösterdiği görülmüştür. MDA değerleri oksidatif stresin göstergesi olan lipid peroksidasyonu açısından anlamlı yüksek saptanmıştır [86]. Benzer olarak Grande ve ark.'ları da böbrek yetmezliği oluşturdıkları sıçanlarda SOR aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilen MDA ölçümelerini yaparak anlamlı bir yükselme olduğunu göstermişlerdir [74]. MDA düzeyinde izlenen artış literatürdeki çalışmalar ile uyumludur. ÜOSO grubunda MDA düzeyinin daha az olması CeO₂'in antioksidan etkisine bağlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

NO yüksüz, 2 atomlu, serbest radikal nötral gaz olarak en hızlı iletilen hücre içi mesajcı moleküllerden biridir. 3 çeşit NOS vardır. Bunlardan ikisi esas olarak endotel hücrelerinde (eNOS) ve nöronda (nNOS) bulunur. 3. NOS izoformu olan Inducible nitrik oksit sentaz (iNOS) neredeyse tüm çekirdekli memeli hücrelerinde bulunur ve immünolojik uyarılarla indüklenir. NO normalde renal kan akımı, renal otonöregülasyon, tübüloglomerüler "feedback", renin salınımı, natriüretikler ve

tübüler fonksiyonların fizyolojisinde rol oynar. Bu yüzden normal fizyolojik fonksiyonların böbreklerde sürdürülmesinde NO 'in önemi büyüktür. Ek olarak NO SOR'leri ile tepkimeye girerek ölümcül etkili peroksinitriti oluşturur. Oluşan peroksinitrit lipidlere, DNA'ya ve proteinlere şiddetli oksidatif hasar veren bir moleküldür [87]. İnflamasyon ilişkili patolojilerde ortak özellik olarak iNOS tarafından hasar verici olarak aşırı miktarda NO  retimi olur. Tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulduktan sonra iNOS ve eNOS oluşumu 7-10. gün başlar, 21. güne kadar artarak devam eder [88]. Çalışmamızda da NO enzim aktivitesi hasarlı bir böbrekte bekleneceği üzere tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu. Ayrıca ÜOSO grubunda  OI grubuna göre NO enzim aktivitesi anlamlı olarak azalmış tespit edildi. Çalışmalarda da in-vivo NO düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında arttığı gösterilmiştir ve NO diyaliz komplikasyonlarından sorumlu olan bir sitotoksik molekül olduğundan diyalize giren kronik böbrek hastalarında NO ve kreatinin prognostik olarak takip edilebilir. Kılıç ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada NO etkisinin değişkenlik gösterdiğini ve bunun NO'nun yararlı hemodinamik etkileriyle beraber böbrek ve diğer dokularda ortaya çıkan sitotoksisite arasındaki denge sonucunda ortaya çıktığını göstermişlerdir [89]. Başka bir çalışmada da üreter obstrüksiyonu oluşturulan gruplarda NO enzim aktivitesi kontrol grubuna göre çalışmamızda da tespit edildiği gibi düşük olarak bulunmuştur [90]. NO aktivitesi literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da gruplarda artmış olarak tespit edilmiştir. ÜOSO grubunda  OI grubuna oranla daha az NO aktivitesinin izlenmesi CeO₂'in etkisine bağlı olabilir. Klinik öneminin anlaşılabilmesi için CeO₂ ile yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kreatininin renal fonksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. Ancak GFR kreatinin klirensi 50 ml/dk/m^2 'nin altına düşecek kadar azaldıktan sonra serum kreatinin konsantrasyonları değişmez. Değeri yaş, cinsiyet, kas kütlesi ve diyetle alınan protein miktarına bağlıdır [91]. Çalışmamızda da tek taraflı obstrüksiyon oluşturulan ratlarda BUN ve kreatin düzeyi ölçümü yapıldı ve gruplar arasında serum üre düzeyi ve kreatin düzeyi tüm gruplarda K grubuna göre artmış tespit edildi. Li ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada da çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda renal fonksiyonda bozulmayı gösteren kreatinin ve kan üre nitrojeninin azalmış atılımına bağlı serum seviyelerinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir [76]. Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu kreatin ve BUN düzeyi yüksekliğinde CeO₂'in tek taraflı böbrek obstrüksiyonunda oluşturulduğu değişikliğin değerlendirilebilmesi için farklı dozlarda CeO₂ düzeyi ve daha fazla CeO₂ içeren çalışmalara gerek vardır.

6. SONUÇ

Günümüzde böbrek rahatsızlıklarının sayısı giderek artmaktadır. Bu durum renal toksik etkileri bilinen ve sık kullanım alanına sahip NSAİİ'ların böbrek hastalıklarında kullanımının klinik önemini arttırmaktadır. Yapılan deneysel çalışmamızda da ratlarda ibuprofen kullanımının obstrüksiyon yapılan ve yapılmayan taraftaki böbrek dokusunda histopatolojik tübüler ve glomerüler değişikliğe neden olduğu izlendi.

Seryum oksitin uygulandığı gruplarda İbuprofen verilen gruplara göre anlamlı izlenen histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin daha az olduğu görüldü.

Çalışmamız NSAİİ grubunda bulunan ibuprofen ile oluşabilecek böbrek hasarına karşı CeO₂'in etkisini araştıran ilk deneysel çalışma olması nedeniyle önemlidir. Deney gruplarının yaş, cinsiyet ve NSAİİ'nin tekrarlayan maruziyet ile oksidatif hasarın biyokimyasal parametrelerinin yeni CeO₂ çalışmalarında çalışılmasıyla daha anlamlı ve olumlu sonuçlar çıkacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. JAMA, 2007. 298(17): p. 2038-47.
2. Kenny, G.N., *Ketorolac trometamol--a new non-opioid analgesic*. Br J Anaesth, 1990. 65(4): p. 445-7.
3. Thatte, L. and C.A. Vaamonde, *Drug-induced nephrotoxicity: the crucial role of risk factors*. Postgrad Med, 1996. 100(6): p. 83-4, 87-8, 91 passim.
4. Jaquenod, M., et al., *Factors influencing ketorolac-associated perioperative renal dysfunction*. Anesth Analg, 1998. 86(5): p. 1090-7.
5. Schnitzer, T.J., *Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain*. Am J Med, 1998. 105(1B): p. 45S-52S.
6. Jackson, L.M. and C.J. Hawkey, *COX-2 selective nonsteroidal anti-Inflammatory drugs: do they really offer any advantages?* Drugs, 2000. 59(6): p. 1207-16.
7. Fu, S., et al., *Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in Helicobacter pylori gastritis*. Gastroenterology, 1999. 116(6): p. 1319-29.
8. Rao, P. and E.E. Knaus, *Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond*. J Pharm Pharm Sci, 2008. 11(2): p. 81s-110s.
9. Smyth EM, F.G., Medical epteMH., *The eicosanoids; prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and related compounds*. 2009: p. 313-29.
10. Dahle, J.T. and Y. Arai, *Environmental geochemistry of cerium: applications and toxicology of cerium oxide nanoparticles*. Int J Environ Res Public Health, 2015. 12(2): p. 1253-78.
11. Cassee, F.R., et al., *Exposure, health and ecological effects review of engineered nanoscale cerium and cerium oxide associated with its use as a fuel additive*. Crit Rev Toxicol, 2011. 41(3): p. 213-29.
12. Colon, J., et al., *Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles*. Nanomedicine, 2009. 5(2): p. 225-31.
13. Niu, J., et al., *Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a transgenic murine model of cardiomyopathy*. Cardiovasc Res, 2007. 73(3): p. 549-59.
14. H., E., *Böbrek İskemi - Perfüzyon Hasarında Endotelin- A Reseptör Antagonisti BQ-123'ün Nitrik Oksit Üretimiyle İlişkili Koruyucu Etkisi (tez)* Malatya: inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2003.
15. Boulanger, C. and T.F. Luscher, *Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide*. J Clin Invest, 1990. 85(2): p. 587-90.
16. Liu, M., et al., *Effects of delayed rapamycin treatment on renal fibrosis and inflammation in experimental ischemia reperfusion injury*. Transplant Proc, 2009. 41(10): p. 4065-71.

17. Rubanyi, G.M. and P.M. Vanhoutte, *Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor*. Am J Physiol, 1986. 250(5 Pt 2): p. H822-7.
18. Valdivielso, J.M., et al., *Role of glomerular nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure*. Can J Physiol Pharmacol, 2000. 78(6): p. 476-82.
19. Berne RM, L.M., *Physiology*, 4th edition, Mosby. 1994: p. 677-87.
20. WF, G., *Review of Medical Physiology*, 19th edition, Appleto&Lange Stamford, CT. 1999: p. 409-686.
21. Miller, R.D., *Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology?* Anesth Analg, 2007. 104(3): p. 477-8.
22. Samouilidou, E. and E. Grapsa, *Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure*. Blood Purif, 2003. 21(3): p. 209-12.
23. Taccone-Gallucci, M., et al., *Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure*. Clin Nephrol, 1987. 27(5): p. 238-41.
24. Dasgupta, A., S. Hussain, and S. Ahmad, *Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis*. Nephron, 1992. 60(1): p. 56-9.
25. Lameire N, B.V., Vanholder R *Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure*, *Comprehensive Clinical Nephrology Philadelphia: Mosby*. 2007: p. 979-1000.
26. Guyton AC, H.J., *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Yayıncılık: İstanbul Ağustos 2013(12. basım): p. 285-409.
27. Maroz, N., *Impact of Renal Failure on Wounds Healing*. J Am Coll Clin Wound Spec, 2016. 8(1-3): p. 12-13.
28. Z., A., *Akut Tek Taraflı Üreteral Tam Obstruksiyona Bağlı Gelişen Renal Hasarın Tedavisinde Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması (Tez)*. . Manisa: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009.
29. Eddy, A.A., *Molecular insights into renal interstitial fibrosis*. J Am Soc Nephrol, 1996. 7(12): p. 2495-508.
30. K, S., *Plastic studies in abnormal renal architecture*, Arc Pathol 1940: p. 29; 77-119.
31. Sheehan, H.L. and J.C. Davis, *Experimental hydronephrosis*. AMA Arch Pathol, 1959. 68(2): p. 185-225.
32. Heyman, S.N., et al., *Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast*. Kidney Int, 1997. 51(3): p. 653-63.
33. Hersh, E.V., E.T. Lally, and P.A. Moore, *Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray?* Curr Med Res Opin, 2005. 21(8): p. 1217-26.
34. Reinauer, C., et al., *Expression and translation of the COX-1b gene in human cells--no evidence of generation of COX-1b protein*. Biol Chem, 2013. 394(6): p. 753-60.
35. Chandrasekharan, N.V., et al., *COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(21): p. 13926-31.

36. Schwab, J.M., H.J. Schluesener, and S. Laufer, *COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol?* Lancet, 2003. 361(9362): p. 981-2.
37. Dubois, R.N., et al., *Cyclooxygenase in biology and disease*. FASEB J, 1998. 12(12): p. 1063-73.
38. O'Banion, M.K., V.D. Winn, and D.A. Young, *cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. 89(11): p. 4888-92.
39. Perazella, G.G.a.M., *Advers renal effect of antiinflammatory agends: evalution of selective COX inhibitors*. Journal of Int Medicine 2003: p. 253; 643-52.
40. Wallace, J.L., et al., *NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2*. Gastroenterology, 2000. 119(3): p. 706-14.
41. Baisac, J. and W.L. Henrich, *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Miner Electrolyte Metab, 1994. 20(4): p. 187-92.
42. Borda IT, K.R., *NSAIDs a profile of adverse effect*. St. Louis Mosby-Year Book, Inc, 1992.
43. Henry, D.A., *Side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Baillieres Clin Rheumatol, 1988. 2(2): p. 425-54.
44. Shield, M.J., *Anti-inflammatory drugs and their effects on cartilage synthesis and renal function*. Eur J Rheumatol Inflamm, 1993. 13(1): p. 7-16.
45. Nies, A.S., *Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Agents Actions Suppl, 1988. 24: p. 95-106.
46. Lucas, G.N.C., et al., *Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Bras Nefrol, 2019. 41(1): p. 124-130.
47. Zhang, X., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis*. BMC Nephrol, 2017. 18(1): p. 256.
48. Scott, L.J., *Intravenous ibuprofen: in adults for pain and fever*. Drugs, 2012. 72(8): p. 1099-109.
49. Smith, H.S. and B. Voss, *Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen: implications of time of infusion in the treatment of pain and fever*. Drugs, 2012. 72(3): p. 327-37.
50. Solomon, D.H., et al., *The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial*. Am J Med, 2017. 130(12): p. 1415-1422 e4.
51. Chen, C.Y., V.F. Pang, and C.S. Chen, *Assessment of ibuprofen-associated nephrotoxicity in renal dysfunction*. J Pharmacol Exp Ther, 1994. 270(3): p. 1307-12.
52. Roco, M.C., *National nanotechnology initiative-past, present, future*. Handbook on nanoscience, engineering and technology, 2007: p. 2.

53. Mortensen, M.E. and R.M. Rennebohm, *Clinical pharmacology and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Pediatr Clin North Am*, 1989. 36(5): p. 1113-39.
54. Buzea, C., Pacheco, II, and K. Robbie, *Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity*. *Biointerphases*, 2007. 2(4): p. MR17-71.
55. Ghosh Chaudhuri, R. and S. Paria, *Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications*. *Chem Rev*, 2012. 112(4): p. 2373-433.
56. Jakupec, M.A., P. Unfried, and B.K. Keppler, *Pharmacological properties of cerium compounds*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2005. 153: p. 101-11.
57. Ji, Y.J., et al., *The suppression effect of light rare earth elements on proliferation of two cancer cell lines*. *Biomed Environ Sci*, 2000. 13(4): p. 287-92.
58. Pesic, M., et al., *Anti-cancer effects of cerium oxide nanoparticles and its intracellular redox activity*. *Chem Biol Interact*, 2015. 232: p. 85-93.
59. Manne, N.D., et al., *Therapeutic Potential of Cerium Oxide Nanoparticles for the Treatment of Peritonitis Induced by Polymicrobial Insult in Sprague-Dawley Rats*. *Crit Care Med*, 2015. 43(11): p. e477-89.
60. Carvajal, S., et al., *Cerium Oxide Nanoparticles Protect against Oxidant Injury and Interfere with Oxidative Mediated Kinase Signaling in Human-Derived Hepatocytes*. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(23).
61. Selvaraj, V., et al., *Inhibition of MAP kinase/NF- κ B mediated signaling and attenuation of lipopolysaccharide induced severe sepsis by cerium oxide nanoparticles*. *Biomaterials*, 2015. 59: p. 160-71.
62. Estevez, A.Y., et al., *Neuroprotective mechanisms of cerium oxide nanoparticles in a mouse hippocampal brain slice model of ischemia*. *Free Radic Biol Med*, 2011. 51(6): p. 1155-63.
63. Rocca, A., et al., *Pilot in vivo investigation of cerium oxide nanoparticles as a novel anti-obesity pharmaceutical formulation*. *Nanomedicine*, 2015. 11(7): p. 1725-34.
64. Bostan, H., et al., *Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex and resulting histopathological effects in rat kidneys*. *Ren Fail*, 2011. 33(10): p. 1019-24.
65. Esterbauer, H. and K.H. Cheeseman, *Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal*. *Methods Enzymol*, 1990. 186: p. 407-21.
66. Cortas, N.K. and N.W. Wakid, *Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method*. *Clin Chem*, 1990. 36(8 Pt 1): p. 1440-3.
67. Kent, A.L., et al., *Renal glomeruli and tubular injury following indomethacin, ibuprofen, and gentamicin exposure in a neonatal rat model*. *Pediatr Res*, 2007. 62(3): p. 307-12.
68. Fong, H.J. and A.H. Cohen, *Ibuprofen-induced acute renal failure with acute tubular necrosis*. *Am J Nephrol*, 1982. 2(1): p. 28-31.

69. Akinola, O., et al., *The effect of the cyclooxygenase blockers, ibuprofen on the development of glomeruli in Sprague-Dawley rats*. Niger Postgrad Med J, 2003. 10(1): p. 46-50.
70. Better, O.S., et al., *Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months' duration in man*. Am J Med, 1973. 54(2): p. 234-40.
71. Sacks, S.H., et al., *Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease*. BMJ, 1989. 298(6667): p. 156-9.
72. Ucero, A.C., et al., *TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) promotes kidney fibrosis and Ras-dependent proliferation of cultured renal fibroblast*. Biochim Biophys Acta, 2013. 1832(10): p. 1744-55.
73. Ucero, A.C., et al., *Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction*. Int Urol Nephrol, 2014. 46(4): p. 765-76.
74. Grande, M.T. and J.M. Lopez-Novoa, *Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy*. Nat Rev Nephrol, 2009. 5(6): p. 319-28.
75. Xu, B., et al., *Hydrogen-rich saline ameliorates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction in rats*. Int Immunopharmacol, 2013. 17(2): p. 447-52.
76. Li, S.S., et al., *Ginsenoside-Rg1 inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis after unilateral ureteral obstruction in rats*. Ren Fail, 2015. 37(5): p. 890-5.
77. Diamond, J.R., et al., *Early and persistent up-regulated expression of renal cortical osteopontin in experimental hydronephrosis*. Am J Pathol, 1995. 146(6): p. 1455-66.
78. Yoo, K.H., et al., *Osteopontin regulates renal apoptosis and interstitial fibrosis in neonatal chronic unilateral ureteral obstruction*. Kidney Int, 2006. 70(10): p. 1735-41.
79. Kamijo-Ikemori, A., et al., *Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice*. Nephrology (Carlton), 2011. 16(6): p. 539-44.
80. Manucha, W., et al., *Angiotensin II type I antagonist on oxidative stress and heat shock protein 70 (HSP 70) expression in obstructive nephropathy*. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2005. 51(6): p. 547-55.
81. Djamali, A., et al., *Epithelial-to-mesenchymal transition and oxidative stress in chronic allograft nephropathy*. Am J Transplant, 2005. 5(3): p. 500-9.
82. Filho, D.W., et al., *Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury*. Mol Aspects Med, 2004. 25(1-2): p. 199-210.
83. Manne, N.D., et al., *Cerium oxide nanoparticles attenuate acute kidney injury induced by intra-abdominal infection in Sprague-Dawley rats*. J Nanobiotechnology, 2015. 13: p. 75.
84. Cordoba-Jover, B., et al., *Cerium oxide nanoparticles improve liver regeneration after acetaminophen-induced liver injury and partial hepatectomy in rats*. J Nanobiotechnology, 2019. 17(1): p. 112.

85. Halliwell, B. and S. Chirico, *Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance*. Am J Clin Nutr, 1993. 57(5 Suppl): p. 715S-724S; discussion 724S-725S.
86. Zhou, T.B., et al., *Association of prohibitin-1 and 2 with oxidative stress in rats with renal interstitial fibrosis*. Mol Biol Rep, 2014. 41(5): p. 3033-43.
87. Amore, A. and R. Coppo, *Immunological basis of inflammation in dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2002. 17 Suppl 8: p. 16-24.
88. Chuang, Y.H., et al., *Roles of nitric oxide and nitric oxide synthases in tissue damage of obstructed ureters in rats*. Scand J Urol Nephrol, 2005. 39(3): p. 187-93.
89. Kilic, I., et al., *Role of nitric oxide in hypoxia-induced changes in newborn rats*. Biol Neonate, 2000. 78(3): p. 191-7.
90. Fikriye, D., *Tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile erken ve geç dönem böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yüksek doz sugammadex kullanımının böbrek dokusu üzerine etkilerinin araştırılması*. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık, Ankara, 2015.
91. van Meer, L., et al., *Urinary kidney biomarkers for early detection of nephrotoxicity in clinical drug development*. Br J Clin Pharmacol, 2014. 77(6): p. 947-57.

8. ÖZET

ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA İBUPROFENİN OLUŞTURDUĞU BÖBREK HASARINA KARŞI SERYUM OKSİTİN ETKİLERİ

Amaç: Ağrı tedavisinde NSAİİ'ler vazgeçilmez ajanlardır. Bu durum tamamen böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılan ve renal toksisitesi bilinen NSAİİ'lerin böbrek hastalıklarında kullanımı ile ilgili sınırlılıklar oluşmasına neden olmaktadır. Antioksidan özelliği de bulunan seryum oksitin kullanımının böbrek hastalıkları bulunanlarda NSAİİ kullanımına bağlı oluşabilecek böbrek toksisitesini azaltabileceği amacıyla çalışmamızda tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda ibuprofeni takiben CeO₂'in böbrek dokusu üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmada ağırlıkları 300-425 gr arasında değişen 30 adet, 4 aylık erkek Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar 20-21°C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyodları sağlanarak ve anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar yemelerine izin verilecek şekilde bakıldı. Ratlar her grupta 6 tane olmak üzere, rastgele 5 gruba ayrıldı (Grup K) Kontrol, (Grup ÜO) Üreter Obstrüksiyonu, (Grup ÜOİ) Üreter Obstrüksiyonu- İbuprofen, (Grup ÜOİSO) Üreter Obstrüksiyonu – İbuprofen- Seryum Oksit, (Grup ÜOSO) Üreter Obstrüksiyonu -Seryum Oksit). Ratlara intramusküler enjeksiyonla, 50 mg/kg dozda ketamin hidroklorür (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) ve 10 mg/kg xylazine hydrochloride (Alfazyne®, %2, Ege Vet) verilerek anestezi sağlandı. İşlem, bir ısıtma lambası altında, ratlar supin pozisyonda iken gerçekleştirildi. Anestezi uygulanmasının ardından düşük

abdominal insizyonla kontrol grubuna sham operasyon, diğer gruplara üreter obstrüksiyonu uygulandı ve post operatif analjezi amacıyla; post operatif 0. saatte ilk doz olmak üzere, 8 saatte 1 toplamda 6 doz, 0.5 mg/kg subkutan morfin sülfat yapılark geç dönem için 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerleri bakılarak, referans değerleri olarak kabul edildi. 3 hafta sonra anestezi uygulanmasının ardından intrakardiyak alınan kan ile ötenazileri gerçekleştirileştirildi. Ötenazi sonrasında böbrek dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. Her iki böbrek dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu.

Alınan serumda Malondialdehit (MDA), kreatinin, BUN ve nitroz oksit (NO) ölçümü yapıldı. Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ve oluşturulmayan böbrek dokuları üzerinde yapılan histopatolojik değerlendirmede incelenen değişkenler: Glomerüler vakuolizasyon (GV), Tübüler dilatasyon (TD), Vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi (VVH), Tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz (THDN), Bowman space dilatasyon (BSD), Tübüler hyalin silindirler (THS), Lenfosit infiltrasyonu (Lİ), Tübüler hücre dökülmesi (THD) idi.

Bulgular: Işık mikroskopisinde obstrüksiyon oluşturmadığımız sağ taraftaki böbrek dokusunda ÜOSO grubu ile ÜOİ grubuna oranla histopatolojik GV, THS ve THD değişiklikleri anlamlı olarak daha az izlenmiştir. TD ise sol böbrek dokusunda ÜO ve ÜOİ gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlendi. VVH, THDN, BSD ve Lİ açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Obstrüksiyon uyguladığımız sol böbrek dokusunda histopatolojik olarak ÜOSO grubunda ÜOİ grubuna oranla GV, VVH ve THS anlamlı olarak daha az tespit edildi. ÜO, ÜOİ ve ÜOİSO'de kontrol grubuna oranla TD, BSD, THD ve THDN daha fazla görüldü. ÜO ve ÜOİ gruplarında kontrol grubuna oranla THS daha az görüldü. ÜOİ grubunda da kontrol grubuna oranla daha fazla Lİ izlendi.

Biyokimyasal olarak değerlendirdiğimiz MDA düzeyinin ÜOSO grubunun ÜOİ grubuna oranla daha düşük iken NO enzim aktivitesinin ÜOİ grubunda artmış olduğu tespit edildi. Kreatin ve üre düzeyinin tüm gruplarda artmış olduğu ve bu artışın gruplar arasında değişikliğe neden olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız NSAİİ grubunda bulunan ibuprofen ile oluşabilecek böbrek hasarına karşı CeO₂'in etkisini araştıran ilk deneysel çalışma olması nedeniyle önemlidir. Deney gruplarının yaş, cinsiyet ve NSAİİ'in tekrarlayan maruziyet ile oksidatif hasarın biyokimyasal parametrelerinin bakılması açısından farklılandırılmasıyla yapılacak yeni CeO₂ çalışmalarında daha anlamlı ve olumlu sonuçlar çıkacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: NSAİİ, böbrek yetmezliği, üreter obstrüksiyonu, seryum oksit

9. SUMMARY

THE EFFECTS OF SERIUM OXIDE AGAINST KIDNEY DAMAGE CAUSED BY IBUPROPHEN IN RATS WITH URETERAL OBSTRUCTION

Aim: NSAIDs are indispensable agents in pain treatment. This situation causes limitations in the use of NSAIDs, which are completely removed from the body through the kidneys and known to have renal toxicity, in kidney diseases. The antioxidant cerium oxide (CeO_2) can reduce the kidney toxicity due to NSAIDs in patients with kidney diseases. This study was designed to examine the effects of CeO_2 on the kidney tissue of rats with unilateral ureter obstruction and renal failure following the use of ibuprofen.

Materials and Methods: Thirty four-month-old male Wistar-albino rats weighing between 300-425 g were used in the study. The rats were kept at 20-21°C temperature, 12 hours dark 12 hours light cycle and allowed to eat until 2 hours before the anesthesia. Rats were randomly divided into 5 groups, 6 in each group (Group C) Control, (Group UO) Ureter Obstruction, (Group UOI) Ureter Obstruction - Ibuprofen, (Group UOISO) Ureter Obstruction - Ibuprofen - Cerium Oxide, (Group UOSO) Ureter Obstruction-Cerium Oxide). Anesthesia was provided to rats by intramuscular injection of 50 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar[®] vial, Parke-Davis, USA) and 10 mg/kg xylazine hydrochloride (Alfazyne[®], 2%, Ege Vet). The procedure was carried out under a heating lamp with the rats in the supine position. Under anesthesia, sham operation in control

group and ureteral obstruction in other groups was performed with a low abdominal incision. The first dose of 0.5 mg/kg subcutaneous morphine sulfate was administered at the post-operative 0th hour and repeated every 8 hours until total 6 doses for postoperative analgesia. Serum BUN and creatinine values were measured after 3 weeks for the late period and were accepted as reference values. 3 weeks later after anesthesia euthanasia was carried out with intracardiac blood aspiration. Kidney tissues were removed delicately in order to preserve integrity and not be traumatized. Both kidney tissues were put into 10% formol for histopathological examination.

Malondialdehyde (MDA), creatinine, BUN and NO parameters were measured. Glomerular vacuolization (GV), Tubular dilatation (TD), Vascular vacuolization and hypertrophy (VVH), Tubular cell degeneration and necrosis (TCDN), Bowman space dilatation (BSD), Tubular hyaline cylinders (THC), Lymphocyte infiltration (LI), Tubular cell shedding (TCS) were investigated in kidney tissues with and without ureter obstruction.

Results: Histopathological evaluation under light microscopy revealed significantly less GV, THC and TCS in UOSO group compared to UOI group in right kidney (without obstruction). TD was observed significantly more in the left kidney tissue in UO and UOI groups compared to control group. No difference in terms of VVH, TCDN, BSD and LI was revealed between the groups.

Histopathologically, GV, VVH and THC were found significantly less in the UOSO group than in the UOI group in the left kidney tissue (ureteral

obstruction). TD, BSD, TCS and TCDN were significantly more common in UO, UOI and UOISO compared to control group. THC was seen less in the UO and UOI groups than in control group. More LI was observed in the UOI group compared to the control group.

While the MDA level was lower in the UOSO group compared to UOI group and NO enzyme activity was increased in UOI group. It was found that creatine and urea levels were similarly increased in obstruction groups.

Conclusion: Our study is important as it is the first experimental study investigating the effect of CeO₂ against kidney damage that with NSAID ibuprofen. We think that better results will be obtained in new CeO₂ studies by differentiating groups in terms of age, sex and NSAIDs to examine biochemical parameters of oxidative damage with repeated exposure.

Keywords: NSAID, kidney failure, ureter obstruction, cerium oxide

10. EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 08.08.2019-E.98415



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. C.Avni BABACAN
Algoloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Avni BABACAN, Salih TORUK, Mustafa ARSLAN, Volkan SIVGIN, Şaban Cem SEZEN, Hakan BOYUNAĞA'dan oluşan G.Ü.ET-19.049 kod numaralı ve "*Üreter Obstrüksiyonu Oluşturulan Ratlarda Intrafen'in Oluşturduğu Böbrek Hasarına Karşı Seryum Oksit'in Etkileri*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-19.049 and entitled "*The effects of Cerium Oxide on Intrafen-induced kidney damage in rats with ureteric obstruction*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Rat Wistar
Hayvan Sayısı : 30

Ek: 1 Liste



Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Esengül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :28/06/2019

TOPLANTI SAYISI : 05

ADI-SOYADI	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Doç.Dr.Emre BARIŞ	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Öğr.Gör.Dr.Şeyda DİKER	
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM	
Vet.Hek.Burcu AVCI	
Osman İÇ	

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: SALİH TORUK

Doğum Tarihi:

Yabancı Dili: İngilizce

İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon):

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp fakültesi	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008-2015
Tıpta Uzmanlık	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2016-Halen

TIPTA UZMANLIK TEZİ BAŞLIĞI VE DANIŞMANI:

Üreter Obstrüksiyonu Oluşturulan Ratlarda İbuprofenin Oluşturduğu Böbrek Hasarına Karşı Seryum Oksitin Etkileri, Prof. Dr. C. Avni Babacan,

GÖREVLER:

Unvan	Madde I. Görev Yeri	Yıl
Dr.	Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, ZONGULDAK	2015-2016
Arş. Gör. Dr.	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA	2016-Halen

ESERLER

A. Diğer Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

I. Dokuzuncu gebelikte siyam ikizi: Genel anestezi altında sezaryenle doğum

GÜNAYDIN D. B. , Kılıçaslan G., TORUK S. , BAYRAM M. , EMMİZ G. , TOKGÖZ N. , et al.

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY, cilt.9, ss.351-352, 2018 (Diğer Kurumların Hakemli Dergileri)

B. Hakemli Kongre / Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

I. Üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda intrafenin ve seryum oksitin eritrosit deformabilitesi üzerine etkisinin araştırılması

TORUK S. , ÇOMU F. M. , BABACAN C. A. , ŞIVGIN V. , ARSLAN M.

54. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi (TARK), İstanbul (E-Kongre), (2020)., Türkiye, 28 - 30 Ekim 2020

II. Amniyotik Bant Sendromuna Bağlı Zor Havayollu Çocukta Ultrason Rehberliğinde Kaudal Anestezi

İNAN G. , TORUK S. , ERSUN B. , PAMPAL H. K. , GÜNGÖR İ.

TARK 2019, Türkiye, 7 - 10 Kasım 2019

III. Monoamniyotik Monokorionik Tek Yumurta İkizi (Siyam İkizi) İçin Multipar Gebeye Uygulanan Sezaryen Anestezi Yönetimi

KILIÇARSLAN G., GÜNAYDIN D. B. , BAYRAM M. , TORUK S. , EMMEZ G. , KURTIPEK Ö.

XXIII.Uludağ Üniversitesi Kış Sempozyumu, Bursa, Türkiye, 10 - 12 Mart 2017

C. Kitap & Kitap Bölümleri

I. Myastenia Gravis

Toruk S. , Arslan M.

Anesteziyoloji Klinik Olgular Eşliğinde , Ömer Kurtipek, Metin Alkan, Mustafa Arslan, Editör, Akademisyen, Ankara, ss.155-160, 2019

II. Transsfenoidal Hipofizektomi

Arslan M. , Toruk S. .

Anesteziyoloji Klinik Olgular Eşliğinde , Ömer Kurtipek, Metin Alkan, Mustafa Arslan, Editör, Akademisyen, Ankara, ss.133-139, 2019

BİLİMSEL KURULUŞLARA ÜYELİKLER:

1. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
2. Klinik Toksikoloji Derneği