

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Mustafa KAPLAN

**AKUT KOMPLET UNİLATERAL ÜRETERAL
OBSTRÜKSİYONDA ROSUVASTATİN VE
L-KARNİTİNİN BÖBREK FONKSİYONU VE
HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hüseyin KORUCU

EDİRNE-2010

TEŞEKKÜR

Tıp fakóltesi ve uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük desteklerini gördüğüm ve bana cerrahi sanatını öğreten değerli hocalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, Deney Hayvanları Araştırma Birimi Çalışanlarına ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri yöneticilerine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
ANATOMİ.....	2
FİZYOLOJİ	4
ÜRİNER OBSTRÜKSİYON	5
SERBEST RADİKALLER	7
ANTIOKSİDANLAR	12
STATİNLER	13
L-KARNİTİN.....	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
BULGULAR	20
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	43
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTPA	: Dietilentriamin pantaasetik asit
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GLU	: Glutasyon
Gpx	: Glutasyon peroksidaz
HMG-CoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril-coenzim A
HSP-47	: Heat shock protein 47
LDL	: Low-density lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
NF-KB	: Nükleer faktör-KB
NO	: Nitrik oksit
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SOD	: Süperoksid dismutaz
TGF-β	: Transforming growth factor-β
TNF-a	: Tumor necrosis factor-alpha
VLDL	: Very low-density lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner obstrüksiyon ya da obstrüktif üropati; normal idrar akımının engellenmesi ile ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüne verilen bir tanımlamadır. Obstrüksiyon sistemin proksimalini etkileyerek üriner staz ve basınç yükselmesine neden olur. Sonuçta artmış üriner basınç böbrek kan akımını azaltarak hücrel atrofi ve nekroza yol açar. Üriner obstrüksiyon tüm yaş gruplarında oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Üriner obstrüksiyonda böbrekte reaktif oksijen ürünlerinin artışı ve sonuçta bu reaktif oksijen ürünlerinin apoptozisi indüklediği düşünülmektedir (1).

Statinler 3-hidroksi-3-metilglutaril-coenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleridir. Birçok çalışmada statinlerin lipoprotein oksidasyonunu azalttığı ve serbest radikallere bağlı hasarlarda kısmi düzelme sağladığı gösterilmiştir (2).

L-karnitin hidrojen peroksida bağlı hücre canlılık kaybını, hücrelerarası reaktif oksijen ürünleri oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu doza bağımlı bir şekilde önlediğini göstermiştir (3).

Bu çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan tek taraflı akut üreteral obstrüksiyon modelinde bir statin grubu farmakolojik ajan olan rosuvastatin ile L-karnitinin böbrek üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Böbrekler

Böbrekler, spinal kolonun iki tarafında, retroperitonda, yerleşmiş organlardır. İdrar ekskrete eden organlar olarak böbrekler, insanlarda su-elektrolit ve asit-baz dengesinde rol oynamalarının yanı sıra renin ve eritropoetin yapımı ve D vitamini metabolizması gibi endokrin rol de oynarlar. Normal koşullarda total kardiyak output'un 1/5'ini alırlar.

Erişkin erkekte normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr'dır. Ortalama olarak kadınlarda biraz daha düşük olup yaklaşık 135 gr'dır. Uzunluğu 10-12 cm, eni 5-7 cm ve kalınlığı 3 cm'dir.

Böbreğin medial kenarında renal hilum bulunur. Renal hilum, renal sinüse açılır. Burası böbreğin orta kısmı olup, parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve renal damarlar sinüste yerleşmiş olup böbreği hilumdan terk ederler.

Renal parankim, korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır. Medulla, renal piramid adı verilen multipl konik yapıda segmentler içerir. Her bir piramidin yuvarlak tepesi papilla adını alır ve minör kalislere açılır.

Karaciğerin kitlesi nedeniyle çoğunlukla sağ böbrek sola göre 1-2 cm daha aşağı pozisyonundadır. Böbrek veni daha önde, arter venin arkasındadır. Böbrek arterleri ve venleri 2. lomber vertebra korpusu düzeyinde, superior mezenterik arterin altından, aort ve vena kava inferior'dan dallanır (4).

Renal Papilla, Kalisler ve Renal Pelvis

Renal papilla sayıları 4-18 arasında değişebilir. Her bir papilla, minör kalise açılır. Minör kalisler, renal toplayıcı sistemin ilk büyük yapısıdır. Renal piramidlerin ve kendilerine uyan minör kalislerin tipik olarak iki diziliş i vardır. Anterior ve posterior olarak biri diğ erine diktir. Böbreğ in doğal rotasyonu nedeniyle, anterior kaliksler, tipik olarak koronal planda laterale doğru uzanırken, posterior kaliksler, sagittal planda arkaya doğru uzanır. Bazı piramidlerin geliş im sırasında yapış arak birleş ik papilla oluşt urması oldukça sık görölür. Bu, genellikle böbrek kutuplarında oluş ur. Birleş ik papillanın fizyolojik önemi vardır. Yapılarından dolayı yeterli geri basınçla, idrarın ve enfekte idrarda bakterilerin renal parankime reflüsüne izin verir. Enfeksiyona sekonder renal parankimal skar bu tip yapış ik papillalarda daha ş iddetlidir. Minör kaliksler daralarak bir boyun ya da infundibulum oluşt urarak diğ er minör kalislerle birleş ir, 2 ya da 3 majör kalis oluşt urarak bir renal pelvisle sonuçlanır. Renal pelvis üretere açılarak üreterde devam eder. Anatomik olarak belirsiz olan birleş im yeri ureteropelvik bileş kedir. Tüm üst toplayıcı sistem, minör kalislerden üretere kadar devam eden basit devamlı bir yapıdır (4).

Üreterler

Her bir üreter, renal toplayıcı sistemin tübüler devamı olup, böbrekleri mesaneye bağ lar. Eriş kinlerde üreter, 22-30 cm uzunluğ undadır. Başlangıcı olan üreteropelvik bileş ke normalde tam olarak tanımlanamaz. Üreter ve renal toplayıcı sistem papillaya kadar transizyonel hücreli epitelle döş elidir. Bu epitelin altında lamina propria denilen bağ dokusu tabakası vardır. Bu iki tabaka mukozayı oluşt urur. Renal kalis, pelvis ve üreterde düz kaslar vardır. Üreterde bu kas tabakası, iç te longitudinal seyrederken, dış ta sirküler ve oblik kas lifleri olmak üzere ikiye ayrılır. Normalde idrar akımı pasif olmayıp, üreteral kasların aktif peristaltizmi ile renal pelvisten mesaneye doğru olmaktadır. Üreteri ince bir tabaka halinde adventisya tabakası sarar. Bu tabakada üreteral kan damarları ve lenfatikler yoğun pleksuslar oluşt urur.

Üreter kan donanımı, seyri boyunca çok sayıda arteryel dallardan sağlanır. Retroperitonda, renal arterden, gonadal arterden, abdominal aorttan ve kommon iliak arterden dallar alır. Pelvise girdikten sonra, distal üretere arteria iliaca interna ya da onun dalları olan vezikal ve uterin arterlerden, orta rektal ve vajinal arterlerden küçük dallar gelir. Arterler, üreterlere geldikten sonra longitudinal olarak adventisya içinde seyrederek ve yaygın anastomozlar yaparlar. Venöz ve lenfatik drenaj üreterde genellikle arteryel dağılıma paralel

seyreder. Üreteral lezyonların primer lenfatik drenajı, lezyonun lokalizasyonuna göre değişir. Pelviste, distal üreterin lenfatikleri, internal, eksternal ve komminikal iliak nodlara drene olur. Üst üreter ve renal pelvisin lenfatik drenajı, ipsilateral böbreğin lenfatikleriyle birleşir.

Üreter retroperitoneal seyri boyunca arkada psoas kasıyla komşudur. Bifurkasyon düzeyinde iliak damarları çaprazlayarak pelvise girer. Normal üreter uniform kalibrede değildir. Seyri boyunca 3 ayrı yerde darlık bulunmaktadır. Bunlar üreteropelvik bileşke, ileak damarları çaprazladığı bölge, üreterovezikal bileşkedir (4).

FİZYOLOJİ

Böbrek Fizyolojisi

Her bir böbrek, yaklaşık bir milyon nefrondan oluşur. Her nefron, kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca, filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir tübül içerir. Glomerül, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek hidrostatik basınca (60 mmHg kadar) sahip, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerül kapillerleri, epitel hücreleri ile örtülmüştür ve tüm glomerül Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Glomerül kapillerlerinden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan proksimal tübül içine akar. Sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasına doğru inen Henle kıvrımına akar. Her kıvrımın bir inen bir de çıkan kolu vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarları çok incedir, bu nedenle Henle kıvrımının ince kısmı olarak isimlendirilir. Henle kıvrımının inen kolu, kortekse doğru dönüş yaptıktan sonra, tübüler sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi duvarı kalınlaşır ve bundan dolayı, çıkan kolun kalın kısmı olarak adlandırılır. Çıkan kalın kolun sonunda, duvarında bir plak içeren kısa bölüme makula densa denir. Makula densa, nefron fonksiyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Makula densadan sonra sıvı proksimal tübül gibi böbreğin korteksinde yerleşmiş olan 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 meduller toplayıcı kanal denilen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha genişleyen kanalları oluştururlar ve sonunda renal papillanın tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar (5).

Normal bir erişkin günde 1000-1500 ml idrar çıkartır. Bu son idrarın başlıca özellikleri şunlardır: Normal koşullarda 0 °C'de idrar dansitesi 1015-1025 arasındadır. Yani plazmaya

göre hipertondiktir. İdrar dansitesi genellikle idrar miktarı ile ters orantılıdır. Böbrekler fizyolojik koşullarda, organizmanın hidrasyon durumuna göre idrarı dilüe (1001-1002'ye kadar) ve konsantre (1035- 1036'ya kadar) etme yeteneğine sahiptir. İdrar dansitesi 1008-1010 civarında ise izoosmotiktir. İdrar pH'sı sabit olmayıp belirli sınırlar içinde değişir. Böylece asit-baz dengesinin regülasyonunda rol oynar. Normal beslenen bir insanın idrar pH'sı 6.2 civarındadır. 4.8'e inebildiği gibi 8.2'ye kadar da çıkabilir (6).

Pelvis Renalis ve Üreter Fizyolojisi

Normal idrar akımı sırasında, kaliks ve renal pelvisin kontraksiyonlarının gücü ureter üst bölümünden daha kuvvetlidir. Üreteropelvik bileşkede elektriksel aktivite yönünden bir blok söz konusudur (6). Renal kalikse toplayıcı kanallardan akan idrar kaliksleri gerer ve onların varolan uyarı doğurma etkinliklerini artırarak böbrek pelvisinde dağılan ve ureterler boyunca aşağı doğru ilerleyerek idrarı böbrek pelvisinden mesaneye doğru iten peristaltik kasılmaları başlatır. Üreter duvarı düz kas içerir; parasempatik, sempatik sinirler ve ayrıca tüm ureterler boyunca duvar içinde yerleşmiş sinir ağı ile inerve edilir. Diğer organların düz kaslarında olduğu gibi ureterdeki peristaltik kasılmalar parasempatik uyarıyla artırılır ve sempatik uyarıyla inhibe edilirler (5).

ÜRİNER OBSTRÜKSİYON

Üriner obstrüksiyon normal idrar akımının engellenmesi ile ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüne verilen bir tanımlamadır. Obstrüksiyon, üriner sistemde uretral meatustan kalikslere kadar uzanan geniş bir alanın herhangi bir yerinde oluşabilir. Obstrüksiyonun seviyesi, süresi, nedeni, enfeksiyon varlığı ve beraberinde mevcut olabilen ek patolojiler, gelişen obstrüksiyonun şiddeti ve hastanın klinik tablosu üzerine etki eden en önemli parametrelerdir. İnfravezikal obstrüksiyonlarda genelde üriner sistemin bilateral etkilenmesi ve kronik böbrek yetmezliğini doğurabilecek ileri sonuçlar söz konusu iken, supravezikal obstrüksiyonlar daha ziyade tek taraflı böbrek fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Obstrüksiyon, sistemin proksimalini etkileyerek üriner staz ve basınç yükselmesine neden olur. Sonuçta artmış üriner basınç böbrek kan akımını azaltarak hücrel atrofi ve nekroza yol açar. Obstrüksiyonun derecesi ve süresinin uzaması böbrekte doku destrüksiyonunu hızlandırır. Üriner dilusyon dışındaki tüm böbrek fonksiyonları progresif olarak azalır. Üriner obstrüksiyonlar Tablo 1'deki gibi sınıflandırılırlar.

Tablo 1. Üriner obstrüksiyon sınıflaması (1)

Nedene göre	Doğmalık	Edinsel
Süreye göre	Akut	Kronik
Derecesine göre	Komplet	İnkoplet
Seviyesine göre	Infravezikal	Supravezikal
Etkilenime göre	Unilateral	Bilateral
Etkinin oluşuna göre	Ekstresek	İntrensek -intramural -inraluminal

Üriner obstrüksiyon yukarıda sayılan nedenlere bağlı olarak tüm yaş gruplarında oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Üriner sistem taş hastalığı en sık görülen obstrüksiyon nedenidir. Erkeklerde kadınlardan üç kat daha fazla görülür. İleri yaş grubunda ise benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserine bağlı olarak erkeklerde insidans belirgin olarak artar.

Supravezikal obstrüksiyonun renal fonksiyonlar üzerine etkisi, obstrüksiyonun süresine, derecesine ve seviyesine göre değişmektedir. Obstrüksiyonun bilateral veya unilateral oluşu, patolojik seyrin akut veya kronik oluşu, obstrüksiyon derecesinin komplet veya inkomplet özelliği, farklı klinik tabloların çıkmasına neden olur.

Üriner sistemin herhangi bir yerinde olan direnç artışı, obstrüksiyonun proksimalinde volüm ve basınç artışı ile sonuçlanır. Uzamış obstrüksiyonlarda sirküler kas liflerinin kontraksiyonu ve uyumu bozulduğundan yüksek intraluminal basınçlar böbreğe kadar iletilir. Akut komplet obstrüksiyondan sonra, obstrüksiyonun hemen üstünde ve pelvisde gittikçe artan bir genişleme olur. Üreterin proksimali ve böbrek pelvisi adale yapısında hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir. Daha sonra adalenin yerini kollajen ve elastik lifler alır. Bunun sonucunda myojenik impuls bozulur, peristaltik aktivite azalır.

Üreter distaline doğru devam eden peristaltik aktivite obstrüksiyonun olduğu yerde retrograd peristaltizme dönüşebilir. Bu durum iki hafta devam eder. Zamanla adale gergin ve iskemik bir hal alır ve atoni başgösterir. Obstrüksiyon üreterde ise, üst üreter segmenti genişler. Olay kronik ve inkomplet seyirli olduğunda üreter uzar ve kıvrımlar meydana gelerek dekompanse döneme girer. Periüreteral dokularda meydana gelen ödem ve konjesyon nedeniyle böbrek büyür. Yer yer nekroz ve infarkt alanları oluşur (1).

Tek taraflı üreter obstrüksiyonun böbrekte intertisyel fibrozise yol açmasının moleküler ve hücrel mekanizmaları şu şekilde açıklanmıştır: Üreteral ligasyon sonrası oluşan

mekanik değişikliklerdir (gerilim stresi). Bunun dışında túbüointertisyel hasar üzerinde önemli rolü olduğu düşünölen diğer etkenler olarak hipoksinin indüklediği belirgin renal plazma akımında azalma, monosit kemoatraktan peptit upregölasyonu, osteopontin, “heat shock protein” 47 (HSP-47), interselöler adhezyon molekül-1, intertisyuma makrofajların etkisi ve özellikle Transforming growth factor (TGF- β) olarak değerlendirilebilir (7).

Tek taraflı obstrüksiyonlarda böbrekte Tumor necrosis factor-a (TNF-a), FAS ligand ve kaspaz aktivitesinin arttığı, katalaz aktivitesinin ise azaldığı gösterilmiştir. Bu mediatörlerin de böbrekte reaktif oksjen ürünlerinin (ROS) artmasına neden olarak túböler apoptozisi indüklediği düşünölmektedir. Ancak túböler apoptozisi başlatan ilk uyarı túböler hücrelerin mekanik gerilmesiyle ortaya çıktığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

Glomeröler filtrasyon, glomeröl kapiller arteri içindeki yaklaşık 60 mmHg'lık basınç ile 25-30 mmHg'lık kapiller onkotik basıncı arasındaki farkla oluşur. Ayrıca Bowman kapsülü içindeki 15 mmHg'lık hidrostatik basınç da net filtrasyon basıncını 15-20 mmHg'ya düşürür. Yükselen intratúböler basınç, önce net efektif filtrasyon basıncını düşürür, filtrasyon basıncı olan 15-20 mmHg'ya ulaşınca da akımı durdurur. Buna "stop-flow pressure" denir. Bu dönemde ultrafiltratın túböler transit zamanı uzar ve túböler reabsorpsiyon, özellikle sodyum ve su reabsorpsiyonu ileri derecede artar. Glomeröler filtrasyonun ilk 4 saatte %52'ye, 24 saatte %4'e ve 48 saatte %2'ye düştüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1).

SERBEST RADİKALLER

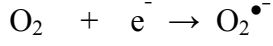
Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler (8,9).

Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşun radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijen, süperoksid, hidrojen peroksid, geçiş metallerrinin iyonları ve hidroksil radikalidir.

Oksijenin elektronları o şekilde dağılmışlardır ki bu elektronlardan iki tanesi eşleşmemiştir. Bu yüzden oksijen bazen bir ‘diradikal’ olarak da değerlendirilir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar.

1- Süperoksid radikali ($O_2^{\bullet-}$): Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, serbest süperoksid radikal anyonu ($O_2^{\bullet-}$) meydana gelir.



Süperoksid direk olarak fazla zarar vermez. Asıl önemi, hidrojen peroksid kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksidin, fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksid ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir.

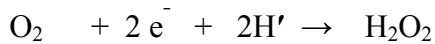
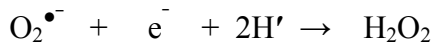


Böylece NO^{\bullet} 'in normal etkisi inhibe edilir. Ayrıca, peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksid (NO_2^{\bullet}), hidroksil radikali (HO^{\bullet}) ve nitronyum iyonu ($NO_2^{\bullet-}$) gibi daha başka toksik ürünlere dönüşürler. Süperoksid, düşük pH değerlerinde daha reaktif olup oksidan perhidroksil radikali (HO_2^{\bullet}) oluşturmak üzere protonlanır. Süperoksid anyonu, hem oksitleyici hem de redükleyici özelliğe sahiptir. Redüktan olarak görev yaptığında bir elektron kaybeder ve oksijene okside olur. Oksidan olarak görev yaptığında bir elektron alır ve hidrojen perokside indirgenir.

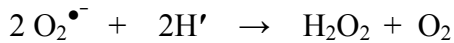
Süperoksid ile perhidroksil radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda oksijen ve hidrojen peroksid meydana gelirler.



2- Hidrojen peroksid (H_2O_2): Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksid oluşur. Peroksid molekülü 2 hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi meydana getirir. H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır.

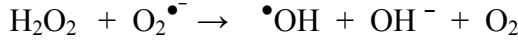


Ancak, biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur. İki süperoksid molekülü iki proton alarak hidrojen peroksid ve moleküler oksijeni oluştururlar. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir.

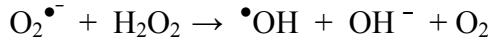
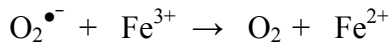


Hidrojen peroksid bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksid ile reaksiyona

girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.

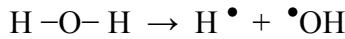


Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Haber-Weiss reaksiyonu ya katalizör varlığında ya da katalizörsüz gerçekleşebilir. Fakat, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{3+}) süperoksit tarafından ferro demire (Fe^{2+}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak Fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksitten $\bullet\text{OH}$ ve OH^- üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir.



Görüldüğü gibi süperoksit, hem hidrojen peroksit kaynağı hem de geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisidir. İndirgenmiş geçiş metalleri (demir ve bakır gibi) okside şekillerine göre hidrojen peroksitle daha reaktiftirler.

3- Hidroksil radikali ($\bullet\text{OH}$): Hidroksil radikali hidrojen peroksitin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu ile) meydana gelir. Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali oluşur. Son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Yarılanma ömrü çok kısadır. Oluştugu yerde büyük hasara sebep olur.



4- Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$): Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur. Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşur.

Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik

solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır.

1- Membran lipidlerine etkileri (Lipid peroksidasyonu): Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür.

Lipidlerden, araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine ‘enzimatik lipid peroksidasyonu’, diğer radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna ise ‘non-enzimatik lipid peroksidasyonu’ adı verilir.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksidlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksidleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbitürik asitle ölçülebilen malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir.

2- Proteinlere etkileri: Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin $O_2^{\bullet-}$ veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur.

3- Nükleik asitler ve DNA’ya etkileri: İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA’yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Sitotoksisite, büyük oranda, nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA’daki diğer bozukluklara bağlıdır.

4- Karbonhidratlara etkileri: Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksidler ve okzoaldehidler meydana gelirler. Okzoaldehidler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (8).

Serbest radikallerin hücre ve dokularda neden oldukları zararlar özetlenirse (9):

- 1- DNA'nın tahrip olması,
- 2- Nükleotid yapılı koenzimlerin yıkımı,
- 3- Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması hücre ortamının tiol/disülfid oranının değişmesi,
- 4- Protein ve lipidlerle kovalan bağlantılar yapması,
- 5- Enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler,
- 6- Mukopolisakkaritlerin yıkımı,
- 7- Proteinlerin tahrip olması ve "protein turnover"ının artması,
- 8- Lipid peroksidasyonu, zar yapısı ve fonksiyonunun değişimi,
- 9- Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
- 10- Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi,
- 11- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterosklerotik değişikliklerin oluşması.

Serbest radikal türleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Serbest radikal türleri (10)

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H^{\bullet}	Bilinen en basit radikal
Süperoksid	$O_2^{\bullet-}$	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	HO^{\bullet}	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal
Hidrojen peroksid	H_2O_2	Reaktivitesi en düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Singlet oksijen	1O_2	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Perhidroksil radikali	HO_2^{\bullet}	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır
Peroksil radikali	ROO^{\bullet}	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklorometil radikali	CCl_3^{\bullet}	CCl_4 metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS^{\bullet}	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı
Alkoksil	RO^{\bullet}	Organik peroksidlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Nitrik oksid	NO^{\bullet}	L-arjinin aminoasitinden in vivo üretilir
Azot dioksid	NO_2^{\bullet}	NO 'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir

ANTIOKSİDANLAR

Antioksidan Savunma Mekanizmaları

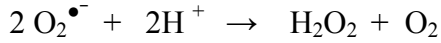
Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar ‘antioksidan savunma sistemleri’ olarak bilinirler (8).

Başlıca antioksidan etki çeşitleri şunlardır:

1. Reaktif oksijen türlerinin enzimsel reaksiyonlar aracılığı ile veya doğrudan temizlenmesi.
2. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun baskılama yoluyla engellenmesi.
3. Metal iyonlarının bağlanması ve böylece radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesi.
4. Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi (11).

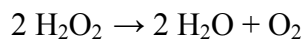
Enzimatik Antioksidanlar

1- Süperoksid dismutaz (SOD): SOD enzimi süperoksidin, hidrojen peroksid ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Selüler bölmelerdeki süperoksid düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol oynar.



SOD’un katalize ettiği reaksiyonun hızı spontan reaksiyonun yaklaşık 4000 katıdır. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksid serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO₂ artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksid olmasına rağmen bu enzim sayesinde intraselüler süperoksid düzeyleri düşük tutulur. SOD’un ekstraselüler aktivitesi çok düşüktür (12).

2- Katalaz (CAT): Katalaz 4 tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Görevi, hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalamaktır. Peroksidaz aktivitesine sahip oluşuna ek olarak, bu enzim bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir. Peroksidomlarda lokalizedir.



Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ve metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez (8,13).

STATİNLER

Statinler HMG-CoA redüktaz inhibitörleridir. İlk statin *Aspergillus terreus*'tan izole edilen lovastatindir (14). Bu güne kadar 7 statin daha geliştirilmiştir. Bunlardan lovastatin, simvastatin ve pravastatin fungal kaynaklı iken, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitvastatin ve rosuvastatin tamamen sentetik bileşiklerdir (15).

Statinlerin Kimyası ve Fonksiyonel Özellikleri

Statinlerin kimyasal şekilleri üç bölüme ayrılabilir;

1. Hedef enzimin substratı olan HMG-CoA analogu kısım,
2. Substrat analogu olan kısma kovalent bağlı olan ve statini enzime bağlama işlevini gören kompleks bir hidrofobik halka yapısı,
3. İlaçların çözünme özelliklerini belirleyen yan gruplar simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin nispeten lipofilik bileşikler iken, pravastatin ve rosuvastatin sırasıyla hidroksil ve metan sülfonamid grupları içerdiklerinden daha hidrofilik yapıdadırlar (16).

Tüm statinler yarışmalı inhibisyonla HMG-CoA redüktazı inhibe ederler, ancak reaksiyonun koenzimi olan NADPH'a etki etmezler, bu da HMG-CoA analogu kısmının enzimin aktif bölgesine bağlandığını düşündürmektedir.

Statinlerin Etki Mekanizmaları

Statinlerin primer olarak, Low-density lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyini azaltırlar. Statinlerin hipolipidemik etkisi, kolesterol biyosentezinin baskılanmasına bağlıdır. Statinler, kolesterol sentezinde rol alan HMG-CoA redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder ve bu nedenle karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Hepatositler, içindeki serbest kolesterol miktarının azalmasına bağlı olarak membrana bağlı SREBP (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein), proteazlar tarafından membrandan ayrılır ve çekirdeğe transloke olurlar. Ardından transkripsiyon faktörleri LDL reseptör geninin sterole cevap veren bölümüne bağlanarak transkripsiyonun ve LDL reseptör sentezinin artmasına sebep olur (17). Sonuçta karaciğerde LDL reseptör aktivitesi artar. Bu durum LDL'nin karaciğerden alımını uyararak LDL kolesterol düzeylerinin azalmasına yol açar. LDL öncüllerinin karaciğerde alımının

artması da, Very low-density lipoprotein'nin (VLDL) LDL'ye dönüşümünü azaltarak LDL düzeylerini azaltabilir. VLDL'nin karaciğerde üretiminin azalması ve VLDL kalıntılarının katabolizmasının artması, statinlerin trigliserid düzeyi üzerindeki etkisine katkıda bulunur. 151-250 mg/dl'nin üzerindeki trigliserid seviyeleri statinler tarafından çoğunlukla düşürülür ve düşme oranı LDL kolesterolde sağlanan düşme yüzdesine benzerdir (18).

Statinler, total kolesterolu ve LDL-kolesterolu doza bağımlı bir şekilde düşürür. Plazma kolesterol düzeylerinde meydana gelen maksimum etki 7-10 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Günlük 5 mg atorvastatin, 10 mg simvastatin, 20 mg pravastatin ve 40 mg fluvastatin, total kolesterolde ortalama %22 oranında azalma ve LDL-kolesterolde %27 oranında azalma sağlar. Statin dozunun iki katına çıkarılması, total kolesterolde %5 ve LDL-kolesterolde %7 ek azalmaya neden olur. Statinler, hipertrigliseridemi olmayan hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerini %5-10 oranında artırır ve trigliserid düzeylerini %10-25 oranında azaltır, ama yanıtlar değişkendir (19).

Statinlerin Antiinflamatuvar Etkisi

Aterogenezin erken basamaklarından biri, endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu monositlerin endotele yapışması ve subendoteliyal boşluğa ilerlemeleridir. Monositler daha sonra makrofajlara dönüşmekte ve çeşitli proteolitik enzimler ile büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) ve nükleer faktör kappa-B (NF-KB)'nin zedelenmiş endotelde aktive olduğu gösterilmiş ve atorvastatinin bu faktörlerin aktivasyonunu inhibe ettiği ve monosit infiltrasyonunu engellediği gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda lovastatin ve simvastatinin, hiperkolesterolemisi olan kişilerde monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarını engellediği gösterilmiştir (20).

Statinlerin Antioksidan Etkisi

Birçok çalışmada statinlerin lipoprotein oksidasyonunu azalttığı ve serbest radikallere bağlı hasarlarda kısmi düzelme sağladığı gösterilmiştir. Lovastatin, lökositlerin uyardığı LDL oksidasyonunu azaltmakta ve süperoksid dismutaz enzimini korumaktadır (21). Fluvastatin LDL'nin ekzojen oksidasyonunu yavaşlatırken, atorvastatinin pek çok oksidatif sistemde lipoprotein oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. İlave olarak simvastatin tedavisi alan

hiperkolesterolemili kişilerde, sağlıklı kontrollere kıyasla antioksidan özelliği olan alfa tokoferolün artığı saptanmıştır (22).

L-KARNİTİN

İlk kez 1905 yılında hayvan kaslarından izole edilen karnitin kimyasal yapısı 1927'de belirlenmiştir. Buna göre karnitin yapı olarak aminoasitlere benzeyen, ancak hiçbir proteinin yapısına girmediği için gerçek bir aminoasit olarak kabul edilemeyen, kuaterner bir amindir (23,24).

Karnitin, vücutta yaygın olarak bulunur. Organizmada karnitin biyosentezi, memelilerde karaciğer ve beyinde gerçekleşirken, insanda bunlara ek olarak böbreklerde de sentezi yapılmaktadır. Karnitin sentezi yapmayan organlar, ihtiyaçlarını kana verilen karnitinden karşılarlar . Sonuçta 70 kg'lık yetişkin bir insandaki toplam karnitin deposu 100 mmol kadar olup, bu miktarın yaklaşık %98'i kaslarda, geri kalan bölümü ise karaciğer ve böbreklerde bulunur (24).

Fizyolojik Etkileri

Karnitin organizmadaki metabolik işlevler üzerinde oldukça geniş etkileri vardır. Başlıca etkileri:

1. L-karnitin, memeli dokularında uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan oksidasyona uğradıkları yer olan mitokondrilere taşınmasında rol oynayan bir maddedir (25).
2. Karnitin, benzer şekilde, peroksizomal yağ oksidasyonunda da rol oynamaktadır.
3. Krebs siklüsünü hızlandırır. Bu şekilde, mitokondrideki CoA/asetil-CoA oranının korunması sağlanır.
4. Karnitin, açıl gruplarını temizleme sistemi olarak da görev yapmaktadır; bu yönüyle detoksifiye edici bir ajandır. Mitokondride biriktikleri takdirde birçok enzimi inhibe eden ve yıkıcı etkileri bulunan açıl gruplarının mitokondri dışına taşınmalarını sağlar.
5. Karnitin, organizmaya güçlü toksik etkileri olan, endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda da görev yapmaktadır. Artan glutamin ve amonyağın beyindeki düzeylerini azaltarak amonyak toksisitesinden beyni koruma görevi de üstlenir.
6. Yağ asitleri dışında, valin, lösin, izölösün gibi dallı zincirli aminoasitlerin metabolizmasında da karnitin yardımcı rolü vardır. Bunların da oksidasyonu karnitin ile olur (24).

7. İskemik dokularda karnitin rezervi hızla tükenir ve uzun zincirli yağ asitleri okside edilemez, trigliserid sentezi artar, bunun sonucunda da uzun zincirli açil-CoA ve uzun zincirli açil karnitin esterleri birikir. Çeşitli deneysel iskemi modellerinde, karnitin ile mitokondrilerin metabolik hızı artırılarak oksijen kullanımının arttığı gösterilmiştir. Doku karnitin seviyesinin normale yükseltilmesiyle uzun zincirli açil-CoA'dan açil grupları ayrılarak intramitokondriyal açil-CoA miktarı normale düşürülür ve yüksek açil-CoA seviyelerinin getirdiği olumsuz etkiler geri çevrilir. Ayrıca aerobik piruvat metabolizması uyarılarak piruvatın laktik aside dönüşmesi baskılanır; bu şekilde hücre içi laktik asit birikimi de önlenir. Bunlara ek olarak karnitin serbest radikal üretimini durdurur ve sonuçta hücrel hasar azaltılmış olur (24,26,27).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda ağırlıkları 200 ile 250 gr arasında değişen 4 aylık 60 adet dişi, Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. Tüm işlemler 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak, Trakya Ünniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde Etik Kurulu onayı (Ek-1) ile veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi. Denekler; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nin kontrollü ortamdaki standart sıçan kafesleri içinde her kafeste on sıçan olacak şekilde barındırıldı. Sıçanlar, kemirgenlere özel palet yem ve su ile beslendiler. Hayvan atıklarının uzaklaştırılması, su ve yemlerinin sağlanması, kafeslerin temizlenmesi ve kontrolü merkezin veteriner hekimi ve deneyimli personelleri tarafından yapıldı.

Sıçanlar 6 gruba ayrıldı, deney hayvanı sayıları her grupta 10 sıçan olacak şekilde düzenlendi.

Grup 1'e 3 gün sadece intraperitoneal 1 cc/kg serum fizyolojik verildi. 4. gün 1 cc/kg serum fizyolojik verildikten 1 saat sonra batın orta hattın laparotomi insizyonu yapıldı. Unilateral üreteral ligasyon yapılmadan batın duvarı sütüre edildi. 5. ve 6. günler yine 1 cc/kg serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.

Grup 2'ye 3 gün intraperitoneal olarak serum fizyolojik içinde çözülerek hazırlanan 20 mg/kg rosuvastatin (Crestor; AstraZeneca) enjeksiyonu yapıldı. 4. gün 20 mg/kg intraperitoneal rosuvastatin enjeksiyonundan 1 saat sonra batın orta hattın laparotomi insizyonu yapıldı. Unilateral üreteral ligasyon yapılmadan batın duvarı sütüre edildi. 5. ve 6. günler intraperitoneal 20 mg/kg rosuvastatin enjeksiyonu yapıldı.

Grup 3'e 3 gün 20 mg/kg intraperitoneal rosuvastatin enjeksiyonu yapıldı. 4. gün 20 mg/kg intraperitoneal rosuvastatin enjeksiyonundan 1 saat sonra unilateral üreteral ligasyon uygulandı. 5. ve 6. günler intraperitoneal 20 mg/kg rosuvastatin enjeksiyonu yapıldı.

Grup 4'e 3 gün 300 mg/kg intraperitoneal L-karnitin (Carnitene, Santa Farma) enjeksiyonu yapıldı. 4. gün 300 mg/kg intraperitoneal L-karnitin enjeksiyonundan 1 saat sonra batın orta hattan laparotomi insizyonu yapıldı, unilateral üreteral ligasyon yapılmadan batın duvarı sütüre edildi. 5. ve 6. günler intraperitoneal 300 mg/kg L-karnitin enjeksiyonu yapıldı.

Grup 5'e 3 gün 300 mg/kg intraperitoneal L-karnitin enjeksiyonu yapıldı. 4. gün 300 mg/kg intraperitoneal L-karnitin enjeksiyonundan 1 saat sonra unilateral üreteral ligasyon uygulandı. 5. ve 6. günler intraperitoneal 300 mg/kg L-karnitin enjeksiyonu yapıldı.

Grup 6'ya 3 gün 1 cc/kg intraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. 4. gün 1 cc/kg intraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonundan 1 saat sonra unilateral üreteral ligasyon uygulandı. 5. ve 6. günler intraperitoneal 1cc/kg serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. 7. gün tüm gruplara radyonükleid glomerül filtrasyon hızı ölçümü ve sakrifikasyon uygulandı.

Üreter ligasyonundan önce sıçanlara, anestezi için %2'lik ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer) 10 mg/kg ve ketamin hidroklorür (Ketalar, Phizer) 50 mg/kg kombinasyonu intramusküler (im) olarak uygulandı. Karın bölgeleri tıraş edildikten sonra ameliyat masasına supin pozisyonunda yatırıldı. %10 povidon-iyot ile operasyon alanı silindikten sonra karın üst kısımlarına yapılan 3 cm'lik median insizyonla cilt, ciltaltı, fascia ve periton açıldı. Sol böbrek bulunarak üreteropelvik bileşke diseke edildi. Üreter üst uçtan No 3/0 ipek ile bağlanarak ligatüre edildi. Üreter ligasyonu yapılmayan gruplara aynı işlemler uygulandı fakat üreterler ligatüre edilmedi.

Sıçanlara 20 MBq Tc99m Dietilentriamin pantaasetik asit (DTPA) (Pentatate II, Amersham International, UK) 0,2 ml hacimde olacak şekilde intraperitoneal yoldan uygulandı. Dolu ve boş enjektör sayımları kaydedildi. Enjeksiyondan 45 ve 90 dakika sonra olacak şekilde heparinize enjektör ile intrakardiak yoldan 200 pikolitre (pl) kan örnekleme yapıldı. Her bir örnekten 50 pl plazma örneğinden 10 ml plastik sayım tüpüne alınarak plazma aktiviteleri kuyu tipi sayıcıda (DPC Gambyt CR, USA) 100 sn sayılarak her bir örnek için belirlendi. Kan örnekleri dışında standart ve zemin aktivite sayımları yapıldı. Sonuçlardan eğim-kesim yöntemi kullanılarak radyonükleid glomerül filtrasyon hızı (GFR) mikrolitre/dakika ($\mu\text{l}/\text{dak}$) olarak hesaplandı (28).

Glomerül filtrasyon hızı için kan örnekleme işleminin tamamlanmasını takiben anestezi altındaki sıçanlar ameliyat masasına supin pozisyonda yatırıldı. Deneklerin batınlarına yapılan 4'er cm'lik median insizyonla batına girilip sol böbrekleri bulunduktan sonra sol nefrektomi uygulandı. Çıkarılan böbrekler transvers olarak ikiye ayrıldı, anterior parçalar %10 formol içeren flakonlara alınarak +4 derecede saklandı. Posterior parçalar alimünyum folyolara sarılarak -85 derecede saklandı.

Böbrek dokuları bir gece formolde fikse edildi. Dokular daha sonra takip aşamalarından geçirilerek, parafin bloklar hazırlandı. 3 mikrometrelilik kesitler alınarak tüm dokular hematoksilin eozin ve Mason's trikrome ile boyandı.

Böbreklerde hematoksilin eozin boyasında tübüler nekroz ve tübüler kast formasyonu değerlendirilerek skorlama yapıldı, 0-3 arasında değerler belirlendi. Skor 0 hasar yok, 1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli değişiklikler olmak üzere derecelendirildi. Her iki skorun toplamı ile de tübüler hasar skoru belirlendi. Tübüler hasar skoru 1-2 hafif dereceli, 3-4 orta dereceli, 5-6 şiddetli hasar olarak kabul edildi.

Mason's trikrom boyamada intertisyel fibrozis değerlendirildi. Böbreğin kortikal alanlarında random olarak seçilen 5 büyük büyütme alanı (x400) değerlendirildi. Glomerüller ve damarlar hariç tutularak fibrotik alanın yüzdesi belirlendi ve 5 alanın ortalaması alındı (7).

Glomerüler skleroz değerlendirilmesi yapılırken farklı alanlarda 100 glomerül sayılarak sklerotik glomerüllerin yüzdesi belirlendi.

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehitin (MDA) tiyobarbitürik asit (TBA) ile sıcak ve asit ortamda reaksiyona girmesi sonucu oluşan renk spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar MDA nmol/g yaş doku olarak ifade edildi.

Superoksit dismutaz (SOD, Cayman No. 706002), Katalaz (CAT, Cayman No. 707002), total antioksidan kapasite (AntiOK Cayman No. 70001) , glutatyon (GLU Cayman No. 703002), glutatyon peroksidaz (Gpx, Cayman No. 703102) hazır deney kitleri ile değerlendirildi.

6 grup arasında, radyonükleid GFR, MDA, katalaz, SOD, GLU, Gpx, AntiOK, tübüler hasar skoru, glomerüler skleroz, intertisyel fibrozis değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis test kullanıldı, sonuç anlamlı bulunduğu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemede Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı.

$p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Statistica 7.0 (Seri No: AXF003C775430FAN2) paket programı kullanıldı.

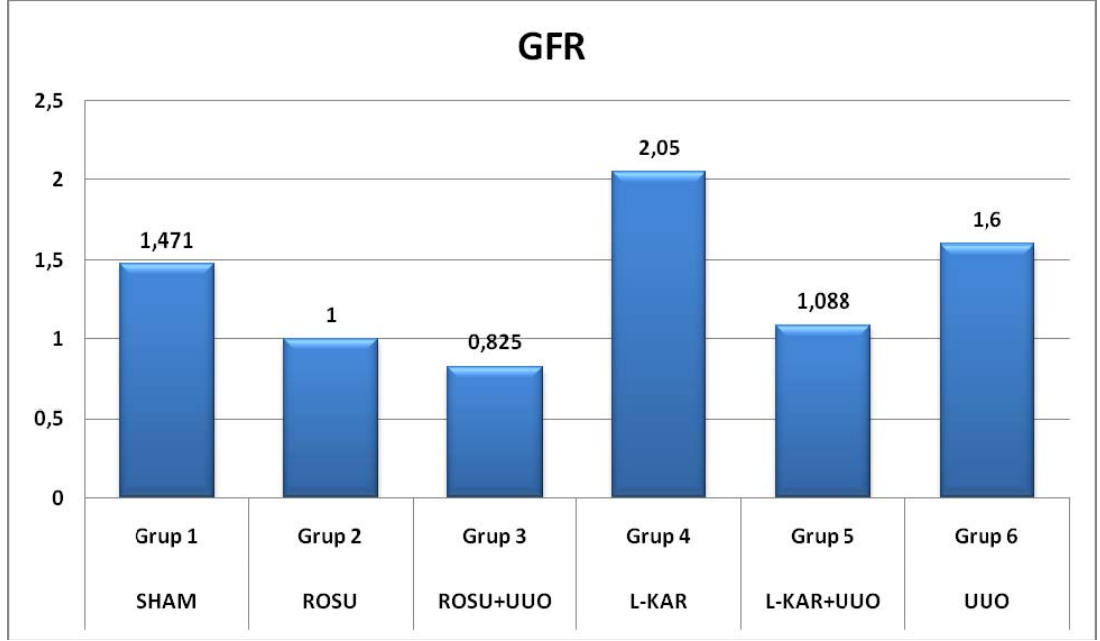
BULGULAR

Sıçanlarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon modelinde 6 grupta 60 sıçan ile çalışıldı. Rosuvastatin ve L-karnitin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda olası etkileri incelendi. Obstrüksiyondan 3 gün sonra doku örnekleri toplandı. Ancak Grup 3'te iki adet sıçan postoperatif dönemde anestezi ve cerrahi komplikasyonlara bağlı olarak öldü.

Çalışma gruplarının GFR değerleri Tablo 3, ortalama GFR değerlerini gösteren grafik Şekil 3'te, Grupların GFR değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir. SHAM (grup 1) ile sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) karşılaştırıldığında grupların GFR değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup, tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) ve tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) arasında GFR değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3. Grupların glomerül filtrasyon hızı değerleri

Gruplar	n	Ortalama (μ l/dk)	Standart sapma	Ortanca (μ l/dk)	Minimum (μ l/dk)	Maksimum (μ l/dk)
Grup 1	7	1,471	0,3638	1,600	0,8	1,8
Grup 2	9	1,000	0,4243	0,800	0,6	1,9
Grup 3	8	0,825	0,2493	0,900	0,4	1,1
Grup 4	8	2,050	1,0379	1,750	1,1	4,0
Grup 5	8	1,088	0,9000	0,900	0,4	2,3
Grup 6	7	1,600	0,8563	1,600	0,6	2,9



GFR: Glomerül filtrasyon hızı.

Şekil 3. Ortalama glomerül filtrasyon hızı değerleri

Tablo 4. Grupların glomerül filtrasyon hızı değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
GFR	1,471±0,363	1,000±0,424 ^a	0,825±0,249	2,050±1,037 ^a	1,088±0,900 ^b	1,600±0,856 ^{a,b,c}

GFR: Glomerül filtrasyon hızı.

^a Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil,

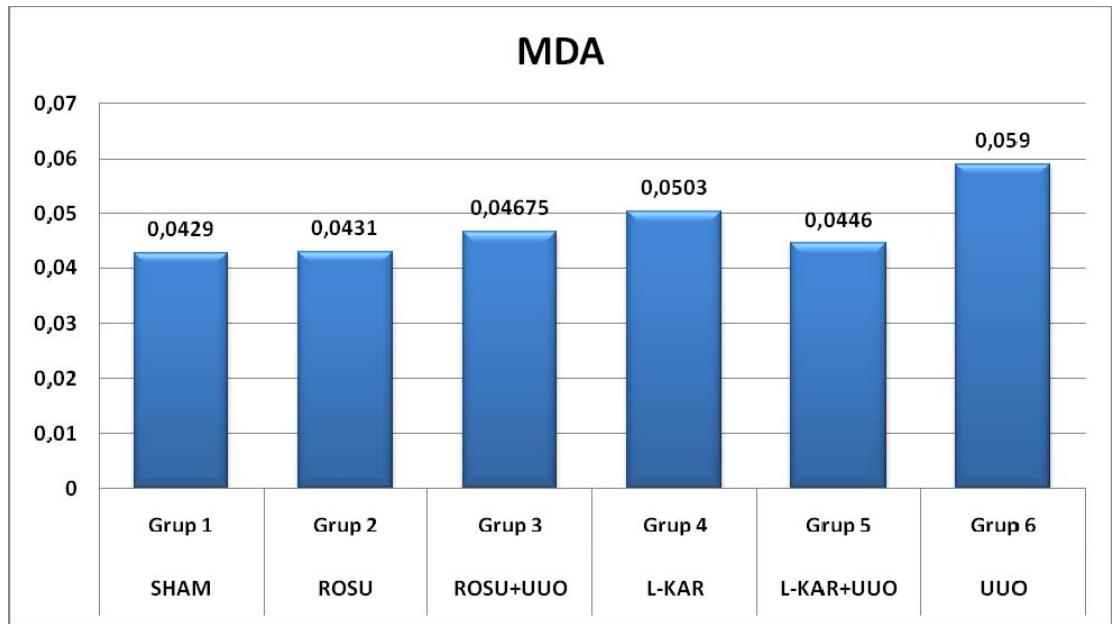
^b Grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil,

^c Grup 5 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil.

Çalışma gruplarının MDA değerleri Tablo 5, ortalama MDA değerlerini gösteren grafik Şekil 4'te, Grupların MDA değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir. SHAM (Grup 1) ile sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) karşılaştırıldığında grupların MDA değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) karşılaştırıldığında MDA değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında MDA değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. L-karnitin ile rosuvastatin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda MDA değerlerini benzer şekilde azaltmaktadırlar.

Tablo 5. Grupların malondialdehit değerleri

Gruplar	n	Ortalama nmol/g	Standart sapma	Ortanca nmol/g	Minimum nmol/g	Maksimum nmol/g
Grup 1	10	0,04290	0,010806	0,04200	0,028	0,068
Grup 2	10	0,04310	0,018906	0,04550	0,014	0,073
Grup 3	8	0,04675	0,004062	0,04700	0,040	0,054
Grup 4	10	0,05030	0,008845	0,04750	0,040	0,071
Grup 5	10	0,04460	0,005680	0,04500	0,031	0,051
Grup 6	9	0,05900	0,008588	0,05800	0,050	0,079



MDA: Malondialdehit.

Şekil 4. Ortalama malondialdehit değerleri

Tablo 6. Grupların malondialdehit, katalaz, süperoksid dismutaz değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
MDA	0,042±0,010	0,043±0,018 ^a	0,046±0,004	0,050±0,008 ^b	0,044±0,005 ^c	0,059±0,008 ^{b,d,e}
CAT	63,45±0,764	63,38±0,079 ^a	61,12±3,850	63,70±0,317 ^a	60,57±2,287 ^c	61,29±1,435 ^{b,c,f}
SOD	590,38±206,69	486,18±178,45 ^a	474,04±187,84	676,78±446,48 ^a	230,78±150,80 ^d	421,68±204,50 ^{a,c,e}

MDA: Malondialdehit, SOD: Süperoksid dismutaz, CAT: Katalaz.

^a Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil,

^b Grup 1 ile karşılaştırıldığında p<0,05,

^c Grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil,

^d Grup 3 ile karşılaştırıldığında p<0,05,

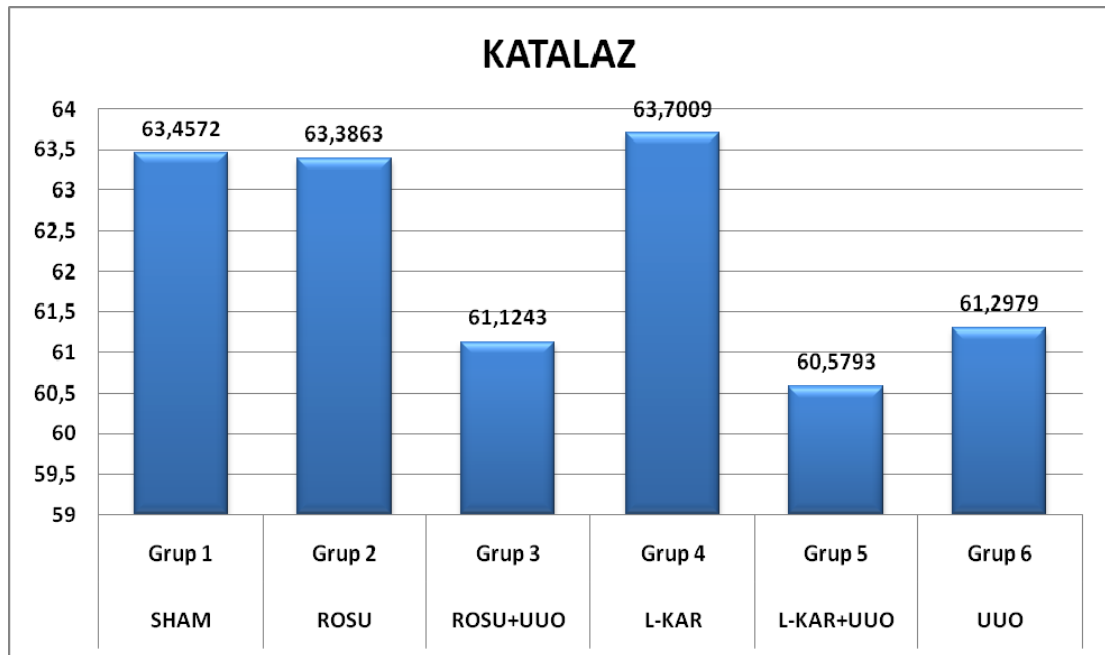
^e Grup 5 ile karşılaştırıldığında p<0,05,

^f Grup 5 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil.

Çalışma gruplarının katalaz değerleri Tablo 7’de, ortalama katalaz değerlerini gösteren grafik Şekil 5’te, Grupların katalaz değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmiştir. SHAM (grup 1) ile sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) karşılaştırıldığında grupların katalaz değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) ve tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) arasında katalaz değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. L-karnitin ve rosuvastatin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda katalaz değerlerini benzer şekilde etkilememişlerdir.

Tablo 7. Grupların katalaz değerleri

Gruplar	n	Ortalama nmol/dk/ml	Standart sapma	Ortanca nmol/dk/ml	Minimum nmol/dk/ml	Maksimum nmol/dk/ml
Grup 1	8	63,4572	0,76498	63,7578	61,79	64,16
Grup 2	7	63,3863	0,79894	63,5453	61,82	64,27
Grup 3	6	61,1243	3,85060	62,7782	53,50	63,65
Grup 4	5	63,7009	0,31730	63,7663	63,15	63,95
Grup 5	9	60,5793	2,28731	60,6213	56,16	62,95
Grup 6	5	61,2979	1,43580	61,0888	59,65	62,87

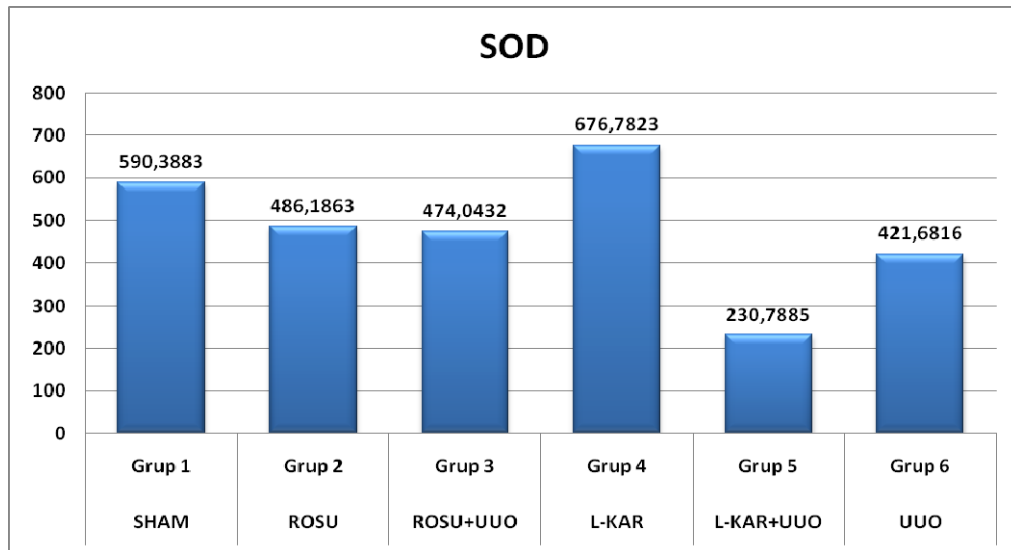


Şekil 5. Ortalama katalaz değerleri

Çalışma gruplarının SOD değerleri Tablo 8’de, ortalama SOD değerlerini gösteren grafik Şekil 6’da, Grupların SOD değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmiştir. SHAM (grup 1) ile sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) karşılaştırıldığında SOD değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) SOD değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında SOD değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında SOD değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 8. Grupların süperoksid dismutaz değerleri

Gruplar	n	Ortalama u/ml	Standart sapma	Ortanca u/ml	Minimum u/ml	Maksimum u/ml
Grup 1	10	590,3883	206,69918	532,3326	380,96	1021,83
Grup 2	10	486,1863	178,45115	508,0161	180,19	817,11
Grup 3	8	474,0432	187,84615	483,1653	185,76	765,31
Grup 4	10	676,7823	446,48651	547,9838	416,88	1931,70
Grup 5	10	230,7885	150,80174	200,2854	46,74	426,27
Grup 6	9	421,6816	204,50031	497,1039	118,95	717,13



SOD: Süperoksid dismutaz.

Şekil 6. Ortalama süperoksid dismutaz değerleri

Çalışma gruplarının total antioksidan kapasite değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 9. Grupların total antioksidan kapasite değerleri

Gruplar	n	Ortalama mM	Standart sapma	Ortanca mM	Minimum mM	Maksimum mM
Grup 1	7	1,7749	0,14554	1,7291	1,61	2,00
Grup 2	5	1,3613	0,71992	1,6778	0,07	1,73
Grup 3	4	1,4762	0,39583	1,6404	0,89	1,74
Grup 4	5	1,7795	0,10694	1,8329	1,60	1,85
Grup 5	5	1,7228	0,06723	1,7058	1,65	1,80
Grup 6	1	1,9053		1,9053	1,91	1,91

Çalışma gruplarının glutatyon değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 10. Grupların glutatyon değerleri

Gruplar	n	Ortalama micM	Standart sapma	Ortanca micM	Minimum micM	Maksimum micM
Grup 1	10	42,8363	50,84807	17,9699	0,97	157,36
Grup 2	10	55,5610	50,84467	30,5974	13,60	169,99
Grup 3	8	76,4934	78,53708	37,3968	8,74	218,55
Grup 4	10	47,6931	68,31481	24,2836	1,94	227,29
Grup 5	10	55,1724	68,43647	35,4541	15,54	248,66
Grup 6	9	44,8977	16,37500	43,7105	16,51	74,79

Çalışma gruplarının glutatyon peroksidaz değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

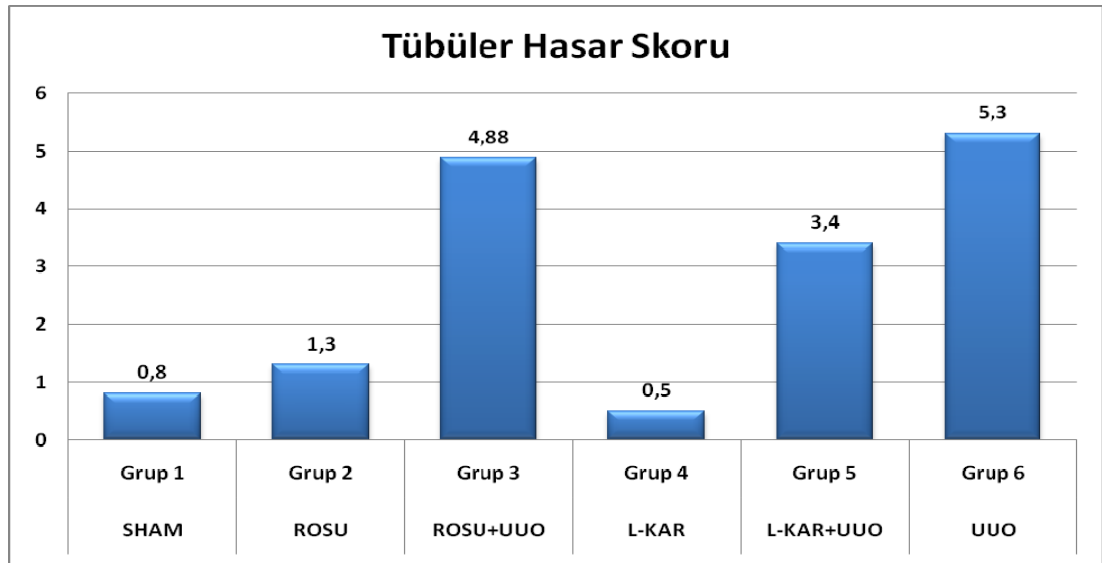
Tablo 11. Grupların glutatyon peroksidaz değerleri

Gruplar	n	Ortalama nmol/dk/ml	Standart sapma	Ortanca nmol/dk/ml	Minimum nmol/dk/ml	Maksimum nmol/dk/ml
Grup 1	10	28,0161	8,05406	25,4692	25,47	50,94
Grup 2	10	33,1099	12,30278	25,4692	25,47	50,94
Grup 3	8	41,3874	45,02356	25,4692	25,47	152,82
Grup 4	10	28,0161	8,05406	25,4692	25,47	50,94
Grup 5	10	28,0161	8,05406	25,4692	25,47	50,94
Grup 6	10	33,1099	17,19038	25,4692	25,47	76,41

Çalışma gruplarının tübüler hasar skoru değerleri Tablo 12’de, ortalama tübüler hasar skoru değerlerini gösteren grafik Şekil 7’de, Grupların tübüler hasar skoru değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13’te gösterilmiştir. Grupların tübüler kast birikimi ve tübüler nekroz oluşumları Şekil 8, Şekil 9 ve Şekil 10’da gösterilmiştir. SHAM (grup 1) ile sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) karşılaştırıldığında grupların tübüler hasar skoru değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) karşılaştırıldığında tübüler hasar skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında tübüler hasar skoru değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında tübüler hasar skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). L-karnitin tek taraflı üreter obstrüksiyonda tübüler hasarı rosuvastatine göre daha fazla azalttığı görüldü.

Tablo 12. Grupların tübüler hasar skoru değerleri

Gruplar	n	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Grup 1	10	0,80	0,632	1,00	0	2
Grup 2	10	1,30	0,675	1,00	1	3
Grup 3	8	4,88	0,835	5	4	6
Grup 4	10	0,50	0,707	0,00	0	2
Grup 5	10	3,40	0,843	4,00	2	4
Grup 6	10	5,30	0,675	5	4	6



Şekil 7. Ortalama tübüler hasar skoru değerleri

Tablo 13. Grupların tübüler hasar skoru, glomerüler skleroz, intertisyel fibrozis değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Tübüler hasar skoru	0,80±0,62	1,30±0,67 ^a	4,88±0,83	0,50±0,70 ^a	3,40±0,84 ^c	5,30±0,67 ^{b,d,e}
Glomerüler skleroz	1,70±0,82	1,50±0,85 ^a	8,38±4,98	2,00±0,50 ^a	8,90±2,23 ^d	14,6±1,35 ^{b,c,e}
İntertisyel fibrozis	0,40±0,84	0,40±0,84 ^a	3,38±2,13	1,30±0,67 ^b	3,20±1,13 ^d	10,5±2,71 ^{b,c,e}

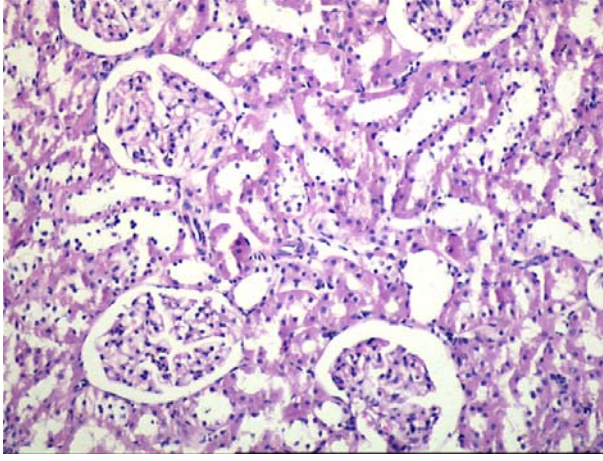
^a Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil,

^b Grup 1 ile karşılaştırıldığında p<0,05,

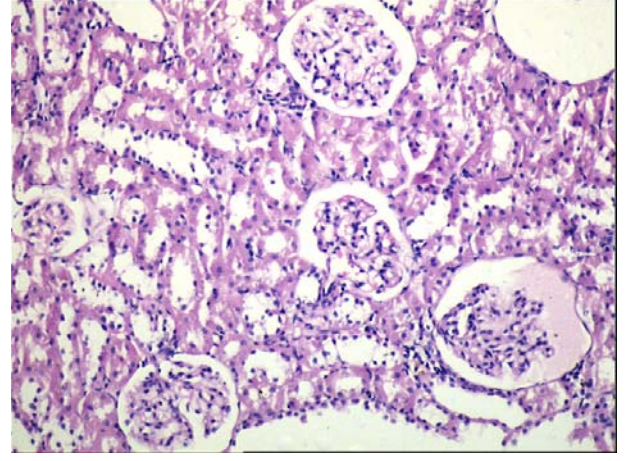
^c Grup 3 ile karşılaştırıldığında p<0,05,

^d Grup 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı değil,

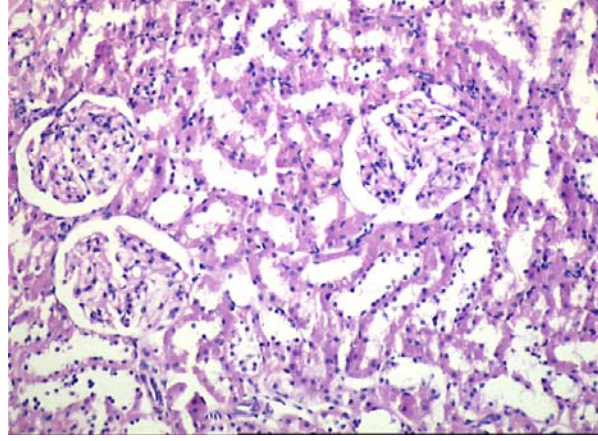
^e Grup 5 ile karşılaştırıldığında p<0,05.



A

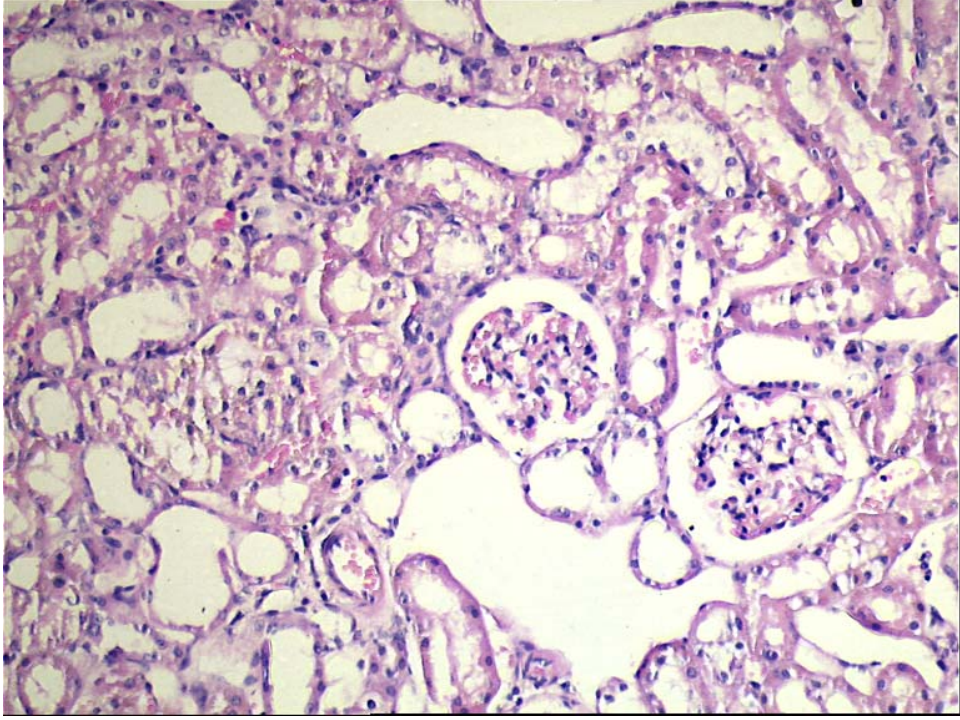


B

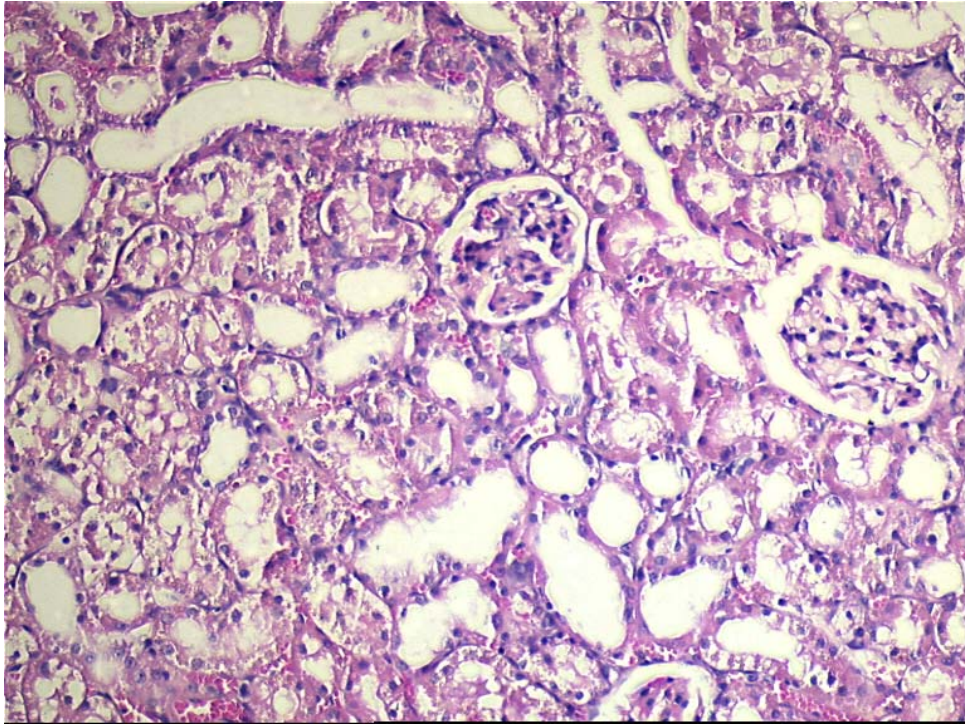


C

Şekil 8. A, B ve C sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Grup 4; sağlıklı tübül ve glomerüller (Hematoksilen Eozin x100)

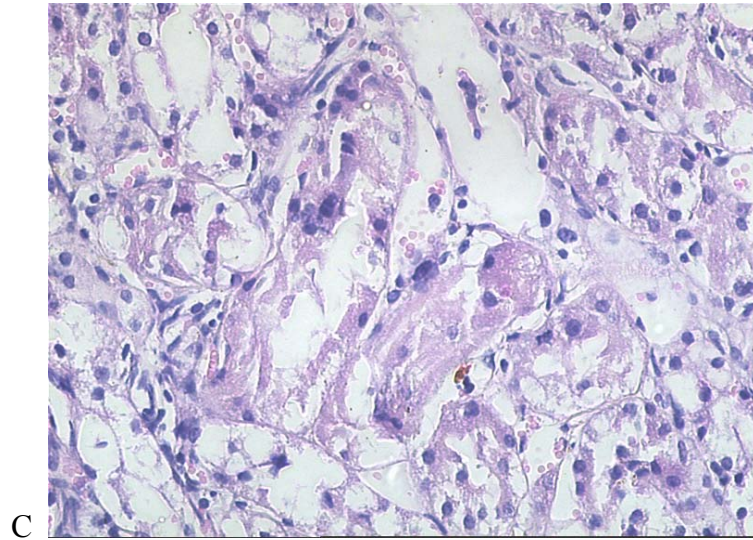
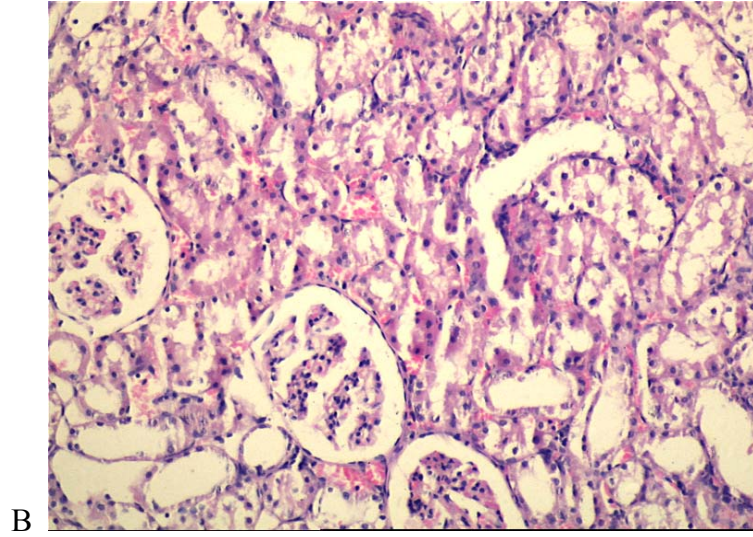
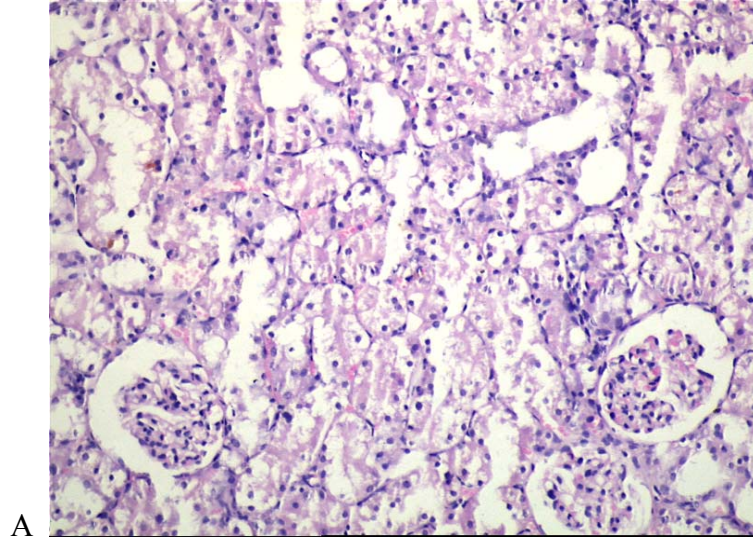


A



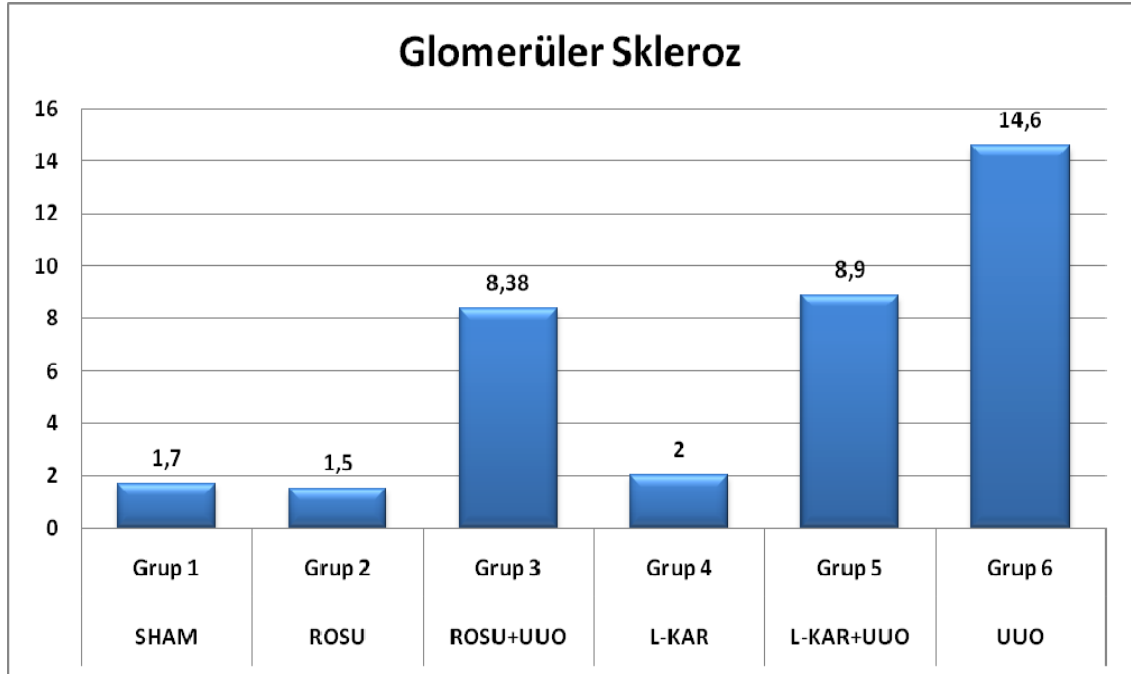
B

Şekil 9. A ve B Grup 5'e ait sağlıklı glomerül ve tübüller çevresinde az sayıda kast varlığı (Hematoksilen Eozin x100)



Şekil 10. A, Grup 3'e, B ve C Grup 6'ya ait görüntüler; tübül epitelinin nekroza gittiği lümene döküldüğü ve yaygın kast varlığı görülüyor (Hematoksilen Eozin A:x100, B:x200, C:x100, D:x200)

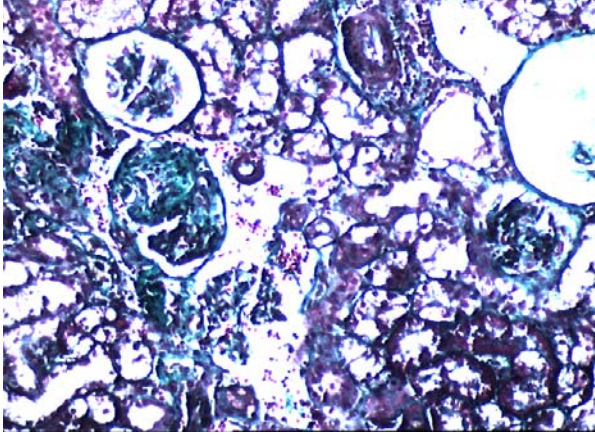
Çalışma gruplarının glomerüler skleroz değerleri Tablo 14’te, ortalama glomerüler skleroz değerlerini gösteren grafik Şekil 11’de, grupların glomerüler skleroz değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13’te gösterilmiştir. Grup 6’ya ait glomerüler skleroz örnekleri Şekil 12’de gösterilmiştir. SHAM (grup 1) ile sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) karşılaştırıldığında grupların glomerüler skleroz değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) karşılaştırıldığında glomerüler skleroz değerleri arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında glomerüler skleroz değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında glomerüler skleroz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. L-karnitin ve rosuvastatinin tek taraflı üreter obstrüksiyonda glomerüler sklerozu benzer şekilde azalttığı görüldü.



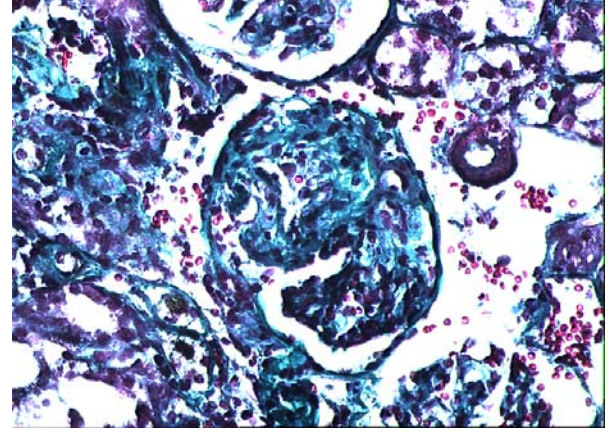
Şekil 11. Ortalama glomerüler skleroz değerleri

Tablo 14. Grupların glomerüler skleroz değerleri

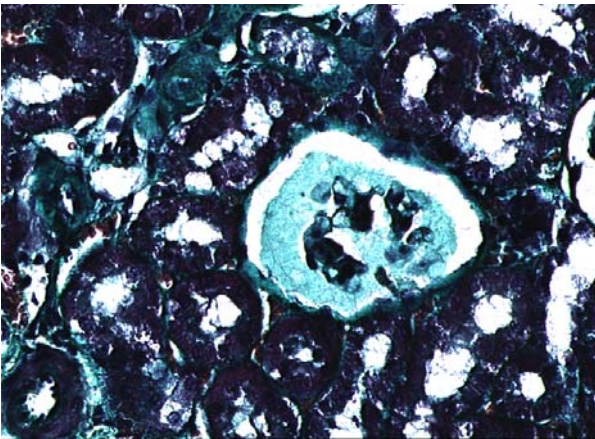
Gruplar	n	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Grup 1	10	1,70	0,823	1,50	1	3
Grup 2	10	1,50	0,850	1,50	0	3
Grup 3	8	8,38	4,984	10,00	2	15
Grup 4	9	2,00	0,500	2,00	1	3
Grup 5	10	8,9	2,234	9	6	12
Grup 6	10	14,6	1,350	15,00	13	17



A



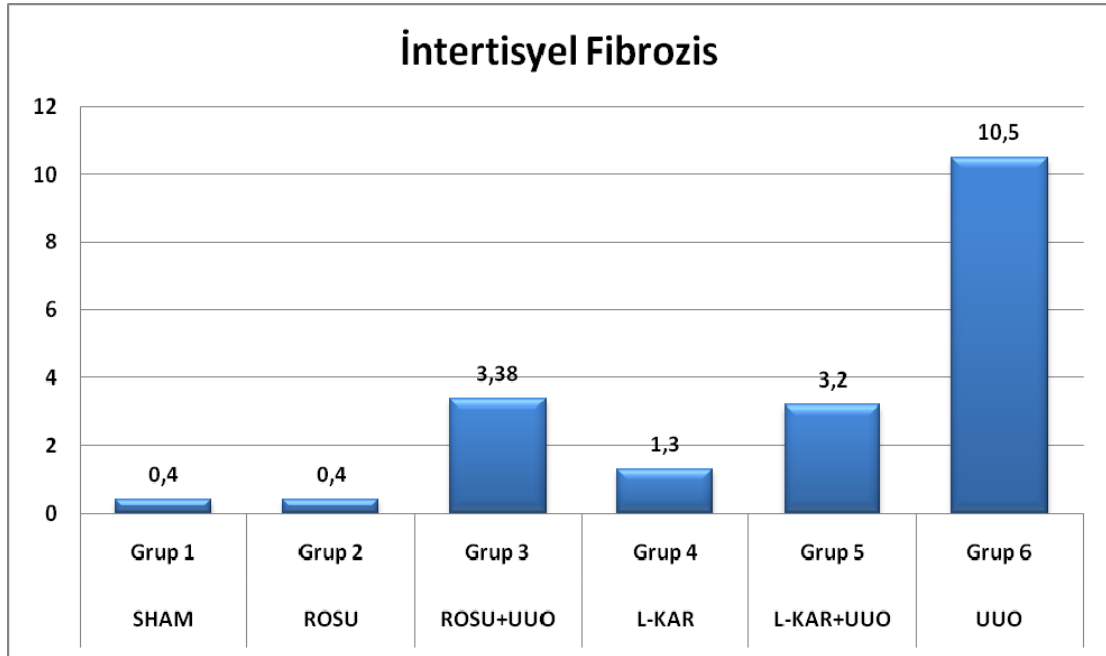
B



C

Şekil 12. A, B, C Grup 6'ya ait belirgin glomerüler skleroz örnekleri. Glomerül yapısında artmış kollajen lifler ve skleroz izlenmektedir. Grup 3 ve Grup 5'te daha az glomerüler skleroz örnekleri izlendi. Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'te glomerüler skleroz izlenmedi. (Mason's Tricrome A: x100, B: x200, C: x200)

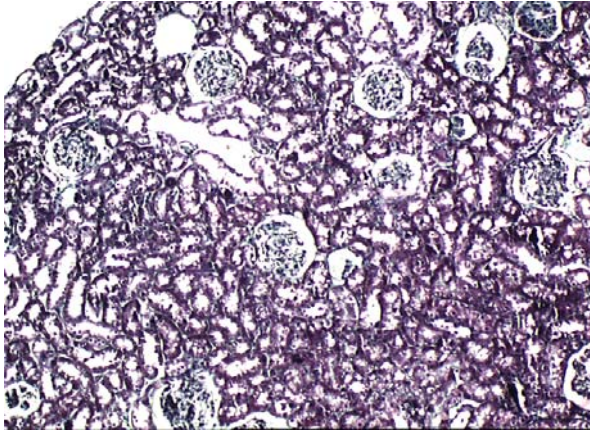
Çalışma gruplarının intertisyel fibrozis değerleri Tablo 15’te, ortalama intertisyel fibrozis değerlerini gösteren grafik Şekil 13’te, Grupların intertisyel fibrozis değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13’te gösterilmiştir. Gruplara ait intertisyel fibrozis görüntüleri Şekil 14, Şekil 15 ve Şekil 16’da gösterilmiştir. SHAM (grup 1) ile sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) karşılaştırıldığında grupların intertisyel fibrozis değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) karşılaştırıldığında intertisyel fibrozis değerleri arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Sadece tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grup (Grup 6) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında intertisyel fibrozis değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp rosuvastatin verilen grup (Grup 3) ile tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıp L-karnitin verilen grup (Grup 5) karşılaştırıldığında intertisyel fibrozis değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. L-karnitin ve rosuvastatinin tek taraflı üreter obstrüksiyonda glomerüler sklerozu benzer şekilde azalttığı görüldü.



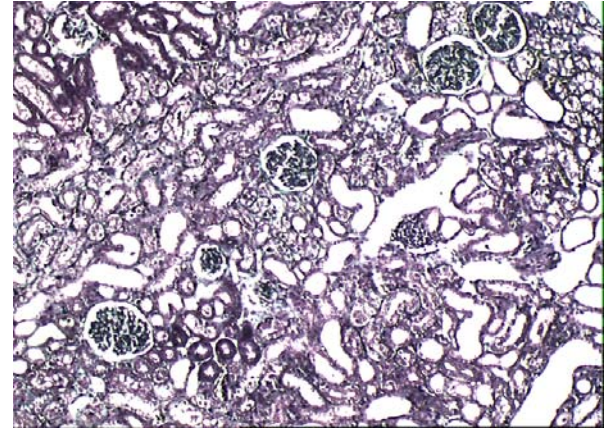
Şekil 13. Ortalama intertisyel fibrozis değerleri

Tablo 15. Grupların intertisyel fibrozis değerleri

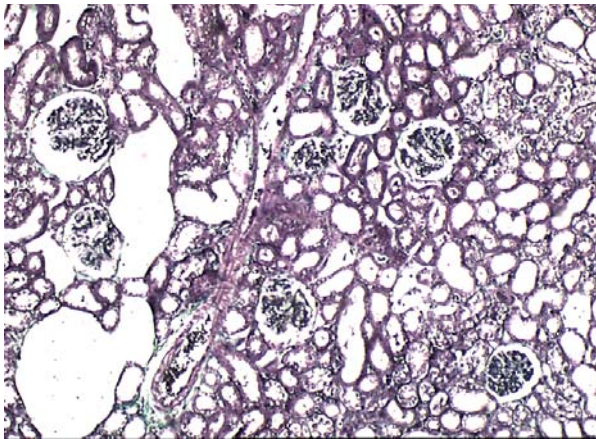
Gruplar	n	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Grup 1	10	0,40	0,843	0,00	0	2
Grup 2	10	0,40	0,843	0,00	0	2
Grup 3	8	3,38	2,134	3,00	1	8
Grup 4	10	1,30	0,675	1,00	0	2
Grup 5	10	3,20	1,135	3,00	1	5
Grup 6	10	10,50	2,718	10,00	8	16



A

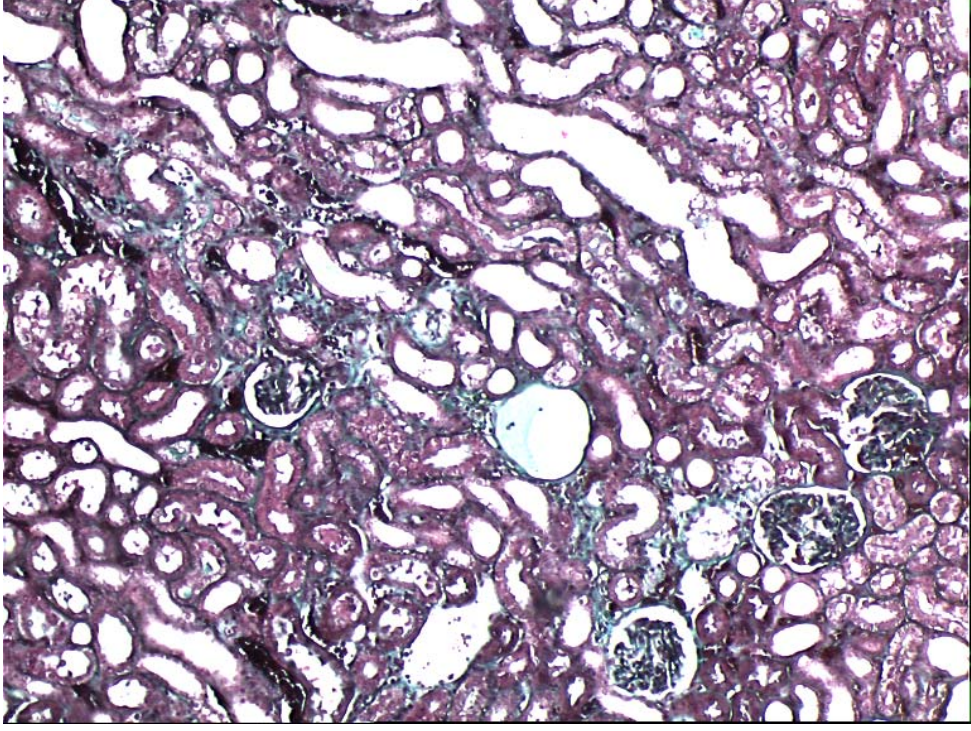


B

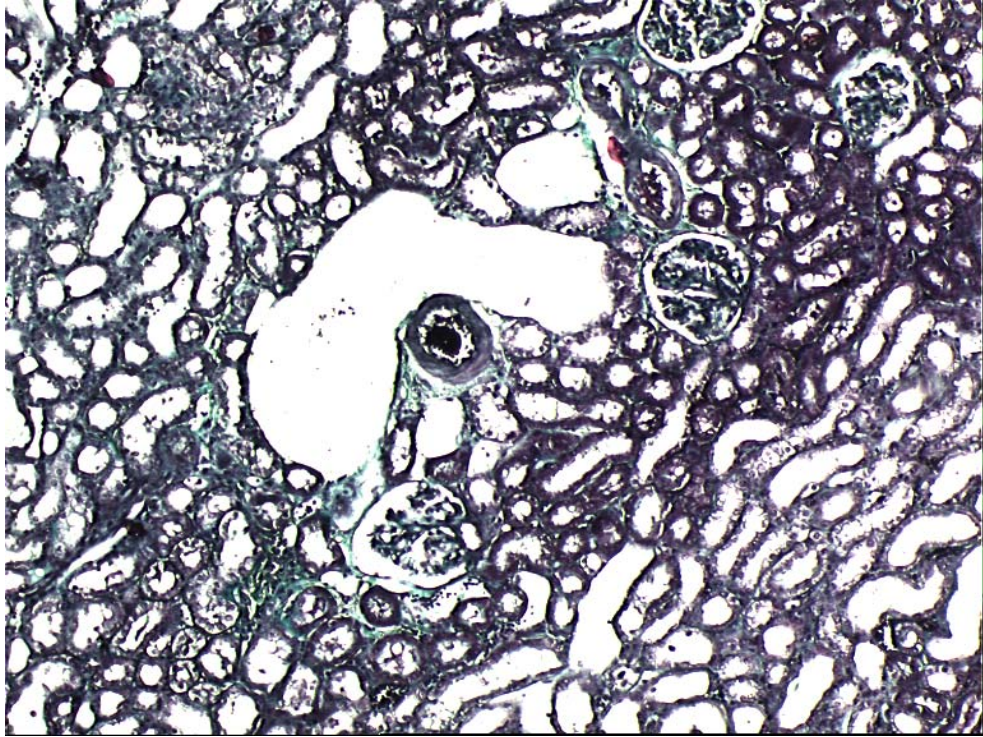


C

Şekil 14. A, B ve C sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Grup 4; intertisyel alan doğal, fibrozis gelişmediği izlenmiştir (Mason's Tricrome x50).

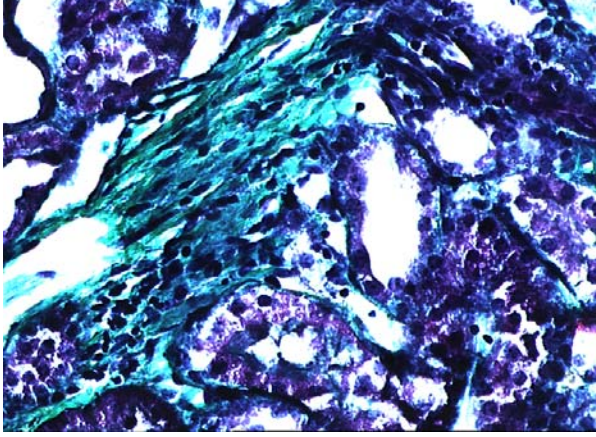


A

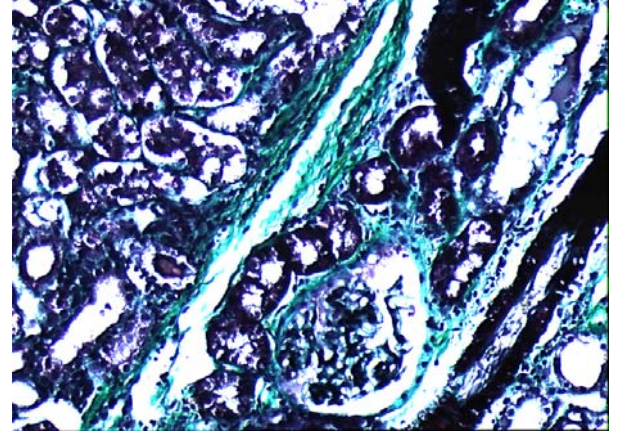


B

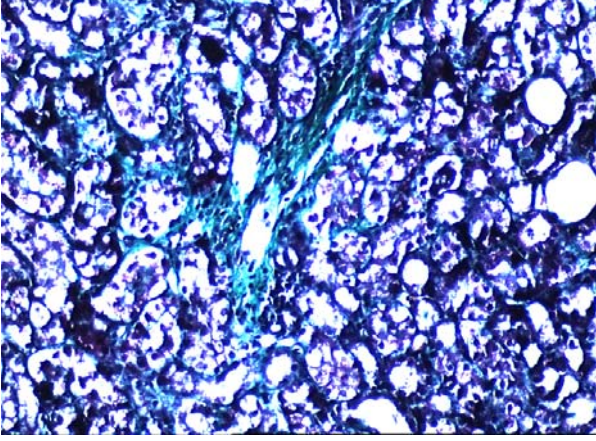
Şekil 15. A ve B sırasıyla Grup 3 ve Grup 5; hafif dereceli kollojen lif artışı, ancak Grup 6'ya göre çok daha seyrek ve daha ince kollojen lifler izlenmekte (Mason's Tricrome x50)



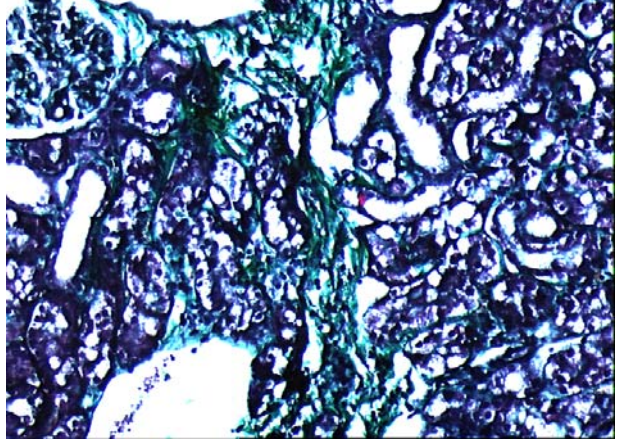
A



B



C



D

Şekil 16. A, B, C ve D Grup 6'ya ait değişik alanlarda belirgin intertisyel fibrozis görüntüleri (Mason's Tricrome A:x200, B: x100, C: x100, D:x100)

TARTIŞMA

Bu çalışmanın en önemli bulguları tek taraflı üreteral obstrüksiyonun akut döneminde L-karnitin ve rosuvastatinin MDA değerlerini azaltarak antioksidan özelliklerini gösterdikleri, obstrüksiyonda oluşan glomerüler skleroz, intertisyel fibrozis üzerine benzer şekilde etki ederek azalttıkları ve ayrıca L-karnitinin oluşan tübüler hasarı da azaltmasıdır.

Sıçanlarda akut tek taraflı üreteral obstrüksiyonda atorvastatinin renal hemodinamikler üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışmada, atorvastatin ile yapılan iki haftalık tedavi sonucu GFR ve renal plazma akımını akut obstrüksiyondan 1., 6. ve 12. saatlerde düzelttiği saptanmıştır (29). Bu çalışmamızda obstrüksiyon sonrası 3. gün değerlendirdiğimiz radyonükleid GFR ölçümlerimizde; tek taraflı üreteral obstrüksiyonun, SHAM grubuna göre GFR değerlerinde değişme olmadığını gördük. Tek taraflı üreter obstrüksiyonunda rosuvastatinin veya L-karnitin verilmesi GFR değerlerini değiştirmedir. Bahsedilen çalışmada atorvastatin tedavisi operasyondan 14 gün önce başlamıştır ve obstrüksiyon yapıldıktan 1, 6 ve 12 saat sonra GFR bakılmıştır. Bizim çalışmamızda rosuvastatin veya L-karnitin tedavileri obstrüksiyondan önce ve sonra toplam 6 günü kapsamaktaydı ve tek taraflı üreter obstrüksiyonundan 3 gün sonra GFR çalıştık. Yukarıdaki çalışmadan tedavi süreleri ve obstrüksiyon sonrası GFR ölçüm zamanları bakımından ayrılmaktayız. Sulfasalazinin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda etkilerini inceleyen bir çalışmada obstrüksiyondan 10 gün sonra üre ve kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre tek taraflı obstrüksiyon yapılan grupta arttığı fakat sulfasalazin verilerek bu değerlerin azalmadığı gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada serum üre ve kreatinin değerleri tek taraflı üreteral obstrüksiyonda ratlarda kompensatuar mekanizmalar yüzünden yükselmediği gösterilmiştir (31). Biz tek taraflı

üreteral obstrüksiyon sonrası kompensatuar mekanizmalar yüzünden GFR değerlerinin tek taraflı üreteral obstrüksiyonun 3. gününde değişmemiş olduğunu düşünüyoruz.

Sıçanların 5 gün boyunca normal ya da E vitaminli diyet ile beslendiği bir çalışmada 5. gün tek taraflı obstrüksiyon yapılmış veya laparotomi yapılmış 8. gün dokular toplanıp sakrifikasyon yapılmış. Renal kortikal MDA kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tek taraflı üreter obstrüksiyonu yapılan sıçanlarda belirgin olarak yükselmiştir. Fakat bu yükselme tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan sıçanlarda E vitamini verilerek normale döndüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada tek taraflı üreteral obstrüksiyonda MDA değerlerinin artması obstrüksiyona sekonder serbest radikal artışına bağlanmıştır. Obstrüksiyon yapılmış hayvanlara E vitamini verilmesi ile renal MDA değerlerinin normale dönmesi ile E vitaminini tek taraflı üreteral obstrüksiyonda antioksidan olarak tanımlamışlar (31). Tek taraflı üreteral obstrüksiyonda sulfasalazinin etkilerini inceleyen diğer bir çalışmada obstrüksiyondan 10 gün sonra kontrol grubuna göre tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan ratlarda böbrek dokusunda MDA değerinin yükseldiği gösterilmiştir. MDA değerindeki bu yükselme operasyondan 3 gün sonra başlanan 7 gün süren sulfasalazin verilmesiye anlamlı bir şekilde azalmıştır. Aynı çalışmada kontrol grubuna göre tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grupta antioksidan enzimler olan SOD ve katalaz değerlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı, tek taraflı üreteral obstrüksiyonun sulfasalazin ile tedavi edildiği grupta ise katalaz ve SOD değerlerinin tek taraflı obstrüksiyon yapılan gruba göre arttığı gösterilmiştir (30). Wen-pi-tang-Hab-Wu-ling-san (WHW)'ın tek taraflı üreteral obstrüksiyondaki etkilerini inceleyen bir fare çalışmasında obstrüksiyondan 7 gün sonra kontrol grubuna göre tek taraflı obstrüksiyon grubunda SOD ve katalaz değerlerinin düştüğü, WHW ile tedavi edilen tek taraflı obstrüksiyon grubunda ise bu değerlerinin düşüşünün baskılandığı görülmüştür (32). Tek taraflı üreteral obstrüksiyonda glutatyonun etkilerini inceleyen bir çalışmada kontrol grubuna göre tek taraflı üreteral obstrüksiyon grubunda obstrüksiyondan 10 gün sonra ortalama MDA değerinin arttığı, SOD ve total antioksidant kapasite değerlerinin azaldığı gösterilmiş. Tek taraflı üreteral obstrüksiyonda 10 gün glutatyon verilmesi ile MDA değerinin düştüğü, total antioksidan kapasite değerinin arttığı fakat SOD değerinin anlamlı olarak değişmediği görülmüştür (33). Losartanın tek taraflı üreteral obstrüksiyonda etkilerini inceleyen başka bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan grupta 24 saat sonra SOD aktivitesinde azalma olduğu görülmüş, 15 gün losartan ile tedavi edilen grupta tek taraflı üreteral obstrüksiyondan sonra SOD aktivitesinde iyileşme olduğu görülmüştür (34). Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıldığı 5., 7., 10., ve 14. günlerde lipid peroksidasyon ve total

antioksidan kapasite bakılan diğerk bir çalıřmada 10. ve 14. günde artmıř oksidatif stresin total antioksidan kapasitesinde dūřuře yol açtıđı gōrūlmūřtur. Bōbrek hasarına yol ačan oksidatif strese karřı oluřması beklenen biyolojik cevap bozukluđu uzamıř obstrūksiyonda gōsterilmiřtir (35). Bu çalıřmada da literatūre paralel olarak tek taraflı ūreteral obstrūksiyon yapılması ile lipit peroksidasyonun son ūrūnū olan MDA deđerlerinin obstrūksiyondan 3 gūn sonra belirgin olarak arttıđı gōsterildi. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyon yapılıp L-karnitin veya rosuvastatin verilen gruplarda MDA deđerinin tek taraflı obstrūksiyon yapılan gruba gōre azalttıđı gōrūldū. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda L-karnitin veya rosuvastatin verilmesinin istatistiksel fark yaratmadıđı gōrūldū. Katalaz deđerleri ele alındıđında kontrol grubuna gōre tek taraflı ūreteral obstrūksiyon yapılan grupta katalazın anlamlı řekilde azaldıđı gōrūldū. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda L-karnitin veya rosuvastatin verilmesi katalaz deđerlerinin anlamlı řekilde deđiřmediđini gōrdük. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda L-karnitin veya rosuvastatinin obstrūksiyondan ūnce 4 gūn obstrūksiyondan sonra 2 gūn L-karnitin veya rosuvastatinin verilmesi ile katalaz ūzerinde etkili olmadıđını dūřunūyoruz. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda daha uzun sūre L-karnitin veya rosuvastatin verilerek katalaz deđerlerinin nasıl etkileneceđini bilmiyoruz, bunun için yeni yapılacak çalıřmalara ihtiyaç vardır. SOD deđerleri ele alındıđında bizim çalıřmamızda tek taraflı ūreteral obstrūksiyon oluřturulmasından 3 gūn sonra deđiřmediđi gōrūldū. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda SOD deđerlerinin ūreteral obstrūksiyondan 3 gūn sonra yani akut dōnemde etkilenmediđini dūřunūyoruz. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda rosuvastatin veya L-karnitin SOD ūzerindeki etkilerini incelemek için daha uzun sūre L-karnitin veya rosuvastatin verilen deney protokollerinin dūzenlemesine ihtiyaç vardır. Total antioksidan kapasite ele alındıđında Rinaldi Tosi ve ark. (35)'nın gōsterdiđi gibi bu çalıřmada da ūreteral obstrūksiyondan 3 gūn sonra kontrol grubuna gōre tek taraflı ūreteral obstrūksiyon yapılan sıçanlarda bōbrekte total antioksidan kapasitenin deđiřmediđi gōrūldū. Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda total antioksidan kapasite ūzerine rosuvastatin veya L-karnitin etkilerini inceleyebilmek için daha uzun bir deney protokolūne ihtiyaç vardır.

Tek taraflı ūreteral obstrūksiyonda katalaz eksikliđi olan ve olmayan farelerin obstrūksiyondan sonra 7 gūn sūre ile telmisartan ile tedavi edildiđi bir çalıřmada katalaz deđerlerinin akatalamik olan grubun olmayanlara gōre belirgin olarak dūřuk olduđu gōsterilmiř. Akatalamik grupta diğerk antioksidan enzimler olan SOD ve glutatyon peroksidaz deđerlerinin kompanseuar olarak artmadıđı gōsterilmiř. Akatalamik olmayan normal grupta tek taraflı ūreteral obstrūksiyondan 7 gūn sonra yapılmasıyla katalaz, SOD ve glutatyon

peroksidaz değerlerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiş. 7 gün süre ile iki ayrı doz telmisartan tedavisi alan farelerde katalaz, SOD, glutasyon peroksidaz seviyelerinin değişmediği gösterilmiş (36). Bizim alışmamızda glutasyon peroksidaz seviyelerinin tek taraflı üreteral obstrüksiyondan 3 gün sonra kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olmadığını gördük. L-karnitin veya rosuvastatinin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda glutasyon peroksidaz üzerine etkisinin olup olmadığını görmek için daha uzun süreli L-karnitin veya rosuvastatin tedavisi içeren deney protokollerine ihtiyaç vardır.

Bizim bilgilerimize göre tek taraflı üreteral obstrüksiyonda glutasyon seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yaptığımız grubun glutasyon değerleri ile kontrol grubununkiler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Buna göre tek taraflı üreteral obstrüksiyonda akut dönemde glutasyon değerleri değişmemektedir. Daha uzun deney protokolleri ile glutasyonun tek taraflı üreteral obstrüksiyonda değişip değişmediği gösterilebilir. Olası değişim zerine L-karnitine veya rosuvastatinin etkileri araştırılabilir.

Bu bilgiler ışığında L-karnitin veya rosuvastatinin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda akut dönemde antioksidan özelliklerinin olduğunu ve bu özelliklerini de MDA değerlerini düşürerek gerçekleştirdiklerini düşünüyoruz.

Yapılan bir çalışmada HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan fluvastatinin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda artmış oksidatif stres ve tublo interstisyel fibrozis üzerine potansiyel anti oksidan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmadaki en önemli bulgu fluvastatin ile tedavi edilen ve obstrüksiyona uğramış böbrek intertisyumunda oksidatif stresin azalmış olmasıdır. Bu *invivo* olarak yapılan fluvastatinin böbrek üzerindeki antioksidan etkisini gösteren ilk çalışmadır. Tek taraflı üreteral obstrüksiyonun 10. gününde oluşan tübüler atrofi ve intertisyel alandaki genişlemede fluvastatin hem 10 mg/kg/gün hem de 40 mg/kg/gün dozlarında tübüler atrofi ve intertisyel genişlemeyi iyileştirdiği gösterilmiş. Diğer taraftan antioksidant etkileri olmayan bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan paravastatinin intertisyel genişlemeyi geri çevirmek üzerinde küçük bir etkisi olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışmada bahsedilen intertisyel genişleme değerlendirmesi bizim çalışmamızda da aynı metod ile çalışılmıştır. Çalışmada intertisyel alan genişlemesi olarak kullanılan terimi biz intertisyel fibrozis olarak kullanmayı tercih ettik. Tek taraflı üreteral obstrüksiyonun 3. gününde yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde intertisyel fibrozise ve tübüler nekroza yol açtığı gösterildi. L-karnitin veya rosuvastatin verilmesi ile tek taraflı üreteral obstrüksiyonda intertisyel fibrozisin anlamlı olarak azalttığı görüldü. L-karnitin veya rosuvastatinin intertisyel

fibrozisi iyileştirirken birinin diğerine anlamlı üstünlükleri olmadığı görüldü. Tübüler hasar değerlendirildiğinde oluşturulan tek taraflı obstrüksiyonun 3. gününde oluşan tübüler hasarı L-karnitin azalttığı fakat rosuvastatinin oluşan tübüler hasarı anlamlı şekilde etkilemediği görüldü.

Neonatal ratlarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıldıktan sonra 14 gün rosuvastatin tedavisinin verildiği bir çalışmada, korteks tübüler hücreleri üzerinde obstrüksiyonun neden olduğu sitotoksikite ve apoptozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiş. Rosuvastatinin mitokondrial apoptik yolu önleyerek ve oksidatif stresi azaltarak tek taraflı üreteral obstrüksiyonda oluşan renal hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiş (37). Bu çalışmadan farkımız erişkin ratlar kullanmamız, obstrüksiyonun 3. gününü değerlendirmemiz ve tübüler hasarı değerlendirirken farklı metodlar kullanmamızdır. Obstrüksiyonun 14. gününde daha uzun süre ile rosuvastatin tedavisi verilen yukarıdaki çalışmanın aksine obstrüksiyonun 3. gününde rosuvastatin tedavisinin oluşturulan tek taraflı üreteral obstrüksiyonda meydana gelen tübüler hasar üzerinde etkili olmadığını gördük. Bu sonucu rosuvastatin tedavisinin ve obstrüksiyondan sonraki sürenin kısalığına bağlıyoruz. Rosuvastatinin aksine L-karnitin tek taraflı üreteral obstrüksiyonun 3. günü de oluşan tübüler hasarı azaltmakta başarılı olmuştur.

Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıldıktan sonra 14 gün simvastatin tedavisi verilen bir çalışmada tek taraflı üreteral obstrüksiyonda ratlarda simvastatinin renal enflamasyonu, tübüler diferansiyasyonu ve intertisyel fibrozisi olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada tek taraflı üreteral obstrüksiyonda glomerül ve damarların iyi korunduğu gösterilmiş (38). Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıldıktan sonra 3, 5, 7 ve 14. günlerdeki değişikliklerin incelendiği diğer bir çalışmada obstrüksiyondan sonraki 3. günde tübüler ödem ve genişleme görülürken tübüler hasarın ilerleyerek 14. günde tübülerin atrofikleştiğini, tübüler lümenin tıkanıp, tübüllerin ve toplayıcı kanalların kistik şekilde dilate olduğunu görmüşler. Bu çalışmada da glomerüllerde görülebilen lezyon saptanmamış. Tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılan gruplarda 3. günden itibaren kollajen depolanması ve renal intertisyum genişlemesi görülmüş (39). Her iki çalışmada da glomerüllerin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda iyi korunduğu belirtilmiş. Her iki çalışmada da glomerüller skleroza özellikle bakılıp bir metod çerçevesinde incelenmemiş. Bizim çalışmamızda farklı alanlarda 100 glomerül sayılarak sklerotik glomerüllerin yüzdesi belirlendi. Buna göre tek taraflı üreteral obstrüksiyonda 3. gün glomerüller skleroz oluşabilmekte. L-karnitin veya rosuvastatin verilerek oluşan bu sklerotik glomerüllerin sayısı anlamlı şekilde azalmaktadır. L-karnitin ve

rosuvastatin tek taraflı üreteral obstrüksiyonda sklerotik glomerüllerin sayısını azaltmada birinin diğerine üstünlüğü yoktur.

SONUÇLAR

Çalışmamızda rosuvastatin ve L-karnitin tek taraflı üreteral obstrüksiyon sonucu oluşan böbrek hasarı üzerine olan etkilerini inceledik. Bu amaçla radyonükleid GFR, MDA, katalaz, süperoksid dismutaz, glutatyon, glutatyon peroksidaz, total antioksidan kapasite, tübüler hasar skoru, glomerüler skleroz, intertisyel fibrozis parametrelerini inceledik.

1. Rosuvastatinin oluşturulan tek taraflı üreteral obstrüksiyonun 3. gününde oksidatif stresi gösteren MDA, glomerüler skleroz ve intertisyel fibrozisi anlamlı olarak azalttığı görüldü.
2. L-karnitin oluşturulan tek taraflı üreteral obstrüksiyonun 3. gününde oksidatif stresi gösteren MDA, tübüler hasar skoru, glomerüler skleroz ve intertisyel fibrozisi anlamlı olarak azalttığı görüldü.
3. Rosuvastatin ve L-karnitin MDA, glomerüler skleroz ve intertisyel fibrozisi benzer oranda azalttığı ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Bu sonuçlarla tek taraflı üreteral obstrüksiyonda L-karnitin ve rosuvastatin böbrek hasarını azaltmada olumlu etkileri olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Üriner obstrüksiyon tüm yaş gruplarında oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Üriner obstrüksiyonda böbrekte reaktif oksijen ürünlerinin arttığı ve sonuçta bu reaktif oksijen ürünlerinin apoptozisi indüklediği düşünülmektedir. Tek taraflı üreteral obstrüksiyonda rosuvastatin ve L-karnitin oluşacak böbrek hasarı üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yetiştirilen, ağırlıkları 200 ile 250 gr arasında değişen 4 aylık 60 adet dişi, Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar 6 gruba ayrıldı. Rosuvastatin ve tek taraflı üreteral obstrüksiyon + rosuvastatin gruplarına 6 gün 20 mg/kg intraperitoneal rosuvastatin, L-karnitin ve tek taraflı üreteral obstrüksiyon + L-karnitin gruplarına 6 gün 300 mg/kg intraperitoneal L-Karnitin uygulandı. Serum fizyolojik ve tek taraflı üreteral obstrüksiyon gruplarına 6 gün intraperitoneal serum fizyolojik uygulaması yapıldı. Bu ilaç uygulamaları devam ederken dördüncü gün grupların ilaç uygulamalarını takiben tek taraflı üreteral obstrüksiyon + rosuvastatin, tek taraflı üreteral obstrüksiyon + L-karnitin ve tek taraflı üreteral obstrüksiyon gruplarına tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapıldı. SHAM, rosuvastatin ve L-karnitin gruplarına tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılmadan sadece laparotomi yapıldı. Yedinci gün sıçanlar anestezi altındayken radyonükleid glomerüler filtrasyon hızı çalışıldı. Ardından sıçanların obstrükte edilen böbrekleri alınıp sakrifiye edildi. Böbrek dokusunda malondialdehit, katalaz, süperoksit dismutaz, glutasyon, glutasyon peroksidaz, total antioksidan kapasite düzeyleri ile böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler incelendi.

Tek taraflı üreteral obstrüksiyonun 3. gününde glomerüler filtrasyon hızının etkilenmediği görüldü. Rosuvastatinin oluşturulan tek taraflı üreteral obstrüksiyonda malondialdehit, glomerüler skleroz ve intertisyel fibrozisi anlamlı olarak azalttığı görüldü. L-karnitin oluşturulan tek taraflı üreteral obstrüksiyonda malondialdehit, tübüler hasar skoru, glomerüler skleroz ve intertisyel fibrozisi anlamlı olarak azalttığı görüldü. Rosuvastatin ve L-karnitin malondialdehit, glomerüler skleroz ve intertisyel fibrozisi benzer oranda azalttığı ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu sonuçlarla tek taraflı üreteral obstrüksiyonda L-karnitin ve rosuvastatin böbrek hasarını azaltmada olumlu etkileri olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Tek taraflı üreteral obstrüksiyon, rosuvastatin, L-karnitin.

**EFFECTS OF ROSUVASTATIN AND L-CARNITINE
ADMINISTRATION ON RENAL FUNCTION AND
HISTOPATHOLOGY AT ACUTE UNILATERAL URETERAL
OBSTRUCTION**

SUMMARY

Urinary obstruction is common in all age groups. In urinary obstruction, increased reactive oxygen species in kidney and induced apoptosis with reactive oxygen species is thought. We aimed at to study the effects on the kidney, when we gave rosuvastatin and L-carnitine at unilateral ureteral obstruction.

In our study, 200-250 grams in weight, 60 female Wistar Albino rats, were used. The rats were randomly divided into 6 groups. Rosuvastatin 20 mg/kg intraperitoneally administered to rosuvastatin and unilateral ureteral obstruction + rosuvastatin groups for 6 days. L-carnitine 300 mg/kg intraperitoneally administered to L-carnitine ve unilateral ureteral obstruction + L-carnitine for 6 days. Saline was applied intraperitoneally to SHAM and unilateral ureteral obstruction groups for 6 days. Pharmaceutical applications of the groups following the fourth day, unilateral ureteral obstruction was applied to unilateral ureteral obstruction + rosuvastatin, unilateral ureteral obstruction + L-carnitine and unilateral ureteral obstruction groups after drug applications. Only laparotomy was performed to SHAM, rosuvastatin ve L-carnitine groups. Radionuclide glomerular filtration rate were studied in rats under anesthesia, the seventh day. Then the obstructed kidneys of the rats were taken and sacrificed. On renal tissue malondialdehit, catalase, super oxide dismutase, glutathione,

glutathione peroxidase, total antioxidant capacity levels and histopathological changes were examined.

Glomerular filtration rate was not affected by unilateral ureteral obstruction at 3rd day. Rosuvastatin administration to unilateral ureteral obstruction, significantly reduced malondialdehit, glomerular sclerosis and interstitial fibrosis were examined. L-carnitine administration to unilateral ureteral obstruction, significantly reduced malondialdehit, tubular damage score, glomerular sclerosis and interstitial fibrosis were examined. Rosuvastatin and L-carnitine decrease similar percentage of malondialdehit, glomerular sclerosis and interstitial fibrosis. We think that administration of rosuvastatin and L-carnitine at unilateral ureteral obstruction has positive effects in reducing kidney damage.

Keywords: unilateral ureteral obstruction, rosuvastatin, L-carnitine.

KAYNAKLAR

1. K peli S, K peli B.  riner Obstruksiyonlar, Anafarta K, Bed k Y, Arıkan N. (edit rler) Temel  roloji  ç nc  baskı G neş Tıp Kitapevleri, 2007; s:283-301.
2. Cucchiara B, Kanser SE. Use of statins in CNS disorders. J Neur Sci 2001;187:81-9.
3. Ye J, Li J, Yu Y, Wei Q, Deng W, Yu L. L-carnitine attenuates oxidant injury in HK-2 cells via ROS-mitochondria pathway. Regul Pept 2010;161(1-3):58-66.
4. Kabalin JN. Retroperiton, böbrek ve üreterlerin cerrahi anatomisi ( eviri: Dr. Metin Sevük) Anafarta MK, Yaman M  (editörler), Campbell  roloji, sekizinci baskı, Güneş Kitapevi; 2005;s:3-40.
5.  ner G. Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomer ler Filtrasyon, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü, Arthur C, Guyton MD, John E, Hall PhD, Tıbbi fizyoloji, onbirinci basım, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007;s:307-27.
6. Müftüoğlu YZ, Anafarta K.  rogenital sistemin fizyolojisi, Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (editörler) Temel  roloji  ç nc  baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, 2007;s:27-51.
7. Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K, Takeji M, Horio M, Ando A at al. Fluvastatin suppresses oxidative stress and fibrosis in the interstitium of mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2001;59(6):2095-103.
8. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları1995;1-129.
9. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim 1998;11:336-41.
10. Türkyılmaz Z. Karaciğer iskemi-reperfüzyon zedelenmesinde pentoksifilin, dimetilsülfoksit ve ekzojen melatoninin koruyucu etkilerinin karşılaştırılması (tez). Edirne: T  Tıp Fak 2003.

11. Yalçın SA. Antioksidanlar. Klinik Gelişim 1998;2:342-7.
12. Çıkrıkçıoğlu M, Duran E. Koroner dolaşım, iskemi ve reperfüzyon. İnsizyon 2001;4:119-26.
13. Cheeseman HK, Slater FT. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bul 1993;49:481-93.
14. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C at al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:3957-61.
15. Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. Expert Opin Invest Drugs. 2002;11:125-41.
16. McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. Drugs 1991;42:65-89.
17. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986;232:34-47.
18. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. Am J Cardiol 1998;81:66B-9B.
19. Schechtman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. Ann Intern Med 1996;125:990-1000.
20. Ferro D, Parotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2000;36:427-31.
21. Cucchiara B, Kansler SE. Use of statins in CNS disorders. J Neur Sci 2001;187:81-9.
22. Human JA, Ubbink JB, Jerling JJ, Delport R, Vermaak WJ, Vorster HH. The effect of Simvastatin on the plasma antioxidant concentrations in patients with hypercholesterolaemia. Clin Chim Acta 1997;263(1):67-77.
23. Pepine CJ. The Therapeutic Potential of Carnitine in Cardiovascular Disorders. Clin Ther 1991;13(1):2-21.
24. Coşkun Ö, Öter Ş. Karnitin (L-Carnitine): Genel Bilgiler ve Egzersiz ile İlişkisi; Fizyolojik ve Morfolojik etkileri. Eğitimde-Bilimde-Haberde Sağlık 2001;3(1);11-22.
25. Karayaylalı İ, Güvenç B, Tamer L, Gürbüz E, Adam SM, Paydaş S ve ark. Kronik hemodializ hastalarında L-Karnitin ilavesinin lipid profili, $Ca^{+2}Mg^{+2}ATPaz$, $Na^{+}K^{+}ATPaz$ ve intrasellüler Ca^{+2} üzerine etkisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1997;22(3):152-7.
26. Önal A, Astarıcıoğlu H, Örmen M, Atila K, Sarıoğlu S. Sıçandaki renal iskemi reperfüzyon hasarında L-Karnitinin koruyucu etkisi. Ulus Travma Derg 2004;10(3):160-7.

27. Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydłowska W. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 2001;51(1):21-9.
28. Nankivell BJ, Fawdry RM, Harris DC. Assessment of glomerular filtration rate in small animals by intraperitoneal 99mTc DTPA. *Kidney international*, 1992;Vol. 41, pp. 450-4.
29. Kamdar C, Chou SY, Mooppan UM, Kim H, Gulmi FA. Atorvastatin protects renal function in the rat with acute unilateral ureteral obstruction. *Urology* 2010;75(4):853-7.
30. Demirbilek S, Emre MH, Aydın EN, Edali MN, Aksoy RT, Akin M ve ark. Sulfasalazine reduces inflammatory renal injury in unilateral ureteral obstruction. *Pediatr Nephrol* 2007 Jun;22(6):804-12.
31. Kuemmerle NB, Brandt RB, Chan W, Krieg RJ Jr, Chan JC. Inhibition of transforming growth factor beta 1 induction by dietary vitamin E in unilateral ureteral obstruction in rats. *Biochem Mol Med* 1997; 61(1):82-6.
32. Jung KJ, Kim J, Park YK, Yoon YR, Park KM. Wen-pi-tang-Hab-Wu-ling-san reduces ureteral obstructive renal fibrosis by the reduction of oxidative stress, inflammation and TGF-beta/Smad2/3 signaling. *Food Chem Toxicol* 2010;48(2):522-9.
33. Na Y, Zhang XX, Zhang XD, Yuan HP, Hu XL, Zheng W at al. Effects of reduced glutathione on contents of hydroxyproline and oxidation stress reaction in kidney of unilateral ureteral obstruction in rat. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2007;19(12):735-8.
34. Manucha W, Carrizo L, Ruete C, Molina H, Vallés P. 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;8;51(6):547-55.
35. Rinaldi Tosi ME, Bocanegra V, Manucha W, Gil Lorenzo A, Vallés PG. The Nrf2-Keap1 cellular defense pathway and heat shock protein 70 (Hsp70) response. Role in protection against oxidative stress in early neonatal unilateral ureteral obstruction (UUO). *Cell Stress Chaperones* 2010 Aug 24.
36. Sugiyama H, Kobayashi M, Wang DH, Sunami R, Maeshima Y, Yamasaki Y et al. Telmisartan inhibits both oxidative stress and renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction in acatalasemic mice. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(12):2670-80.
37. Manucha W, Kurbán F, Mazzei L, Benardón ME, Bocanegra V, Tosi MR et al. eNOS/Hsp70 interaction on rosuvastatin cytoprotective effect in neonatal obstructive nephropathy. *Eur J Pharmacol* 2010
38. Vieira JM Jr, Mantovani E, Rodrigues LT, Dellê H, Noronha IL, Fujihara CK et al. Simvastatin attenuates renal inflammation, tubular transdifferentiation and interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1582-91.

39. Li L, Wu Y, Zhang W. PAX2 re-expression in renal tubular epithelial cells and correlation with renal interstitial fibrosis of rats with obstructive nephropathy. *Ren Fail* 2010;32(5):603-11.

EKLER

Ek-1

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

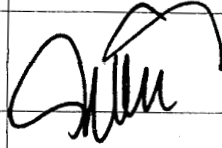
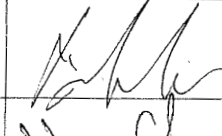
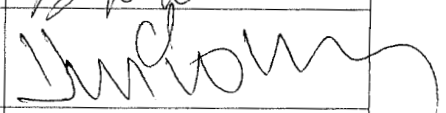
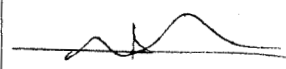
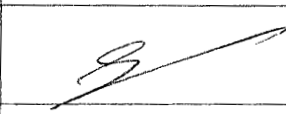
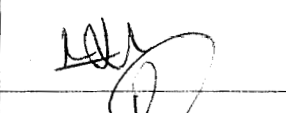
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 08

Karar Tarihi: 08.09.2008

KARAR NO: 2008/08.05

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Mustafa KAPLAN'ın yaptığı ve uzmanlık öğrencisi Araş. Gör. Dr. Hüseyin KORUCU' nun tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2008/041 protokol nolu "Akut komplet unilateral obstrüksiyonda rosuvastatin ve L-karnitinin böbrek fonksiyonu ve histopatolojisi üzerine olan etkileri" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç. Dr. Gülay DURMUŞ-ALTUN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi -Başkan	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	Katılmadı
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilde TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	