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

ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA TENOKSİKAMIN OLUŞTURDUĞU BÖBREK HASARINA KARŞI MEDİKAL OZONUN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ÇİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Didem T. AKÇALI

ANKARA

MART 2023

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

ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA TENOKSİKAMIN OLUŞTURDUĞU BÖBREK HASARINA KARŞI MEDİKAL OZONUN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ÇİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Didem T. AKÇALI

ANKARA

MART 2023

TEZ SINAV TUTANAĞI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ali Çin
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi/Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	
İhtisas Süresi	
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	

Uzmanlık Tezinin Adi: "Üreter Obstrüksiyonu Oluşturulan Ratlarda Tenoksikamın Oluşturduğu Böbrek Hasarına Karşı Medikal Ozonun Etkileri "

JÜRİ KARARI:

03.03.2023 tarihinde saat 11^{00} de toplanan Sınav Jürisi adayın yapmış olduğu **"Üreter Obstrüksiyonu Oluşturulan Ratlarda Tenoksikamın Oluşturduğu Böbrek Hasarına Karşı Medikal Ozonun Etkileri"** isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Başkanı

ÜYE
Prof. Dr. Didem Tuba AKÇALI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi

ÜYE
Prof. Dr.Mustafa Arslan
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ ..... İİİ

TABLOLAR LİSTESİ ..... İV

SİMGELER VE KISALTMALAR V

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER 5

2.1 Böbrek 5
2.1.1 Böbrek anatomisi, iç yapısı ve fizyolojisi 5
2.1.2 Böbrek kan akımı 7
2.1.3 Böbrek fonksiyonları 8
2.1.4. Böbrek yetmezliği 10
2.1.5 Üriner obstrüksiyon 15
2.1.6 Sıçanlarda kronik böbrek hastalığı (KBH) modelleri 21

2.2. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) 21
2.2.1. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların etki mekanizması ve farmakolojisi 22
2.2.2. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların renal toksisitesi 25
2.2.3 Tenoksikam 28

2.3 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres 28
2.3.1 Serbest radikaller 28
2.3.2. Antioksidanlar 31
2.3.3 Oksidatif stres 31

2.4 Medikal Ozon 32
2.4.1 Etki mekanizması 33
2.4.2. Kontrendikasyonları 34
2.4.3. Klinik kullanım alanları 35

3. MATERYAL VE METOT 36

3.1. Gruplar ve Kullanılan Yöntemler 36

3.2 Histopatolojik Değerlendirme 42

3.3 Biyokimyasal Değerlendirme 44
3.3.1 Serum total oksidan status (TOS) ölçümü 44
3.3.2 Serum total antioksidan status (TAS) ölçümü 45
3.3.3. Oksidatif stres indeksi (OSİ) ölçümü 46
3.3.4 Serum paraoksonaz 1 (PON-1) ölçümü 46

3.4. İstatiksel Analiz 46

4.BULGULAR 48

4.1. Histopatolojik Bulgular 48

4.2. Biyokimyasal Bulgular 53

5. TARTIŞMA 56

6.SONUÇ 61

7.KAYNAKLAR 62

8. ÖZET 71

9. ABSTRACT 73

10. ETİK KURUL ONAYI 75

11. ÖZGEÇMİŞ 77

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

ŞEKİL 1. Böbrekte nefron yapısı…… **6**

ŞEKİL 2. Araşidonik asit yolağı……... **22**

ŞEKİL 3. Tüm grupların sol böbrek dokusuna ait H&E ve Masson trikrom boyalı örneklerinin temsili mikrografları……...**49**

ŞEKİL 4. Tüm grupların sağ böbrek dokusuna ait H&E ve Masson trikrom boyalı örneklerinin temsili mikrografları…….. **51**

RESİM 1. Cerrahi İşlemden Önce…… **40**

RESİM 2. Böbrek lojunun açılması……... **40**

RESİM 3. Sol üreter bağlanırken……...**41**

RESİM 4. Obstrükte böbreğin çıkarılması……**41**

RESİM 5. Çıkarılan normal ve obstrükte böbrek……...**42**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. KDIGO evrelemesi……..**11**

Tablo 2. Prerenal ABH nedenleri……...**12**

Tablo 3. İntrinsik ABH nedenleri……...**13**

Tablo 4. Postrenal ABH nedenleri……..**14**

Tablo 5. Sıçanlarda KBH modelleri……...**21**

Tablo 6. Radikal ve Radikal Olmayan Reaktif Oksijen Türleri……..**30**

Tablo 7. Enzimatik ve Enzimatik Olmayan Antioksidanlar……...**31**

Tablo 8. Grupların Dağılımı……...**37**

Tablo 9. Tübülointerstisyel Hasar Skoru bulguları……**52**

Tablo 10. Kollajen birikimi bulguları……**52**

Tablo 11. Oksidan durum parametreleri……**54**

Tablo 12. Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda BUN ve kreatinin bulguları..**55**

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Araşidonik Asit
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AKIN	Akut Böbrek Hasarı Ağı
ATP	Adenosin Trifosfat
Au	Arbutrary units
BUN	Kan Üre Azotu
CAT	Katalaz
COX	Siklooksijenaz
CYP	Sitokrom P450
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECM	Ekstrasellüler matriks
ESRD	End-stage Renal Disease
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GST	Glutatyon S- Transferaz
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HSP	Isı Şok Proteinleri
H&E	Hematoksilen-Eozin
HOCl	Hipokloröz asit
$HO_2^{\cdot}$	Hidroperoksit
IFN-γ	İnterferon gama
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin-6
İV	İntravenöz
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi Vakfı
kDa	Kilodalton
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LOOH	Lipit hidroperoksit
LOP	Lipit Ozonlama ürünleri
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NFκB	Nükleer Faktör Kappa B
NOX	NADPH Oksidazlar
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

NQO-1	NADPHkinonoksidoredüktaz
O_2	Oksijen
$O_2^{\cdot}$	Singlet Oksijen
$O_2^{\cdot -}$	Superoksid anyon radikali
O_3	Ozon
$OH^{\cdot}$	Hidroksil
$ONOO^-$	Peroksinitrit
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PD	Periton diyalizi
PG	Prostaglandin
PGE_2	Prostaglandin E_2
PGI_2	Prostaglandin I_2
PON-1	Paraoksonaz-1
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
$RO^{\cdot}$	Alkoksil
$RO_2^{\cdot}$	Peroksil
RAS	Renin-Anjiotensin Sistemi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RPM	Dakikadaki Devir Sayısı
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SH	Standart Hata
SOD	Süperoksit Dismutaz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Standart Sapma
TAS	Total Antioksidan Status
TGF β1	Transforme Edici Büyüme Faktör β1
TNFα	Tümör Nekroz Faktör alfa
TOS	Total Oksidan Status
TxA2	Tromboksan A2
UUO	Unilateral Ureteral Obstrüksiyon
4-HNE	4-Hidroksinonenal
Eq/L	Ekivalan/Litre
mg/kg	Miligram/kilogram
mL	Mililitre
mmol/L	Milimol/Litre
U/L	Unite/Litre
µ	Mikron
µm	Mikrometre
µ/mL	Mikron/mililitre
^oC	Derece
%	Yüzde

1. GİRİŞ

Böbrek yetmezliği; glomerüler filtrasyondaki azalmanın sonucu olarak böbreğin sıvı-elektrolit dengesinin düzensizliği ile karakterize, metabolik ve endokrin fonksiyonlarda görülen bozulma durumudur. Böbrek yetmezliğinin fizyopatolojisi ve tedavisi klinik önemini koruyan ciddi bir sorundur. Son tanımlamalara göre akut böbrek hasarı (ABH), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak üç farklı grubu içeren böbrek fonksiyon bozukluklarını kapsamaktadır. Akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyonlarının saatler içinde bozulması ile ortaya çıkan üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikmesi ve asit-baz durumunun düzensizleşmesinin günler veya haftalar boyunca devam etmesi olarak ifade edilir. Kronik böbrek hastalığı, üç ay ve daha uzun süreli glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) ilerleyici düşüş ile birlikte böbrek fonksiyonlarında bozulmanın olduğu bir dizi patofizyolojik süreci kapsayan durumdur. Kan, idrar veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen hasar olması ve/veya GFH'nın 60 mL/dk/1.73 m2'den düşük olması olarak tanımlanır. Kalıcı böbrek hasarı gelişmesi sonucunda hastalarda SDBY oluşur. Son dönem böbrek yetmezliğinde, hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek naklinden oluşan renal replasman tedavilerine (RRT) ihtiyaç duyulmaktadır (1). Böbrek hastalıkları, dünyada birçok ülkede morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Klinik uygulamada da karşılaşma olasılığı gün geçtikçe artan KBH, dünyada da büyük bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir. Amerika'da 2017-2020 yılları arasında yapılan kesitsel bir çalışmada, yetişkin bireylerin %12,9'unda KBH olduğu tahmin

edilmektedir. Bu sayıdan daha fazla kişide ABH, daha az kişide ise SDBY olduğu bildirilmiştir (2).

Perioperatif ağrı yönetiminde amaçlanan hedefler; ağrıyı azaltmak, postoperatif dönemde erken mobilizasyonu sağlamak, hastanede kalış süresini kısaltmak ve hastanın memnuniyet düzeyini arttırmaktır. Bu amaçla, çeşitli analjezik ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Postoperatif analjezi amacıyla ilaç kullanılırken, yan etkiler dolayısı ile ağrı yönetimi yeterli olmamaktadır (3). Klinik pratikte sık kullanılan ilaçların çoğunda böbrek toksisitesi gelişme sıklığı düşüktür. Böbrek fonksiyonları azalmış olan ileri yaş asemptomatik hastalarda, genellikle böbrek fonksiyonlarındaki azalma tahmin edilemediğinden dolayı nefrotoksik ajanlar yüksek dozda kullanılabilir, bunun sonucunda böbrek hasarı gelişebilir (4).

Ağrı tedavisinde sık olarak kullanılan ajanlardan biri steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'dır. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonuyla renal prostaglandin (PG) sentezini önleyerek Prostaglandin I2 (PGI2) ve Prostaglandin E2 (PGE2) seviyesini düşürürler. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların metabolitleri böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Metabolitleri, prostaglandin sentez inhibisyonu ve vazokonstriktörlerin etkisiyle renal kan akımında ve GFH'da azalmaya neden olurlar. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar kullanımına bağlı hastalarda ödem, interstisyel nefrit, renal tübüler asidoz, ABH ve KBH gelişebilir. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar kullanan hastaların %1-5'inde klinik olarak renal komplikasyon ortaya çıktığı bildirilmiştir (5,6).

Günümüzde NSAİİ'ler kimyasal yapılarındaki farklılıkların yanında COX üzerindeki inhibitör etkilerine göre de sınıflandırılabilir. Kimyasal yapılarındaki farklılıklar nedeniyle salisilatlar, indol asetik asit türevleri (örn. indometasin), fenilasetik asit türevleri (örn. diklofenak, aseklofenak), fenilpropiyonik asit türevleri (örn. ibuprofen) ve enolik asit türevleri (örn. oksikamlar) olarak isimlendirilir (5). COX-1 ve COX-2 üzerindeki inhibitör etkilerine göre selektif COX-1 inhibitörleri (düşük doz asetil salisilik asit), selektif olmayan COX inhibitörleri (indometazin, tenoksikam vb), selektif COX-2 inhibitörleri (meloksikam, etodolak vb.) ve yüksek oranda selektif COX-2 inhibitörleri (selekoksib, rofekoksib) olarak da sınıflandırılmaktadır. COX-1 enzimi pek çok hücrede bulunur. Gastrointestinal mukozanın, özellikle midenin, renal epitel hücrelerinin, trombositlerin ve vasküler endotelin düzenlenmesi gibi çeşitli homeostatik fonksiyonlarda yaygın olarak yer alır. COX-2 "uyarılabilir" izoform olarak tanımlanmıştır, çünkü bazal ekspresyonu kısıtlıdır ve aktivitesi esas olarak enflamatuar mediatörler tarafından düzenlenir. COX-2, santral sinir sistemi, testis, böbrekler ve bronşiyal epitel hücrelerinde yapısal olarak eksprese edilir (7,8).

Tenoksikam, oksikam grubuna ait olan NSAİİ ilaçtır. Antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkilidir. Oral, supozituar, intramüsküler ve intravenöz (İV) formları bulunmaktadır. Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde oldukça sık kullanılmaktadır (9). COX-1 ve COX-2 enzimlerini geri dönüşümlü olarak inhibe eder, araşidonik asit (AA)'ten PG'lerin oluşumunu engeller. Analjezik etki, PGE2'nin inhibe olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Özellikle PGE2 ve PGI2,

inflamasyonun temellerinden olan ödem ve lökosit göçünün oluşmasında oldukça etkilidir (8). Tenoksikamın COX enzimlerinin inhibisyonları arasında seçiciliği yoktur ancak COX-2 enzimini inhibe edici etkisi COX-1 enzimini inhibe edici etkisinden daha fazladır (10). Tenoksikam İV kullanılabilmesi, uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olması ve günde tek doz enjeksiyon ile etkin analjezi sağlamasında dolayı postoperatif ağrı kontrolü için sıklıkla kullanılmaktadır (11).

Ozon (O_3), siklik yapıda bulunan üç oksijen atomundan oluşan bir gazdır. Radikal bir molekül olmamasına rağmen, flor ve persülfattan sonra üçüncü en güçlü oksidandır (12). Medikal uygulamalarda, O_2/O_3 karışım şeklinde kullanılır ve medikal ozon adını alır. Medikal ozon tedavisi antioksidan, antiinflamatuar, antimikrobiyal etkileri nedeniyle tıpta tedavi amacıyla geniş alanda kullanılmaktadır (13). Farmakolojik ilaçlarla tedaviden farklı olarak ozon tedavisi ilaç-reseptör ilişkisi ile değil, vücudun kendi güçlü potansiyelleri olan antioksidan ve antiinflamatuar yolakları kullanarak vücudu hastalıklar karşısında güçlendiren bir tedavi yöntemidir. Ozonun tedavi edici etkisi özellikle reaktif oksijen ürünleri, lipit oksidasyon ürünleri ve hidrojen peroksit üzerinden olmaktadır (12,14).

Bu çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda tenoksikam kullanımı takiben antioksidan etkisi olan medikal ozonun böbrek dokusu üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

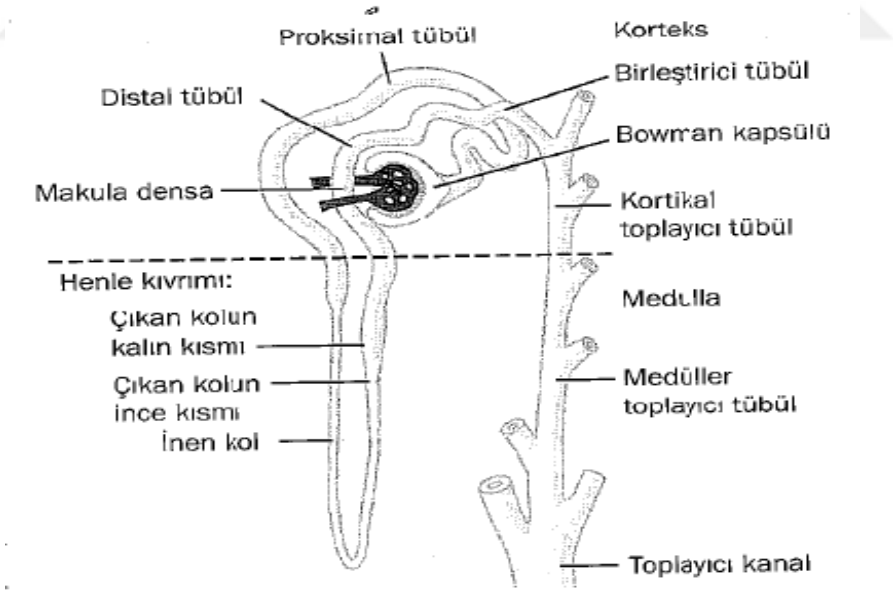
2.1. Böbrek

2.1.1. Böbrek anatomisi, iç yapısı ve fizyolojisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede, psoas kasının lateralinde, vertebral kolonun her iki tarafına yerleşmişlerdir. Sırtüstü pozisyonda, böbrekler üstte yaklaşık 12'nci torakal vertebradan aşağıda, 3'üncü lomber vertebraya kadar uzanır. Sağ böbrek, karaciğer ile ilişkisinden dolayı sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır. Boyut ve şekil olarak iki böbrek birbirine benzemesine rağmen, sol böbreğin boyu sağ böbrekten biraz daha uzundur ve orta hatta daha yakındır. Böbreğin uzun ekseni ortalama 10-14 cm uzunluktadır. Böbreklerin ağırlığı ortalama 140-160 gr'dır (15–17). Böbrekler en dıştan dayanıklı olan bir zar ile sarılmıştır. Bu zar tabakası böbrek kapsülünü oluşturur. Böbrek kapsülünün çevresinde, böbreği mekanik şoktan koruyan kalın bir yağ dokusu bulunur. Her böbreğin ortasında arter ve sinirlerin girdiği, ven, üreter ve lenfatiklerin çıktığı hilum adı verilen yapı bulunmaktadır. Yağ doku, hilum ve içerisindeki yapıları da sarmaktadır. Yağ dokuyu ekstraperitoneal fasyanın yoğunlaşması ile oluşan Gerota fasyası çevreler. Böbrekler ön yüzde, periton aracılığıyla intraperitoneal organlarla komşuluk yapar. Sağ böbrek; üstte küçük bir alanda sürrenal bez ile, üst içte karaciğer ile, hilusta retroperitoneal bir organ olan duodenum ile ve altta hem kalın barsak hem de ince barsağın bir kısmı ile komşuluk yapar. Sol böbrek ise üstte sürrenal bez ile, üst dışta dalak ile, üst içte mide ile, hilus bölgesinde ise pankreasın kuyruğu ile ve altta ince ve kalın barsak ile komşuluk yapar (15,16). Böbrekler uzun ekseninden kesit alınacak olursa dış kısmında korteks, iç kısmında medulla denilen

iki ana bölge ayrılır. Korteks, böbreğin kanı süzen yapılarının olduğu yerdir. Medulla, böbrek piramitleri denilen ve tabanları kortekse doğru çıkıntı yapan koni şeklinde yapılardan oluşmuştur (15).

Böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefrondur ve her böbrekte 800.000 – 1.000.000 kadar bulunur. Nefronlar işlevlerine göre kortikal ve jukstaglomerüler olmak üzere iki tiptir. Böbrek hasarı, hastalık ve yaşlanma ile nefron sayısı giderek azalır. Kırk yaşından sonra işlev gören nefron sayısı her on yılda bir yaklaşık %10 azalır. Her bir nefron, kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu glomerül ve filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü toplayıcı tübül olmak üzere iki ana bölümden oluşur (Şekil 1) (17).



Şekil 1. Böbrekte nefron yapısı (17)

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

kapillerden filtre edilen sıvı öncelikle Bowman kapsülü içine ve onun ardından da böbrek korteksinde yer alan proksimal tübüle doğru akar. Sıvı proksimal tübülden, inen ve çıkan kolları bulunan Henle kulbuna akar. Henle kulbunun çıkan kolunun sonunda, duvara yerleşmiş şekilde özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşmuş bir plak olan makula densa bulunur. Makula densa, distal tübüle gelen filtrattaki sodyum klorür konsantrasyonundaki azalmayı algılayarak, afferent arteriollerdeki kan akışına karşı direnci azaltır ve jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımı arttırır. Filtrat maküla densadan sonra distal tübüle ulaşır. Distal tübülü, birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül takip eder. 8-10 kortikal toplayıcı tübül birleşerek medullaya uzanır ve meduller toplayıcı tübül adını alır. Toplayıcı tübüller birleşerek toplayıcı kanalları oluştururlar ve renal papilla aracılığı ile renal pelvise boşalırlar. Renal pelvis, üreterle devam ederek oluşan idrarı alt üriner sisteme iletir (15,17).

2.1.2. Böbrek kan akımı

Böbrekler kalp debisinin yaklaşık olarak %22'sini alır, ortalama kan akışı 1100 ml/dk'dır. Bu kan akışının %85-90'ını korteks, geri kalanını da medulla alır (17). Böbreklerin dolaşımı, abdominal aortanın lateral dalı olan renal arterler tarafından sağlanır. Bu arterler genellikle L1-L2 seviyesinden abdominal aortadan ayrılıp böbreğe hilumdan girer. Renal arterler sırasıyla, interlober, arkuat, interlobüler arterlere ve afferent arteriollere dallanır. Kan afferent arteriollerden, glomerüler kapillere ve daha sonra efferent arteriollere taşınır. Efferent arteriollerden dallanan peritübüler kapiller, böbrek medullasına kadar uzanan ve Henle kulbu ile toplayıcı kanalları çevreleyen vasa recta denilen kapiller ağını

oluşturur. Peritübüler kapiller, arterioler sisteme paralel uzanan venöz sisteme dökülür. Bu venöz damarlar sırasıyla interlobüler, arkuat, interlober ve renal ven olarak böbrekten ayrılır. Böbrekler bol miktarda lenf dolaşımına da sahiptir ve lateral aortik lenf nodlarına drene olurlar (15,17,18).

2.1.3. Böbrek fonksiyonları

Böbreklerin temel fonksiyonu, vücut sıvılarını hacmini ve bileşenlerini kontrol ederek fazlasının idrar yoluyla atılmasını sağlamaktır. Böylece plazma hacmini, elektrolit dengesini kontrol altında tutarak kan basıncının düzenlenmesini sağlar. Vücuttaki metabolik olaylardan dolayı oluşan artık ürünleri ve yabancı maddeleri idrar ile atarak uzaklaştırır. Bu artık ürünler arasından aminoasit metabolizması sonrası oluşanlar üre, nükleik asit yıkımı sonrası oluşanlar ürik asit, kas yıkımı sonrası oluşanlar kreatinin, hemoglobin yıkımı sonrası oluşanlar bilirubin olarak idrarla atılır. Böbrekler uzaklaştırma işlemini filtrasyon, reabsorbsiyon ve sekresyon yaparak yerine getirir (19).

Böbrekler asit-baz dengesinde de en önemli düzenleyici organdırlar. Metabolik fonksiyonların yerine getirilmesi pH'nın dar bir aralıkta tutulması (7.35-7.45) gerekmektedir. Vücut pH'sının normal aralıkta tutulması için böbrekler, akciğerler ve karaciğer birlikte çalışır. Böbrekler özellikle protein katabolizması sonucunda üretilen sülfirik asit ve fosforik asit gibi belirli türdeki asit türlerinin vücuttan atılması için tek yoldur (19).

Böbrekler, kemik iliğini eritrosit üretimi için uyaran peptit yapıdaki eritropoetinin üretim yeridir. Embriyolojik gelişim sırasında ilk karaciğer tarafından üretilmesine rağmen yetişkinlerde ana kaynağı böbreklerdir. Eritropoetin, renal korteks ile medulla arasındaki ayrıma yakın kortikal interstisyumda bulunan özel bir hücre grubu tarafından salgılanır. Böbreklerde parsiyel oksijen basıncındaki azalma, eritropoetin salgılanmasını uyarır. Salgılanan eritropoetin kemik iliğini uyararak eritrosit yapımını arttırır. Kronik böbrek yetmezliğinde, böbrek metabolizması azalır. Bu da daha düşük oksijen tüketimine ve dolayısıyla daha yüksek lokal doku oksijenasyonuna neden olur. Bu, eritropoetin salgılayan hücreleri eritropoetin düzeyinin azaltılmasına inanmasına neden olur. Böylece eritropoetin üretimi bozulur, kemik iliği aktivitesi azalır ve şiddetli anemi gelişir (17,19).

Böbrekler, D vitamini sentezinin son aşamasında rol oynarlar. D vitaminin aktif formu olan kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol) böbreklerde proksimal tübüllerde 25-hidroksikolekalsiferolun hidroksilasyonu sonucu sentezlenir. Kalsitriol, kemiklerde kalsiyumun depolanması ve gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi için gereklidir. Sentez hızı, kalsiyum ve fosfor dengesini düzenleyerek kemik bütünlüğünün korunmasını sağlayan hormonlar tarafından kontrol edilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda D vitamin sentezi basamağı bozulduğundan kalsiyum depolanmasındaki sorun dolayısıyla kemiklerde anormal yapılar görülebilmektedir (17,19).

Böbrekler, uzamış açlıkta karbonhidrat olmayan kaynaklardan (aminoasitler ve diğer öncüller) yeni glukoz sentezlemeye başlar (glukoneogenez süreci).

Glukoneogenez daha çok karaciğerde meydana gelmesine rağmen, uzamış açlıkta önemli bir kısmı böbreklerde gerçekleşmektedir (17,19).

2.1.4. Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği, son tanımlamalar ile ABH, KBH ve SDBY olarak üç farklı grubu içeren böbrek fonksiyon bozukluklarını kapsamaktadır. Böbrek fonksiyonlarını GFH, üre ve kreatinin klirensi düzeylerinin ölçümü yapılarak değerlendirilir. Böbrek yetmezliğinin derecesinin belirlenmesinde en sık kullanılan ve en objektif parametre GFH değeridir. Glomerüler filtrasyon hızı hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem de kreatinin klirensidir (20).

2.1.4.1. Akut böbrek hasarı

Akut böbrek hasarı, hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit düzeylerinin bozulması, üre ve kreatinin gibi azotlu atık ürünlerinin atılamaması ve GFH'da ani bir düşüşle karakterize klinik bir sendromdur. Daha önceleri akut böbrek yetmezliği olarak tanımlanırken; 2004 yılından itibaren ABH ve 2012 yılından itibaren ise daha genel bir ifade ile akut böbrek hastalıkları ve bozuklukları olarak isimlendirilmiştir (20,21).

Akut böbrek hasarı sıklığı yaşla değişmek ile beraber toplumda %1'in altında iken, hastanede yatarak tedavi alan hastalarda %2-7 ve yoğun bakımda tedavi alan hastalarda ise %5-30 olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (21,22).

Akut böbrek hasarı sınıflandırılmasında pek çok tanımlama kullanılmıştır. 2004 yılında öncelikle *Renal Risk, İnjury, Failure, Loss of Kidney Function, End-Stage Renal Disease (ESRD)* basamaklarını içeren RIFLE kriterleri oluşturuldu. 2007 yılında da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) kriterleri belirlenmiştir. Daha sonra 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterleri temel alınarak oluşturulan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) kılavuzu yayınlanmıştır ve günümüzde ABH sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan rehberdir (Tablo 1) (20,23).

Tablo 1. KDIGO evrelemesi

Evre	Serum Kreatinin	İdrar Çıkışı
1	Bazal değere göre 1,5- 1,9 kat kreatinin artışı ya da 0,3 mg/dl'den fazla artış	6-12 saat içinde idrar çıkışının 0,5 ml/kg/saatten az olması
2	Bazal değere göre 2-2,9 kat kreatinin artışı	12 saat içinde idrar çıkışının 0,5 ml/kg/saatten az olması
3	Bazal değere göre 3 kat kreatinin artışı ya da kreatinin düzeyinin 4,0 mg/dl üzerine çıkması ya da RRT ihtiyacı	24 saat içinde idrar çıkışının 0,3 ml/kg/saatten az olması veya 12 saat boyunca anüri

Akut böbrek hasarı etiyolojisine göre prerenal, intrinsik ve postrenal nedenlere bağlı olarak üç gruba ayrılmaktadır. Prerenal ve postrenal nedenlerle oluşan ABH durumlarında başlangıçta doku hasarı oluşmamaktadır fakat sürecin uzaması ile her iki durumda da renal hasarlanma da meydana gelmektedir (20).

2.1.4.1.1. Prerenal akut böbrek hasarı

Toplumda gelişen ABH vakalarının %75'inden fazlasının prerenal faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir (20). Prerenal nedenler ağırlıklı olarak akut gelişen dolaşım yetmezliği veya düşük sistemik perfüzyona bağlıdır (Tablo 2) (24). Yapısal hasar olmaması, idrarı konsantre etme yeteneğinin korunması, dolaşımsal patolojinin hızlı ve tam olarak düzeltilmesi koşuluyla hasarın geri döndürülebilir olması ile karakterizedir (25).

Tablo 2. Prerenal ABH nedenleri

NEDENLER	ÖRNEKLER
İntravasküler volümde azalma	Kanama, gastrointestinal kayıplar, renal kayıplar, deri ve mukozal yüzey kayıpları, nefrotik sendrom, siroz
İntraabdominal basınçta artma	Abdominal kompartman sendromu
Periferik vazodilatasyon	Sepsis, siroz, anaflaksi, farmakolojik yan etkiler
Kardiyak outputun azalması	Kardiyojenik şok, perikardiyal hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, kapak hastalıkları, akciğer hastalıkları, sepsis
Renal vazokonstriksiyon	Sepsisin erken dönemi, hepatorenal sendromu, akut hiperkalsemi, farmakolojik yan etkiler (öz.NSAİİ), iyotlu kontrast maddeler

2.1.4.1.2. İntrinsik akut böbrek hasarı

İntrinsik ABH, tüm ABH vakalarının %35-40'ını oluşturur. Renal parankim hasarına bağlı oluşan böbrek hasarı tipidir. Böbrek parankiminde interstisyel yapılar, glomerüller, tübüller ve vasküler yapılar tutulabilir (Tablo 3). İntrinsik

ABH'ın en sık nedeni, renal tübüler hücrelerin iskemik veya nefrotoksik nedenlerle hasarlanması sonucu oluşan akut tübüler nekrozdur (26).

Tablo 3. İntrinsik ABH nedenleri

NEDENLER	ÖRNEKLER
Vasküler	Bilateral renal arter stenozu, bilateral renal ven trombozu, vaskülitler, ateroembolik hastalıklar (trombotik mikroanjiopati, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura)
Glomerüler	Glomerülonefritler, sistemik lupus eritematozis, wegener granülomatozis, infektif endokardit
Tübüler	Tübüler obstrüksiyon, akut tübüler nekroz (iskemik akut tübüler nekroz, toksik akut tübüler nekroz)
İnterstisyel	Akut alerjik interstisyel nefrit (antibiotikler, NSAİİ'ler, antikonvülzanlar, allopurinol)

2.1.4.1.3. Postrenal akut böbrek hasarı

Postrenal ABH; renal pelvisten, üretral çıkışa kadar olan üriner yol boyunca idrar akımını obstrükte eden durumlardan dolayı gelişmektedir. Postrenal obstrüksiyonda, artan tübüler basınç ve azalan GFH ile artan retrograd hidrostatik basınç vardır. Postrenal ABH'ın önemli bulgularından birisi oligüri ya da anüri olmasıdır fakat olmaması postrenal ABH'yı ekarte ettirmemektedir. Postrenal ABH'nın en sık nedenleri benign prostat hipertrofisi ve nefrolitiyazisdir (Tablo 4) (25,27). Postrenal ABH'ya erken dönemde müdahale edildiğinde renal fonksiyonlar

hızla düzelirken geç kalınması halinde parankimal incelmeye bağlı olarak kalıcı böbrek hasarı oluşabilir (28).

Tablo 4. Postrenal ABH nedenleri

Renal Pelvis	Taş, tümör, üreteropelvik bileşke darlığı
Üreter	Taş, tümör
Mesane	Nörolojik mesane, taş, tümör, prostat patolojileri
Üretra	Üretral darlık, posterior üretral valv

2.1.4.2. Kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığı dünyada ve ülkemizde önemli bir mortalite ve morbitideye sahip bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelindeki KBH prevalansının %13,4 (%11,7- 15,1) olduğu tahmin edilmektedir (29). Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı raporuna göre ülkemizde KBH prevalansı %15,7 olarak bildirilmiştir (30). Kronik böbrek hastalığı genellikle en az 3 ay süren böbrek hasarı veya nefronlardaki ilerleyici ve irreversible kaybına bağlı olarak azalmış böbrek fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (17). Kronik böbrek hastalığı tanısı 2012 KDIGO kılavuzunda tanı ve evreleme kriterlerine bakılarak belirlenmektedir. Bu kılavuza göre KBH tanısı için 3 aydan daha uzun süre boyunca GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m^2'nin altına düşmesi olarak tanımlanmıştır (31,32). Kronik böbrek hastalığı'nın %70'inden fazlasının nedeninin diabetes mellitus ve hipertansiyon olduğu belirtilmiştir. Diğer nedenler olarak da obstrüktif üropatinin neden olduğu iskemik nefropati, kronik glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı

ve nefrotik sendrom yer almaktadır. Hastalığın sebebi prognoz ve tedavinin belirlenmesinden dolayı önemli olmaktadır (17).

Son dönem böbrek yetmezliği böbreklerin fonksiyonlarını yerine getirememesi nedeniyle vücutta elekrolit, sıvı birikimi ve toksinlerin birikimine yol açmak suretiyle diyaliz veya RRT yapılmaması durumunda ölüme kadar gidebilecek bir tabloyu tanımlamaktadır. Bu durum GFH'nin 15'in altında olduğu durumları ifade etmek için kullanılmaktadır (33,34).

2.1.5. Üriner obstrüksiyon

Üriner sistemin renal pelvis sonrası kısımlarının görevi oluşan idrarı boşaltmaktır. Bu sistemin, herhangi bir yerinde idrar akımının engelleyen bir sebebin olması obstrüktif üropati olarak ifade edilmektedir. Obstrüktif nefropati terimi ise, üriner sistemin herhangi bir yerinde oluşan obstrüksiyonun neden olduğu böbrek hasarını tanımlamaktadır. Hidronefroz terimi ise idrar akımının obstrükte olması dolayısıyla, böbrek pelvisinde ve kalikslerde dilatasyon oluşması durumunu ifade etmektedir. Bu ifade dilatasyonun nedenini belirtmekten ziyade, sadece dilatasyon varlığını tanımlamak için kullanılmaktadır. Böbrek, üreter, mesane ve üretrada görülen patolojiler obstrüktif nefropatiye neden olabilmektedir (35) .

2.1.5.1. Unilateral üreteral obstrüksiyon

2.1.5.1.1. Anatomik değişiklikler

Unilateral üreteral obstrüksiyon (UUO) sonrası intrarenal ya da ekstrarenal bir toplayıcı sistemin varlığı, enfeksiyon varlığı, obstrüksiyonun derecesi ve süresine göre böbrekte yapısal ve morfolojik değişiklikler görülmektedir. Üreteral obstrüksiyon, belirgin renal hemodinamik ve metabolik değişikliklere, ardından tübüler hasara ve interstisyel makrofaj infiltrasyonu ile apoptoz veya nekroz yoluyla hücre ölümüne neden olmaktadır. En önde gelen interstisyel değişiklikler; fibrozis ile kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks komponentlerinin birikimi olarak karşımıza çıkmaktadır. İnterstisyel fibrozisin, tübülleri ve interstisyel kapillerleri oblitere ederek oluşturduğu tablo böbrek hastalıklarının çoğunda, renal fonksiyonlardaki azalmanın majör belirleyicisi olarak görülmektedir (36). İntrarenal toplayıcı sisteminin etrafında renal parankimin varlığı, sistemin dilate olmasını kısıtlamaktadır. Toplayıcı sistemin ekstrarenal olduğu durumlarda ise sistemin dilate olması renal parankim tarafından sınırlandırılamamaktadır. Bundan dolayı, ekstrarenal sistemle aynı derece ve sürede obstrüksiyona maruz kalsalar bile intrarenal sistemde eşit derecede hidronefroz görülmeyebilmektedir. Bununla birlikte renal hasarın derecesi intrarenal sistemde daha kötü olabilmektedir (35).

Toplayıcı sistemin dilatasyonu, özellikle de ekstrarenal sistemi olanlarda zamanla oluşmakta ve renal papillaya giderek artan kompresyona neden olmaktadır. Zaman içerisinde toplayıcı sistem o kadar genişler ki, kaliksler

arasındaki doku incelir, daha ileri düzeyde kaliksler aralarındaki ince septa ile birleşir ve parankimi perifere iterek kabuk şeklinde kalmasını sağlamaktadır (35).

2.1.5.1.2. Patofizyolojik değişiklikler

Üst üriner sistemde oluşan obstrüksiyon ile toplayıcı sistemde idrar birikimi meydana gelmektedir, buna bağlı olarak bazal intralüminal basınçlarda bir artış ve üreteryal boyutlarda hem uzunlamasına hem de çapta bir artış olmaktadır. Uzamış obstrüksiyonlarda sirküler kas liflerinin kasılması ve uyumundaki bozulma dolayısıyla yüksek intralüminal basınçlar böbreğe iletilmektedir. Obstrüksiyon sonrası birkaç saat içinde bazal intralüminal basınç zirveye ulaşır ve sonra normal bazal değerin az miktarda üstünde olacak şekilde düşmektedir. Üreteryal basınçtaki bu azalma, renal kan akımındaki azalma gibi renal hemodinamideki değişiklikler nedeni ile olmakta ve buna bağlı olarak GFH ve intratübüler hidrostatik basınç değerlerinde de azalma meydana gelmektedir (35).

Akut komplet obstrüksiyondan sonra obstrüksiyon seviyesinin üstünde ve pelvisin boyutlarında gittikçe artan bir genişleme olmaktadır. Üreterin proksimali ve böbrek pelvisindeki kas yapısında hipertrofi ve hiperplazi meydana gelmektedir. Obstrüksiyon devam ettiği sürece kas dokusunun yerini kollajen ve elastik lifler almakta olup myojenik impuls mekanizması bozulmaktadır. Üreter distaline devam eden peristaltizm obstrüksiyonun seviyesinde retrograd peristaltizme dönüşebilmektedir. İki hafta bu durum devamı sonrası kas gergin ve iskemik hal almakta ve üreteryal atoni gelişmektedir (35).

Obstrüksiyonun üreterde ve sürecin kronik-inkomplet olması durumunda üst segment genişlemekte, üreter boyu uzamakta ve kıvrımlar meydana gelerek dekompanse döneme girmektedir. Hayvan deneylerinde üreterdeki obstrüksiyonun etkisi çalışılmış ve iki haftalık tam obstrüksiyon sonrası üreteryal kesitlerde kas uzunluğunda %24 ve dış çapında %100 artış olduğu belirtilmiştir (35).

Yüksek basınç ve akut obstrüksiyonun ilk günlerinde kalikslerde ve pelviste dilatasyon, papillalarda düzleşme, fornikslerde yırtılmalar meydana gelmektedir. Bu bulgular özellikle böbrekteki papillaların pelvise açılış yerlerinde daha belirgindir. Basıncın daha da yükselmesi ile distal nefron ve toplayıcı kanallarda dilatasyon görülmektedir. Obstrüksiyonun 7. gününde dilate toplayıcı kanallarda başlayan nekroz ve atrofi, 28. günde medüller kalınlığın %50'sinin kaybı ve 8. haftada ise parankim kalınlığının 1 cm'ye kadar inmesine sebep olduğu bilinmektedir. Bu arada kuru böbrek ağırlığı obstrüksiyonun ilk dönemlerinde perirenal ve periüreteryal ödem nedeniyle artarken, daha sonra doku atrofisinin gelişmesiyle azalma eğilimi göstermektedir (37).

2.1.5.1.3. Mikroskobik değişiklikler

Mikroskobik değişikliklerin çoğu tübüllerle sınırlı olup, glomerüllerdeki etkilenmenin çok az olduğu belirtilmektedir. Boyutlarında bir miktar artma ve Bowman kapsülündeki kalınlaşma haricinde glomerüller değişikliklere tübüllere göre nispeten dirençlidir. İlk olarak, epitelin yassılaşması ile tübüllerin lümeni dilate olmaktadır. Obstrüksiyonun 21. gününde mikroskobik kesitlerde renal

parankim dokusunun birkaç alanında zor ayırdedilebilen tübüller görülmektedir (38).

Ratlarda 24 saatlik UUO'dan sonra böbreğin papilla ve forniks bölgelerinde hemoraji ile nekroz tespit edilmiştir. Obstrüksiyonu takiben 30 dakika sonra dahi apopitozise uğrayan hücrelere rastlanılmıştır (39). Tübüler apopitozis 15. günde maksimum düzeyde iken, interstisyel apopitozisin 45. günde hala artmaya devam ettiği belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, üç günlük UUO'lu erişkin sıçanlarda apopitozis ve proliferasyon düzeyleri incelendiğinde hem tübüler hem de interstisyel düzeyde apopitozisin ve proliferasyonun artmaya devam ettiği saptanmıştır (40).

Unilateral üreteral obstrüksiyon sonrası interstisyel hücrelerde de değişiklikler meydana gelmektedir. Tavşan böbreklerinde obstrüksiyondan 24 saat sonra bakılan mikroskobik incelemelerde, kortikal-interstisyel mesafenin genişlediği değerlendirilmiştir. Obstrüksiyon süresi arttıkça kortikal interstisyel mesafede daha fazla genişleme ve fibroblastlar ile mononükleer hücrelerde artış saptanmıştır. Bu süreçte interstisyumda bulunan bir kısım fibroblastların myofibroblastlara dönüşüm geçirdiği gösterilmiştir (41–43). Yapılan morfolojik incelemelerde obstrükte böbrekte makrofajlarda gösterilmiştir. Unilateral üreteral obstrüksiyondan 12 saat sonra interstisyel dokudaki makrofajlarda sayısal artış görülmüştür. 96 saat boyunca bu sayısal artışın devam ettiği tespit edilmiştir (38).

2.1.5.2. Üriner obstrüksiyonda ortaya çıkan oksidatif stres

Unilateral üreteral obstruksiyondan sonra, idrar durgunluğundan dolayı oluşan hidrostatik basınçtaki yükselme, anjiotensin II üretimi yoluyla renin-anjiyotensin sistemini (RAS) uyarır. Anjiotensin II, NADPH oksidazları (NOX) aktive ederek reaktif oksijen türleri (ROT) üretir. Reaktif oksijen türleri üretimi, enflamasyona ve oksidatif strese yol açarak apopitozis veya nekroz yoluyla hücrenin ölümüne sebep olmaktadır. Bu yolaklar ayrıca, böbrekteki fibroblastları uyararak miyofibroblast aktivasyonunu gerçekleştirmekte, epitel hücrelerini ekstrasellüler matris (ECM) ile değiştirerek fibrozisi ortaya koymaktadır. Bu oksidatif stres durumu, obstrükte böbreklerde katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalma görülmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca glutatyon (GSH) düzeyleri obstrüksiyonla beraber zamanla azalmaktadır (44).

Mitokondrideki oksidatif fosforilasyon, tübüler emilim için gereken birincil enerji kaynağıdır. Renal patolojilerde, oksidatif stresin oluşmasında büyük önem arzeden ROS kaynaklar NOX ve mitokondrilerdir. NADPH oksidazlardan, NOX1, NOX2 ve NOX4 yalnızca insan ve kemirgen böbreklerinden eksprese edilmektedir. NOX4 esas olarak mitokondride lokalizedir ve ağırlıklı olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) üretir. Unilateral üreteral obstrüksiyondaki mitokondri disfonksiyonu, esas olarak oksidatif stres oluşturan ROT'un aşırı üretimi ile ilgilidir (44).

2.1.6. Sıçanlarda kronik böbrek hastalığı (KBH) modelleri

Sıçanlarda KBH modelleri, oluşturulma şekline göre cerrahi modeller ve toksik modeller olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 5), (45).

Tablo 5. Sıçanlarda KBH modelleri

TOKSİK MODELLER	CERRAHİ MODELLER
1.Puromisin, Aminonükleosid, Adriamisin	Subtotal nefrektomi veya enfarkt modeli (Artık böbrek)
2. Adenin	
3. Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin, Takrolimus)	
4. Sisplatin	
5. Aristoloşik asit	Ünilateral üreter obstrüksiyon modeli
6. Folik asit	
7. Gliserol kaynaklı	
8. Warfarin	

2.1.6.1. Sıçanlarda unilateral üreteral obstrüksiyon modeli

Bu yöntemde üreterlerden birine klamp koyulur veya sütür ile ligasyon işleme uygulanır. Birinci haftanın sonundan itibaren hafif derecede fibrozis izlenmeye başlanır ve ikinci hafta sonunda interstisyel fibrozis belirginleşir (38,45).

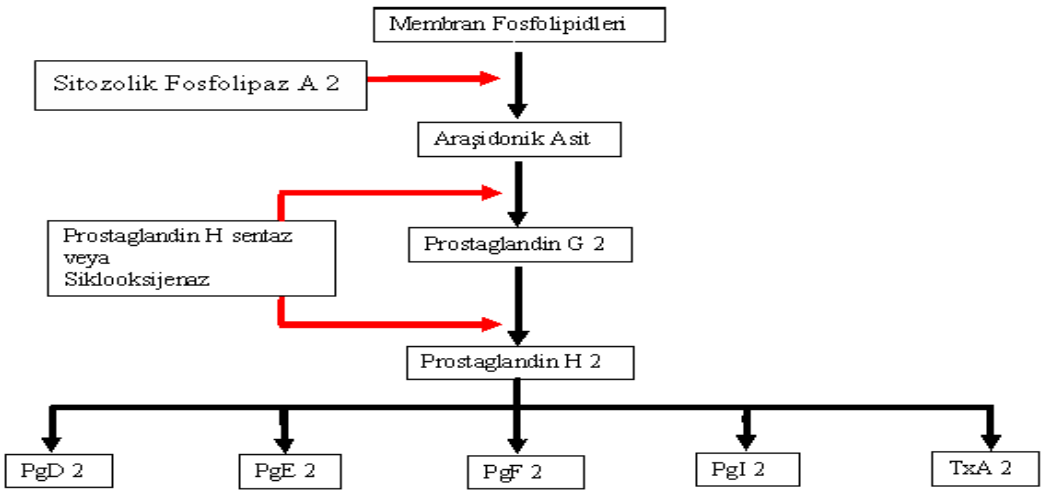
2.2. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, dünyada kullanım oranı en yüksek olan ilaç gruplarından birini temsil etmektedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar

ilaçlar antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiler gösterir. Bu etkileri nedeniyle akut ağrılı, ateşli, ve inflamasyonun mevcut olduğu ve kronik ağrının görüldüğü durumlarda kullanılmaktadır. Grubun bazı üyeleri daha çok analjezik, bazıları antiinflamatuar ve diğer kalan kısımda hem antiinflamatuar hem de analjezik özellikler göstermektedir (46).

2.2.1. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların etki mekanizması ve farmakolojisi

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar COX enzim inhibisyonu ile araşidonik asitten PG sentezini engelleyerek etki gösterir. Siklooksijenazın COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki formu vardır. COX-2 inhibisyonunun, NSAİİ'lerin antipiretik, analjezik ve antiinflamatuar etkilerine büyük ölçüde aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu etkilerini özellikle PG ve tromboksan A 2 (TXA2) (Şekil 2) gibi inflamasyonda rolü olan mediyatörlerin oluşum sürecini engelleyerek ortaya çıkarır (47).



Şekil 2. Araşidonik asit yolağı (47)

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar arasında kimyasal yapısı şekillendirilmiş 6 major grup içerisinde 20'den fazla farklı NSAİİ bulunur. Bu ilaçların doz rejimleri, ilaç-ilaç etkileşimleri ve bazı yan etki profilleri farklıdır. Çoğu tam olarak absorbe olur ve karaciğerde önemsiz bir miktarda ilk geçiş etkisine uğrarlar. Plazma proteinlerine sıkıca bağlanırlar ve küçük dağılım hacimlerine sahiptirler. Sitokrom p450 (CYP) 2C8, 2C9, 2C19 ve/veya glukuronidasyon gibi çeşitli yollarla NSAİİ'ler hepatik dönüşüme uğrarlar. Karaciğer hastalıklarında ilaçların serbest serum konsantrasyonları daha yüksek olabilir. Yarılanma ömürleri değişkendir fakat genelde kısa etkili (<6 saat) ve uzun etkili (>10 saat) olarak ayrılırlar. Uzun yarılanma ömrü olan NSAİİ'lerin aktif metabolitleri daha fazla enterohepatik sirkülasyona maruz kalırlar (5,47,48)

Siklooksijenaz-1 ve COX-2 genleri sırasıyla 9. ve 1. kromozomlar üzerinde bulunur. Bu izoformların her ikisi de ağırlıklı olarak endoplazmik retikulumda bulunur ve %63 oranında homolojiye sahiptirler. Enzimlerin moleküler ağırlıkları yaklaşık 71 kDa'dır ve hem siklooksijenaz hem de peroksidaz fonksiyonlarına sahip katalitik aktivitede bifonksiyoneldirler. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların COX-1 ve COX-2'yi inhibe etme gücü, in vitro ortamda çoğunlukla IC50 değerlerine (enzimin %50 aktivitesini inhibe eden NSAİİ konsantrasyonu) dayanarak karşılaştırılır. Neredeyse tüm NSAİİ'ler terapötik dozlarında her iki COX enzim izoformunu değişken şekilde inhibe etmektedir. Bu şekilde NSAİİ'lerin izoformlardaki IC50 değerleri kullanılarak, ilaçların COX enzim seçiciliği belirlenir. Bu oran COX-1 IC50/ COX-2 IC50 olarak ifade edilir. Bu oran

<1 ise ilacın seçiciliği COX-1>COX-2, >1 ise ilacın seçiciliği COX-2>COX-1 olarak değerlendirilir. Belirli bir NSAİİ'in bir COX izoformunu inhibe etme derecesi, ilacın hem aktivitesini hem de toksisitesini etkilemektedir. NSAİİ'lerin yan etki profilinin COX-1 inhibisyonu ile ilişkili olduğu, terapötik etkinin de COX-2 inhibisyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (5).

Bu COX enzim izoformlarının dokularda düzenlenme ve ekspresyonunda ciddi farklılıklar görülmektedir. COX-1, çoğu hücrede yapısal olarak eksprese edilir. Hormonlar veya büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Mide mukozasının korunması, mide asit salgılanmasının düzenlenmesi ve böbrek fonksiyonlarının sürdürülmesi gibi amaçlar için prostaglandin üretimini sağlar. Bu yüzden COX-1'in NSAİİ'ler tarafından inhibe edilmesi dolayısıyla gastrointestinal ve renal yan etki profilinin oluşmasına neden olmaktadır. Diğer yandan enflamatuar sitokinler, mitojenler, endotoksinler ve tümör promotörleri tarafından indüklenebilen özellikle beyin, akciğer, böbrek, kemik, timus ve muhtemelen kadın üreme sisteminde yapısal olarak eksprese edilen COX-2, inflamasyon ve kanser esnasında PG üretmektedir. COX-2 çoğunlukla lökositler ve makrofajlar da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri ile fibroblastlar, kondrositler, endotelyal hücreler, mezenşimal hücreler ve vücutta ortaya çıkan enflamatuvar bölgelerle bağlantılı bulunmuştur. COX-2'nin diğer bir ayırdedici özelliği, ekspresyonunun glukokortikoidler tarafından inhibe edilmesidir. Bu özellik glukokortikoid ilaçların önemli derecedeki antiinflamatuar etkisini ortaya koymaktadır (5).

2.2.2. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların renal toksisitesi

2.2.2.1. Epidemiyoloji

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, ilaç nedenli nefrotoksisite ve böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenlerinden biri olarak aminoglikozidlerden sonra gelmektedirler. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanıcılarının %1-5'inde renal yan etkilerin görülebileceği tahmin edilmiştir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar hem ABH hem de KBH'ya sebep olabilmektedir. Akut böbrek hasarı vakalarının %15'inin NSAİİ kullanımı ile ilişkili olduğu ve 65 yaşından büyük hastalarda %25'i bulabileceği ifade edilmiştir (5).

2.2.2.2. Mekanizması

Böbrekler, renal kan akımı ve GFH gibi normal fonksiyonlarının idame edilmesi, su, sodyum ve potasyum dengesi için renal hücrelerde üretilen PG'lere ihtiyaç vardır. Anjiotensin II, noradrenalin ve vazopressinin etkilerine yanıt olarak sentezlenen PG'ler bu hormonların renal vasküler yapılar üzerindeki etkilerini antagonize ederek, kan dolaşımının azaldığı durumlarda renal kan akımını düzenler ve GFH'yı sabit düzeyde tutmaya çalışır. Prostaglandin sentezinin NSAİİ'lerle inhibisyonu endojen vazokonstriktör etkili hormonların etkilerinin antagonizasyonunu engeller, gelen kan dolaşımının azalmasına ek olarak renal perfüzyonun daha da derinleşmesini sağlar. Prostaglandinlerden özellikle renal hücrelerden üretilen, böbreğin su ve tuz atılımında rolü olan ve vazodilatatör etkileri olan PGE2 ve PGI2'nin engellenmesi ile toksik etki oluşmaktadır (8).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların renal toksisite etkilerinin altındaki etki mekanizması, PG'lerin sentezini sağlayan COX enziminin inhibe edilmesidir. Her iki COX izoformu böbreklerde bulunmakla birlikte böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri birbirine zıt olarak ifade edilmektedir. Siklooksijenaz-1'in inhibisyonunun natriürezi arttırarak kan basıncını azalttığı belirtilirken, COX-2'nin bloke edilmesinin kan basıncını arttırarak sodyum ve su tutulumuna sebep olabileceği değerlendirilmiştir (6,8).

2.2.2.3. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların neden olduğu renal sendromlar

Hiperkalemi, sodyum ve sıvı retansiyonu, böbrek fonksiyonunda akut bozulma, akut interstisyel nefrit ve renal papiller nekroz da dahil olmak üzere böbrek yetmezliğinin çeşitli biçimlerini yan etki olarak ortaya çıkarabilirler. Bu etkilerin akut formu doza ve süreye bağlıdır, genellikle de geri dönüşümlüdür. Daha az miktarda da bazen kronik böbrek yetmezliğine de neden olmaktadır. Yüksek dozda NSAİİ'ler ABH ile ilişkilendirilirken, uzun süreli NSAİİ kullanımı KBH riskini ciddi şekilde arttırmaktadır (5,6,46).

İnterstisyel nefrit, ABH vakalarının yaklaşık olarak %15'ini oluşturmakta ve renal interstisyumunun akut inflamasyonu ile ödemi sonrası azalmış böbrek fonksiyonu ile karakterize bir tablodur. Hem selektif olmayan hem de selektif COX inhibitörler bu tablonun temel sebeplerindendir (5,46).

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar tarafından oluşan COX enzim inhibisyonu, araşidonik asidin lökotrien yolağına girmesini sağlar ve bu durumun sonunda, oluşan lökotrienler yardımcı T lenfositleri glomerüllere sızmak için aktive ederler. Böylece podosit hasarına yol açarak minimal değişiklik hastalığına yol açmış olurlar (5).

Prostaglandinler renal medüller ve papiller bölgelerin yeterli düzeyde perfüzyonunu ve oksijenlenmesini sağlar. Siklooksijenaz inhibisyonu ile bu bölgelerde iskemi ve nekroz oluşturarak böbrek yetmezliği oluşur (5,46).

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar COX inhibisyonu sonrası toplayıcı kanalın ana hücrelerinden potasyumun sekresyonunu azaltarak ve aynı zamanda sodyum-potasyum pompasına etki ederek de potasyum sekresyonunda azalma oluşturarak hiperkalemi gelişmesine ve böbrek komplikasyonlarının daha da şiddetlenmesine yol açar. Uzamış hiperkalemi, distal nefronda azalmış renal asit atılımı ile ilişkili olup renal tübüler asidoz tip 4'e ve bunun sonucu olarak da nefrite sebep olmaktadır (5,46).

Prostaglandinler NSAİİ aracılı inhibisyonu, sodyum retansiyonu ve vazokonstriksiyon sonucu olarak ödem ve hipertansiyon görülebilir. Daha çok KBH olan ve NSAİİ kullanan hastalarda görülmektedir. Yine aldosteronun glukuronidasyonunun NSAİİ aracılı inhibisyonu, aldosteron seviyesinin artmasına ve sonuç olarak hipertansiyon, ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilmektedir (5,46).

2.2.3. Tenoksikam

Oksikam grubundan tionetiyazin türevi bir NSAİİ'dir. Antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkilidir. Oral, suppozituar, intramüsküler ve İV formları bulunmaktadır. Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde oldukça sık kullanılmaktadır. Eliminasyonu karaciğer yoluyla olmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 72. saattir. İnaktif yıkım ürünleri olan 5'- hidroksil ve 6-0 glukuronidatın, 2/3'ü safra ve 1/3'ü de üriner yolla atılır (9).

Siklooksijenaz-1 ve COX-2 enzimlerini geri dönüşümlü olarak inhibe eder, AA'dan PG'lerin oluşumunu engeller. Analjezik etki, PGE2'nin inhibe olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Özellikle PGE2 ve PGI2, inflamasyonun temellerinden olan ödem ve lökosit göçünün oluşmasında oldukça etkilidir (8). Tenoksikamın COX enzimlerinin inhibisyonları arasında seçiciliği yoktur ancak COX-2 enzimini inhibe edici etkisi COX-1 enzimini inhibe edici etkisinden daha fazladır (10). Tenoksikam İV kullanılabilmesi, uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olması ve günde tek doz enjeksiyon ile etkin analjezi sağlamasında dolayı postoperatif ağrı kontrolü için sıklıkla kullanılmaktadır (11).

2.3. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

2.3.1. Serbest radikaller

Atomun en dıştaki yörüngesinde olan elektron çiftinin dengesi; yörüngeye bir elektron girmesi veya çıkması ile bozulursa, momenti dengelenmemiş bulunan bu tek elektron, atoma ya da moleküle aktiflik kazandırır. En dış yörüngesinde

eşlenmemiş bir elektronu bulunan moleküle ya da molekül gruplarına ‘radikal’ denir ve bu yörüngeyi tamamlamak için başka bir molekülden bir elektronun koparıldığı zincirleme reaksiyonlara yol açarlar. Serbest radikaller son derece reaktiftir, dolayısıyla çok kısa bir yarı ömre ve düşük sabit durum konsantrasyonuna sahiptirler. Serbest radikaller moleküllerden, her parça bir elektron tutacak şekilde kimyasal bir bağın parçalanması, bir radikalin parçalanarak başka bir radikal oluşturması ve ayrıca redoks reaksiyonları yolu ile oluşmaktadır (49).

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Oksijen (O_2) elektron dağılımından dolayı iki elektronu eşleşmediği için radikallerle çok kolay etkileşime girmektedir. Hücreler enerji üretmek için oksijen kullandığında, mitokondri tarafından adenosin trifosfat (ATP) üretiminin bir sonucu olarak serbest radikallerin önemli bir kısmını oluşturan, kısa yaşam süreli reaktif oksijen türleri (ROT) meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türleri yüksek reaktif ajanlardır ve diğer moleküllerle daha hızlı reaksiyona girmek için en dıştaki yörüngelerinde tek ve paylaşılmamış elektron bulundururlar (44,49,50).

Reaktif oksijen türleri eşlenmemiş elektronunu başka moleküllere verenler (radikaller) ve eşlenmemiş elektronu olmamasına rağmen başka moleküllerle birleşebilenler (non-radikal) olmak üzere iki kısma ayrılır (Tablo 6), (51).

Tablo 6. Radikal ve Radikal Olmayan Reaktif Oksijen Türleri

RADİKALLER	RADİKAL OLMAYANLAR
Superoksid anyon radikali ($O_2^{\cdot -}$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($OH^{\cdot}$)	Hipokloröz Asit (HOCl)
Peroksil ($RO_2^{\cdot}$)	Ozon (O_3)
Alkoksil ($RO^{\cdot}$)	Singlet Oksijen ($O_2^{\cdot}$)
Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
Hidroperoksit ($HO_2^{\cdot}$)	Lipit Hidroperoksit (LOOH)

Vücutta bulunan pek çok antioksidan savunma mekanizması oksidan olan bu serbest radikallerin uzaklaştırılmasında görev alır. Serbest radikallerin oluşumu ile antioksidan savunma sitemlerinin onları organizmadan uzaklaştırmaya çalışması arasında kritik bir denge mevcuttur. Organizmadaki bu savunma mekanizmasını aşan ve kritik dengeyi kendi lehine çeviren serbest radikaller, lipitler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler ile reaksiyona girebilirler ve yapısal değişiklik meydana getirebilirler. Yaptıkları bu hasarlar; deoksiribonükleik asitin (DNA) aşırı şekilde tahrip olmasına, lipid peroksidasyonu ile hücre zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesine, nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımına, lipit metabolizmasındaki değişikliklere, zar proteinlerinin tahribine ve protein döngüsünün artmasına ve mukopolisakkaritlerin yıkımına neden olmaktadır (51–53).

2.3.2. Antioksidanlar

Serbest radikallerin oluşturduğu oksidasyonu önleyen ve bu durumu geciktiren maddelere antioksidan denir. Oksidasyon sonucu oluşabilecek zararlara karşı organizmanın doğal sistemine ise antioksidan sistem denmektedir. Antioksidanlar elektron göndererek serbest radikalleri etkisiz hale getirmektedirler. Sağlıklı hücrelerde biriken serbest radikallerinin antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırması farklı yollar ile gerçekleşir. Başlıca enzimatik olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılır (Tablo 7), (54).

Tablo 7. Enzimatik ve Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

ENZİMATİKLER	ENZİMATİK OLMAYANLAR
SOD	Karotenoidler (B-Karoten, Likopen)
GPx	Vitaminler (A, C, E)
Glutatyon Redüktaz	Polifenoller (Fenolik Asitler, Flavonoidler)
CAT	Glutatyon
Methemoglobin Redüktaz	Nikotinamid adenin dinükleotit ($NADH^-$)
Glutatyon S-Transferaz (GST)	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat ($NADPH^-$)

2.3.3. Oksidatif stres

Oksidan-Antioksidan sistemi dengesi oksidan lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş sürede nötralize edilirse, hücrede serbest radikal düzeyi artar. Serbest radikallerin hücre içinde artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptığı tahribata ‘oksidatif stres’ denir (52).

Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, kronik obstrüktif akciğer hastalığında, nörodejeneratif hastalıklarda, kanser gibi çeşitli akut ve kronik patolojik süreçlerde rol oynadığı belirtilmektedir (54,55).

2.4. Medikal Ozon

Ozon, siklik yapıda bulunan üç oksijen atomundan oluşan ve molekül ağırlığı olarak 48 kDa'dır. Doğal fakat kararsız bir molekül olan ozon, keskin kokulu gazdır. Ozon ve oksijenin 100 ml suda (0^oC'de) çözünürlükleri ml olarak sırasıyla 49 ve 4,89 dur. Oksijenin aksine, ozonun sudaki bu büyük çözünürlüğü, biyolojik sıvılarda bulunan herhangi bir çözünür bileşik ve biyomolekül ile kolaylıkla ve hemen reaksiyona girmesine izin verir. Radikal bir molekül olmamasına rağmen, flor ve persülfattan sonra üçüncü en güçlü oksidandır. Ozon molekülünün ömrü sıcaklığa bağlıdır, 20^oC'de ozon konsantrasyonunun ömrü 40 dakikada, 30^oC'de 25 dakikada ve -50^oC'de ise ancak 3 ay sonra yarıya inmektedir. Bu yüzden ozon, depolanmaması nedeniyle hemen kullanılması gerekmektedir (12,13,56).

Medikal uygulamalarda, en az %95/%5 olacak şekilde O_2/O_3 karışım olarak kullanılır ve medikal ozon adını alır. Medikal ozon tedavisi antioksidan, antiinflamatuar, antimikrobiyal etkileri nedeniyle tıpta tedavi amacıyla geniş alanda kullanılmaktadır (13). Farmakolojik ilaçlarla tedaviden farklı olarak ozon tedavisi ilaç-reseptör ilişkisi ile değil, vücudun kendi güçlü potansiyelleri olan antioksidan ve antiinflamatuar yolakları kullanarak vücudu hastalıklar karşısında güçlendiren

bir tedavi yöntemidir. Ozonun tedavi edici etkisi özellikle reaktif oksijen ürünleri, lipit oksidasyon ürünleri ve hidrojen peroksit üzerinden olmaktadır (12,14).

2.4.1. Etki mekanizması

Medikal ozon tedavisi sonrası çok yönlü bir endojen kaskad başlatılır ve ozonun neden olduğu oksidatif strese yanıt olarak biyolojik olarak aktif olan substratlar salınır. Medikal ozon tedavisi sonrası ROT'lar ve lipit ozonlama ürünleri (LOP) ortaya çıkmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin kısa yarı ömrü olduğundan kısa süreli etkilerden sorumluyken LOP'ların uzun yarı ömürleri mevcut olup medikal ozonun uzun süreli etkilerini oluşturmaktadır (56).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve su ile reaksiyona giren ozon, reaktif oksijen türlerinden (ROT) olan H_2O_2 oluşturur. Hidrojen peroksit konsantrasyonu reaksiyonun ilk başında artar ve daha sonra hızla azalır. Çünkü sistein rezidülerini oksitleyerek etkisini oluşturan H_2O_2, hızla eritrositlere, trombositlere ve lökositlere yayılır. Aynı zamanda H_2O_2 bir dizi farklı proteinin sentezine izin veren bir transkripsiyon faktörünü (Nükleer faktör kappa B, NFκB) fosforile eden bir tirozinkinazı aktive edebilen bir hücre içi sinyal molekülü olarak da kabul edilmektedir. Eritrositlere giren ROT'lar kısa sürede temizlenmektedir. Bu kısa süre içinde ROT'lar pentoz fosfat yolu aktivasyonuna ve glikolizin hızlanmasına sebep olmaktadır. Arttırdığı 2,3-difosfogliserat ile oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sağa kayar ve dokuların oksijen alımı kolaylaşır. Hidrojen peroksit mononükleer hücre elemanlarının sitoplazmasındaki sisteini oksitler ve NFκB'yi

aktive eder. Bu olayların sonrasında sitokinlerin sentezinden sorumlu çeşitli genlerin aktivasyonu ile son bulur. Sentezi uyarılan sitokinler; Interferon gama (IFN-γ), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin 2 (IL-2) ve interlökin 6'dır (IL-6). Bu etki medikal ozonun immünmodülator etkisi olarak ifade edilmektedir. Trombositleri de etkileyerek büyüme faktörlerinin ve otakoidlerin salınımını uyarır (56–58).

Lipit ozonloma ürünleri çoğunlukla eritrosit membranlarının oksidasyonu ile oluşmaktadır. Bu LOP'lar arasında lipoperoksil radikalleri, hidroperoksitler, malondialdehit, izoprostanlar, ozonit, alkaneller ve 4- hidroksinonenal (4-HNE) bulunmaktadır. Lipit ozonlama ürünleri; hemoksijenaz gibi stres proteinlerinin ve tüm dokularda SOD, GPx, GST, CAT, NADPHkinon-oksidoredüktaz (NQO 1), ısı şok protenleri (HSP) ve ilaç metabolizmasının faz II enzimlerinden oluşan çeşitli antioksidanların konsantrasyonları artmasını uyarır. Endotelde nitrikoksit sentetazı uyararak nitrik oksit (NO) salınımını arttırmakta ve kemik iliğinde metalloproteinaz salınımın aktive ederek kök hücre aktivasyonunu arttırarak oksidatif strese dirençli eritrosit yapımını uyarmaktadır (56–58).

2.4.2. Kontrendikasyonları

Medikal ozon tedavisinin uygulanmasının sorun teşkil edebileceği durumlar bulunmaktadır. Bu durumlar; aşırı oksidasyonu ve yoğun hemolizi engelleyen enzim olan glukoz 6 fosfat dehidrogenazın eksikliği, kesin olarak gösterilememiş olsa da olası bir mutajenik riski dışlamak amaçlı özellikle erken dönem olmak üzere

hamilelik, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisi görmekte olanlar, hipertiroidi, kanama bozukluğu, ciddi kardiyovasküler instabilite ve ozona reaksiyon gösteren astım hastaları olarak belirtilmiştir (56).

2.4.3. Klinik kullanım alanları

Medikal ozon uygulaması özellikle inflamatuar sürecin baskın olduğu ve immün sistemin ön planda rol aldığı fizyopatolojik durumlarda sıkça kullanılmış ve etkin olduğu belirtilmiştir. Her türlü etken kaynaklı geniş bir spektrumdaki enfektif olaylarda kullanılmış ve hızla düzelme sağladığı belirtilmiştir (56).

Yara iyileşmesinde, serebral, kardiyak ve ekstremiteyi de kapsayan bütün iskemik olaylarda kullanılmış ve olumlu etkilerine vurgu yapılmıştır. Yaşa bağlı maküler dejenerasyonu, diyabetik retinal vasküler bozuklukları ve iskemik optik nöropatileri içeren dejeneratif retina hastalıklarında, nörodejeneratif hastalıklarda, romatoid artritin de içinde bulunduğu otoimmün hastalıklarda, metabolik sendromda, orak hücreli anemide, talasemide, enfektif veya otoimmün kaynaklı glomerülonefritlerde, ani işitme kaybında, tinnitusta, akciğer hastalıklarında, bel ağrılarında ve dermatolojik hastalıklarda da başarıyla kullanılmaktadır (56).

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 20.12.2021 tarih ve G.Ü.ET-21.080 numaralı etik kurul onayı alınarak Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı (EK-1).

Çalışmada, ağırlıkları 250-415 g arasında değişen 30 erkek Long Evans sıçan kullanıldı. Sıçanların 20-21 °C sıcaklıkta, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanarak anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar beslenmelerine izin verildi.

3.1. Gruplar ve Kullanılan Yöntemler

İşlem öncesi sıçanlar her grupta 6 tane olmak üzere rastgele 5 gruba ayrıldı (Tablo 8).

Anestezi: 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flakon, Parke-Davis, USA) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorür (Alfazyne® flakon %2, Ege Vet) intramüsküler uygulama yoluyla anestezi sağlandı.

Cerrahi: Kontrol grubu dışında, anestezi uygulandıktan sonra, ratların ciltleri aseptik olarak hazırlandı. Bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda alt abdominal insizyonla sol üreter distaline ulaşılıp 2.0 mersilenle dikiş konularak tek taraflı üreter obstrüksiyonu sağlandı.

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

Ötenazi ve Doku çıkartılması: Sıçanlara anestezi verildikten sonra intrakardiyak kan alınarak ötenazileri gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası böbrek dokuları bütünlüğü bozulmadan ve sarsılmadan çıkartıldı. Her iki böbrek dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine konuldu. Tüm gruplardan antioksidan ve oksidan durumları belirlenmek amacıyla total oksidan status (TOS), total antioksidan status (TAS), paraoksonaz-1 (PON-1), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve renal fonksiyonu değerlendirmek için serum üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Tablo 8. Grupların Dağılımı

Gruplar	**n**
Kontrol Grubu (Grup K)	6
Üreter Obstrüksiyon Grubu (Grup ÜO)	6
Üreter Obstrüksiyon-Tenoksikam Grubu (Grup ÜOT)	6
Üreter Obstrüksiyon-Medikal ozon Grubu (Grup ÜOO)	6
Üreter Obstrüksiyon-Tenoksikam-Medikal Ozon Grubu (Grup ÜOTO)	6

Kontrol Grubu (Grup K): Bu gruptaki sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra, bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda düşük abdominal insizyonla sham operasyonu uygulandı. Üç hafta sonra serum BUN, kreatinin değerleri referans değer olarak kabul edildi. Başlangıçtan 3 hafta sonra anestezi uygulanmasının ardından intrakardiyak alınan kan ile ötenazi gerçekleştirildi.

Üreter Obstrüksiyon Grubu (Grup ÜO): Bu gruptaki sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra, bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda abdominal insizyonla sol üreter distaline ulaşıp 2.0 mersilen ile dikiş koyuldu ve üreter obstrüksiyonu sağlandı. İşlemden 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerlerine bakılarak, böbrek yetmezliği kararı verildi. Üç hafta sonra anestezi uygulanmasının ardından intrakardiyak kan alınarak ötenazi gerçekleştirildi.

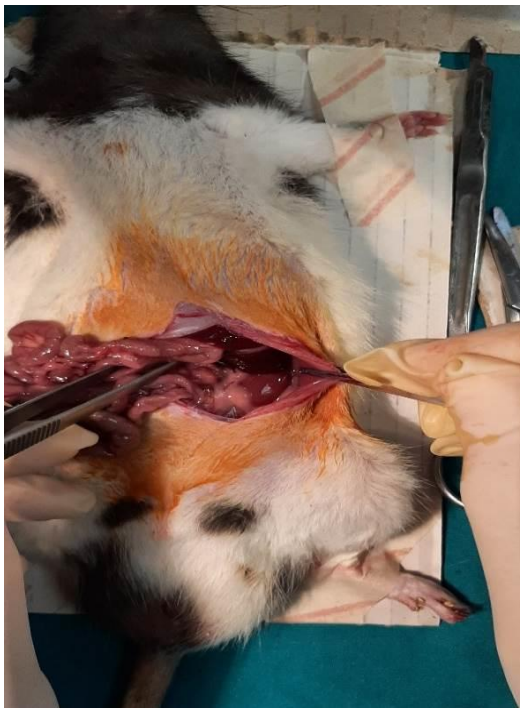
Üreter Obstrüksiyon- Tenoksikam Grubu (Grup ÜOT): Bu gruptaki sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra, bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda düşük abdominal insizyonla sol üreter distaline ulaşıp 2.0 mersilen ile dikiş koyuldu ve üreter obstrüksiyonu sağlandı. Çalışmanın başlangıcından 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerleri bakılarak, böbrek yetmezliği karar verildi. Cerrahi sonrası 21.günde tenoksikam (Oksamen-L® flakon, Gensenta İlaç) tek doz intraperitoneal 10 mg/kg olacak şekilde uygulandı. Yirmi dört saatlik takip dönemi sonrasında sıçanlara anestezi uygulanmasının ardından intrakardiyak kan alınarak ötenazi gerçekleştirildi.

Üreter Obstrüksiyon- Medikal Ozon Grubu (Grup ÜOO): Bu gruptaki sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra, bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda abdominal insizyonla sol üreter distaline ulaşıp 2.0 mersilen ile dikiş koyuldu ve üreter obstrüksiyonu sağlandı. Geç dönem için 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerlerine bakılarak, böbrek yetmezliği kararı verildi. Cerrahi sonrası 21.günde bu gruptaki sıçanlara intraperitoneal 4 mL medikal ozon (20 μ/ml) uygulandı. Yirmi dört saatlik takip dönemi sonrasında sıçanlara anestezi altında intrakardiyak kan alınarak ötenazi gerçekleştirildi.

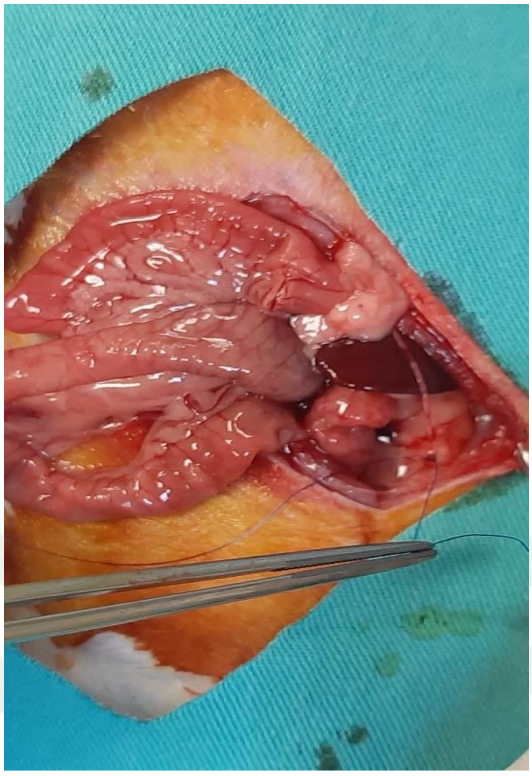
Üreter Obstrüksiyon- Tenoksikam- Medikal Ozon Grubu (Grup ÜOTO): Bu gruptaki sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra, bir ısıtma lambası altında, supin pozisyonda düşük abdominal insizyonla sol üreter distaline ulaşıp 2.0 mersilen ile dikiş koyuldu ve üreter obstrüksiyonu sağlandı. Geç dönem için 3 hafta sonra serum BUN, kreatinin değerlerine bakılarak, böbrek yetmezliği kararı verildi. Cerrahi sonrası 21.günde bu gruptaki sıçanlara öncelikle intraperitoneal 4 mL medikal ozon (20 μ/mL) uygulandı. Medikal Ozon uygulamasından 30 dk sonra tenoksikam (Oksamen-L® flakon, Gensenta İlaç) tek doz intraperitoneal 10 mg/kg olacak şekilde uygulandı. Yirmi dört saatlik takip dönemi sonrasında sıçanlara anestezi altında intrakardiyak kan alınarak ötenazi gerçekleştirildi.



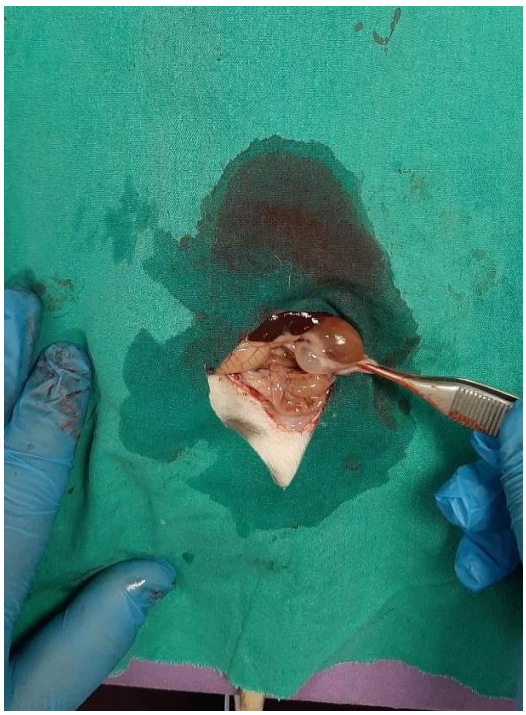
Resim 1. Cerrahi İşlemden Önce



Resim 2. Böbrek lojunun açılması



Resim 3. Sol üreter bağlanırken



Resim 4. Obstrükte böbreğin çıkarılması



Resim 5. Çıkarılan normal ve obstrükte böbrek

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Sakrifikasyonun ardından bilateral çıkarılan böbrekler %10'luk tamponlu formalin içerisine alınarak 72 saat süreyle tespit edildi. Fiksasyonun ardından artan derecelerde alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilen dokular, ksilen ile şeffaflandırıldı. Sıvı parafinde infitrasyonu takiben doku örnekleri parafine gömüldü. Parafin doku bloklarından 4 µm kalınlığında kesitler alındı (Leica RM2245, Germany). Böbrek doku örnekleri tübüler hasarın değerlendirilmesi için H&E ile, tübülointerstisyel fibrozisi değerlendirmek için ise Masson'un trikrom boyası ile boyandı (Li ve ark., 2016). Histopatolojik değerlendirme için hazırlanan doku örnekleri Leica DM 4000B

(Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskobunda görüntülenerek Leica LAS V4.9 programında değerlendirildi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

H&E boyalı böbrek doku örnekleri 20× ve 40× objektif altında incelenerek tübülointerstisyel böbrek hasarı semi-kantitatif olarak belirlendi. Bunun için her bir kesitte çakışma göstermeyen rastgele 10 tübülointerstisyel alanda tübül epitel hücrelerinde vakuolizasyon, eritrosit kast oluşumları, proteinöz kast oluşumları, tübüler atrofi, tübüler dilatasyon, interstisyumda infiltrasyon, interstisyel ödem ve interstisyel fibrozis değişkenleri 0-3 (0, değişiklik yok; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli) arasında skorlanarak, her bir alan için toplam bir tübülointerstisyel böbrek hasarı skoru belirlendi (59,60). Daha sonra her bir böbrek dokusu için ortama bir hasar skoru hesaplandı ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Tübülointerstisyel fibrozisin semi-kantitatif değerlendirmesi için Masson trikrom boyalı böbrek kesitleri kullanıldı. Bu örneklerde çakışma göstermeyen rastgele 10 alan, 20× objektif altında görüntülendi. Elde edilen görüntülerde, trikrom ile mavi boyalı alanlar halinde ortaya çıkarılan kollajen birikim alanları, ImageJ (ImageJ 1.51n, National Institutes of Health, USA) programı kullanılarak hesaplandı (% alan) (59). Her bir böbrek örneği için hesaplanan bu değer gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Sıçanlardan 2 tüp kan alındı. Bu tüplerden biri renal fonksiyonu belirlemek için serum BUN ve kreatinin düzeylerini ölçmede kullanıldı. Bu ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Diğer tüp oda ısısında 3000 rpm'de 10 dk santrifüj (Hettich Mikro 200R®) edildikten sonra üstte kalan serum (supernatan) epend-off mikrosantrifüj (ependorf tüpü) tüpüne bırakılarak çalışma gününe kadar -80 ºC'de saklandı. Bu örneklerden Total Oksidatif Durum (TOS), Total Antioksidan Durum (TAS), bunların bir oransal karşılaştırması olan Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ve Paraoksonaz-1 (PON-1) ölçüldü. Bu ölçümler Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı.

3.3.1. Serum total oksidan status (TOS) ölçümü

Total oksidan seviye ölçümünde, TOS kiti (RelAssay Diagnostic®, Türkiye) kullanıldı. TOS ölçümü için, kitin prosedüründe belirtildiği şekilde, 500 mL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 75 mL örnek karıştırılıp spektrofotometre (NanoDrop® ND-1000) ile 530 nm'de absorbansı ölçümü yapıldı (A1). Karışıma 25 mL reaktif 2 (pro-kromojen solüsyon) eklendi. Tüp parafilmle kaplanarak 37ºC'deki sıcak su banyosunda (Şimşek Laborteknik®) 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 530 nm'de absorbans ölçümü yapıldı (A2). Standart ölçümü için kitte verilen, 10 µmol/L hidrojen peroksit (H_2O_2) ekivalan/ litre içeren standart çözeltisi kullanıldı. İlk ve ikinci ölçümler üçer defa yapılarak ortalaması alındı. İkinci absorbans değerinden (A2) ilk absorbans değeri (A1) çıkarılarak absorbans değişimi (ΔAbs)

hesaplandı. TOS düzeyleri kitte belirtilen formülle hesaplandı, mmol H_2O_2 Eq/L olarak ifade edildi (61).

TOS= [(ΔAbs örnek) / (ΔAbs standart)] x Standart Konsantrasyonu (10 μmol/L)

3.3.2. Serum total antioksidan status (TAS) ölçümü

Total antioksidan seviye ölçümünde, TAS kiti (RelAssay Diagnostic®, Türkiye) kullanıldı. TAS ölçümü için, kitin prosedüründe belirtildiği şekilde, 500 mL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 30 mL örnek karıştırılıp spektrofotometre ile (NanoDrop® ND-1000), 660 nm'de absorbans ölçümü yapıldı (A1). Ependorf tüpündeki karışıma 75 mL reaktif 2 (renkli 2,2-azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit), (ABTS) solüsyonu eklendi. Tüp parafilme kaplanarak, 37 ºC deki sıcak su banyosunda (Şimşek Laborteknik®) 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 660 nm'de absorbans ölçümü yapıldı (A2). Standart ölçümü için, 1 mmol/L konsantrasyonundaki Trolox Eq çözeltisi örnek yerine kullanıldı. İlk ve ikinci ölçümler üçer defa yapılarak ortalaması alındı. İkinci absorbans değerinden (A2) ilk absorbans değeri (A1) çıkarılarak absorbans değişimi (ΔAbs) hesaplandı. TAS düzeyleri kitte belirtilen formülle hesaplandı ve mmol Trolox Eq/L olarak ifade edildi (62).

$$TAS = [(\Delta Abs\ H_2O - \Delta Abs\ Örnek) / (\Delta Abs\ H_2O - \Delta Abs\ Standart)]$$

3.3.3. Oksidatif stres indeksi (OSİ) ölçümü

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) oksidatif Stresin bir göstergesi olarak değerlendirilir. Toplam Oksidan Status (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak tarif edilir. Örneklerin OSI değerleri hesaplanırken TAS düzeyleri μmol birimine çevrilir. Sonuçlar Arbutrary Units (AU) olarak ifade edilir **[**OSI (Arbitrary 34 Unit) =TOS (μmol H2O2 Equivalent/ L) /TAS (mmol Trolox Equivalent/L) X 100].

3.3.4. Serum paraoksonaz 1 (PON-1) ölçümü

Paraoksonaz 1 aktivitesi ölçümünde paraokson substrat olarak kullanıldı. Serum PON-1 seviyeleri, modifiye Eckerson yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. İlk paraokson hidroliz oranları (0-dietil-0-p-nitro-fenilfosfat; Sigma Chemical Co., Londra, İngiltere), 37 ° C'de 405 nm'de serbest kalan p-nitrofenol ölçülerek belirlendi ve sonuçlar U/L olarak verildi.

3.4. İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Bulgular ortalama ± standart hata (SH) olarak verildi. Veriler Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık tespit edilen değişkenler, Bonferoni düzeltmeli

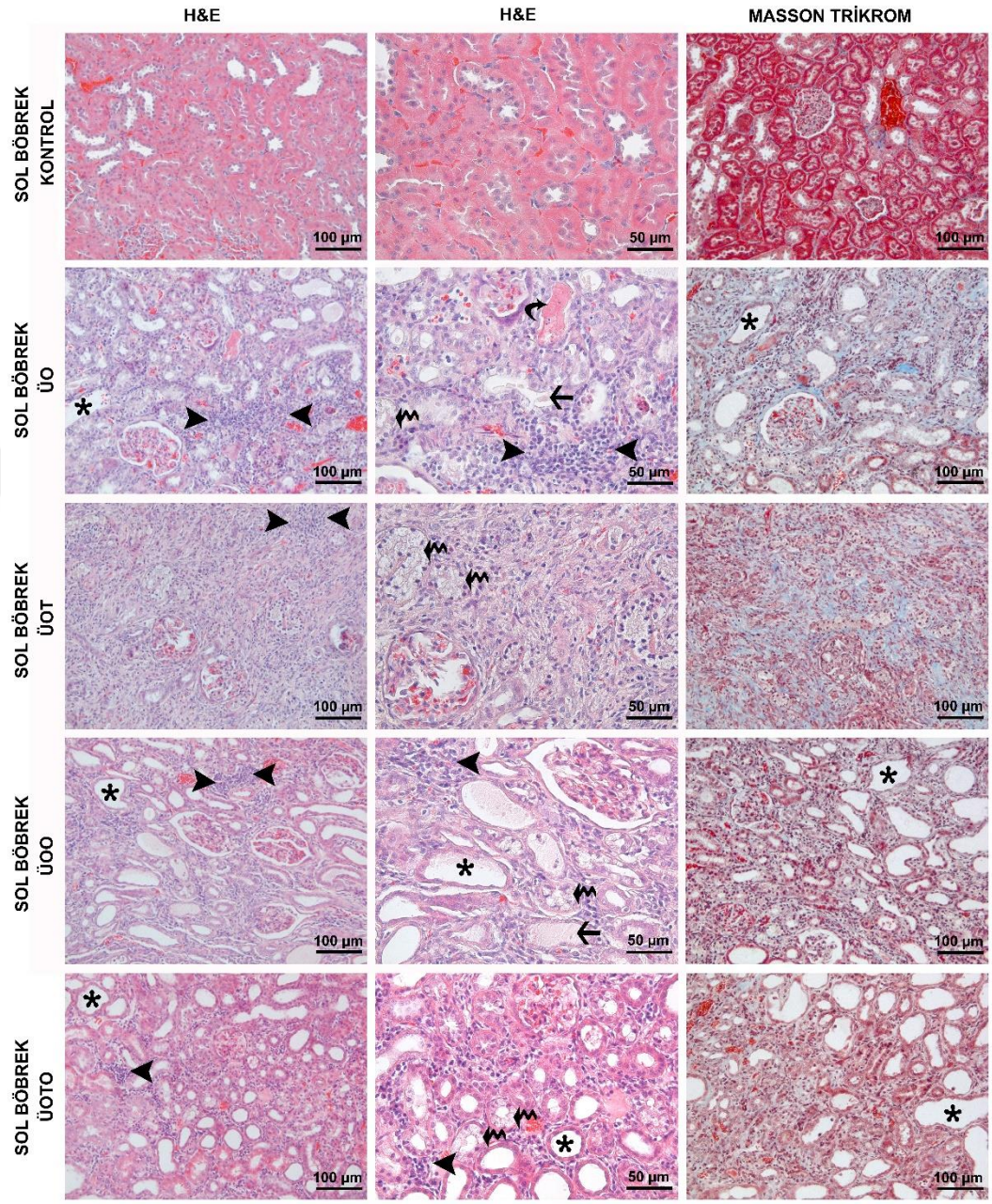
Mann-Withney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip I hata düzeyi %5 olarak kullanıldı, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Obstrüksiyon uyguladığımız sol taraf böbrek dokularının H&E boyalı örneklerini incelediğimizde, tübülointerstisyel hasar skoru gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre tübülointerstisyel hasar daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, tümü). ÜOO grubunda ise ÜO ve ÜOT gruplarına göre tübülointerstisyel hasar daha az görülmüştür ($p<0,0001$, $p<0,0001$, sırasıyla). Benzer şekilde ÜOTO grubunda ise ÜO ve ÜOT gruplarına göre tübülointerstisyel hasar daha az görülmüştür ($p=0,021$, $p=0,007$, sırasıyla), (Tablo 9, Şekil 3).

Obstrüksiyon uyguladığımız sol taraf böbrek dokularının trikrom boyalı kesitlerini incelediğimizde, kollajen birikimi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre kollajen birikimi daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,006$, $p<0,0001$, sırasıyla). ÜOT grubunda ÜO grubuna göre kollajen birikimi daha fazla görülmüştür ($p=0,001$). ÜOO grubunda ise ÜO ve ÜOT gruplarına göre kollajen birikimi daha az görülmüştür ($p=0,032$, $p<0,0001$, sırasıyla). Benzer olarak ÜOTO grubunda ise ÜOT grubuna göre kollajen birikimi daha az görülmüştür ($p=0,002$), (Tablo 10, Şekil 3).

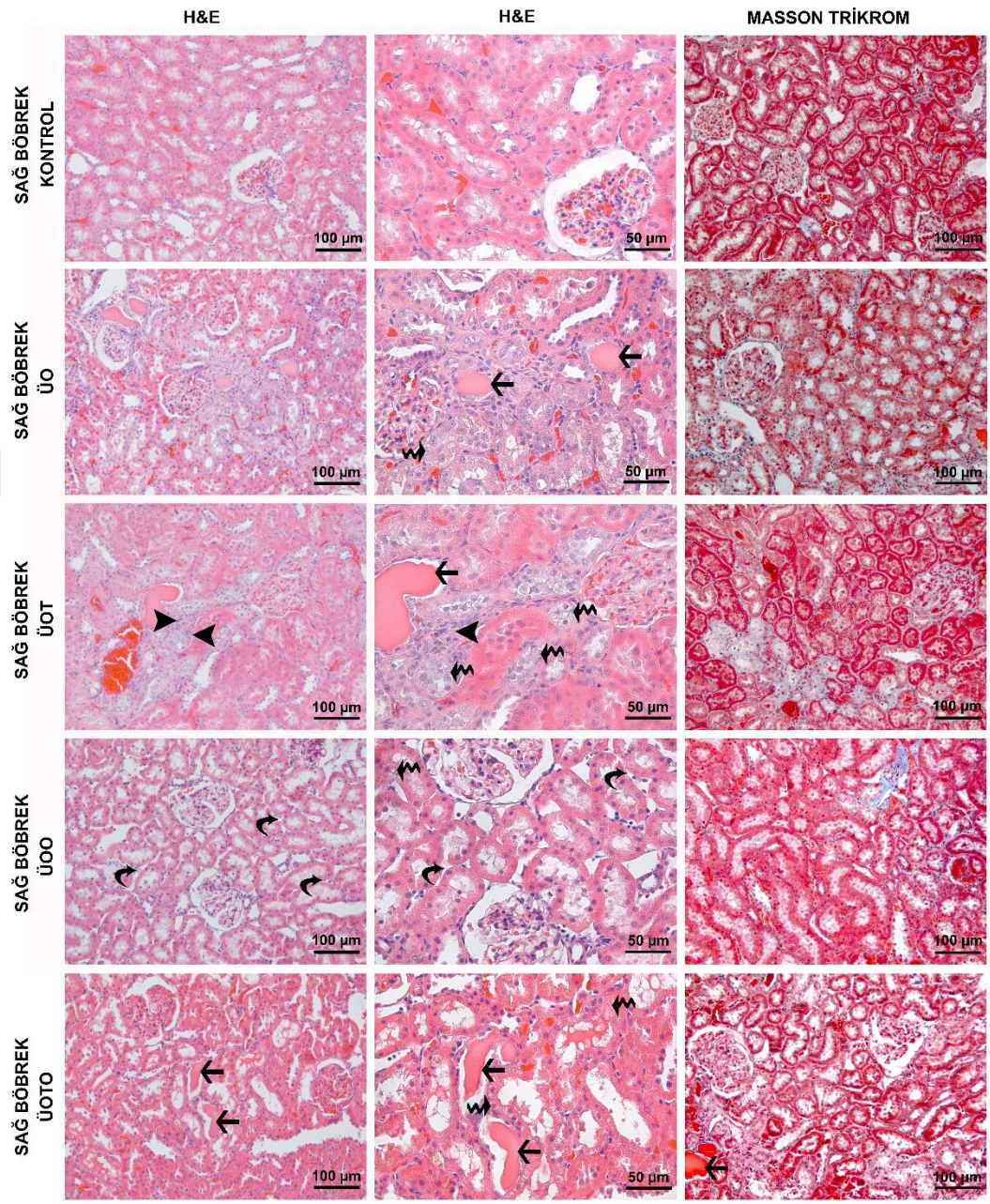


Şekil 3. Tüm grupların sol böbrek dokusuna ait H&E ve Masson trikrom boyalı örneklerinin temsili mikrografları**.** Üriner obstrüksiyon nedeniyle böbrek tübüllerinde dilatasyon (asterisk), tübül epitel hücrelerinde vakuolizasyon (siyah kıvrıntılı ok), eritrosit kast oluşumları (siyah kıvrık ok) ya da proteinöz kast oluşumları (siyah ok) gibi değişen derecelerde tübüler hasara yer yer interstisyel ödem ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah ok başları) eşlik etmektedir. İlerleyici hasarda, trikrom

boyalı kesitlerde mavi boyalı alanlar şeklinde dikkati çeken interstisyel fibrozis de belirgin bir hal almaktadır.

Obstrüksiyon uygulamadığımız sağ taraf böbrek dokularının H&E boyalı kesitlerini incelediğimizde, tübülointerstisyel hasar skoru gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p=0,002). ÜO, ÜOT ve ÜOTO gruplarında kontrol grubuna göre tübülointerstisyel hasar daha fazla görülmüştür (p=0,001, p<0,0001, p=0,040, sırasıyla). ÜOO grubunda ise ÜO ve ÜOT gruplarına göre tübülointerstisyel hasar daha az görülmüştür (p=0,042, p=0,014, sırasıyla), (Tablo 9, Şekil 4).

Obstrüksiyon uygulamadığımız sağ taraf böbrek dokularının Masson trikrom ile boyalı kesitlerini incelediğimizde; kollajen birikimi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,0001). ÜO ve ÜOT gruplarında kontrol grubuna göre kollajen birikimi daha fazla görülmüştür (p=0,007, p<0,0001, sırasıyla). ÜOO grubunda ise ÜO ve ÜOT gruplarına göre kollajen birikimi daha az görülmüştür (p=0,031, p<0,0001, sırasıyla). Benzer olarak ÜOTO grubunda ise ÜOT grubuna göre kollajen birikimi daha az görülmüştür (p=0,007), (Tablo 10, Şekil 4).



Şekil 4. Tüm grupların sağ böbrek dokusuna ait H&E ve Masson trikrom boyalı örneklerinin temsili mikrografları. Obstüksiyon yapılmayan, kontralateral böbrek dokusunda yer yer tübüler dilatasyona çoğunlukla proteinöz kast oluşumlarının (siyah ok) eşlik ettiği görülmektedir. Tübül epitel hücrelerinde vakuolizasyon (siyah kıvrıntılı ok), interstisyel ödem (siyah kıvrık ok) ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah ok başları) dikkat çeken diğer bulgular olmakla birlikte, trikrom boyalı

kesitlerde mavi boyalı alanlar şeklinde dikkati çeken interstisyel fibrozisin de belirli bir düzeyde hasara eşlik ettiği görülmektedir.

Tablo 9. Tübülointerstisyel Hasar Skoru bulguları [Ortalama ± SH]

	Grup K (n=6)	**Grup ÜO (n=6)**	**Grup ÜOT (n=6)**	**Grup ÜOO (n=6)**	**Grup ÜOTO (n=6)**	******
Sağ böbrek	0,83±0,12	3,60±0,96*	3,97±0,53*	2,00±0,36 +,&	2,45±0,67*	0,002
Sol böbrek	0,70±0,10	12,42±0,95*	12,95±0,71*	7,60±0,73*,+, &	9,55±1,20*, +,&	0,0001

P**: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi p< 0,05

*p<0,05: Grup K ile karşılaştırıldığında; $^{+}$p<0,05: Grup ÜO ile karşılaştırıldığında; $^{\&}$p<0,05: Grup ÜOT ile karşılaştırıldığında

Tablo 10. Kollajen birikimi bulguları [Ortalama ± SH]

	Grup K (n=6)	**Grup ÜO (n=6)**	**Grup ÜOT (n=6)**	**Grup ÜOO (n=6)**	**Grup ÜOTO (n=6)**	**P****
Sağ böbrek	0,82±0,05	1,50±0,23*	1,98±0,25*	0,93±0,11 +,&	1,25±0,15 &	0,0001
Sol böbrek	1,12±0,07	12,91±1,51*	21,35±1,16*,+	8,54±0,92*,+, &	14,29±2,72*, +,&	0,0001

P**: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi p< 0,05

*p<0,05: Grup K ile karşılaştırıldığında; $^{+}$p<0,05: Grup ÜO ile karşılaştırıldığında; $^{\&}$p<0,05: Grup ÜOT ile karşılaştırıldığında

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Gruplar serum TAS düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı (p=0,048). TAS düzeyi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı düşük olarak bulundu (p=0,004, p<0,0001, p=0,017, p=0,04, sırasıyla), (Tablo 11).

Gruplar serum TOS düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı (p<0,0001). TOS düzeyi ÜO, ÜOT ve ÜOTO gruplarında K grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu (p=0,001, p<0,0001, p=0,039, sırasıyla). Ayrıca ÜOO ve ÜOTO gruplarında ÜOT grubuna göre TOS düzeyi anlamlı olarak azalmış bulundu (p=0,001, p=0,007, sırasıyla), (Tablo 11).

Gruplar serum OSİ açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı (p<0,0001). OSİ düzeyi ÜO, ÜOT ve ÜOTO gruplarında K grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu (p<0,0001, p<0,0001, p=0,005, sırasıyla). Ayrıca ÜOO ve ÜOTO gruplarında ÜOT grubuna göre OSİ anlamlı olarak azalmış bulundu (p=0,001, p=0,011, sırasıyla), (Tablo 11).

Gruplar serum PON-1 enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı (p=0,004). PON-1 enzim aktivitesi ÜO, ÜOT ve ÜOTO gruplarında K grubuna göre anlamlı artmış olarak bulundu (p=0,001, p<0,0001, p=0,026, sırasıyla). Ayrıca ÜOTO grubunda ÜOT

grubuna göre PON-1 enzim aktivitesi düzeyi anlamlı olarak azalmış bulundu (p=0,037), (Tablo 11).

Tablo 11. Oksidan durum parametreleri [Ortalama ± SH]

	Grup K (n=6)	**Grup ÜO (n=6)**	**Grup ÜOT (n=6)**	**Grup ÜOO (n=6)**	**Grup ÜOTO (n=6)**	**P****
TAS (nmol/mL)	1,39±0,20	1,04±0,09*	0,96±0,05*	1,13±0,07	1,06±0,08*	0,048
TOS (IU/mg.pro)	5,58±1,13	17,41±1,93*	22,09±3,04*	10,96±2,66 &	13,61±2,19*,&	<0,0001
OSI	4,89±1,25	15,75±1,33*	19,92±1,78*	9,45±2,34 &	12,89±2,15*,&	<0,0001
PON (IU/mg.pro)	289±14,74	398,50±32,8*	408,17±21,67*	348,66±17,33 &	359,50±12,35*	0,004

P**: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi p< 0,05

*p<0,05: Grup K ile ile karşılaştırıldığında; &p<0,05: Grup ÜOT ile karşılaştırıldığında

Gruplar serum BUN düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı (p=0,002). Serum BUN düzeyi tüm gruplarda K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu (p=0,011, p<0,0001, p=0,024, p=0,019, sırasıyla), (Tablo 12).

Gruplar serum kreatinin düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark vardı (p=0,005). Serum kreatinin düzeyi tüm

gruplarda K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu (p=0,011, p<0,0001, p=0,028, p=0,018, sırasıyla), (Tablo 12).

Tablo 12. Üreter obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda BUN ve kreatinin bulguları [Ortalama ± SH]

	Grup K (n=6)	**Grup ÜO (n=6)**	**Grup ÜOT (n=6)**	**Grup ÜOO (n=6)**	**Grup ÜOTO (n=6)**	**P****
BUN (mg/dL)	23,34±0,63	28,33±1,70*	30,98±1,61*	27,40±0,97*	28,00±1,18*	0,002
Kreatinin (mg/dL)	0,34±0,05	0,42±0,03*	0,46±0,04*	0,39±0,013*	0,40±0,03*	0,005

P**: Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi p< 0,05

*p<0,05: Grup K ile ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Yapılan deneysel çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu uygulanarak böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda tenoksikam kullanımı sonrası medikal ozonun böbrek dokusu üzerine etkileri incelendi.

Bu çalışmada üreter obstrüksiyonu uygulanan sıçanlarda böbrek histopatolojisinde belirgin tübülointerstisyel hasar, interstisyel aralıkta kollajen birikimi, TAS'ta azalma, TOS, OSI ve PON-1'de artış izlendi. Üreter obstrüksiyonu uygulanan ve uygulanmayan böbrek dokularında ÜOO grubunda ÜO ve ÜOT gruplarına göre tübülointerstisyel hasar ve kollajen birikimi az tespit edildi. ÜOTO grubunda ise ÜO ve ÜOT grubuna göre tübülointerstisyel hasar daha az görülürken sadece ÜOT grubuna kıyasla kollajen birikimi daha az görülmüştür. ÜOT grubunda serum TAS düzeyi diğer gruplara kıyasla en düşüktü, serum TOS, OSİ VE PON-1 seviyeleri en yüksekti. ÜOO grubunda serum TAS düzeyi azalmış olmasına rağmen diğer gruplara kıyasla daha yüksekti. Serum TOS, OSİ ve PON-1 düzeyleri ÜOO grubunda kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen diğer gruplara kıyasla azalmış olarak gözlendi. Serum BUN ve kreatinin düzeyi tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirlendi.

Unilateral üriner obstrüksiyon modeli öncelikle ABH'ye yol açar. Obstrüksiyonun devam etmesi ile 2 hafta içerisinde KBH'nin histolojik özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olur. Böbrek hasarına katkıda bulunan ve UUO modelinde aktive olan hücresel süreçler üç kategoride sınıflandırılabilir:

interstisyel inflamasyon, tübüler hücre hasarı-apopitozis ve fibrozis. Üreter obstrüksiyon modelinde, interstisyel enflamatuar hücre infiltrasyonu obstrüksiyondan 12 saat sonra başlar, 14. güne kadar kademeli olarak artmaya devam eder. Üreter obstrüksiyondan sonraki 1. günde tübüler hücre ölümü gözlenir ve zamanla artar. 2. haftanın sonunda korteks ve medulla boyunca hem distal tübüllerde hem de toplayıcı kanallarda tübüler dilatasyon ve apopitoz en üst seviyede görülmektedir (63). Aynı zamanda interstisyel hücrelerde apopitoza uğrar, obstrüksiyondan sonraki üçüncü günden itibaren belirgindir ve inflamasyonun çözülmesine, fibroblast sayısının düzenlenmesine katkıda bulunduğu söylenmektedir. Unilateral üreteral obstrüksiyon modelinde tanımlanan hücre apopitozunun anahtar tetikleyicileri Angiotensin 2, transforme edici büyüme faktör beta 1 (TGF β1), TNF, oksidatif stres ve mekanik gerilmenin olduğu belirtilmiştir (63). Literatürde üreter obstrüksiyonu modellerinde ortak interstisyel fibrozisi izleyen böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmektedir (42,64,65). Sun ve arkadaşlarının yaptıkları bir sıçan çalışmasında, UUO sonrası 1. günde renal tübüler epitel hücrelerinde şişme, 3. günde vakuol dejenerasyonu, inflamatuar hücre infiltrasyonu ile birkaç tübül dilatasyonu ve 7. günde tübüler atrofi, artmış inflamatuar infiltrasyon, interstisyel fibroz ile artan miktarda hücre dışı matris birikimi görüldü. Operasyondan sonraki 14. günde ise fibrozis şiddetliydi ve tübüllerin büyük çoğunluğu apopitozise uğramıştı (66). Çalışmamızda obstrüksiyon uyguladığımız sol böbrek dokusunda; ÜO ve ÜOT gruplarında, tübülointerstisyel hasar skoru kontrol grubuna göre daha yüksek görüldü. ÜOO ve ÜOTO gruplarında tübülointerstisyel hasar skoru kontrol grubuna göre yüksek olsa da bu bulgular ÜO

ve ÜOT grubuna göre daha düşüktü. Bu bulgular tenoksikamın nefrotoksik etkisini desteklerken, medikal ozonun antiinflamatuvar ve antioksidan yolaklar üzerinden etki ederek oluşan böbrek hasarını azaltmasını histolojik olarak göstermiştir.

Fibroblast aktivasyonu UUO'nun üçüncü gününden itibaren meydana gelir. Artmış fibroblast sayıları UUO'nun 7. gününde belirginleşir ve 14. günde obstrüksiyona uğramış böbreğin önemli kısmını oluşturur ve fibrozisin oluşma sebebidir. Progresif interstisyel fibrozis, şiddetli ABH'nın bir sonucu olarak gözlenebilir ve tüm KBH formlarının son ortak yoludur (63). Zhang ve arkadaşlarının UUO oluşturarak yaptıkları bir rat çalışmasında mefunidon uygulanması sonrası interstisyel kollajen birikiminin önemli ölçüde baskılandığı belirtilmiştir (67). Diğer çalışmada, UUO grubundaki sıçanların yüksek olan interstisyel kollajen düzeyi mikofenolat mofetil ile önemli ölçüde azalmıştı (68) Çalışmamızda ozon uygulanan ÜOO grubunda ÜO ve ÜOT gruplarına göre kollajen birikimi daha az görülmüştür. Yine, benzer şekilde ÜOTO grubu da ÜOT grubuna göre kollajen birikimi daha az olarak saptanmıştır. Tenoksikam uygulanan ÜOT grubu ÜO grubuna göre kollajen birikimi daha fazla görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tenoksikamın interstisyel kollajen birikimini arttırırken fibrotik etki gösterdiği medikal ozonun ise kollajen birikimini azaltarak antifibrotik bir etki oluşturduğu belirlenmiştir.

Üreter obstrüksiyonu ile oluşan böbrek hasarında oksidatif stres de rol oynayan mekanizmalar arasında olduğu belirtilmektedir. Sebeplerinin interstisyum bölgesinde mekanik gerilme, stres maruziyeti ve hipoksik ortam olduğu ifade

edilmiştir (69). Serbest oksijen radikallerinin aşırı derecede artması, oksidatif strese ve inflamasyona yol açarak apopitoz veya nekroz yoluyla hücre ölümünün oluşmasına neden olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri aynı zamanda renal fibrozisin ilerlemesine katkı sağlamaktadır (70). Bizim çalışmamızda deneysel üreter obtrüksiyon modeliyle böbrek hasarı oluşturuldu. Tenoksikam ve ozonun antioksidan etkileri de incelendi. Çalışmalarda TOS ve TAS düzeyleri kalorimetrik yöntemle ölçülüp birbirlerine oranlandığında elde edilen OSİ değeri de oksidatif stresin bir göstergesi olarak değerlendirilir (61,62,71). Yine, lipid peroksidasyonuna karşı yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) koruyan antioksidan etkiye sahip hücre dışı enzim olan PON-1 de çalışmalarda ölçülmüştür (72). Yaptığımız çalışmada, ÜOT grubunda serum TAS düzeyi diğer gruplara kıyasla en düşüktü, serum TOS, OSİ VE PON-1 seviyeleri en yüksekti. ÜOO grubunda serum TAS düzeyi azalmış olmasına rağmen diğer gruplara kıyasla daha yüksekti. Serum TOS, OSİ ve PON-1 düzeyleri ÜOO grubunda kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen diğer gruplara kıyasla azalmış olarak gözlendi. Çalışma sonucunda serum TAS, TOS ve OSİ seviyeleri literatürdeki çalışmalarla benzerlik gösterirken, serum PON-1 seviyesi benzer çalışmalara göre yüksekti (71,73,74). Üreter obstrüksiyonu oluşturulan sıçanlarla yapılan bir çalışmada serum PON-1 tedavi gruplarında kontrol ve sadece obstrüksiyon oluşturulan gruba göre anlamlı oranda artış gösterdi. En düşük PON-1 seviyesi sadece obstrüksiyon oluşturulan grupta mevcut olduğu gözlendi (72). Bu bulgular tenoksikamın antioksidan parametrelerini azaltırken, oksidan parametrelerini arttırdığını göstermektedir. Medikal ozonun ROT'ları ve LOP'ları

kullanarak vücudun kendi antioksidan mekanizmalarını arttırarak antioksidan parametrelerini arttırırken buna karşılık oksidan parametrelerini azalttığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da PON-1 değerleri tenoksikam grubunda en yüksekti. Ozon uygulanan grupta tenoksikam grubundan düşük olmakla beraber literatüre göre yüksek kaldı (72). Bunun ozon tedavisinin 2 veya 3 seans uygulanmasının literatüre benzer daha düşük PON-1 seviyeleri sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Yine, uygulanan farklı ozon konsantrasyonlarının ya da uygulama yönteminin antioksidan etkileri bilinmemektedir.

Kreatinin, böbrek fonksiyonunu ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Artan BUN, böbrek hastalığı ve yetmezliği, idrar yolu obstrüksiyonu, dehidratasyon, şok ve ateş ile ilişkili olarak görülebilmektedir (75). Çalışmamızda BUN ve kreatinin düzeyi ölçümü literatüre benzer olarak kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulundu (76,77). ÜOT grubuna ait BUN ve kreatinin düzeyleri tenoksikamın renal toksisitesi nedeniyle en yüksek seviyelerde diye düşünülmektedir. ÜOO grubuna ait BUN ve kreatinin düzeyleri kontrol grubu dışındaki en düşük seviyelerdi. Bu değerlerin medikal ozonun antioksidan etkileri nedeniyle oluşan böbrek hasarını azalttığından dolayı düşük seviyede olduğu ve farklı dozlarda medikal ozon ile yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Günümüzde depremler gibi doğal afetler sonrası görülen böbrek fonksiyon bozukluklarını da kapsayan ABH ve KBH'dan muzdarip olan insan sayısı giderek artmaktadır. Hem sağlık personelleri tarafından hem de hastaların kendileri tarafından bu durum gözardı edilerek ilaç kullanımı tespit edilmektedir. Bu durum böbrek toksisiteleri bilinen ve kullanım oranı toplumda sık olan NSAİİ'lerin böbrek hastalıklarında kullanılmasının klinik olarak önemini arttırmaktadır. Yapılan deneysel çalışmamızda sıçanlarda tenoksikamın kullanılmasının obstrüksiyon uygulanan ve uygulanmayan böbrek dokularında histopatolojik olarak tübülointerstisyel hasarı tetiklediği ve kollajen birikimine neden olduğu izlendi.

Medikal ozonun uygulandığı gruplarda tenoksikam verilen gruplara göre tübülointerstisyel hasarda ve kollajen birikiminde yani fibrozis de azalma olduğu, BUN ve kreatinin değerlerinin azaldığı ve TAS değerleri yüksek iken, TOS, OSİ ve PON-1 değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular ile medikal ozonun tenoksikamın oluşturduğu etkiyi de belli oranda azalttığı tespit edilmiştir. Medikal ozonun nefrotoksisiteyi önleyici bir ajan olduğu düşünülmekle birlikte yeni çalışmaların bulgularımızı destekleyeceği öngörülmektedir.

Deney gruplarının yaş, cinsiyet ve NSAİİ'nin farklı dozlarına tekrarlayan maruziyet ile oksidatif stresin oluşturduğu hasarın histopatolojik, biyokimyasal ve oksidan durum parametrelerinde yeni medikal ozon çalışmalarının yapılmasıyla daha anlamlı ve olumlu sonuçların ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Harrison R. Harrıson_S_Prıncıples_Of_Internal_Medıcıne_18Ed. 21st bs. C. 2, Peptic ulcer disease and related disorders. 2022. part 16.section 1, chapter 341,disorders of thyroid.

2. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, vd. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American Journal of Kidney Diseases. 01 Nisan 2022;79(4): A8-12.

3. Frizzell KH, Cavanaugh PK, Herman MJ. Pediatric Perioperative Pain Management. Orthopedic Clinics of NA [Internet]. 2022;48(4):467-80. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2017.06.007

4. Thatte L, Vaamonde CA. Drug-induced nephrotoxicity The crucial role of risk factors. 2017;5481(January).

5. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochem Pharmacol. 2020;180(January):114147.

6. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs : An Update of. 2013;16(5):821-47.

7. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, vd. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. Gut. 2020;69(4):617-29.

8. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, Rosik J, Machoy- KKA, Białecka MM, vd. Kidney damage from nonsteroidal anti- inflammatory drugs — Myth or truth ? Review of selected literature. 2021;(May):1-7.

9. Oa M, Mcintyre M, Ra M, Derry S, Hj M. Single dose oral tenoxicam for acute postoperative pain in adults (Review). 2019;(3).

10. Merry AF, Webster CS, Holland RL, Middleton NG, Schug SA, James M, vd. Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients – a prospective , controlled , double-blind , multi-centre study. 2004; 111:313-22.

11. Balkaya AN, Kaya FN, Ata F, Karaca Ü. Postoperatif Ağrı Kontrolünde Preemptif ve Postoperatif Tek Doz Tenoksikam Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırılması. 2021;47(1):97-104.

12. Bocci VA. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy . State of the Art. 2006; 37:425-35.

13. Kal O, Akillioglu I, Kal A, Celik E, Yilmaz M, Onal M, vd. Prophylactic ozone administration reduces renal ischemia-reperfusion injury in the rat. 2016;9(7):13677-88.

14. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I, Scho CF. The Ozone Paradox : Ozone Is a Strong Oxidant asWell as a Medical Drug. 2009;29(4):646-82.

15. Vanputte C, Regan J, Russo A. Seeley' s Essentials of Anatomy & Physiology. Eleventh E. 2018. 545-555 s.

16. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Basic Anatomy. Third edit. 2023. 206-209 s.

17. Hall JE; HME. Guyton and Hall Medical Physiology. Fourteen E. 2021. 321-330 s.

18. Gropper MA, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish JP. Miller's Anesthesia.pdf. Ninth Edit. 2020. 444-460 s.

19. Eaton DC. Vander' s Renal Physiology Eighth Edition. 2013. 1-18 s.

20. Tarafdar S. Lecture Notes: Nephrology A Comprehensive Guide to Renal Medicine. 2020. 1-17 s.

21. Çivilibal M, Aksu BY. Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Akut Böbrek Hasarı Acute Kidney Injury and the Current Guidelines. 2015;116-9.

22. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury—epidemiology, outcomes and economics. Nature Publishing Group. 2014;

23. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. 2012;179-84.

24. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury : Diagnosis and Management. 2019;687-94.

25. Lai KN. A PRACTICAL MANUAL OF RENAL MEDİCİNE. 2009. 89-102 s.

26. Schrier, Robert W. editor. Renal and Electrolyte Disorders. Eighth Edi. 2018. 643-645 s.

27. Akcay A, Lee D. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. 2010;129-40.

28. Jacob J, Dannenhoffer J, Rutter A. Acute Kidney Injury. 2020;47(2020):571-84.

29. Lv J cheng, Zhang L xia. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease [Internet]. Springer Singapore; 2019. 3-15 s. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1

30. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 [Internet]. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2018. 1-74 s. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engelli-

db/hastaliklar/bobrek_hastaliklari/kitap_ve_makaleler/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf

31. Kimmel PL, Rosenberg ME. CHRONIC RENAL DISEASE. Second. 2020. 23-32 s.

32. Levey AS, Jong PE de Coresh J, Nahas M el, Astor BC, Matsushita K, vd. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int [Internet]. 2011;80(1):17-28. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.483

33. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice : Current Challenges and Future Perspectives. Adv Ther [Internet]. 2022;39(1):33-43. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s12325-021-01927-z

34. Tan HL, Yap JQ, Qian Q. Acute Kidney Injury : Tubular Markers and Risk for Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. Blood Purif. 2016; 55905:144-50.

35. Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR. Campbell-Walsh-Wein handbook of urology. C. 63, Telecommunications Journal of Australia. 2022. 1894-1897 s.

36. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. Pediatric Nephrology. 2000;15(3-4):290-301.

37. Küpeli S. KB. Üriner Obstrüksiyonlar. Temel Üroloji. Güneş Kitabevi; 1998. Sayfa 270-294.

38. Mart E, Aparicio-trejo OE, Tapia E. Unilateral Ureteral Obstruction as a Model to Investigate Fibrosis-Attenuating Treatments. 2019;

39. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, vd. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat : Effect of saline infusion , indomethacin and radiocontrast. Kidney Int

[Internet]. 1997;51(3):653-63. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.1038/ki.1997.95

40. Chevalier RL, Smith D, Wolstenholme J, Krajewski S, Reed C. l ogy Chronic Ureteral Obstruction in the Rat Suppresses Renal Tubular Bcl-2 and Stimulates Apoptosis. 2000; 22908:115-22.

41. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. 2009;1145-52.

42. Grande MT, López-novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. Nature Publishing Group. 2009;5(June):319-28.

43. RB N, RE B, RE. C. Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. Early morphologic, physiologic, and histochemical changes. Lab Invest. 1973;456-67.

44. Aranda-rivera AK, Cruz-gregorio A, Aparicio-trejo OE, Ortega-lozano AJ. Free Radical Biology and Medicine Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO) -induced renal fibrosis. 2021;172(May):65-81.

45. Bao YW, Yuan Y, Chen JH, Lin WQ. Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. Zool Res. 2018;39(2):72-86.

46. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: Evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. C. 253, Journal of Internal Medicine. 2003. s. 643-52.

47. Yıldırım Y, Yılmaz Z, Kara VA, Kadiroğlu AK, Yılmaz ME. Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar ve Böbrek. Konuralp Tıp Dergisi. 2016;8(1):56-60.

48. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, vd. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal

Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). 2012;1127-46.

49. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals , Antioxidants in Disease and Health. 2008;4(2):89-96.

50. Halliwell B. Biochemical and Biophysical Research Communications Reactive oxygen species (ROS), oxygen radicals and antioxidants : Where are we now , where is the fi eld going and where should we go ? Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2022; 633:17-9. Erişim adresi: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.08.098

51. Checa J. Reactive Oxygen Species : Drivers of Physiological and Pathological Processes. 2020;1057-73.

52. Sies H. Oxıdatıve Stress: Oxıdants And Antıoxıdants. 1996;

53. Sinclair AJ, Barnett AH LJ. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. Br J Hos Med,. 1990; 43:334-44.

54. Free R. Antioxidants in health and disease. 2001;176-86.

55. Meo S di, Venditti P, Federico N, Dipartimento II, Monte U, Angelo S, vd. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. 2020;2020.

56. Bocci V. Ozone a new medical drug. C. 13, Nucl. Phys. 2010. 104-116 s.

57. Smith N, Wilson A, Gandhi J, Vatsia S, Khan S. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. Med Gas Res. 2017;7(3):212-9.

58. Kavakli A, Aksu F. Ozon Tedavisi. Fırat tıp Dergisi. 2021;26(4):183-9.

59. Wang B, Liu D, Zhu QH, Li M, Chen H, Guo Y, vd. Rutin ameliorates kidney interstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. Int

Immunopharmacol [Internet]. 2016; 35:77-84. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.029

60. Radford MG, Donadio J V., Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting Renal Outcome in IgA Nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 1997;8(2):199-207.

61. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38(12):1103-11.

62. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004;37(4):277-85.

63. Ucero AC, Benito-Martin A, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ramos AM, vd. Unilateral ureteral obstruction: Beyond obstruction. Int Urol Nephrol. 2014;46(4):765-76.

64. Tasanarong A, Kongkham S, Khositseth S. Corrigendum to "Dual Inhibiting Senescence and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Erythropoietin Preserve Tubular Epithelial Cell Regeneration and Ameliorate Renal Fibrosis in Unilateral Ureteral Obstruction". Biomed Res Int. 2017; 2017:1357109.

65. Li SS, Ye JM, Deng ZY, Yu LX, Gu XX, Liu QF. Ginsenoside-Rg1 inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis after unilateral ureteral obstruction in rats. Ren Fail [Internet]. 2015;37(5):890-5. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2015.1015427

66. Sun D, Bu L, Liu C, Yin Z, Zhou X, Li X, vd. Therapeutic Effects of Human Amniotic Fluid-Derived Stem Cells on Renal Interstitial Fibrosis in a Murine Model of Unilateral Ureteral Obstruction. PLoS One. 2013;8(5).

67. Zhang J, Zheng L, Yuan X, Liu C, Yuan Q, Xie F, vd. Mefunidone ameliorates renal inflammation and tubulointerstitial fibrosis via suppression

of IKKβ phosphorylation. International Journal of Biochemistry and Cell Biology [Internet]. 2016;80:109-18. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2016.10.005

68. Zhang C, Zhu Z, Wang G, Deng A. Effects of mycophenolate mofetil on renal interstitial fibrosis after Unilateral ureteral obstruction in rats. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2003;23(3):269-70.

69. Dendooven A, Ishola DA, Nguyen TQ, Van der Giezen DM, Kok RJ, Goldschmeding R, vd. Oxidative stress in obstructive nephropathy. Int J Exp Pathol. 2011;92(3):202-10.

70. 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. 2005;51(6):547-55.

71. Kocak C, Kocak FE, Akcilar R, Bayat Z, Aras B, Metineren MH, vd. Effects of captopril, telmisartan and bardoxolone methyl (CDDO-Me) in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury in rats: An experimental comparative study. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016;43(2):230-41.

72. Kırdağ MK, Tuğlu D, Yuvanç E, Kısa Ü, Balcı M, Batislam E, vd. The effect of coenzyme q and selenium on kidney in rats with partial unilateral ureteral obstruction. Turk J Urol. 2019;45: S70-7.

73. Avcı E, Çil N, Aybek H, Aybek Z. Effect of Different Doses of Vitamin E with Selenium on Renal Damage Caused by Unilateral Ureteral Obstruction Model? The Journal of Basic and Clinical Health Sciences. 2020;(3):96-103.

74. Yuvanc E, Tuglu D, Ozan T, Kisa U, Balci M, Batislam E, vd. Evaluation of pheniramine maleate and zofenopril in reducing renal damage induced by unilateral ureter obstruction. An experimental study. Archives of Medical Science. 2021;17(3):812-7.

75. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull V V, Math AAK, Vernekar SN. Markers of renal function tests. N Am J Med Sci [Internet]. 2010;2(4):170-3. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624135%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3354405

76. Kaeidi A, Sahamsizadeh A, Allahtavakoli M, Fatemi I, Rahmani M, Hakimizadeh E, vd. The effect of oleuropein on unilateral ureteral obstruction induced-kidney injury in rats: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. Mol Biol Rep [Internet]. 2020;47(2):1371-9. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s11033-019-05237-0

77. Ozturk H, Firat T, Tekce BK, Yilmaz F, Ozturk H. Effects of nicorandil on renal function and histopathology in rats with partial unilateral ureteral obstruction. Kaohsiung Journal of Medical Sciences [Internet]. 2017;33(5):236-45. Erişim adresi: http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2017.03.003

8. ÖZET

ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA TENOKSİKAMIN OLUŞTURDUĞU BÖBREK HASARINA KARŞI MEDİKAL OZONUN ETKİLERİ

Medikal ozon kullanımı böbrek hastalığı olan hastalarda NSAİİ kullanımına bağlı olarak oluşabilecek böbrek toksisitesini azaltabilir. Bu çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu ile böbrek yetmezliği oluşturulan ratlarda tenoksikam kullanımı takiben antioksidan etkisi olan medikal ozonun böbrek dokusu üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 30 adet erkek ratlar rastgele ayrılarak 5 ayrı grup oluşturuldu (kontrol (Grup K), üreter obstrüksiyon (Grup ÜO), üreter obstrüksiyonu-tenoksikam(Grup ÜOT), üreter obstrüksiyonu-tenoksikam- medikal ozon (Grup ÜOTO), üreter obstrüksiyon-medikal ozon (Grup ÜOO)). Düşük abdominal insizyon ile, kontrol grubuna sham operasyonu uygulanırken, diğer gruplara üreteral obstrüksiyon uygulandı. Gruplara 21. günde intraperitoneal olarak 4 mL medikal ozon (20 μ/mL), tenoksikam 10 mg/kg uygulandı. 21. günün sonunda sakrifiye edilen gruplardan elde edilen patoloji örneklerinde tübüler hasarın değerlendirilmesi için H&E ile tübülointerstisyel hasar skorlaması, tübülointerstisyel fibrozisi değerlendirmek için ise Masson'un trikrom boyası kullanıldı. Alınan kanda total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), paraoksonaz 1 (PON-1), kreatinin ve BUN ölçümü yapıldı.

Üreter obstrüksiyonu uygulanan ve uygulanmayan böbrek dokularında ÜOO grubunda ÜO ve ÜOT gruplarına göre tübülointerstisyel hasar ve kollajen birikimi anlamlı olarak daha az tespit edildi. ÜOO ve ÜOTO gruplarında ÜOT grubuna göre TAS, TOS ve OSİ anlamlı olarak azalmış bulundu. PON-1 enzim aktivitesi ÜO, ÜOT ve ÜOTO gruplarında K grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Serum BUN ve kreatinin düzeyi tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı belirlendi.

Medikal ozonun nefrotoksisiteyi önleyici bir ajan olduğu düşünülmekle birlikte yeni çalışmaların bulgularımızı destekleyeceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Üreter obstrüksiyonu, NSAİİ, Medikal ozon

9. ABSTRACT

THE EFFECTS OF MEDICAL OZONE AGAINST RENAL DAMAGE GENERATED BY TENOXICAM IN RATS WITH URETERAL OBSTRUCTION

The use of medical ozone can reduce the kidney toxicity that may occur due to the use of NSAIDs in patients with kidney diseases. This study aimed to investigate the effects of medical ozone, which has an antioxidant effect, on kidney tissue following the use of tenoxicam in rats with unilateral ureteral obstruction and renal failure.

In the study, 30 male rats were randomly divided into 5 groups (control (Group K), ureteral obstruction (Group UO), ureteral obstruction-tenoxicam (Group UOT), ureteral obstruction-tenoxicam-medical ozone (Group UOTO), ureteral obstruction) -medical ozone (Group UOO)). With a low abdominal incision, while a sham operation was applied in the control group, ureteral obstruction was performed in the other groups. Total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), paraoxonase 1 (PON-1), creatinine, and BUN were measured in the blood taken.

Tubulointerstitial damage and collagen deposition were determined to be significantly less in the kidney tissues with and without ureteral obstruction in the UOO group than in the UO and UOT groups. TAS, TOS, and OSI were found to be significantly decreased in the UOO and UOT groups compared to the UOT group.

PON-1 enzyme activity was found to be significantly increased in the UO, UOT, and UOTO groups compared to the K group. Serum BUN and creatinine levels were significantly increased in all groups compared to the control group.

Although medical ozone is thought to be a preventative agent against nephrotoxicity, it is anticipated that new studies will support our findings.

Keywords: Ureter obstruction, NSAID, Medical ozone

10. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 20.12.2021-E.239849

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

Sayı : E-66332047-604.01.02-239849 20.12.2021
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Didem Tuba AKÇALI
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Didem Tuba AKÇALI, Ali ÇİN, Mustafa ARSLAN, Salih TORUK, Zeynep YIĞMAN ve Ali Doğan DURSUN'dan oluşan, G.Ü.ET-21.080 kod numaralı ve ***"Üreter Obstrüksiyonu Oluşturulan Ratlarda Tenoksikam'ın Oluşturduğu Böbrek Hasarına Karşı Medikal Ozon'un Etkileri"*** başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-21.080 and entitled ***"The Effects of Medical Ozone on Tenoxicam-induced Kidney Damage in Rats With Ureter Obstruction "*** is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Commitee regulations.

With my best regards.

Hayvan Türü : Rat Wistar
Hayvan Sayısı : 30

Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :BSECFBF7Z2 Belge Takip Adresi : https://belgedogrulama.gazi.edu.tr/belgedogrulama.aspx

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA Bilgi için :Nursel Güner
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76 Genel Evrak Sorumlusu
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr Internet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/ Telefon No:202 20 57
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarihi ve Sayısı: 20.12.2021-E.239849

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 10/12/2021	TOPLANTI SAYISI : 08
ADI-SOYADI	**İMZA**
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Prof.Dr.İpek SÜNTAR	
Prof.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Doç.Dr.Emre BARIŞ	
Öğr.Gör.Dr.Şeyda DİKER	
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM	
Vet.Hek.Burcu AVCI	
Osman İÇ	

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ali

Soyadı: ÇİN

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

Bilimsel Etkinlikleri (burs, ödül proje, yayın)

-Günaydın, B., İnan, G., Turgut, E., Karçaaltıncaba, D., *Çin, A*., Najit, N. M., ... & Karabıyık, L. (2020). Perioperative management of bleeding due to uterine atony/rupture in a parturient after vaginal delivery and intensive care unit follow-up: Pharmacological, surgical and interventional therapies. *Türk Yogun Bakim Dergisi*, *18*(1), 47.