

Böbrek iskemi reperfüzyon hasarında pentoksifilin etkisi

Orhan DEMİRTAŞ, Mete KAYA, M. Emin BOLEKEN, Turan KANMAZ, Hakim ÇELİK *, Füsün BABA **, Özcan EREL *, Selçuk YÜCESAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Biyokimya* ve Patoloji** Anabilim Dalları, Şanlıurfa

Özet

Amaç: Böbrek iskemi ve reperfüzyonunda (I/R), doku ve sistemik dolaşımdaki oksidatif ve antioksidatif durum üzerine pentoksifilin (Ptx) etkilerini araştırmak.

Yöntem: Çalışma için 24 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar, kontrol, iskemi, I/R ve I/R sonrası, oksidatif stresin etkisini azaltmak için Ptx verilenler olmak üzere 4 gruba ayrıldı. İşlemlerden sonra kan ve böbrek doku örneklerinden oksidan düzeyi için Malondialdehid (MDA) ve toplam peroksit (t-Prx), antioksidan düzeyi için toplam antioksidan kapasite (TAOK) seviyeleri ölçüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Kan ve doku MDA ve t-Prx düzeyleri Ptx verilen grupta diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Kan TAOK düzeyi Ptx verilenlerde, kontrol ve I/R grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ölçüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında böbrek TAOK düzeyi karşılaştırmalarında, anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Histopatolojik olarak I/R grubunda böbreklerin hasarlı olduğu bulundu.

Sonuç: Böbrek I/R sonrası oluşan oksidatif stres ve böbrek hasarı iskemide oluşan hasardan daha fazla bulunmuştur. Ancak, bu hasar Ptx verilmesi ile özellikle oksidan düzeyini etkileyerek azaltılabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek iskemi ve reperfüzyonu, oksidatif stres, pentoksifilin

Summary

The effect of pentoxifylline on renal ischemia and reperfusion damage

Aim: To investigate the effect of pentoxifylline (Ptx) on oxidative and antioxidative status in the renal ischemia and reperfusion (I/R).

Method: Twenty four Wistar albino rats were used for the study. Rats were divided into four categories as control, ischemia, I/R and I/R plus Ptx administration groups. Blood samples and renal tissue specimens were obtained from rats after the operations. As oxidants malondialdehyde (MDA) and total peroxide levels, and total antioxidants capacity (TAOC) were measured from the samples. The results were analyzed statistically. In addition, renal tissue specimens were examined histopathologically.

Results: Decreased blood and renal tissue MDA and t-prx levels were found to be significantly lower in ptx group when compared with other groups ($p<0.05$). Blood TAOC levels in Ptx group were significantly lower than control and I/R groups. No significant difference was found in tissue TAOC levels between groups. Histopathologically, in the I/R group, kidneys were found to be damaged.

Conclusions: The oxidative stress and renal damage after renal I/R were found to be more severe relative to ischemic harm. However this damage could be reduced by Ptx administration.

Key words: Renal ischemia and reperfusion, oxidative stress, pentoxifylline

Giriş

Son yıllarda böbreğin tümör ve doğumsal anomalilerinde, nefron koruyucu cerrahinin, parsiyel nefrektominin ve böbrek yetmezliği olan olgularda re-

Bu çalışma, "VIII. Ulusal Çocuk Ürolojisi Kongresi ve Güncelleştirme Kursu, 1-4 Ekim, 2005 Marmaris"de sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Adres: Dr. Mete Kaya, Çamlıca Mah. Ahmet Taner Kışlalı Cad. No:57, Nilüfer-Bursa

Yayına kabul tarihi: 05.01.2011

nal transplantasyonun yalnızca kan grubu uyumu ile daha sık yapılması, böbrekte geçici iskemi ile doku hasarını daha fazla gündeme getirmiştir^(4,29,30,31). Yapılan çalışmalarda, böbrek hasarına, iskemi sonrası reperfüzyon ile oluşan oksidatif stresin neden olduğu gösterilmiştir^(4,17,30,29). Oluşan bu duruma iskemi ve reperfüzyon (I/R) hasarlanması denilmektedir.

Organları I/R hasarından korumak için deneysel ve klinik olarak birçok ilaç kullanılmıştır. Bunlardan

prostasiklin stimülatörü ve adenozin reseptör antagonisti olan pentoksifilin (Ptx) iskemik hastalıkların tedavisinde yararlı olduğu bulunmuştur^(1,7,27,31). Ptx, özellikle kan viskozitesinin azaltıp, doku mikrosirkülasyonunu artırarak, hem oksijenasyonu düzeltmek hem de oksijenin aşırı kullanılması ile ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini (oksidanlar) dokuya zarar vermeden ortamdaki uzaklaştırdığı saptanmıştır^(1,7,18,27,31).

Sunulan bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan böbrek I/R sonucu kan ve böbrek dokusunda oluşan oksidan ve antioksidan düzeyleri araştırıldı, aynı zamanda böbreği I/R hasarından korumak için verilen Ptx'in etkisi biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi.

Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışma için 24 adet erişkin Wistar albino cinsi sıçan (200-250 g) kullanıldı. Etik kurul onayı alındıktan sonra sıçanlar çalışma periyodu boyunca Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Laboratuvarı'nda özel besin ve şehir şebeke suyu ile beslenerek bakımları yapıldı. Sıçanların anestezi intramusküler olarak 25 mg/kg ketamine (Ketalar®, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer, Almanya) verilerek sağlandı. Anestezi uygulandıktan sonra, sırtüstü yatar pozisyonda karın tüyleri tıraş edilerek povidon iyodin ve steril gazlı bezle temizlendi. Yaklaşık 3 cm orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Sol böbrek arterine at-
ravmatik mikro vasküler klemp yerleştirilerek renal iskemi sağlandı. Kan örnekleri ötenazi öncesi vena kava inferiorından alındı. Sıçanlar dört gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol): Laparotomi yapıldı, ancak böbreklere dokunulmadı. Karın yine geri kapatılıp yarım saat sonra sol böbrek çıkarıldı ve kan örnekleri alındı.

Grup 2 (İskemi): Laparotomi ile sol renal iskemi oluşturuldu. Yarım saat sonra aynı taraf böbrek ve kan örnekleri alındı.

Grup 3 (I/R): Yarım saat iskemi sonrası klemp açılarak yarım saat reperfüzyon sağlandı. Reperfüzyon sonrası sol böbrek ve kan örnekleri alındı.

Grup 4 (I/R+Ptx): Yarım saat iskemi sonrası klemp açılarak yarım saat reperfüzyon sağlandı. Reperfüzyondan 15 dk. önce, 50 mg/kg intravenöz Ptx verildi⁽⁷⁾. Reperfüzyon işlemi sonrası sol böbrek ve kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal değerlendirme

Alınan böbrek dokularının yarısı ve kan örnekleri eşit bir şekilde cam tüplere yerleştirildi ve -80°C'de derin dondurucuda korundu. Böbrek dokuları 150 mM ice-cold potasyum klorid içerisinde, teflon homojenizer ile homojenize edilerek % 10'luk homojenat elde edildi. Oksidan düzeyi için Malondialdehid (MDA) ve toplam peroksit (t-Prx), antioksidan düzeyi için toplam antioksidan kapasite (TAOK) seviyeleri ölçüldü.

Malondialdehid ölçümü

MDA düzeyleri spektrofotometrik test ile ölçüldü⁽²⁾. 0.2 ml ekstrakte edilmiş böbrek doku sıvısı veya kan alındı, üzerine 0.8 ml fosfat tamponu, 25 µl BHT ve 0.5 ml TCA ilave edildi. Vorteks yardımıyla iyice karıştırıldı ve 2 saat buz banyosunda bekletildi. Daha sonra 2000 rpm'de 15 dk. santrifüj edildi. Süpernatant'tan 1 ml alındı, üzerine 75 µl EDTA ve 250 µl TBA eklenip iyice karıştırıldı. On beş dk. kaynar su banyosunda bekletildikten sonra soğutuldu ve 532 nm'de absorbans alındı. Absorbans ölçümleri, Jasco® marka V-530 model UV/VIS spektrofotometrede yapıldı. Doku MDA düzeyleri 1.13.3 tetra etoksi propan standardı kullanılarak µmol/g protein olarak hesaplandı. Kan MDA düzeyi µg/dl olarak hesaplandı.

Toplam peroksit ölçümü

Kan ve böbrek doku örneklerinde toplam peroksit düzeyleri (t-Prx) enzimatik yöntemle ölçüldü⁽²⁵⁾. Yöntemde, peroksidaz enzimi çeşitli peroksitleri kullanarak dimetilbenzidin molekülünü oksitler ve oluşan renkli ürünün absorbansı ortamdaki t-Prx düzeyini yansıtır. Böbrek doku örneklerinden 10 µL alınıp 200 mL test ayıracağı ile karıştırıldı ve 450 nm de ilk absorbans ölçülüp 20 dk. inkübasyonunun sonunda 50 µL 2N H₂SO₄ ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve son absorbans alındı. Testte kalibratör olarak 5.0 µmol/L dilüsyonda hidrojen peroksit kullanıldı. Testin sonuçları µmol H₂O₂ Equiv./L olarak verildi.

Toplam antioksidan kapasite ölçümü

Depolanan tüm kan ve böbrek doku örneklerinde toplam antioksidan kapasite düzeyleri, Erel'in geliştirdiği tam otomatik total antioksidan kapasite kiti ile oto analizörde (Abbott Aeoroset®, USA) ölçüldü (12). Bu metoda göre Fenton reaksiyonu ile oluşan OH- (Hidroksil) iyonu ortho-Dianisidin ile renk oluşturmaktadır ve oluşan rengin absorbansı otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Plazma, serum ya da diğer vücut sıvılarındaki antioksidan kapasiteye göre rengin şiddeti azalmakta ve test sonuçları mmol Trolox equiv./L olarak hesaplanmaktadır.

Histopatolojik değerlendirme

Alınan böbreklerin kalan yarıları eşit bir şekilde ayrılarak % 10 formalin solüsyonu içerisinde tespit edildi. Rutin ototeknikon takibinden sonra parafin içerisine gömülen dokular 4 µm kalınlığında kesildi ve hematomaksilen eozin boyası ile boyandılar. Hasarlanma derecelendirilmesi yapılmadı, ancak Ozan ve ark. (23) tarafından tanımlanan yöntemle ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Buna göre tübül epitelinde fırçamsı kenar kaybı, sitoplazmik hidropik dejenerasyon, rejeneratif nükleer atipi, nükleer piknozis, tubuler nekroz, tubuler atrofi, intratubuler hyalin cast; ayrıca da glomerüllerde konjesyon, interstisyel-medüller konjes-

yon, interstisyel fibrozis açısından değerlendirildi. Bu bulguların saptanması iskemiye bağlı doku hasarını göstermiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde Kruskall Wallis ile ortalama ve standart sapmalar bulundu, Mann Whitney-U testi ile gruplar karşılaştırıldı ve p değeri 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar SPSS paket istatistik programı (SPSS for Windows, 11.5, SPSS Inc., USA) kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı.

Bulgular

Çalışma sırasında ya da sonrasında hiçbir sıçanda bir yan etki görülmedi. Kandaki oksidan ve antioksidan durum, gruplara göre, Tablo I'de gösterilmiştir. Kan örneklerinde oksidatif durumu gösteren MDA ve t-Prx düzeyleri, Ptx verilen grupta (Grup 4), diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük çıkmıştır (MDA; Grup 1: 13.45±6.28 µmol/ dl, Grup 2: 14.69±6.18 µmol/ dl, Grup 3: 20.51±10.17 µmol/ dl, Grup 4: 9.30±2.18 µmol/ dl ve t-Prx; Grup 1: 42.73±17.94 µmolH₂O₂Equiv./L, Grup 2: 45.38±15.86 µmolH₂O₂Equiv./L, Grup 3: 53.20±32.37 µmolH₂O₂Equiv./L, Grup 4: 30.28±6.61

Tablo I. Grupların kan MDA, t-Prx ve TAOK değerleri.

Gruplar	MDA (µmol/ dl)	t-Prx (µmolH ₂ O ₂ Equiv./L)	TAOK (mmolTroloxequiv./L)
Grup 1 (n=6)	13.45±6.28	42.73±17.94	1.04±0.11
Grup 2 (n=6)	14.69±6.18	45.38±15.86	1.36±0.11 ^a
Grup 3 (n=6)	20.51±10.17 ^{a,b}	53.20±32.37 ^{a,b}	1.21±0.11 ^{a,b}
Grup 4 (n=6)	9.30±2.18 ^{a,b,c}	30.28±6.61 ^{a,b,c}	1.50±0.06 ^{a,c}

^a p<0.05 grup 1 ile karşılaştırıldığında

^b p<0.05 grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c p<0.05 grup 3 ile karşılaştırıldığında

Tablo II. Grupların böbrek dokusunda MDA, t-Prx ve TAOK değerleri.

Gruplar	MDA (nmol/g protein)	t-Prx (µmolH ₂ O ₂ Equiv./L)	TAOK (mmolTroloxequiv./L)
Grup 1 (n=6)	8.05±1.55	28.02±4.98	0.96±0.07
Grup 2 (n=6)	11.57±1.99 ^a	38.00±6.32 ^a	1.05±0.09
Grup 3 (n=6)	24.03±4.9 ^{a,b}	70.97±13.97 ^{a,b}	1.13±0.09
Grup 4 (n=6)	9.81±1.45 ^c	34.44±4.64 ^c	0.93±0.06

^a p<0.05 aynı taraf böbreğin grup 1 ile karşılaştırıldığında

^b p<0.05 aynı taraf böbreğin grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c p<0.05 aynı taraf böbreğin grup 3 ile karşılaştırıldığında

$\mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$ $p<0.05$). Ptx verilen grupta, kan TAOK düzeyi, diğer gruplara göre yüksek bulunsada ($1.50\pm 0.06 \text{ mmolTroloxequiv./L}$), bu fark yalnızca iskemi grubu ile anlamlıydı (Grup 2; $1.36\pm 0.11 \text{ mmolTroloxequiv./L}$, $p>0.05$).

Tablo II'de böbrek dokusunda ölçülen oksidatif ve antioksidatif parametrelerin sonuçları özetlenmiştir. Buna göre oksidan parametreler, MDA ve t-Prx düzeyleri I/R grubunda (Grup 3) anlamlı olarak en yüksek bulunurken (MDA; $24.03\pm 4.9 \text{ nmol/g protein}$ ve t-Prx; $70.97\pm 13.97 \mu\text{molH}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$, $p<0.05$), diğer gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Ölçülen böbrek TAOK düzeyinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$), (Tablo II).

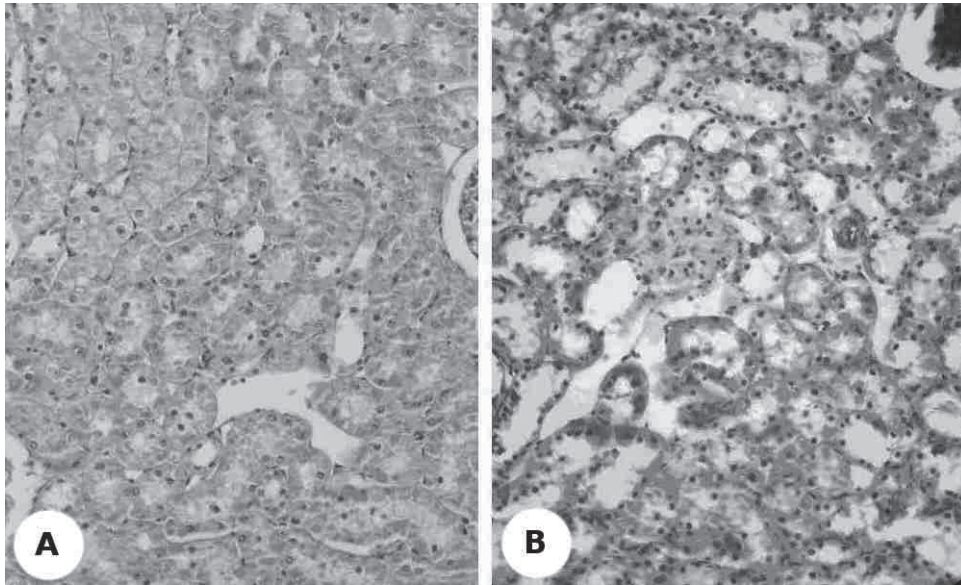
Histopatolojik incelemede kontrol gurubunda hasar mevcut değildi. Grup 3 sıçanlarının sol böbreklerinin incelenmesinde ise I/R'a bağlı hasarı gösteren bulguların çoğu saptandı (Resim 1). Ptx verilen grupta ve iskemi grubunda daha az hasarlanma vardı.

Tartışma

Her ne kadar geçici iskemi ile dokularda hasar olduğu düşünülse de asıl olumsuz etkilerin, iskemi sonrası oluşan reperfüzyon ile meydana geldiği bilinmektedir^(8,19). Reperfüzyon ile oksijenin aşırı kullanımı sonucu oluşan ve ortamda biriken serbest oksidanların dokuya hasar verdiği ve dolaşıma geçerek sistemik

enflamatuvar yanıtların oluşmasına yol açtığı bildirilmiştir^(16,17,24). I/R ile oluşan bu serbest oksidanlar, hücre ve mitokondri membranlarındaki lipit yapılar üzerine etki göstererek, lipit peroksidasyonu yolu ile hücrelerin yapısal bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır^(4,6,20). Lipid peroksidasyonu direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak da reaktif aldehytler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir ve membran geçirgenliğini bozar^(18,29). Oksidanlar aynı zamanda organizmadaki biyomoleküller üzerinde güçlü bir etki yapabilmektedir. Bu etkilerini hücrelerin mitokondrilerinde aerobik solunumsal patlama yaparak gösterirler. Oksidanlar endotel harabiyeti yaparak kapiller permeabiliteyi bozarlar. Yine proteaz, fosfolipaz, ksantin oksidaz, lipooksijenaz gibi çeşitli litik enzimleri aktifleştirerek ve/veya alfa-1 antitripsin gibi bazı savunma sistemlerini inaktifleştirerek doku hasarına da neden olmaktadır⁽¹³⁾.

Birçok deneysel ve klinik çalışmada, böbrekte I/R ile oksidatif stres oluştuğu gösterilmiştir^(1,4,10,17,18,21,23,29,31). Çalışmamızda renal artere vasküler klemp konularak renal iskemi ve I/R oluşturulmuştur. Bu işlem sonucu oksidan durumu değerlendirmek için kan ve böbrek dokusunda MDA ve t-Prx düzeyleri ölçüldü. MDA, lipid peroksidasyonunun iyi bir göstergesidir⁽³⁰⁾. T-Prx de oksidatif stresi değerlendirmek için ölçülen diğer bir oksidan parametredir. Sunulan bu çalışmada, kontrol ve iskemi grubu sıçanlara göre, böbrek I/R oluşturulan sıçanların kan ve böbrek dokularında



Resim 1. A. Normal tübül, glomerül, B. Nekrotik tübül epiteli, nükleer piknoz (X200, H&E).

MDA ve t-Prx düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Oksidanların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücudun kendi antioksidan savunma sistemleri mevcuttur. Antioksidan sistem peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya oksidanları uzaklaştırarak etkili olurlar^(3,9,13). Normal şartlarda ortamdaki oksidan-antioksidan düzeyi denge halindedir. Her gün organizmada oluşan oksidanların etkileri bu endojen antioksidanlar ile azaltılır. Plazmada tüm endojen antioksidanlar etkileşimindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Birçok antioksidan molekül ölçülmesi mümkün olmakla birlikte, çalışmamızda, Erel ve ark.⁽¹²⁾ tarafından geliştirilen yöntemle TAOK ölçümü yapılmıştır. Çalışmamızda, böbrek dokusunda TAOK düzeyi, I/R grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, iskemik grubu ile bir fark olmadığı bulunmuştur. Bu sonucu, reperfüzyon ile endojen antioksidanlar böbrekte birikerek oluşan oksidanları etkisiz hale getirmeye çalışılması olarak yorumladık. Diğer yandan kandaki TAOK düzeyleri ölçüldüğünde, iskemik grubunda kontrol ve I/R grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği bulundu. İskemik grubundaki bu artışın reperfüzyon ile henüz plazmaya karışmamış oksidanların organın kollateral dolaşımı yoluyla az miktarda plazmaya karışması ile antioksidan sistemin aşırı uyarılması sonucu olduğunu düşünüyoruz.

Vücutta bulunan antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda, dışarıdan verilen antioksidanlar ile oksidatif stresin önlenebileceği bildirilmiştir^(2,6,7,11,15,22,23,28). Antioksidanlar ya doğrudan ya da dolaylı olarak oksidatif stresi önleyebilirler. Böbrekte oluşan I/R hasarını önlemek için antioksidan etkisi olan pek çok ilaç araştırılmıştır. Bunlar arasında prostoglandin E1, L-karnitin, kuarsetin, deoksycoformycin, E ve C vitaminleri yer almaktadır^(6,11,15,22,23). Ptx, [3, 7-dimetil (5-oksoheksil)-ksantin] ksantin türevi teofilin benzeri fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Periferik vazodilatör etkisi vardır^(1,5,18,21,27,31). Ptx, ilk olarak periferik vasküler hastalıklarda tedavi edici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca eritrosit fleksibilitisini artırarak kan akışkanlığını ve buna bağlı olarak organda mikrosirkülasyonu artırdığı bilinmektedir. Kapillerlerin çoğunun çapı eritrositlerin yaklaşık yarısı kadar olduğu için fleksibilitenin artması kapiller

kan akımını hızlandırma bakımından çok önemlidir⁽¹⁰⁾. Bu etki dolaylı olarak dolaşım bozukluğu olan organların kan sirkülasyonunu artırarak ortamda biriken oksidanlar gibi zararlı maddelerin dokudan uzaklaşmasını sağlayarak antioksidan bir etki yapar. Diğer yandan, Tilg ve ark.⁽²⁶⁾ Ptx'in immün hücrelerin alloantijenlere olan yanıtını artırdığını, periferik kandaki monositlerin mitojenler ile olan uyarılmasını baskıladığını, böylece naturel killer hücre lizisini bloke ettiğini bildirmiştir. Ptx deneysel ve klinik çalışmalarda, sepsiste, periferik vasküler hastalıklarda, intestinal anastomozun iyileşmesinde, kronik böbrek yetmezliğinde ve çeşitli organların I/R hasarında başarıyla kullanılmıştır^(7,14,27,31). Berens ve ark.⁽⁵⁾ Ptx'in prostasiklin sentezi üzerine uyarıcı etkisini göstererek prostasiklinlerin vazodilatasyon yaparak renal kan akımını artırdıkları ve renal tübül epiteli üzerine koruyucu etki yaptıklarını belirlemiştir. Çalışmamızda böbrekte I/R hasarını önlemek için Ptx kullanılmıştır. Kanda MDA ve t-Prx düzeyi, diğer gruplarla karşılaştırıldığında Ptx verilen grupta anlamlı olarak düşük, TAOK düzeyi de, iskemik grubu hariç diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu etkiyi sistemik dolaşımında immün sistemi uyarması ve endojen antioksidan üreten organların dolaşımını hızlandırarak yaptığını düşünüyoruz. Diğer yandan, böbrek dokusunda MDA, t-Prx ve TAOK düzeylerinin Ptx verilen grupta düşük çıkmasını etkilenen organın kan dolaşımını artırması sonucu hem oksidanların hem de antioksidanların hızla dokudan uzaklaştırmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Okumura ve ark.⁽²¹⁾, böbrek I/R hasarını deneysel olarak mitokondrial düzeyde araştırmış ve hasarı önlemek için Ptx kullanmışlar. Çalışma sonunda mitokondrial düzeyde hasar gösterilmiş. Bununla birlikte, Ptx verilenlerde de bu hasarın oluştuğunun gözlenmesini, bu etkilenmenin reperfüzyondan önce meydana gelen iskemik sırasında olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Uğuralp ve ark.⁽²⁸⁾ deneysel over I/R çalışmasında pentoksifilin kullanmış ve histopatolojik olarak Ptx verilen grupta hasarın azaldığını tespit etmiştir. İhtiyar ve ark.⁽¹⁴⁾ da deneysel böbrek iskemik çalışmasında Ptx verilen grupta histopatolojik olarak anlamlı düzelme görmüştür. Çalışmamızda böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesinde de benzer sonuçlar elde edilmiş ve böbrek hasarının en fazla I/R grubunda olduğu, Ptx verilen grupta hasarın en az düzeyde kaldığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, I/R sonucu böbrekte ve sistemik dolaşımında oksidatif stres gelişmektedir. Reperfüzyon sonrası etkilenen organda hasara yol açan oksidanlar birikmektedir. Bu serbest oksidanlar öncelikle endojen antioksidanların toplam etkisi ile (TAOK) etkisiz hale getirilmeye çalışılır. Gerek antioksidanların yetersiz olması gerekse etkilenen organın dolaşım bozukluğu, I/R sonrası dokuda hasara yol açmaktadır. Bu çalışma I/R sonucu böbrek hasarının önlenmesi ve sistemik dolaşımında oksidatif stresin azaltılması için Ptx'nin önemli yararları olduğunu göstermiştir.

Kaynaklar

1. Ates E, Sharma P, Erkasap S, et al. Cyclosporine nephrotoxicity in the ischemic kidney and the protective effect of pentoxifylline- a study in the rat. *Transplantation* 62:864, 1996
2. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J* 45:776, 2004
3. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: A Review. *Am Pharmacy* 34:26, 1994
4. Baund L, Ardaillac R. Involvement of reactive oxygen species in kidney damage. *Free Radicals in Medicine* 49:621, 1993
5. Berens KL, Luke DR. Pentoxifylline in the isolated perfused rat kidney. *Transplantation* 49:876, 1990
6. Bor VM, Durmus O, Bilgihan A, et al. The beneficial effect of 2- deoxycoformycin in renal ischemia- reperfusion is mediated both by preservation of tissue ATP and inhibition of lipid peroxidation. *Int J Clin Lab Res* 29:75, 1999
7. Cakmak M, Savas C, Kanmaz T, et al. Reperfusion injury in the contralateral ovary after unilateral ovarian torsion and prevention by pentoxifylline. *Surg Child Intern* 1:34, 1999
8. Chamond R, Anon JC, Aguilar CM et al. Apoptosis and disease. *Alergol Immunol Clin* 14:367, 1999
9. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 49:479, 1993
10. Christian N, Marc H, Myriam L et al. Improvement in the outcome of rejection with pentoxifylline in renal transplantation: a randomized controlled trial. *Transplantation* 65:385, 1998
11. Clarkson PM, Thompson H. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr* 72:637, 2000
12. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 37:112, 2004
13. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47:412, 1982
14. Ihtiyar E, Acıkalın E, Erkasap S, et al. Deneysel iskemik akut böbrek yetmezliğinde pentoksifilinin etkisi. *Ulusal Cerrahi Derg* 10:143, 1994
15. Kahraman A, Erkasap N, Serteser M, et al. Protective effect of quercetin on renal ischemia- reperfusion in rats. *J Nephrol* 16:219, 2003
16. Knight JA. Disease related to oxygen-derived free radicals. *Ann Clin Lab Sci* 25:111, 1995
17. Lien YHH, Lai LW, Silva A. Pathogenesis of renal ischemia/ reperfusion injury: lessons from knockout mice. *Life Sciences* 74:543, 2003
18. Lin SL, Chen YM, Chien CT, et al. Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 13:2916, 2002
19. Mc Micheal M. Ischemia-reperfusion injury: assessment and treatment, part II. *J Vet E Cri Care* 14: 242, 2004
20. Nakazwa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 46:15, 1996
21. Okumura AS, Rodrigues LE, Martinelli R. Pentoxifylline in ischemia-induced acute kidney injury in rats. *Ren Fail* 31:829, 2009
22. Onal A, Astarcioglu H, Örmən M, et al. The beneficial effect of l-carnitine in rat renal ischemia- reperfusion injury. *Ulus Travma Derg* 10:160, 2004
23. Ozan E, Koyuturk L, Sapmaz T. Böbrek iskemireperfüzyon hasarında antioksidan olarak prostoglandin E1 kullanımının incelenmesi: deneysel çalışma. *Fırat Tıp Derg* 9:67, 2004
24. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 250:749, 1986
25. Schippinger G, Womsch W, Abuja PM, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in professional American football players during competition. *Eur J Clin Invest* 32:686, 2002
26. Tilg H, Eibl B, Pichl M, et al. Immun response modulation by pentoxifylline in vitro *Transplantation*; 56:196, 1993
27. Tireli GA, Salman T, Ozbey H, et al. The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Pediatr Surg Int* 19:88, 2003
28. Uguralp S, Karabulut AB, Mizrak B. Effects of pentoxifylline and vitamin E on the bilateral ovary after experimental ovarian ischemia. *Eur J Pediatr Surg* 15:107, 2005
29. Weight SC, Bell PRF, Nicholson ML. Renal ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 83:162, 1996
30. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, et al. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 49:506, 1993
31. Wlodarczyk Z, Oko A, Glyda M et al. Effects of pentoxifylline treatment on delayed graft function in cadaveric kidney recipients. *Transplantation Proc* 32:1382, 2000