

ÜRETER OBSTRÜKSİYONLARINDA SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN ROLÜ VE TEDAVİDE VERAPAMIL İLE ALFA TOKOFEROLÜN YERİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

THE ROLE OF FREE OXYGEN RADICALS IN URETERAL OBSTRUCTIONS AND THE EFFECTS OF VERAPAMIL AND ALFA TOCOPHEROL FOR TREATMENT (AN EXPERIMENTAL STUDY)

DURŞUN K.A., AKYOL İ., KARADEMİR K., BAYKAL K.V., ERDEN D.
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bu deneysel çalışmada, tek taraflı komplet üreter obstrüksiyonu sonrası böbrek fonksiyonları ve böbrek parankiminde gelişen reperfüzyon hasarlanmasında serbest oksijen radikallerinin (SOR) rolü ve α -tokoferol (E vitamini) ile bir kalsiyum kanal blokleri olan verapamilin bu hasarı önlemedeki etkisi araştırıldı.

Bu amaçla sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Sağ nefrektomiye takiben Grup I hariç diğer gruplara sol üreter obstrüksiyonu uygulandı. 24 saat süren obstrüksiyon sonrası serum üre ve kreatinin ölçümleri ile böbrek fonksiyonları, serum MDA ve doku MDA ölçümleri ile SOR aktivitesi belirlendi. Obstrüksiyon giderilmeden hemen önce grup III'te alfa tokoferol (Vitamin E), grup IV'te Verapamil antioksidan olarak uygulandı. Serum üre, kreatinin ve MDA düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). Dokudaki MDA düzeyindeki artışların E vitamini uygulanan grupta anlamlı şekilde az olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu bulguların, histopatolojik değerlendirme sonuçlarıyla da paralellik gösterdiği saptandı.

Üreter obstrüksiyonu sonrası reperfüzyon hasarlanmasında SOR aktivitesinin de rolü olabileceği ve bu hasarlanmayı azaltmada medikal tedavinin yararlı olabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Üriner obstrüksiyon, Vitamin E, Verapamil, Serbest Oksijen Radikalleri, Reperfüzyon Hasarlanması

ABSTRACT

In this experimental study, renal functions after unilateral complete ureteral obstructions, and the role of free oxygen radicals in reperfusion injury, and the efficacy of alpha tocopherol (vitamin E) and verapamil (a calcium channel blocker), in prevention of this injury are studied.

In order to investigate these relations, all rats were randomized in four groups. After right side nephrectomy, left ureteral obstruction performed in all rats except the ones in the first group. After a 24-hour ureteral obstruction, blood urea and creatinine levels for renal functions, blood MDA and tissue MDA levels for free radical activity were determined. Just prior to relief of obstruction, alpha tocopherol (Vitamin E) in group III and Verapamil in group IV were administered as antioxidant agents. There was no significant difference in blood urea, creatinin and MDA levels in all groups ($p>0.05$). Increase in the tissue MDA levels were significantly lower in the group in which vitamin E was used than the others. These results were correlated with histopathologic evaluation findings.

It was shown that free radical activity may have a role in reperfusion injury due to relief of ureteral obstruction, and medical treatment may be helpful in decreasing the damage.

Key words: Urinary obstruction, Vitamin E, Verapamil, Free Oxygen Radicals, Reperfusion Injury

GİRİŞ

Üst üriner sistemde meydana gelen obstrüksiyonlardan sonra erken dönemde renal kan akımı artarken, beşinci saatten sonra renal kan akımında azalma başlar¹⁻⁴. Kan akımındaki azalma, obstrüksiyonun proksimalinde izlenen basınç artışı yanı sıra renal damarlar üzerine vazokonst-

rüktör etki oluşturan başka nedenlerden dolayıdır⁵. Renal kan akımındaki azalma belirli bir süreden sonra obstrüksiyon giderilse dahi sebat etmektedir^{1,2,6} ve sonuçta hücrel atrof ve nekroz oluşturarak renal parankim harabiyetine neden olmaktadır^{3,7}.

Normalde bütün dokularda oksidan ve anti-oksidan aktivite bir denge halinde bulunmaktadır. Bu dengenin oksidan aktivite lehine bozulması, Serbest Oksijen Radikallerinin (SOR) rol aldığı bir çok patolojiye neden olmaktadır⁸⁻¹². Obstrüktif üropatide de SOR düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır¹³. SOR'leri bir çok immünolojik, toksik ve iskemik doku hasarlanmalarında rol alan önemli mediatörler olarak kabul edilirler¹⁴. İskemik organın reperfüzyonu, sıklıkla ciddi doku hasarına neden olmaktadır ve bu hasarlanmada reoksijenasyonun iskemik dönemden daha etkili olduğu görülmektedir. Bir çalışmada, reperfüzyondan hemen sonra lipid peroksidasyonunda aşırı miktarda yükselme olduğu gösterilmiştir¹⁵. Lipid peroksidasyonunu etkili bir şekilde önleyebilmek için antioksidanlar reperfüzyondan ya hemen önce, ya da hemen sonra uygulanmalıdır¹⁵.

Bu deneysel çalışmada tek taraflı üreter obstrüksiyonu oluşturulan sıçanlarda, SOR aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilen malondialdehid (MDA) ölçümleri yapılarak SOR'lerinin doku üzerindeki erken dönem etkileri araştırılmıştır. Bu konuda, antioksidan özelliğe sahip α -tokoferol (E vitamini) ile literatürde henüz çalışılmamış bir kalsiyum kanal blokörü olan verapamilin rolleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 90-120 günlük, yaklaşık 250-300 gr ağırlığında, 35 adet Wistar cinsi sıçan kullanıldı.

Bütün sıçanlara Eter ile genel anestezi uygulandı. Daha sonra saha temizliği uygulanıp, sıçanlara tespit işlemi yapıldı. Supin pozisyonunda yaklaşık 3 cm.lik orta hat vertikal insizyonu uygulanarak cilt, cilt altı ve rektus adaleleri geçildi. Batın organları dışarı alınıp korunduktan sonra sağ böbrek ve üreterler izole edildi. Deneysel çalışma tamamlandığında sıçanlar, 10 mg Ketamin damar içine verilerek sakrifiye edildi.

Tüm sıçanlarda laparotomiye takiben sağ nefrektomi uygulandı. Nefrektomi materyalinin bir kısmı histopatolojik değerlendirme amacıyla Patoloji laboratuvarına gönderilirken bir kısmı da doku MDA düzeyinin ölçülmesi için Biyokimya laboratuvarına gönderildi. Serum MDA, Üre ve

Kreatinin ölçümleri için de sol renal venden kan örneği alındı.

Bundan sonra yapılacak işlemlerdeki farklılıklara göre sıçanlar randomize olarak dört gruba ayrıldı. Birinci grupta 5, diğer gruplarda 10 sıçan mevcuttu. İlk grupta Sham operasyonu uygulandı. Bu grupta ne obstrüksiyon oluşturuldu, ne de tedavi uygulandı. Sham operasyonu ile, operasyon stresi ve kontrol edilemeyen faktörlerin etkisi ekarte edilerek obstrüksiyonla antioksidan tedavinin net etkilerinin ortaya konması amaçlandı. II, III ve IV. gruplarda sol üreter, üst bölümünden 5.0 ipekle bağlanarak komplet obstrüksiyon oluşturuldu ve batın 3.0 ipekle kapatıldı. 24 saat sonra tüm gruplarda tekrar laparotomi yapıldı. Sol üreter, I. grupta üst bölümünden, diğer gruplarda obstrüksiyonun proksimalinden kesilerek böbrek rahatlatıldı. Üreter kesilmeden önce II. Grupta medikasyon uygulanmazken, III. grupta 25 mg alfa tokoferol (Vitamin E) intramusküler olarak, IV. grupta 1.25 mg/kg Verapamil intravenöz olarak (sol renal venden) uygulandı. 15 dakika sonra sol renal venden serum MDA, üre ve kreatinin değerlerinin saptanması için kan örneği alındı. Sol nefrektomi uygulandı. Nefrektomi materyalinin bir kısmı histopatolojik değerlendirme amacıyla Patoloji laboratuvarına gönderilirken bir kısmı da dokudaki MDA düzeyinin ölçülmesi için Biyokimya laboratuvarına gönderildi.

MDA ölçümü:

Yapılan bir çalışmada -196 derece ile -70 derecede bekletilen ve bir hafta sonra çalışılan karaciğer dokusu örneklerinde, MDA düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmezken dört hafta bekletilen ve -70 derece soğutulmuş örneklerde MDA üretiminde anlamlı bir artış izlenmiştir¹⁶. Bu nedenle kendi çalışmamızda, -70 derecede saklanan serum ve doku örneklerinin bir haftayı geçirmeden çalışılmasına özen gösterildi. Lipid peroksidasyonu ürünlerini değerlendirmek üzere böbrek dokusu ve serumda MDA düzeyleri Conti ve arkadaşlarının uyguladığı yöntem modifiye edilerek ölçüldü¹⁷.

Histolojik Değerlendirme:

Histopatolojik değerlendirme için alınan doku örnekleri hemen %10'luk formaldehit solüsyonuna konmuş, 24 saat fiksasyonda kaldıktan sonra kesitler yapıp hematoxilen-eozin ile bo-

yanarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede aşağıdaki kriterlere dikkat edilmiştir.

1. Tübüler lümende amorf döküntüler
2. Hücre şişmesi
3. Vakuolizasyon
4. Glomerüllerde nötrofiller
5. Tubuluslarda dilatasyon
6. Vasküler konjesyon

Bu amaçla alınan doku örneklerinde x40 büyütme ile 5 ayrı saha incelendi ve kalitatif olarak her kriter yüzdelendirildi. Daha sonra %1-50/ %51-100 olarak değerlendirilen değişiklikler sırasıyla 1-2 olarak skorlandı ve her grupta her bir kriter için bu skorlar toplandı.

Sonuçlar Mann-Whitney U Testi ve Wilcoxon Eşleştirilmiş Çiftler Testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışma sonucu ortaya çıkan bulgular, biyokimyasal ve histolojik olarak iki ayrı grupta toplanmıştır (Tablo 1, 2).

1) Biyokimyasal Sonuçlar: Çalışmamız sonrasında elde ettiğimiz sonuçların ortalama değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Preobstrüktif-postobstrüktif serum Üre ortalama değerleri tablo 1'de verilmiştir. Her grubun preobstrüktif ve postobstrüktif serum üre değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemede, serum üre düzeyinde izlenen fark, sadece Grup III-Grup IV arasında anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil- 1).

Preobstrüktif-postobstrüktif serum Kreatinin ortalama değerleri tablo 1'de verilmiştir. Her grubun preobstrüktif ve postobstrüktif serum Kreatinin değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemede ise sadece Grup II-Grup III ve Grup II-Grup IV arasındaki farklar anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil-2).

Preobstrüktif-postobstrüktif serum MDA ortalama değerleri tablo 1'de verilmiştir. Preobstrüktif ve postobstrüktif serum MDA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak bütün gruplarda anlamsız bulundu ($p>0.05$) (Şekil-3).

Preobstrüktif-postobstrüktif doku MDA ortalama değerleri tablo 1'de verilmiştir. Her grubun preobstrüktif ve postobstrüktif doku MDA

GRUP	SERUM	ÜRE (mg/dl)	SERUM	KRE (mg/dl)	SERUM	MDA (µmol/dl)	DOKU	MDA (µmol/dl)
NO	A	B	A	B	A	B	A	B
I. Grup (Kontrol)	54±7.3	78±11.4	0.42±0.156	0.78±0.15	0.932±0.09	0.658±0.03	60.8±19.8	121.5±12.3
II. Grup (Obst.-Reperfüzyon)	67.2±15.31	439.7±63.26	0.36±0.12	4.47±0.60	1.10±0.27	0.99±0.17	54.78±18.09	143.17±11.60
III. Grup (Obst.-Evü.- Reperf.)	74.1±10.39	493.5±47.88	0.54±0.8	4.38±0.56	1.04±0.232	0.87±0.15	33.36±6.56	67.69±9.06
IV. Grup (Obst.-Vera.-Reperf.)	77.4±10.27	497.39±52.96	0.72±0.15	4.8±0.54	1.09±0.34	0.907±0.24	69.36±24.81	122.68±26.91

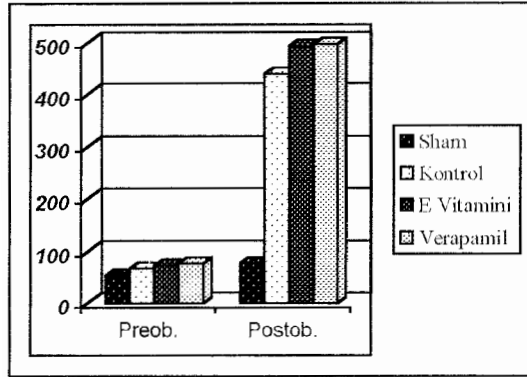
Tablo 1. Grupların Preobstrüktif-Postobstrüktif biokimyasal değerlerinin ortalamaları:

A: Üreter ligasyonundan hemen önce, B: Üreter kesildikten sonra

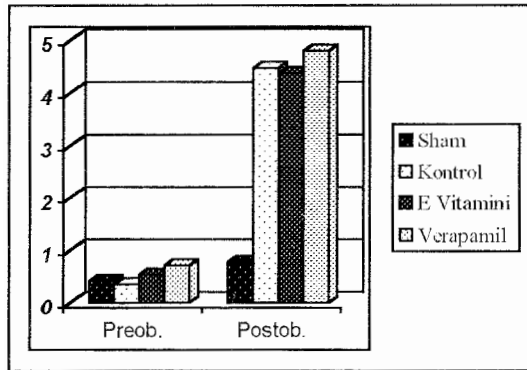
BULGU	1.GR. A	1.GR. B	2.GR. A	2.GR. B	3.GR. A	3.GR. B	4.GR. A	4.GR. B
Tübüler lümende amorf debris.	4	4	4	10	0	7	1	14
Hücre şişmesi.	2	4	2	3	4	5	5	4
Vakuolizasyon	0	2	1	3	3	4	4	5
Glomerüllerde nötrofiller.	8	10	6	11	3	3	4	11
Tubuluslarda dilatasyon	2	4	0	9	5	10	2	8
Vasküler konjesyon.	10	10	10	10	10	10	10	10
TOPLAM	26	34	23	46	25	39	26	52

Tablo 2. Histolojik Bulgular: Preobstrüktif ve postobstrüktif (A: Preobstrüktif, B: Postobstrüktif)

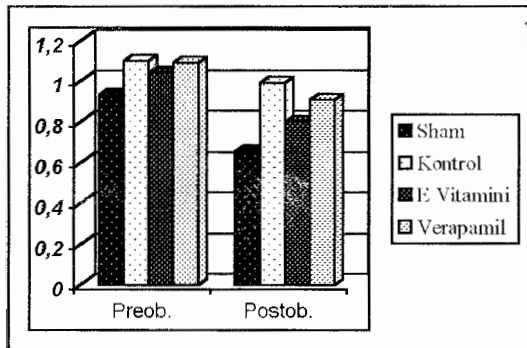
değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemede ise sadece Grup I-Grup IV arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil-4).



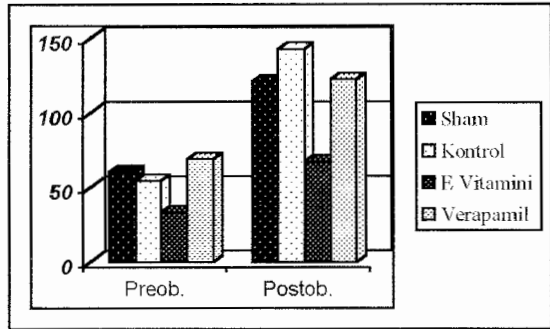
Şekil 1. Preobstrüktif, postobstrüktif ortalama serum kreatinin düzeyleri



Şekil 2. Preobstrüktif, postobstrüktif ortalama serum kreatinin düzeyleri



Şekil 3. Preobstrüktif, postobstrüktif ortalama serum MDA düzeyleri



Şekil 3. Preobstrüktif, postobstrüktif ortalama doku MDA düzeyleri

II. Histopatolojik Sonuçlar:

Sham operasyonu uygulanan grubun (Grup-I) preobstrüktif-postobstrüktif preparatları değerlendirildiğinde; tubuler lümende amorf döküntüler ve vasküler konjesyonda fark izlenmezken, değerlendirilen diğer kriterlerde çok düşük düzeyde farklar izlendi (Tablo 2).

Ancak komplet obstrüksiyon uygulanan grubun (Grup-II) preobstrüktif - postobstrüktif preparatları değerlendirildiğinde; vasküler konjesyon haricinde, özellikle tubuler lümende amorf döküntüler, glomerüllerde nötrofiller ve tubuluslarda dilatasyonun belirgin şekilde artmış olduğu görüldü (Tablo 2).

E vitamini uygulanan grupta (Grup-III) ise preobstrüktif-postobstrüktif preparatları değerlendirildiğinde vasküler konjesyonda ve glomerüllerdeki nötrofil infiltrasyonunda fark izlenmezken tubuler lümende amorf döküntüler belirgin bir şekilde artmış olarak izlendi. Tubuluslarda izlenen dilatasyon ise kontrol grubuna göre daha az saptandı.

Verapamil uygulanan grubun (Grup-IV) preobstrüktif-postobstrüktif preparatları değerlendirildiğinde ise; vasküler konjesyonda farklılık görülmedi. Ancak tubuler lümende amorf döküntüler, glomerüllerdeki nötrofil infiltrasyonu ve tubuluslarda dilatasyon belirgin şekilde artmış olarak tespit edildi (Tablo 2).

Histopatolojik skorların toplamı dikkate alındığında; Grup-I'de izlenen preobstrüktif-postobstrüktif farklılık oranı diğer gruplardan daha düşük bulundu. Grup II ile Grup IV'te bu farklı-

lık aynı oranda ve oldukça yüksek olarak saptanırken Grup III'te biraz daha düşük bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

Üreterlerdeki obstrüksiyon ciddi böbrek hasarına neden olabileceğinden, mümkün olduğunca kısa bir süre içinde müdahale gerektiren ürolojik patolojilerin başında gelmektedir. Komplet üreter obstrüksiyonu sonrası oluşabilecek böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesi, değişik faktörlerin etkisine bağlıdır. Bu faktörler arasında obstrüksiyonun süresi, derecesi ve tek taraflı veya iki taraflı olması en önemlileri olarak sayılabilir. Ancak, yine de bu faktörlerin böbrek fonksiyonlarını ne sürede ve ne derecede etkileyeceği konusunda varılmış bir fikir birliği yoktur. İstisnai olarak bir olguda, 69 günlük komplet üreter obstrüksiyonunu takiben böbrek fonksiyonlarının tümüyle geriye döndüğü bildirilmiştir¹⁸.

Ayrıca sıçanlarda yapılan bir çalışmada, komplet üreter obstrüksiyonu iki hafta sonra giderilirken sağlam böbreğe nefrektomi uygulanmış ve fonksiyonların normale yakın düzeldiği gösterilmiştir. Bu süre üç haftaya uzatıldığında, böbrek fonksiyonlarında düzelme %50 oranında izlenirken, süre dört haftaya uzatıldığında ise sıçanlardan hiçbiri hayatta kalmamıştır⁷. Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada da, yedi günlük komplet üreter obstrüksiyonu sonrasında kalıcı fonksiyon bozukluklarının geliştiği gösterilmiştir¹⁹.

Biz çalışmamızda, sıçanların böbreklerinde ki değişiklikleri kısa süre içinde (24 saat) değerlendirdik. Bu nedenle, geç dönemdeki değişiklikler çalışma kapsamımız dışında idi. Ancak kısa sürede de, üreter obstrüksiyonunun serum üre, kreatinin ve dokudaki MDA değerlerinde önemli ölçülerde artışa neden olduğunu gösterdik. Bu kısa sürede artış nedeninin ürterlerin böbreğe yakın kısmının bağlanmış olması, buna bağlı olarak böbrek içi basıncın daha kısa sürede artması ve iskemiye neden olması gösterilebilir.

İskemi süresi uzadıkça, geriye dönüşü olmayan doku yıkımı ve hücre ölümü söz konusu olmaktadır. Serbest radikallerin neden olduğu doku hasarlanması özellikle kalpte olmak üzere, böbrek, mide mukozası, karaciğer gibi dokularda

saptanmış ve iskeminin ortadan kaldırılmasından sonra da doku hasarlanmasının devam ettiği gösterilmiştir²⁰.

Joannidis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sonrasında, reperfüzyon hasarlanmasında iskemi sonrası lipid peroksidasyonu ve hücre hasarı, ksantin oksidaz tarafından SOR üretiminin artırılmasından ziyade, böbreklerdeki antioksidatif koruma kapasitesinin bozulmasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir²¹.

SOR'leri bütün biyokimyasal bileşiklere zarar verebilir. Bunlar arasında; DNA, RNA, proteinler, karbonhidratlar, doymamış yağlar, karotenler, A - B₆ - B₁₂ vitaminleri ve folik asit sayılabilir. Doku hasarını önlemede karotenler, C ve E vitaminleri gibi bazı ajanların belirgin klinik durumlarında bu reaktif oksijen metabolitlerini yok ettiği, oluşumlarını bloke ettiği ve endojen antioksidan yeteneklerini artırdığı saptanmıştır²². Rabl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da E vitamininin reperfüzyon döneminde lipid peroksidasyonunu engellediği saptanmıştır¹⁵.

Biz de, 24 saatlik üreter obstrüksiyonu giderildikten sonra yaptığımız ölçümlerde doku MDA düzeyinin tüm gruplarda anlamlı bir şekilde yükseldiğini saptadık. Doku MDA düzeyindeki artış Grup II'de (Obstrüksiyon+Reperfüzyon grubu) oldukça yüksek saptanırken, Grup III'te (Obstrüksiyon+E vitamini+Reperfüzyon grubu) bu yükselme daha az oldu. Grup IV'te (Obstrüksiyon+Verapamil+Reperfüzyon grubu) ise doku MDA düzeyindeki yükselme E vitamini uyguladığımız grupta saptadığımız kadar olmasa da ilaç uygulamadığımız gruba göre düşük saptandı (Şekil-4). Bu da üreter obstrüksiyonunun giderilmesinden sonra, reperfüzyon döneminde SOR'lerine bağlı gelişmesi beklenen lipid peroksidasyonunun antioksidan tedavi ile kısmen engellenebildiğini göstermektedir.

Obstrüksiyon uyguladığımız grupları karşılaştırdığımızda serum üre ve kreatinin değerleri üzerine E vitamini ve verapamilin olumlu etkisini gösteremedik (Şekil-1/Şekil-2). Bunun sebebi olarak antioksidan ajanların uygulanması ve üreter obstrüksiyonunun giderilmesinden 15 dakika gibi kısa bir süre sonra kan örneklerinin alınması gösterilebilir. Geç dönem çalışmaların yapılması halinde antioksidan tedavinin böbrek fonksiyon-

larının korunmasındaki etkisinin daha iyi değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Serum MDA düzeylerinin farklılık göstermemesi vücudun SOR'lerine karşı kendi savunma mekanizmalarını kullanması ile açıklanabilir (Şekil-3). Literatürde böbrek ve testislerle ilgili yapılan iki ayrı çalışmada da antioksidan tedavinin serum MDA düzeyi üzerine etkisi gösterilememiştir^{14, 23}.

Testis torsiyonlarında da, detorsiyon sonrası reperfüzyon hasarlanmasına bağlı gelişebilecek lipid peroksidasyonu araştırılmış ve E vitamini uygulanan grupta doku MDA düzeyinin yükselmediği gösterilmiştir²³.

Komplet ureter obstrüksiyonunda erken dönemde izlenen tubuler lümende hücre döküntüleri, hücre şişmesi, vakuolizasyon, glomerüllerde nötrofil infiltrasyonu, tubuluslarda dilatasyon ve vasküler konjesyon da çalışmamızda değerlendirilmiştir. Buna göre dikkate alınan kriterlerin hiç birinde obstrüksiyon uygulanmayan grupta değişiklik izlenmezken kontrol grubunda belirgin farklılık saptanmıştır. Bu da, obstrüksiyon sonrası pelvis içi basıncın devam etmesiyle papillaların iskemik atrofiyle kompresyonuna ve bunun da tüplere yansmasıyla hücre atrofisine bağlanmaktadır. Özellikle birçok çalışmada SOR'lerinin salınımından sorumlu tutulan nötrofil infiltrasyonunun E vitamini uyguladığımız grupta artmamış olması anlamlıdır.

Thomas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada norepinefrin kullanarak köpeklerde akut renal yetmezlik geliştirmişler ve verapamil uyguladıkları grupta iskemi giderildikten sonra GFH'nın korunduğunu tespit etmişler²⁴.

Başka bir deneysel çalışmada da, Rodicio ve arkadaşları sıçanlarda böbrek pedikülünü bağlayarak iskemi gerçekleştirmişler ve verapamil uyguladıkları grupta, iskemi giderildikten sonra tespit edilen GFH'nın kontrol grubunda tespit edilenden yüksek olduğunu saptamışlar²⁵.

Charles ve arkadaşları ise, yaptıkları bir çalışmada verapamilin iskemik renal epitelyal hücreler üzerine, böbrek fonksiyonlarının korunmasını sağlayacak direkt etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır²⁶. Biz de kendi çalışmamızda, verapamilin SOR aktivitesinin göstergesi olan MDA üretimini dokuda azalttığını ancak

böbrek fonksiyonları üzerine erken dönemde olumlu etkisinin olmadığını gösterdik.

SONUÇ

Yaptığımız çalışmada ortaya çıkan sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz.

1- Komplet ureter obstrüksiyonunda serum üre ve kreatinin düzeyleri anlamlı bir şekilde yükselmiştir. Uygulanan antioksidan tedavilerin erken dönemde bu değerler üzerine olumlu etkilerinin olmadığı görülmüştür.

2- İlaç uygulamadığımız grup ile E vitamini ve Verapamil gruplarının serum MDA düzeylerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir.

3- E vitamini uygulanan grupta komplet ureter obstrüksiyonu giderildikten sonra, dokuda tespit edilen MDA düzeyi oldukça düşük saptanmıştır. Verapamil uygulanan grupta da bu değer düşük saptanmasına rağmen E vitamini grubundaki kadar belirgin olmamıştır. Böylece, reperfüzyon döneminde SOR'lerine bağlı gelişmesi beklenen lipid peroksidasyonunun antioksidan tedavi ile kısmen engellendiği görülmektedir.

4- SOR'lerinin salınımından sorumlu tutulan nötrofil infiltrasyonu E vitamini uygulanan grupta izlenmemiştir.

5- Komplet ureter obstrüksiyonu sonrası izlenen histopatolojik değişiklikler E vitamini uygulanan grupta daha az izlenmiştir.

6- Antioksidanların ureter obstrüksiyonundaki gerek doku gerekse biyokimyasal olarak geç dönemdeki etkilerini daha iyi değerlendirebilmek için başka çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Canton AD, Corradi A, Stanziale R, Maruccio G, Migone L:** Effects of 24-hour unilateral ureteral obstruction on glomerular hemodynamics in rat kidney. *Kidney International.*, 15: 457-462, 1979
- 2- **Canton AD, Corradi A, Stanziale R, Maruccio G, Migone L:** Glomerular hemodynamics before and after release of 24-hour bilateral ureteral obstruction. *Kidney International.*, 17: 491-496, 1980.
- 3- **Cendron M, Sant GR, Klauber GT:** Ureteral Pathophysiology. (Eds) Sant, G.R., Pathophysiologic Principles of Urology, 1 st Edition, Massachusetts, London, Edinburgh, Victoria, Paris, Berlin, Vienna, Blackwell Scientific Publications, 61-92, 1994.
- 4- **Harris RH, Yarger WE:** Renal function after release of unilateral ureteral obstruction in rats.

- American Journal of Physiology., 227: 806-815, 1974.
- 5- **Ryan PC, Maher KP, Murphy B, Hurley GD, Fitzpatrick JM:** Experimental partial ureteric obstruction: Pathophysiological changes in upper tract pressures and renal blood flow. The Journal of Urology., 138: 674-678, 1987.
- 6- **Bird JE, Evan AP, Peterson OW, Blantz RC:** Early events in ischemic renal failure in the rat: Effects of antioxidant therapy. Kidney International., 35: 1282-1289, 1989.
- 7- **Gillenwater JY:** The Pathophysiology of Urinary Obstruction. (Eds) Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, A.T., Vaughan, E.D.: Campbell's Urology, 6 th Edition, Vol. 1, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company, 497-5332, 1992.
- 8- **Evans PH:** Free Radicals in Brain Metabolism and Pathology. Brit.Med.Bull., 49:577-587, 1993.
- 9- **Flecha BG, Evelson P, Speziale NS, Boveris A:** Hydrogen peroxide metabolism and oxidative stress in cortical, medullary and papillary zones of rat kidney. Biochimica et Biophysica Acta., 1157: 155-161, 1993.
- 10- **Flitter WD:** Free Radicals and Myocardial Reperfusion Injury. Brit.Med.Bull., 49: 545-555, 1993.
- 11- **Gutteridge JMC, Halliwell B:** The Measurement and Mechanism of Lipid Peroxidation in Biological Fluids. T.I.B.S., 15/4:129 - 135, 1990.
- 12- **Obkawa H, Ohishi N, Yagi K:** Assay for lipid peroxides in animal tissues by Thiobarbituric acid reaction. Analytical Biochemistry., 95: 351-358, 1979.
- 13- **Young MRA, Young IS, Johnston SR, Rowlands BJ:** Lipid Peroxidation Assessment of Free Radical Production Following Release of Obstructive Uropathy. The Journal of Urology., 156: 1828-1832, 1996.
- 14- **Modi KS, Morrissey J, Shah SV, Schriener GF, Klahr S:** Effects of probucol on renal function in rats with bilateral ureteral obstruction. Kidney International., 38: 843-850, 1990.
- 15- **Rabl H, Khoschsorur G, Colombo T, Petritsch P, Rauchenwald M, Költringer P, Tatzber F, Esterbauer H:** A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance. Kidney International., 43: 912-917, 1993.
- 16- **Whiteley GSW, Fuller BJ, Hobbs KEF:** Lipid peroxidation in liver tissue specimens stored at subzero temperatures. Cryo-letters., 13: 83-86, 1992.
- 17- **Conti M, Morand PC, Levillain P, Lemonnier A:** Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde. Clin.Chem., 37/7: 1273-1275, 1991.
- 18- **Lewis HY, Pierce JM:** Return of function after relief of complete ureteral obstruction of 69 days duration. The Journal of Urology., 3: 377-379, 1962.
- 19- **Murphy GP, Scott WW:** The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral occlusions. The Journal of Urology, 95: 636-657, 1966.
- 20- **Weisiger RA:** Oxygen Radicals and Ischemic Tissue Injury. Gastroenterology, 90: 494-496, 1986.
- 21- **Joannidis M, Gstraunthaler G, Pfaller W:** Xanthine oxidase: Evidence against a causative role in renal reperfusion injury. The American Physiological Society., 90: F232-F236, 1990.
- 22- **Gey KF:** Prospects for the Prevention of Free Radical Disease, Regarding Cancer and Cardiovascular Disease. Brit.Med.Bull., 49: 679-689, 1993.
- 23- **Baloğlu H, Baykal K, Demirel D, Özbilek B ve ark.:** Testis torsiyonunda iskemi/reperfüzyon hasarının biyokimyasal ve morfolojik boyutları ve bu hasarın önlenmesinde E vitamininin rolü. (Deneyisel bir çalışma). Türk Patoloji Dergisi, 12-2: 68-73, 1996.
- 24- **Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyen DC, Schrier RW:** Protective Effect of Intrarenal Calcium Membrane Blockers Before or After Renal Ischemia. J. Clin. Invest., 74: 1830-1841, 1984.
- 25- **Rodicio JL, Morales JM, Ruilope LM:** Calcium Antagonists and the Kidney. Nephrol. Dial. Transplant., 5: 81-86, 1990.
- 26- **Malis CD, Cheung JY, Leaf A, Bonventre JV:** Effects of verapamil in models of ischemic acute renal failure in the rat. Am. J. Physiol., 245: F735-F742, 1983.