

The short-term protective effects of lycopene on renal ischemia-reperfusion injury in rats

Renal iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda likopenin kısa dönemdeki koruyucu etkisi

Abdulkadir Pektaş¹, Hakan Gemalmaz¹, Muharrem Balkaya², Cengiz Ünsal², Çiğdem Yenisey³, Naciye Kılıçarslan³, Nil Çulhacı⁴

ABSTRACT

Objective: Renal ischemia-reperfusion injury may occur due to nephron-sparing surgery in patients with a solitary kidney or restricted renal parenchymas. Prophylactic agents do not always achieve their intended effects and may exhibit side effects. The present study was designed to investigate the possible protective effects of lycopene against hypoxia-induced renal damage.

Material and methods: Twelve Wistar rats were used in the study. Female Wistar rats were divided into two groups of six rats each; the first group served as the control, and the second group was treated for two days with oral lycopene (4 mg/kg per day) before surgery. All Wistar rats were subjected to right nephrectomy and abdominal aorta clamping for 45 minutes to induce ischemia, followed by 24 hours of reperfusion. Blood samples were collected from all rats twice before surgery and 24-hours after surgery for analyses of serum urea, creatinine, sodium, and potassium levels. Left nephrectomies were performed following reperfusion. Then histopathological scores were estimated, and malondialdehyde (MDA), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels in renal tissue samples were measured, and compared between groups.

Results: There were no significant differences between the control, and the lycopene group with respect to postischemic urea, creatinine, or potassium levels. A significant difference between the groups was observed with respect to postischemic sodium levels ($p=0.028$). Pathological scores were higher in the control group than in the lycopene group ($p<0.05$). Mean tissue MDA levels in the control group were higher than in the lycopene group ($p=0.055$). The mean tissue GSH-Px levels were similar in the control and lycopene groups. The mean GSH levels in the control group were higher than in the lycopene group ($p>0.05$). The mean tissue SOD levels were similar in the control, and lycopene groups. The mean CAT levels in the control group were higher than in the lycopene group ($p>0.05$).

Conclusion: Lycopene may have a protective effect on the short-term biochemical and histopathological parameters following renal ischemia/perfusion injury.

Key words: Ischemia-reperfusion injury; lycopene; renal ischemia.

ÖZET

Amaç: Özellikle soliter böbreği olan hastalarda ve/veya residü parankimi sınırlı olan hastalarda planlanan nefron koruyucu cerrahilerde renal iskemi reperfüzyon hasarına bağlı sorunlar ortaya çıkabilir. Olguları bu hasarın komplikasyonlarından korumak amacı ile cerrahi öncesi kullanılan bir çok ajanın etkilerinin beklenen düzeyde olmadığı görülmüştür. Bu amaçla, renal iskemi/reperfüzyon hasarında likopenin kısa dönemdeki koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmak için çalışma planladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmada 12 adet Wistar-Albino dişi rat kullanıldı ve 2 gruba ayrıldı. Bir grup rata ($n=6$) cerrahi işlem öncesi 24 saat arayla toplam iki kez gavajla 0,5 mL mısır yağı (kontrol grubu) ve diğer gruba da ($n=6$) aynı yöntemle 0,5 mL mısır yağı+4 mg/kg likopen (likopen grubu) verildi. Tüm ratlara cerrahi işlem öncesi sağ nefrektomi, ardından abdominal aortaya klemp konularak sol böbreğe 45 dakika iskemi ve 24 saat reperfüzyon uygulandı. Tüm ratlarda iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrasında serumda üre, kreatinin, sodyum ve potasyum değerlerine bakıldı. Reperfüzyon sonrasında sol nefrektomi yapılarak histopatolojik skorlama ve böbrek dokusunda MDA (malondialdehit), CAT (katalaz), SOD (süperoksit dismutaz), GSH (glutasyon) ve GSH-Px (glutasyon peroksidaz) düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum üre, kreatinin ve potasyum değerlerinde iskemi sonrası her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak sodyum değerinin likopen alan grupta korunurken kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği saptandı ($p=0.028$). Kontrol grubu ratların patolojik skoru ile likopen grubu ratların patolojik skoru arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). MDA düzeyi ortalaması kontrol grubunda daha yüksek saptandı ($p=0.055$). GSH-Px düzeyi ortalaması her iki grupta benzer saptandı. GSH düzeyi ortalaması kontrol grubunda daha yüksek saptandı ($p>0.05$). SOD düzeyi ortalaması her iki grupta benzer saptandı. CAT düzeyi ortalaması kontrol grubunda daha yüksek saptandı. ($p>0.05$).

Sonuç: Renal iskemi/reperfüzyon hasarında likopen verilmesinin kısa dönemde biyokimyasal ve histopatolojik parametreler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İskemi reperfüzyon hasarı; likopen; renal iskemi.

¹Department of Urology,
Faculty of Medicine,
Adnan Menderes University,
Aydın, Turkey

²Department of Physiology,
Faculty of Veterinary,
Adnan Menderes University,
Aydın, Turkey

³Department of Biochemistry,
Faculty of Medicine,
Adnan Menderes University,
Aydın, Turkey

⁴Department of Pathology,
Faculty of Medicine,
Adnan Menderes University,
Aydın, Turkey

Submitted:
23.04.2013

Accepted:
04.11.2013

Correspondence:
Abdulkadir Pektaş
Department of Urology,
Adıyaman University Training
and Research Hospital, 02100,
Adıyaman, Turkey
Phone: +90 506 604 92 27
E-mail: drakpuro@yahoo.com.tr

©Copyright 2014 by Turkish
Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Günümüzde böbrek tümörlerinin erken tanısı ile tedavide nefron koruyucu cerrahiler en çok uygulanan yöntemler olmuştur ve teknolojiye ilerlemeler ile bu tümörlere laparoskopik yaklaşım sıklığı da artmıştır. Bu cerrahiler sırasında renal artere geçici süre oklüzyon uygulanıyor ve sıcak iskekiye bağlı iske-mi/reperfüzyon hasarı oluşabiliyor.^[1]

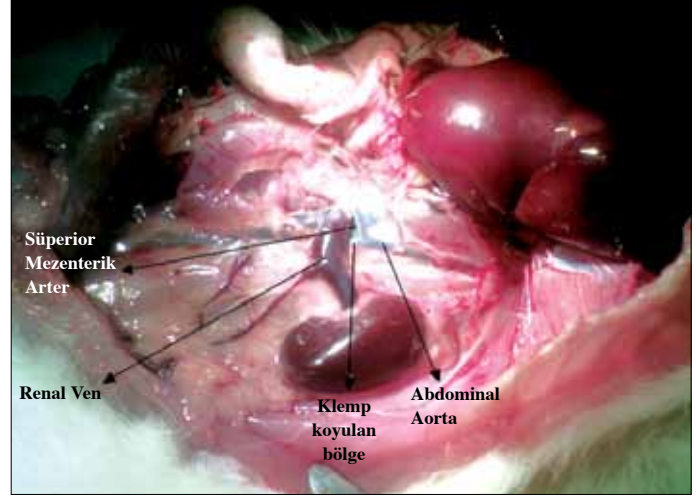
İske-mi sonrası reperfüzyon ile meydana gelen serbest oksijen radikalleri (SOR) iskemik akut renal yetmezlik patogenezinde önemli rol oynar. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeyinin en fazla iske-miyi takiben reperfüzyon sırasında arttığı tespit edilmiş ve antioksidan ajanlarla bu hasarların azaltılabileceği gösterilmiş.^[2] Hipoksiye neden olan sebep ortadan kaldırıldıktan sonra dokuda reperfüzyon başlar. Dokuya gelip yerleşen polimorf nüveli lökosit (PMNL) ler tarafından salınan serbest oksijen radikalleri dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Oksijen radikallerinin aşırı oluşumu, hücrede hasar, membran lipidlerinin peroksidasyonunu içeren çeşitli mekanizmalarla nekroz, protein denatürasyonu ve DNA hasarı meydana getirir.^[3]

Renal iske-mi/reperfüzyon sırasında oluşan renal histolojik değişiklikler üzerinde E vitamini tedavisinin etkileri incelenmiş, reperfüzyona bağlı doku hasarını E vitamininin azalttığı gösterilmiştir.^[2] Halen iske-mi reperfüzyon hasarını önlemek amacı ile kullanılan diğer ajanlar aminosteroidler klinik kullanımda henüz önem kazanmamışlardır. Pentoksifilin ve mannitol hiçbirisi istenilen düzeyde etkiye sahip değildir.^[4] Likopenin DNA'nın oksidatif hasarlanmasına karşı koruyucu etkisi vardır.^[5] Kr. alkolizmde karaciğer üzerindeki apoptozise karşı korur.^[6] Tümör baskılayıcı aktiviteye sahiptir.^[7] Prostat kanseri cerrahisinde cerrahi sınır negatifliğine olan katkısı gösterilmiştir.^[8] Ayrıca ultraviyole ışınlarının ciltte yaptığı apoptozise karşı koruyucu etkisi vardır.^[9] Ancak günümüzde halen renal hasarı ideal olarak önleyen veya sıcak iske-mi süresini kısaltan optimal bir teknik ya da renal dokuyu koruyucu optimal bir ajan yoktur. Likopenindokudaki antioksidan özelliği çeşitli oksidatif ajanlara maruziyet sonrası (ferriknitrotriasetat, gentamisin, cisplatin, alkol) gösterilmeye çalışılmıştır.^[6,10-12] Ancak literatürde likopen'in cerrahi sonrası renal dokuda oluşturulan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisini gösteren bir çalışma yoktur. Bu amaçla renal iske-mi/reperfüzyon hasarında likopen'in kısa dönemdeki koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmak için çalışma yapıldı.

Gereç ve yöntemler

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK) V. Oturumu ve B.30.2.ADÜ.0.06.00.00/124-HEK/2008/009 sayılı izni ile yapıldı.

Ratların Hazırlığı: Bu çalışmada Veteriner Fakültemiz laboratuvarından temin edilen 190-250 gr ağırlığında 12 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat kullanılmıştır. Oda sıcaklığında, ayrı kafes-



Resim 1. Renal ven, abdominal aorta, süperior mezenterik arter, klemp koyulan bölge

lerde Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında barındırılan ve çalışmaya dahil edilen bütün ratlardan kuyruk kanı örneği alındı, +4 derecede kan örneklerinin transferi gerçekleştirildi ve serum üre, cr, K⁺ ve Na⁺ değerlerine bakıldı.

Kontrol grubu ratlara (n=6) 0,5 mL mısır yağı, çalışma grubu ratlara (n=6) 0,5 mL mısır yağı+4 mg/kg likopen gavaj yöntemi ile iki gün günde bir kez verildi.^[11,12] Daha sonra ratlara 6 saatlik açlığı ve susuzluğu takiben, ksilazin hidroklorür 8 mg/kg ile ketamin hidroklorür 35 mg/kg karışımı intraperitoneal uygulanarak genel anestezi yapıldı.

Deneyisel Model: Orta hat abdominal insizyonu ile periton açıldı ve karın içi organlar sol tarafa devrildi, karın içi organların üzeri %0,9 NaCl'li tampon ile kapatıldı, 1 cc %0,9 NaCl insensibl kayıpları karşılamak amacıyla subkutan enjekte edildi ve ratların altına vücut ısısını korumak amacı ile aktif içeriği demir, aktif karbon, demir ve tuz olan ısı petleriyleleştirildi. Sağ böbrek bulundu çevre yapılarından künt ve keskin diseksiyon ile serbestleştirildi, renal pedikül askıya alındı ve 4/0 ipek ile bağlandı. Daha sonra karın içi organlar sağ tarafa devrildi sol böbrek bulundu üst pol serbestleştirildi abdominal aorta bulundu ve süperior mezenterik arterin hemen altından aorta klemp konuldu (Resim 1) ve 45 dakikalık iske-mi^[13] uygulandıktan sonra klemp açıldı reperfüzyon sağlandıktan sonra periton 4/0 vicryl ilekon-tinü kapatıldı, cilt 4/0 ipek ile tek tek kapatıldı.

Biyokimyasal ve histopatolojik analiz: İske-mi reperfüzyon oluşturulduktan 24 saat sonra ksilazin hidroklorür 8 mg/kg ile ketaminhidroklorür 35 mg/kg karışımı intraperitoneal yolla tekrar uygulandı ve genel anestezi yapıldı. Eski insizyon hattı açıldı, insizyon toraksa kadar uzatıldı. Daha sonra kontrol grubu ve likopen grubundaki tüm ratlardan 24. saat serum üre, kreatinin, Na⁺ ve K⁺ değerlerine bakılmak üzere intrakardiyak 1,5 cc kan örneği alındı. Sol nefrektomi uygulandı. Nefrektomiye taki-

Tablo 1. Kontrol grubu ratların iskemi öncesi ve iskemi sonrası üre, cr, sodyum ve potasyum ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu	Üre (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)
İskemi öncesi ortalama	57,3	0,45	141,5	5,1
İskemi sonrası ortalama	148,8	1,17	133,6	4,85
p	0,046	0,027	0,028	>0,05

ben ratlar sakrifiye edildi. Böbrek dokusunun yarısı %10'luk formalin içerisinde patolojik inceleme için ayrıldı diğer yarısı soğuk zincirle taşınarak renal dokuda MDA (malondialdehi) Ohkawa yöntemine göre, CAT (katalaz) Aebi yöntemine göre, SOD (süperoksit dismutaz) Sun yöntemine göre, GSH (glutatyon) Buetler yöntemine göre ve GSH-Px (glutatyon peroksidaz) Kakkar yöntemine göre değerlerine bakılmak üzere -85°C'de saklandı. Patoloji laboratuvarında, %10'luk formalin içerisinde fikse edilen tüm renal doku örneklerinin her birinin bir kesit yüzü örnekledi. Rutin doku takip işlemleri sonrasında parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler alındı. Kesitler histopatolojik değerlendirme için hemotoksilen-eozin (H&E) yanı sıra PAS ve fibrozisi değerlendirmek için mason-trikrom ile boyandı. Tüm H&E boyalı kesitlerden x20 büyütme alanında rastgele seçilen 20 ayrı alan incelendi.

Glomerüler değişiklikler, tübüler dilatasyon, sellüler vakuolizasyon, proteinöz cast varlığı, nekroz, interstisyel enflamasyon ve konjestiyon açısından doku örnekleri incelendi.

0=Normal histoloji

1=<%10

2=%10-50

3=%50-90

4=>%90 doku hasarı olarak değerlendirildi.^[13]

Patolojik skorlama; morfolojik olarak tübüler hücrelerde şişme, fırçamsı kenar kaybı, nüklear kondansasyon ve nüklear kayıp değerlendirildi.

0=Normal morfoloji

1=<1/3

2=1/3-2/3

3=>2/3 dokuda morfolojik kayıp olarak patolojik skorlama yapıldı.^[14]

Doku örnekleri, proteaz inhibitörü olan 0,2 mM fenilmetan-sulfonyl florür (PMSF) ve 1mM etilendiamin tetra asetik asit (EDTA) içeren 50 mM fosfat tamponunda (pH 7,4) (1/10 g/ mL) olacak şekilde 4°C'de homojenize edildi. Homojenizatlar, 10.000 rpm 5 dakika santrifüj edildi ve üstteki supernatant eşit olarak ependorflara ayrılarak diğer parametrelerin (CAT, MDA, GSH, GSH-px, SOD) bakılabilmesi için -85°C'de donduruldu.

Tablo 2. Likopen grubu ratların iskemi öncesi ve iskemi sonrası üre, cr, sodyum ve potasyum ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Likopen grubu	Üre (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)
İskemi öncesi ortalama	61,2	0,45	140,8	4,3
İskemi sonrası ortalama	159	1,37	137,6	5
p	0,046	0,046	>0,05	>0,05

İstatistiksel analiz

Mann-Whitney U Testi ve Wilcoxon Testi kullanıldı. Biyokimyasal değerlerin (üre, kreatinin, sodyum, potasyum) her iki grupta grup içi iskemi öncesi ve sonrası değerlerinin ve iskemi/reperfüzyon sonrası gruplar arası değerlerinin istatistiksel analizi için Wilcoxon Testi kullanıldı.

Deneyssel çalışma sonucu kontrol grubundan ve likopen grubundan elde ettiğimiz böbrek dokularının patolojik incelenmesi, enzim ve oksidatif parametrelerin (MDA, CAT, SOD, GSH, GSH-Px) tespiti sonucu elde ettiğimiz verilerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık için p<0,05 koşulu arandı. Çalışma sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16 programı kullanıldı.

Bulgular

Biyokimyasal bulgular: İskemi modeli açısından kontrol grubu ratların iskemi öncesi ve iskemi sonrası üre, cr değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 1). Likopen grubu ratların iskemi öncesi ve iskemi sonrası üre, kreatinin değerleri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2).

Kontrol grubu ratların, iskemi öncesi Na⁺ değeri ortalaması ile iskemi sonrası Na⁺ değeri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 1). Likopen grubu ratların iskemi öncesi ve iskemi sonrası Na⁺ değerleri ortalaması arasında fark saptanmadı (Tablo 2).

Kontrol grubu ratların potasyum değerleri ortalaması arasında iskemi öncesi ve sonrasında fark saptanmadı (Tablo 1). Likopen grubu ratların potasyum değerleri ortalaması arasında iskemi öncesi ve sonrasında fark saptanmadı (Tablo 2).

Histopatolojik bulgular: Patolojik olarak kontrol ve çalışma grubundaki ratların böbrek dokuları; enflamasyon, konjestiyon, tübüler değişiklikler, Bowman kapsülünde dilatasyon, proteinöz cast, vakuolizasyon, nekroz alanları ve glomerüler değişiklikler açısından incelendi. Kontrol ve çalışma grubunda enflamasyon gözlenmedi. Likopen grubu ratların hiçbirinde konjestiyon

Tablo 3. Gruplar arası doku analizi sonucu SOD, CAT, GSH, GSH-Px ve MDA ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Doku analizi	SOD ng/g yaş doku	CAT U/g yaş doku	GSH mg/g yaş doku	GSH-Px mU/g yaş doku	MDA nmol/g yaş doku
Kontrol grubu ortalaması	46,14	229,74	5,53	166,17	68,96
Likopen grubu ortalaması	45,65	231,28	3,43	177,57	28,97
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	=0,055

görülmez iken kontrol grubu ratların %100'ünde (n=6) konjestiyon alanları saptandı bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Kontrol grubu ratların %83,3'ünde %10-50 ve 16,7'sinde <%10 oranında tübüler değişiklikler gözlenirken likopen grubu ratların %50'sinde %10-50 ve %50'sinde <%10 oranında tübülerdeğişiklikler gözlemlendi ($p>0,05$). Kontrol grubu ratların %100'ünde bowman kapsülü dilatasyonu saptanırken, likopen grubu ratların %33,3'ünde hiç dilatasyon saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ratların %83,3'ünde proteinöz cast bulunurken, likopen grubu ratların %33,3'ünde proteinöz cast bulundu ($p>0,05$). Kontrol grubu ratların %16,7'sinde doku incelemesinde %50-90 oranında vakuolizasyon alanları saptanırken, likopen grubu ratların hiçbirinde vakuolizasyon saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ratların %33,3'ünde geniş nekroz alanı bulguları saptanırken, likopen grubu ratların %16,7'sinde geniş nekroz alanı bulguları saptandı ($p>0,05$).

Kontrol grubu ratların patolojik skoru $2,17\pm0,41$ saptandı. Likopen grubu ratların patolojik skoru $1,5\pm0,55$ saptandı. Patolojik skorlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Doku bulguları: Kontrol grubu ve likopen grubunun 45 dakikalık iskemi ve 24 saatlik reperfüzyon sonrası renal doku analizi sonucu elde edilen MDA, CAT, SOD, GSH ve GSH-Px ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te verildi.

Tablo 3'te görüldüğü gibi çalışmamızdan elde edilen doku enzim ortalama değerlerinde, her iki grup arasında istatistiksel farka ulaşılamadı. Ancak lipid peroksidasyonunun dolayısı ile doku hasarının bir göstergesi olan ve iskemiye takiben reperfüzyonda en fazla artan doku MDA seviyesinin ortalama değeri kontrol grubunda likopen grubuna göre yaklaşık 2,4 kat daha yüksek saptandı.

Tartışma

Çalışmamız 45 dakikalık renal iskemi ve 24 saatlik reperfüzyon öncesi kısa dönem likopen verilmesinin renal hasarı azalttığını göstermektedir.

Literatür gözden geçirildiğinde, çeşitli ilaçların (gentamisin, cisplatin) ve ağır metallerin (kadmiyum, civa) ratlara maruziyeti

sonucu akut renal yetmezlik geliştiği gösterilmiştir. Bu ajanlara karşı maruziyet sonrası renal hasarlanmayı azaltmak için enzimatik olmayan antioksidan bir ajan olan likopenin dokudaki histopatolojik değişiklikler, dokudaki enzimatik değişiklikler ve serum böbrek fonksiyon testleri üzerindeki koruyucu etkisi gösterilmeye çalışılmış. Likopenin kronik alkolizmde karaciğerde oksidatif hasarı baskıladığı, tümör baskılayıcı aktiviteye sahip olduğu, prostat kanseri tedavisindeki tedaviye katkısı, ve apoptozis üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir.^[6-9] LPN ve APN'de oluşturulan, iskemi reperfüzyonunun renal oksidatif hasara yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş. Ancak cerrahi uygulamaya bağlı, renal iskemi reperfüzyon sonrasında oluşan oksidatif hasarlanmaya yönelik likopeninantioksidatif etkisi ile ilgili bir literatür bulunmamaktadır. Çalışmamızda; likopenin oluşturulan geçici renal hipoksi sonrası oluşan oksidatif renal hasarlanmaya karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir ve karşılaştırılan bu gruplarda tek değişken likopen olduğundan sadece mısır yağı verdiğimiz grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada iskemi oluşturduğumuz kontrol grubunda iskemi öncesi üre, kreatinin, ve Na^+ değerleri ile iskemi sonrası ürekreatinin ve Na^+ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ve bu bizim iskemi modelimizin nefropati oluşturabildiğini serum üre, kreatinin ve Na^+ değerini bozduğunu gösterdi. İskemi öncesi likopen uyguladığımız ve iskemi sonrası serum üre, kreatinin ve Na^+ değerlerine baktığımız ratların üre ve kreatinin değerlerinin likopen ile korunmadığını gördük, Na^+ değerinin ise likopen alan grupta iskemiye rağmen bozulmadığını saptadık. K^+ değeri açısından her iki grupta da iskemi öncesi ve sonrası istatistiksel fark saptanmadı. Na^+ değerinin iskemi/reperfüzyon sonrası likopen alan grupta bozulmaması likopenintübüler fonksiyonları koruduğunu gösterdi.

Son yıllarda bir çok hastalığın patogenezinin sorumlu tutulan serbest radikaller, LPN ve APN sonrası komplikasyonları açısından da önem kazanmıştır. SOD, GSH-Px ve CAT gibi bazı antioksidan enzimler, GSH, tiyoller, E ve C vitamini gibi antioksidan vitaminler, selenyum gibi eser elementler ve ürik asit, bilirubin gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler antioksidan savunma mekanizmalarının en önemlilerindendir. İskemi sonrası reperfüzyon ile meydana gelen serbest oksijen radikallerinin iskemik akut renal yetmezlik patogenezinde önemli rol oynadığı ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyinin en fazla iskemiye takiben reperfüzyon sırasında arttığı tespit

edilmiş ve antioksidan ajanlarla bu hasarları azaltılabileceği gösterilmiştir.^[2]

Bizim çalışmamızda antioksidan bir ajan olan GSH-Px'in ortalama değeri likopen alan grupta daha yüksek saptandı. Serbest oksijen radikali olan SOD'un ortalama değeri kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Kontrol grubu ile likopen uygulanan grubun SOD, CAT, GSH ve GSH-Px değerleri arasındaki fark $p>0,05$ olarak saptandı. İskemi sonrası kontrol grubu böbrek dokusunda doku hasarının bir göstergesi olan MDA seviyelerinin ortalama değeri 68,96 nmol/g, likopen sonrası iskemi uyguladığımız çalışma grubu MDA seviyelerinin ortalama değerinden 28,97 nmol/g yüksek saptandı ($p=0,055$). Ancak istatistiksel farka ulaşamadı. Likopenin güvenlik araştırmasının çok geniş olduğu ve likopenin plazma konsantrasyonunun artması ile antioksidan etkisinin arttığı gösterilmiştir.^[15,16] Literatürde benzer bir örneği olmayan, bu açıdan yol gösterici olan ve ışık tutan bu çalışmamızın; örneklem büyüklüğünün artırılması ve/veya likopenin daha uzun süre uygulanması ve/veya güvenlik aralığı geniş bir antioksidan olan likopen dozunun artırılması ile doku enzim ortalama seviyelerinde de istatistiksel farka ulaşacağımızı düşünmekteyiz. Bize bunu düşündüren en büyük neden, küçük örneklem büyüklüğü ve kısa süreli likopen uygulanması ile patolojik skorda gruplar arası istatistiksel farka ulaşmış olmamızdır.

İskemi reperfüzyon sonrası renal dokudaki hasarlanmayı kontrol ve çalışma grubunda karşılaştırmak için histopatolojik skorlama kullanılmış.^[14]

Konjesyon likopen alan ratlarda daha az gözlendi ($p<0,001$). Vakuolizasyon likopen alan ratlarda gözlenmedi. Nekroz alanları likopen alan grupta daha az idi. Patolojik proteinöz cisimcik oluşumunun likopen alan grupta daha az olduğu ancak istatistiksel farklılığa ulaşmadığı görüldü. Tübüler dilatasyonun likopen alan grupta kısmen de olsa daha az olduğu gözlendi ($p>0,05$). Bunların bir sonucu olarak hücre hasarını gösteren patolojik skorlamanın likopen grubunda daha düşük düzeyde olduğu saptandı ve istatistiksel farklılığa ulaşıldı ($p<0,05$).

Sonuç olarak; iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturmak için sürenin yeterli olduğu görüldü, renal fonksiyonları değerlendirmeye yönelik parametreler arasından serum Na düzeyinin likopen alan grupta değişmediği/korunduğu saptandı. Bu da renal tübüler fonksiyonlar üzerinde belli bir koruyucu etkiye sahip olduğunu düşündüren bir bulgu olarak yorumlandı. Anormal proteinöz madde birikimi kontrol grubu ratların renal dokusunda daha fazla saptandı. Patolojik skor likopen alan grupta daha düşük saptandı ($p<0,05$). Hücre üzerinde genotoksik, mutajenik, ve karsinojenik etkisi olan MDA ortalama değeri likopen alan grupta daha düşük saptandı ($p=0,055$). Benzer şekilde antioksidan bir enzim GSH-Px'in likopen alan grubun böbrek dokusundaki ortalama değeri kontrol grubundan yüksek bulundu ve oksidatif enzim olan SOD ortalama değeri likopen alan grupta

daha düşük bulundu tüm bunların likopen'in etkin bir molekül olduğunu düşündürmesine karşın aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu değerlerde istatistiksel farklılığa ulaşılmamasında örneklem büyüklüğünün rol oynayabileceği düşünüldü. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde likopenin renal cerrahi öncesi seçilmiş vakalarda iskemi/reperfüzyon hasarından korumak için kullanılabilecek potansiyel bir ajan olabileceği sonucuna varıldı.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Adnan Menderes University.

Informed Consent: This is a experimental studies so there was no patients permits.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.P.; Design - A.P., H.G.; Supervision - H.G.; Funding - A.P., H.G.; Materials - A.P., M.B.; Data Collection and/or Processing - A.P., H.G.; Analysis and/or Interpretation - A.P., H.G., M.B., C.Ü., Ç.Y., N.K., N.Ç.; Literature Review - A.P., H.G., M.B., Ç.Y., N.Ç.; Writer - A.P., H.G.; Critical Review - A.P., H.G., M.B., C.Ü., Ç.Y., N.K., N.Ç.; Other - A.P., C.Ü., Ç.Y., N.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Adnan Menderes Üniversitesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Deneysel çalışmadır, dolayısıyla hasta onamı bulunmamaktadır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.P.; Tasarım - A.P., H.G.; Denetleme - H.G.; Kaynaklar - A.P., H.G.; Malzemeler - A.P., M.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.P., H.G.; Analiz ve/veya yorum - A.P., H.G., M.B., C.Ü., Ç.Y., N.K., N.Ç.; Literatür taraması - A.P., H.G., M.B., Ç.Y., N.Ç.; Yazıyı yazan - A.P., H.G.; Eleştirel inceleme - A.P., H.G., M.B., C.Ü., Ç.Y., N.K., N.Ç.; Diğer - A.P., C.Ü., Ç.Y., N.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Bilen CY. Laparoscopic radical, and nephron-sparing surgery. Üroonkoloji Kitabı 2007;2:997-1010.
2. Selçuk NY, Yakan B, San A, Başoğlu M, Tonbul Z, Kızıltunç A, Gündoğdu C. The evaluation of lipid peroxidation and

- alpha-tocopherol treatment in experimental warm renal ischemia and reperfusion. Official Journal of the Turkish Nephrology Association 1996;1:5-10.
3. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Crit Rev Toxicol 1993;23:21-48. [\[CrossRef\]](#)
 4. Knochel JP, Carter NW. The role of muscle cell injury in the pathogenesis of acute renal failure after exercise. Kidney Int Suppl 1976;6:58-64.
 5. Porrini M, Riso P. Lymphocyte Lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. J Nutr 2000;130:189-92.
 6. Aşcıoğlu YT. The effect of lycopene on chronic alcoholic liver damage in rats. Sisli Etfal Training and Research Hospital, Department of Biochemistry. 2005;47-9.
 7. Pool-Zobel BL, Bub A, Müller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. Carcinogenesis 1997;18:1847-50. [\[CrossRef\]](#)
 8. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:861-8.
 9. Rousseau EJ, Davison AJ, Dunn B. Protection by beta-carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity: Implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. Free Radic Biol Med Review 1992;13:407-33. [\[CrossRef\]](#)
 10. Matos HR, Capellozi VL, Gomes OF, Mascio PD, Medeiros MH. Lycopene inhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. Arch Biochem Biophys 2001;396:171-7. [\[CrossRef\]](#)
 11. Karahan İ, Ateşşahin A, Yılmaz S. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. Toxicology 2005;215:198-204. [\[CrossRef\]](#)
 12. Ateşşahin A, Yılmaz S, Karahan İ. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. Toxicology 2005;212:116-23. [\[CrossRef\]](#)
 13. Williams P, Lopez H. Characterization of renal ischemia-reperfusion injury in rats. JPM 1997;37:1-7.
 14. Avlan D, Tamer L, Ayaz L, Polat A, Öztürk C, Özturhan H, et al. Effects of trapidil on renal ischemia-reperfusion injury. J Pediatr Surg 2006;41:1686-93. [\[CrossRef\]](#)
 15. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. J Amer Coll Nutr 1997;16:109-26. [\[CrossRef\]](#)
 16. Jonker D, Kuper CF, Fraile N. Ninety day oral toxicity study of lycopene from Blakeslea trispora in rats. Reg. Toxicology 2003;37:396-406.