T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

SIÇAN BÖBREK İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA SERUM ELAFİN DÜZEYİ

Dr. Erhan AYDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

SIÇAN BÖBREK İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA SERUM ELAFİN DÜZEYİ

Dr. Erhan AYDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arif ASLANER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Arif Aslaner'e,

Cerrahi eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen her zaman bilgisini ve tecrübesini aktaran değerli hocalarım, abilerim ve ablalarım; Doç. Dr. Barış Rafet Karakaş, Prof. Dr. Bülent Dinç, Uzm. Dr. Cemal Özben Ensari, Op. Dr. Halit Özgül, Doç. Dr. Kemal Eyvaz, Doç. Dr. Mehmet Nuri Koşar, Doç. Dr. Osman Zekai Öner, Prof. Dr. Tuğrul Çakır, Doç. Dr. Uğur Doğan, Doç. Dr. Umut Rıza Gündüz, Prof. Dr. Uzer Küçüktülü, Uzm. Dr. Mustafa Kemal Yavuz, Uzm. Dr. Yunus Uzmay, Uzm. Dr. M. Kazım Kazan, Uzm. Dr. Mehmet Aksoy, Uzm. Dr. Sami Kolsuz, Uzm. Dr. İrfan Dönmez, Uzm. Dr. Serkan Ceylan, Uzm. Dr. Nedim Akgül, Uzm. Dr. Ayşegül Okutan, Uzm. Dr. Ayla Yılmaz, Uzm. Dr. Metin Yalçın, Uzm. Dr. Hasan Özay Tuğutlu ve Uzm. Dr. Ahmet Tan'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ve beraber birçok şey öğrendiğimiz başta eş kıdemlilerim Dr. Ömer Çelik ve Dr. Turan Can Yıldız olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen her zaman yardımcı olan Uzm. Dr. Abdullah Hilmi Yılmaz, Uzm. Dr. Remzican Çakır, Uzm. Dr. Şenay Yıldırım ve Doç. Dr. Hamit Yaşar Ellidağ'a,

Birlikte çalıştığım kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine,

Hayatımın her anında desteğini hissettiğim beni yetiştiren canım aileme,

Her koşulda desteğini hissettiğim yol arkadaşım sevgili eşim Ayşe Merve Aydemir'e teşekkür ederim.

Dr. Erhan AYDEMİR

Antalya / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**

RESİMLER LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. İSKEMİ 3

2.2. REPERFÜZYON 3

2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI 4

2.4. RENAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI 6

2.5. BÖBREK ANATOMİSİ 7

2.5.1. Nefron 11

2.5.2. Böbreğin Kanlanması 12

2.5.3. Böbrek Fonksiyonları 13

2.5.4. Sıçan Böbrek Anatomisi 14

2.6. ELAFİN 15

2.7. TOTAL ANTİOKSİDAN STRES (TAS), TOTAL OKSİDAN STRES (TOS) 16

2.8. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN 17

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER **19**

3.1. GRUPLAR 19

3.2. CERRAHİ İŞLEM 20
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ 23
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME 23
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 24
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇLAR 53
KAYNAKLAR 54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY : Akut böbrek yetmezliği

ADP : Adenozin difosfat

AKHADYEK : Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ALB : Albümin

AMP : Adenozin monofosfat

ARDS : Akut respiratuar distres sendromu

ATP : Adenozin trifosfat

BUN : Böbrek üre nitrojen

Ca+2 : Kalsiyum

Cl- : Klor

CO2 : Karbondioksit

COX-2 : Siklooksijenaz-2

CRE : Kreatinin

eNOS : Endotelyal nitrik oksit sentaz

GER : Granüllü endoplazmik retikulum

GFR : Glomerüler filtrayon hızı

GPx : Glutatyon peroksidaz

GVHD : Graft-versus-host hastalığı

HE : Hematoksilen eozin

Hg : Hemoglobin

H2O2 : Hidrojen peroksit

İ/R : İskemi-reperfüzyon

IL-1 : İnterlökin-1

İRH : İskemi-reperfüzyon hasarı

IMAR : İskemik modifiye albümin/albümin oranı

K+ : Potasyum

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KO : Ksantin oksidaz

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LA : Laktik asit

LDH : Laktat dehidrogenaz

MDA : Malondialdehit

Na+ : Sodyum

NFκB : Nükleer faktör- kappa B

NO : Nitrik oksit

O2 : Oksijen

$O2^-$: Süperoksit radikali

OH^- : Hidroksil radikali

OSİ : Oksidatif stres indeksi

SOD : Süperoksit dismutaz

SOR : Serbest oksijen radikali

TAS : Total Antioksidan Status

TG-2 : Transglutaminaz-2

TNF-α : Tümör nekroz faktörü alfa

TOS : Total Oksidan Status

rpm : Devir

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Renal Hasar Derecelendirilmesi 24

Tablo 2. Değişkenlere ait grup karşılaştırmaları ve tanımlayıcı istatistikler 32

Tablo 3. Total hasarlanmaların gruplara dağılımları 33

Tablo 4. Elafin düzeyleri ile Parametreler arasındaki ilişki.....36

Tablo 5. Total hasarlanma grupları arasındaki farklar.....38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin komşulukları ve lokalizasyonu (Gray's anatomy)..... 8
Şekil 2. Böbrek hilusu ve içindeki yapılar (Netter)..... 9
Şekil 3. Koronal kesitte böbrek anatomisi (Netter).....10
Şekil 4. Jukstaglomerular aparat (Human anatomy & physiology by Erin C. Amerman).....11
Şekil 5. Nefron (Human anatomy & physiology by Erin C. Amerman).....12
Şekil 6. Böbreğin Arterleri (Netter).....13
Şekil 7. Sıçan Anatomisi.....14
Şekil 8. Elafin düzeyleri.....26
Şekil 9. IMA/ALB oranı 27
Şekil 10. Albümin düzeyleri 27
Şekil 11. IMA düzeyleri.....28
Şekil 12. TOS düzeyleri.....28
Şekil 13. TAS düzeyleri.....29
Şekil 14. BUN 29
Şekil 15. LDH 30
Şekil 16. Ürik asit.....30
Şekil 17. CRE.....31
Şekil 18. TOS/TAS.....31
Şekil 19. Total hasarlanma gruplarına göre ratların dağılımı 33
Şekil 20. Histopatolojik gradelere göre Elafin.....39
Şekil 21. Histopatolojik gradelere göre LDH 39
Şekil 22. Histopatolojik gradelere göre TAS.....40
Şekil 23. Histopatolojik gradelere göre TOS.....40
Şekil 24. Histopatolojik gradelere göre İMA/ALB.....41
Şekil 25. Histopatolojik gradelere göre TOS/TAS.....41

Şekil 26. Histopatolojik gradelere göre IMA.....42
Şekil 27. Histopatolojik gradelere göre BUN 42
Şekil 28. Histopatolojik gradelere göre CRE.....43
Şekil 29. Histopatolojik gradelere göre Albümin.....43
Şekil 30. Histopatolojik gradelere göre Ürik asit.....44

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Laparotomi öncesi.....21

Resim 2. Laparotomi sonrası eksplorasyon 21

Resim 3. Renal hilusun klemplenmesi.....22

Resim 4. Klempaj işlemi sonrası iskemik böbrek 22

Resim 5. İskemi sonrası renal hilustan klempin alınması ve reperfüze edilmesi.....23

Resim 6. Kontrol grubundaki ratlardan birine ait normal histolojik özellikteki böbrek parankimi (Skor 0). (HE, X200) 34

Resim 7. Orta kısımdaki proksimal tübüller korunmuşken periferdeki tübüllerde sitoplazmik vakuolizasyon ve fırçamsı kenar kaybı izlenmektedir (Skor 1). (HE, X200).....34

Resim 8. Proksimal tübüllerde fırçamsı kenar kaybı, dilatasyon, tübül epitel hücrelerinde nekroz ve tübüllerin lümenlerinde kast formasyonu izlenmektedir (Skor 2). (HE, X100) 35

Resim 9. Proksimal tübüllerdeki yapısal değişiklikler yaygınlaşmıştır. Tübüllerde dilatasyon, epitel hücrelerinde nekroz ve tübüler atrofi izlenmiştir (Skor 3). (HE, X100).....35

ÖZET

Sıçan Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Serum Elafin Düzeyi

Amaç: Bu çalışmamızda böbrek iskemi-reperfüzyonu yapılan sıçanlarda oluşan hasarda serum elafin düzeyi, biyokimyasal parametreler ve histopatolojik bulgular incelenerek bir serin proteaz inhibitörü olan elafinin etkisini karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için 40 adet Wistar albino dişi rat 5 farklı gruba ayrıldı: Grup 1: Sham(kontrol), Grup 2: 15 dk iskemi 24 saat reperfüzyon, Grup 3: 30 dk iskemi 24 saat reperfüzyon, Grup 4: 45 dk iskemi 24 saat reperfüzyon, Grup 5: 60 dk iskemi 24 saat reperfüzyon.

Deneyin sonunda kan örnekleri alınıp ve nefrektomi yapılarak ratlar sakrifiye edildi. Kan örneklerinden serum elafin, böbrek üre nitrojen (BUN), kreatin (CRE), ürik asit (UA), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin (ALB), iskemi modifiye albümin (İMA), total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) düzeyleri, oksidatif stres indeksi (OSİ), iskemi modifiye albümin/albümin oranı (IMAR, İMA/ALB) incelendi. Böbrek doku örnekleri bir nefropatolog tarafından ışık mikroskobunda hematoksilen eozin ile boyanarak değerlendirildi.

Bulgular: Serum elafin seviyesi kontrol grubuna göre diğer gruplarda yükselmişti. En düşük elafin seviyesi kontrol grubundayken en yüksek grup 2'deydi ve bu fark istatiksel olarak anlamlıydı. IMA/ALB oranı bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıydı. IMA/ALB oranı en düşük kontrol grubunda ve en yüksek grup 5'te tespit edilmiştir. IMA değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıydı ve en düşük ortalama IMA değeri kontrol grubunda en yüksek grup 5'te tespit edilmiştir. TOS değerleri bakımından grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıydı ve TOS değeri en düşük kontrol grubunda en yüksek değeri de grup 5'te tespit edilmiştir. TAS ve Albümin değerleri bakımından grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi. BUN ve CRE değerleri bakımından farklılık istatistiki olarak anlamlıydı ve ortalama BUN ve CRE değeri en düşük kontrol grubunda en yüksek grup 5'te bulunmuştur.

LDH değerlerinde en düşük ortalama kontrol grubunda en yüksek ise grup 2'de idi ve istatiksel olarak anlamlı idi. Kontrol grubuna göre diğer gruplarda LDH artmaktaydı. Ürik asit ve TOS/TAS değerleri bakımından gruplar arasında istatiksel anlamlı farklılık yoktu.

İskemi grupları ile total hasar grupları arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. İskemi süresi arttıkça ortalama hasar derecesi de artmaktaydı.

Elafin düzeyleri ile kan parametreleri arasındaki ilişkilerde elafin ile TAS arasında anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Elafin ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler istatistiki olarak anlamlı değildi ancak kontrol grubuna göre BUN, CRE, TOS, UA, İMA, OSİ, IMAR ve LDH elafin gibi artmaktaydı.

Elafin değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıydı. Elafin değeri en düşük total hasar 0 olan grupta en yüksek ortalama Elafin değeri total hasar 1 grubunda bulunmuştur. Total hasarlanma ile İMA, TOS, LDH, BUN, CRE, OSİ, İMAR arasında fark saptanmış ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak UA, TAS, ALB arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Böbrek iskemi reperfüzyon hasarında reperfüzyon süreleri aynıyken iskemi süreleri arttıkça kontrol grubuna göre elafin düzeyi arttı. İskemi süresi arttıkça histopatolojik olarak böbrek hasarı düzeyi arttı ve bu bulgular elafin ile pozitif yönde koreleydi. Bu nedenle elafin böbrek iskemi reperfüzyon hasarında bir belirteç olarak kullanılabilir ve bu biyomarker klinisyenlere renal hasarı göstermede yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Böbrek, Elafin, İskemi, İskemi-reperfüzyon hasarı, Oksidatif stres

ABSTRACT

Serum Elafin Levels in Rat Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Aim: This study aims to investigate the effects of elafin, a serine protease inhibitor, on renal ischemia-reperfusion injury in rats by comparing serum elafin levels, biochemical parameters, and histopathological findings.

Materials and Methods: Forty female Wistar albino rats were divided into five different groups: Group 1: Sham (control), Group 2: 15 minutes of ischemia followed by 24 hours of reperfusion, Group 3: 30 minutes of ischemia followed by 24 hours of reperfusion, Group 4: 45 minutes of ischemia followed by 24 hours of reperfusion and Group 5: 60 minutes of ischemia followed by 24 hours of reperfusion.

At the end of the experiment, blood samples were collected and nephrectomy was performed to sacrifice the rats. Serum levels of elafin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE), uric acid (UA), lactate dehydrogenase (LDH), albumin (ALB), ischemia-modified albumin (IMA), total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), and ischemia-modified albumin/albumin ratio (IMAR, IMA/ALB) were measured from the blood samples. Kidney tissue samples were evaluated by a nephropathologist under a light microscope using hematoxylin-eosin staining.

Results: Serum elafin levels were higher in the other groups compared to the control group. The lowest elafin level was in the control group while the highest was in Group 2 and this difference was statistically significant. The differences in the IMA/ALB ratio among the groups were statistically significant. The IMA/ALB ratio was the lowest in the control group and the highest in Group 5. The differences in IMA values among the groups were statistically significant, with the lowest average IMA value in the control group and the highest in Group 5. The differences in TOS values among the group averages were statistically significant; the lowest TOS value was in the control group and the highest in Group 5. The differences in TAS and albumin values among the group averages were not statistically significant. The differences in BUN and CRE values were statistically significant, with the lowest average BUN and CRE values in the control group and the highest in Group 5. The

lowest average LDH value was in the control group, and the highest was in Group 2, with the difference being statistically significant. LDH levels increased in the other groups compared to the control group. There were no statistically significant differences in uric acid and TOS/TAS values among the groups. The relationship between ischemia groups and total damage groups was statistically significant. As the duration of ischemia increased, the average damage degree also increased. In the relationships between elafin levels and blood parameters, a significant positive correlation was found between elafin and albumin. The relationships between elafin and other parameters were not statistically significant, but BUN, CRE, TOS, UA, IMA, OSI, IMAR, and LDH levels increased like elafin compared to the control group. The differences in elafin levels among total damage groups were statistically significant. The lowest elafin level was in the group with total damage 0 and the highest average elafin level was in the group with total damage 1. Differences in IMA, TOS, LDH, BUN, CRE, OSİ, and IMAR with total damage were found to be statistically significant, but no statistically significant differences were found in UA, TAS, and ALB.

Conclusion: In renal ischemia-reperfusion injury, as the duration of ischemia increased with the same reperfusion durations, the elafin levels increased compared to the control group. Histopathologically as the duration of ischemia increased, the level of renal damage also increased and these findings were positively correlated with elafin. Therefore, elafin can be used as a marker in renal ischemia-reperfusion injury and this biomarker may help clinicians in indicating renal damage.

Keywords: Kidney, Elafin, Ischemia, Ischemia-reperfusion injury, Oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi organa, dokuya giden kan akımında kesilme veya azalma; reperfüzyonsa, iskemi sonrasında organ veya dokunun yeniden kanlanması olarak belirtilir(1). Kan akımının azalması veya olmaması nedeniyle dokulara verilmiş olan zararın, reperfüzyon sırasında daha önce iskemik olan dokulara kan ve oksijen yeniden verildiğinde daha belirgin hatta daha ciddi hale geldiği yaygın bir görüş olarak kabul edilmektedir(2). İskemi, dolaşım sisteminde kan akışının normal fonksiyon için gerekli olandan daha az olması durumunda ortaya çıkar; bu da glikoz, oksijen ve metabolizma için gerekli diğer maddelerin eksikliğine neden olur. Organizmada bu durum hipoksik doku hasarına neden olur.

İskeminin peşinden reperfüzyon ile dokulara oksijenin ulaşmasıyla serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur ve bu iskemi-reperfüzyon hasarının (İRH) temeldeki mekanizmadır(3). Böbrekte İRH; aortun klempajı, majör travmalar, sistemik hipotansiyon, hipovolemik şok, kardiyak arrest, renovasküler cerrahi müdahaleler ve organ hasarları gibi çeşitli klinik durumlar sırasında ortaya çıkabilir. İskemi süresine bağlı olarak bu hasarın şiddeti artar ve prerenal azotemi gibi hafif doku hasarlarından tübüler veya kortikal nekroza yol açan ciddi akut böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede klinik tablolar gelişebilir(4–6).

SOR hasar görmüş hücre membranındaki yağ asit radikalleri ile etkileşime girerek lipit peroksidasyonuna yol açar ve bu süreçte dokudaki Malondialdehit (MDA) seviyeleri artar (3). İskemi-reperfüzyon (İ/R) sonrasında oluşan SOR'lara karşı vücut, antioksidan enzim sistemi ile kendini korur. Bu enzimler, İRH sırasında dokuda biriken SOR'ların detoksifikasyonunda görev yapar. Antioksidan enzimler arasında glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz, İ/R ile oluşan süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksidi (H_2O_2) daha toksik hidroksil radikaline (OH^-) dönüşmeden önce detoksifiye ederler. Ayrıca, İ/R ile oluşan serbest radikallerin hasarı sonucu hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu ile organellerde MDA birikimi meydana gelir. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan MDA, membran yapısını olumsuz etkiler. Bu süreçte, membran

bileşenlerinin çapraz bağlanması ve polimerizasyonuna yol açarak zarara neden olur(6).

Erken reperfüzyon hasarı, nötrofil ve makrofaj aktivasyonunu artırır ve makrofajlardan proinflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu sitokinler, geç dönemde nötrofil ve T-lenfosit aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak, majör organlarda mikrovasküler endotel hasarına bağlı geçirgenlik artışı, trombosit agregasyonu ve nekroz alanları meydana gelir(7,8).

Renal İRH, organ nakli, embolik ve trombotik nedenler veya hipotansif şok gibi klinik olarak istenmeyen senaryolarda oldukça sık gözlenebilir. Bu hasar, akut böbrek yetmezliği (ABY) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi oldukça geniş bir spektrumda ortaya çıkabilen önemli bir klinik patolojik süreçtir. Böbreğin dokusu, fizyolojik olarak İRH'ye çok hassastır. Tübüler epitel hücrelerinde yetersiz oksijenizasyon olması durumunda, kalıcı doku hasarından ölüme kadar olan klinik durumlara neden olduğu gösterilmiştir (9).

İskemi reperfüzyon (I/R) sonucu gelişen hasarının ve akut ve subakut dönemde dokulardaki zararının şiddetini belirlemek için kullanılabilen bir biyobelirteç henüz yoktur. Biz bu çalışmamızda, renal iskemi ve iskemi sonrası reperfüzyonun neden olduğu doku hasarını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İSKEMİ

İskemi, bir organ veya dokunun yeterli kan alamaması, dolayısıyla oksijen (O2) ve diğer gerekli metabolitlerin dokulara yeterince ulaşamaması ve aynı zamanda atık ürünlerin dolaşım tarafından dokudan uzaklaştırılamaması durumu olarak tanımlanır. Bu durum, geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açabilir(10).

Oksijen, hücrelerin işlevlerini sürdürebilmesi için temel bir gereksinimdir. İskemi sonucunda dokulara yeterli O2 sağlanamaması, hücre ölümüne yol açabilecek bir dizi kimyasal olayı tetikler. Bu süreçte anaerobik metabolizma devreye girer. Anaerobik metabolizma ile birlikte laktik asit seviyesi artar ve oluşan asidoz, normal hücre işlevlerini bozarak adenozin trifosfat (ATP) gibi yüksek enerjili moleküllerin azalmasına ve hücre dengesinin korunması için gereken enerjinin yetersiz kalmasına neden olur(11). Sodyum (Na+) /Potasyum (K+) pompasının işlevi bozulduğunda, K+ iyonları hücre dışına çıkarken, Na+ ve klor (Cl-) iyonları hücre içine girer. Anaerobik glikoliz yoluyla ATP üretilmeye çalışılır. Karbondioksit (CO2) birikimi H2CO3 oluşumuna neden olur ve bu da asidozun artmasına yol açar(12).

Adenozin trifosfat bağımlı çalışan bir diğer pompa, intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum (Ca+2) dengesini sağlayan pompadır. İntrasellüler Ca+2 artışı proteolitik enzimler ve fosfolipazların aktivasyonuna yol açar. Fosfolipaz A2 aktivasyonu ile membran fosfolipitleri bozulmaya başlar ve plazma ile mitokondriyal membran geçirgenliklerinde ve biyoenerjetik dengede değişiklikler meydana gelir(13).

2.2. REPERFÜZYON

İskemik durumda olan dokuda kan akışının ilaçlarla veya mekanik yöntemlerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. İskemik durumdaki dokuya kan akışının tekrar sağlanmasının, enerji ihtiyacının yeniden düzenlenmesi ve toksik metabolitlerin dokudan uzaklaştırılması gibi faydalı etkileri vardır(11). Buna rağmen

dokuya kan akışının yeniden sağlanması; paradoksal olarak iskeminin oluşturduğu hasarı artırır. Bu durum iskeminin yaratmış olduğu hasardan çok daha fazla hasara yol açabilmektedir(14).

Reperfüzyon hasarının oluşumunda serbest oksijen radikalleri, kompleman C sistemi, polimorf nüveli lökositler ve endotel hücreleri önemli rol oynar(1). Reperfüzyon sürecinde dokuya yeniden ulaşan oksijen, toksik oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak hücre membranında lipid peroksidasyonuna yol açar. Bu durum doğrudan hücre hasarına sebep olurken, aynı zamanda araşidonik asit üretimini artırarak prostaglandin oluşumunu tetikler ve lökositleri aktive eder(15). Süperoksit radikalleri tarafından aktive edilen lökositler, vasküler endotel hücreleri ile etkileşerek transmigrasyona yol açan bir yolak başlatırlar. Lökositlerin yüzeyinde bulunan P-selektin glikoprotein I ile endotel hücrelerindeki P-selektin etkileşimi, lökositlerin göç etmesinde ilk adımı oluşturur. Aktive olan lökositler, dokuya geldiklerinde toksik oksijen radikalleri, proteazlar (örneğin elastaz, kollajenaz), laktoferrin ve katyonik proteinler gibi maddeleri salarlar. Bu süreç mikrovasküler geçirgenlik artışına, ödeme, tromboza ve parankimal hücre ölümüne yol açabilir(16,17).

2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

İskemi ile birlikte doku hipoksik hale gelir ve bunun sonucunda hipoksik doku hasarı meydana gelir. İskemi, dokuda toksik metabolit birikimine ve hücre enerji düzeyinde düşüşe yol açarak hücre disfonksiyonunu tetikler ve ilerleyen aşamalarda hücre ölümüne neden olabilir. İskemi sonrasında hücrelerde çeşitli metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelir(8,11). İskemi hücredeki oksidatif fosforilasyon mekanizmasını bozarak hücre içi ATP ve fosfokreatin sentezinde azalmaya sebep olur. Bunun sonucu olarak, asidoz oluşur ve boşalan ATP depoları uzun süre iskeminin peşinden gelen reperfüzyon sonrasında organ canlılığının devamı için gerekli miktarlarda yeniden doldurulamamaktadır(18).Mevcut bu durum; SOR prekürsörü olan hipoksantinin hücre içinde birikmesine neden olmaktadır. İskemi sonrasında, iskemik bölgede kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ve moleküler oksijenin hızla dokuya sunulmasıyla SOR türevleri hızla oluşur. İskemi

aynı zamanda endotel hücrelerinde proinflamatuar gen ürünlerinin (sitokinler, lökosit adhezyon molekülü vb.) ve biyoaktif bileşiklerin (tromboksan A2, endotelin vb.) sentezini artırırken, koruyucu gen ürünlerinin (siklooksijenaz-2 (COX-2), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ve bu enzimlerin ürünleri olan nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi) sentezini baskılar. Geri dönüşümsüz hücre hasarını önlemek için organ veya dokuya yeniden kan akışının sağlanması gereklidir. Uzun süren iskemi, hücresel bütünlükte bozulmaya ileri evrelerde hücresel ölüme kadar sebebiyet verebilir(8,19,20).

Bu SOR, hasarlanmış hücre membranındaki yağ asitleriyle etkileşerek lipit peroksidasyonunu tetikler. Ayrıca, nötrofil ve makrofajların aktivasyonuna da yol açar. Erken reperfüzyon hasarı ise makrofajlardan proinflamatuar sitokinlerin salınımını artırır. Bu salınan sitokinler nötrofil ve T-lenfosit aktivasyonunu başlatır. Sonuç olarak kalp, beyin, karaciğer, böbrek gibi majör organlarda mikrovasküler endotel hasarına bağlı hücresel geçirgenlik artışı, trombosit agregasyonu ve nekroz alanları oluşabilir (21,22).

Endotel hücreleri vaskülerlerin iç yüzeyini döşeyen, vasküler homeostazın temeli olan yapıyı oluşturmaktadır. Bahsedilen bu endotel hücreleri iskemi (hipoksi) ve reperfüzyonun (reoksijenizasyon) zararlı etkilerine karşı son derece duyarlılık gösterir. Uzamış olan hipoksinin hücre membran potansiyelinde değişiklik oluşturduğu, geçirgenlik artışı ve buna bağlı olarak hücre içi volumü arttırdığı, iyon dağılımını bozduğu, endotel hücrelerinin hücre iskeleti organizasyonunu bozduğu ve membran akışkanlığını azalttığı bilinmektedir. Bu değişikliklere enerji depolarının tükenmesi, prostasiklin, NO gibi belirli biyoaktif ajanların üretiminde azalma ve endotelin, tromboksan A2 benzeri diğer ajanların üretiminde artma gibi değişiklikler eşlik eder(7).

Hipoksinin, ilk etkilediği yer hücrenin aerobik solunumudur. Mitokondri içindeki oksidatif fosforilasyon mekanizmasını engelleyerek ATP üretimini azaltır veya durdurur. Bu durum, hücre zarında aktif olan Na+ pompasının işlevsiz hale gelmesine yol açar. Bu durum da hücre içi Na+ miktarının artmasına ve K+ azalmasına neden olur. Hücre içindeki iyonik değişimler izoozmotik su birikimine neden olur ve bu durum akut hücresel şişmeye yol açabilir. Hücresel ATP

seviyesinin azalması, adenozin monofosfat (AMP) düzeyinde artışa neden olur. Bu durum fosfofruktokinaz enzimini uyarır ve anaerobik glikoliz yoluyla glikojenden ATP üretimini artırarak hücre içi enerji kaynaklarını korumaya çalışır. Glikoliz sürecinde oluşan laktik asit (LA) ve fosfat türevlerinin hidrolizi ise hücre içi pH'ı düşürür. Bu durum granüllü endoplazmik retikulumun (GER) ribozomlardan ayrılmasına yol açar. Şayet hipoksi devam ederse, hücre zar geçirgenliği artar ve hücre yüzeylerinde tomurcuklanmalar görülür. Sitoplazmada veya sitoplazma dışında plazmadan köken alan organel zarları gibi konsantrik lamina (myelin şekiller) oluşabilir. GER genişler ve hücre belirgin olarak şişer. Tüm bu değişiklikler oksijenizasyon ile geri döndürülebilir, ancak iskemi sürekli devam ederse geri dönüşümsüz hasar meydana gelebilir(23).

İskemi sürecinde ATP: Adenozin difosfat (ADP), AMP, hipoksantin ve inozin gibi bileşikler parçalanır. Normalde, ksantin oksidaz enzimi (KO) ile hipoksantin ksantin ve daha sonra ürik asite oksitlenir. İskemik koşullarda, bu süreçte hipoksantin birikir ve reperfüzyon aşamasında aniden ve büyük miktarda oksijen sağlandığında, hipoksantinin ksantine oksidasyonu hızlanır ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olur(24).

2.4. RENAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

Böbrek, mevcut işlevi ve yapısı nedeniyle İRH'ye en duyarlı organlardan bir tanesidir. Renal iskemi-reperfüzyon hasarının patogenezinde yer alan birçok yol vardır. Genel olarak serbest oksijen radikal salgılanmasının, hücre adezyon molekül aktivasyonunun, kalsiyum (Ca2+) aşırı yüklenmesinin, kemokin salınımının, lökosit etkileşiminin ve diğer etkileşimlerin doku inflamasyonuna, nekroza, apoptoza ve hatta organ yetmezliğine yol açtığına inanılmaktadır.

Klinik olarak renal İRH sıklıkla böbrek transplantasyonu, parsiyel nefrektomi ve aort klempajının olduğu kalp cerrahisi sürecinde ortaya çıkar. Bu nedenle renal İRH'yi etkili bir biçimde önlemek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak önem arz eden klinik bir hedef haline gelmiştir(25).Kısaca, İRH'deki iskemik faz, glomerül kapiller endotel hücrelerinin disfonksiyonuna ve renal tübüler epitel hücrelerinin nekrozuna neden olur. Buna bağlı olarak daha sonra reperfüzyon fazı, çok miktarda

reaktif oksijen türlerinin salınımı ile farklı enzimleri aktive ederek hasarı daha da şiddetlendirir. Her iki fazda da güçlü inflamatuar cevap söz konusudur. Buna ek olarak hem doğal hem de adaptif immün cevaplar, farklı hücre ölümü programlarının yanında İRH'yi de içermektedir(26).

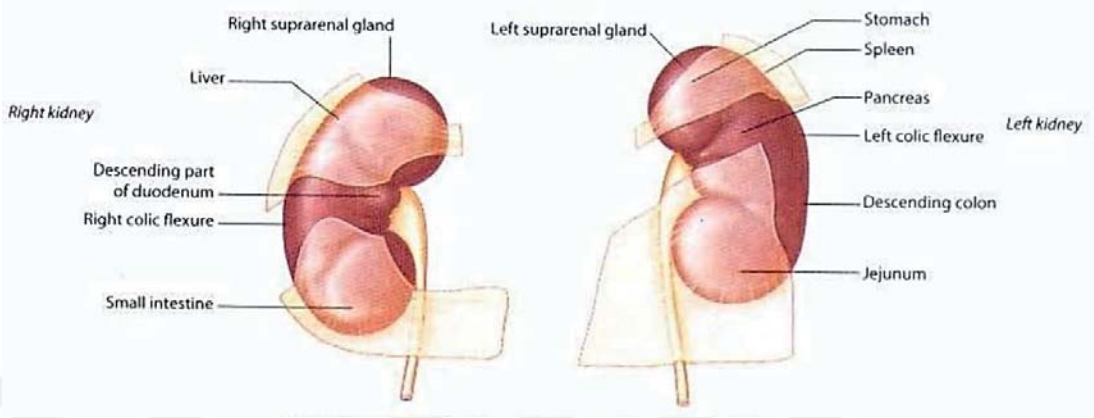
Histolojik görüntülemede İRH sonucunda tübüler hücrelerde ve glomerülde bozulma ve değişiklikler görülmüştür. İskemi reperfüzyon uygulanan çalışmalarda ameliyat öncesi ve sonrası plazma kreatinin seviyesi ölçülmüş ve %91oranında artış bulunmuştur. Histolojik değerlendirmelerde İRH'den sonra böbreklerin proksimal tübüllerinde tübüler dilatasyon, fırçamsı kenarın kaybı ve bunların sonucu olarak akut tübüler hasar gözlenmiştir(27).

Reperfüzyon, doku kanlanmasının yeniden sağlanmasıdır. İskemik dokunun tekrar kanlanması, doku nekrozunun önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Ancak, iskemik durumdaki dokuya kan akışının yeniden sağlanmasıyla birlikte reperfüzyon hasarı meydan gelir. Buradaki hasarın sorumlusu olarak süperoksit radikalleri gösterilmektedir. İskemik dokunun yeniden kanlanmasıyla birlikte, hücre içine moleküler oksijenin girişi hızla SOR türevlerinin oluşmasına neden olur ve bu da dokudaki hasarı artırır. Bu duruma reperfüzyona bağlı doku hasarı adı verilir(11,28).

2.5. BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrek arka karın duvarında bulunan, retroperitoneal alanda kolumna vertabralisin her iki yanına yerleşmiş şekli fasulyeye benzeyen bir organdır. Sol böbrek T11-L2, sağ böbrek T12-L3 vertebra seviyelerinde yerleşmiştir. Karaciğerin büyük bölümünün karın sağ üst kadranda yerleşiminden ötürü sağ böbrek sol böbreğe göre daha aşağı seviyede bulunmaktadır. Böbreklerin komşuluklarında birçok organ ve yapı vardır. Sağ böbreğin ön yüzünde; karaciğer, duodenum ikinci kısım, sağ böbreküstü bezi, jejenum, çıkan kolon, fleksura koli dekstra olmakla birlikte; sol böbreğin ön yüzünde; mide, dalak, pankreas, sol böbreküstü bezi, jejenum, fleksura coli sinistra ve inen kolon vardır. Her iki böbreğin arka yüzünde; quadratus lumborum kası, psoas majör kası, transversus abdominis kası, böbreküstü bezi, subcostal ven,arter,sinir paketi, iliohypogastricus sinir, ilioinguinalis sinir ve

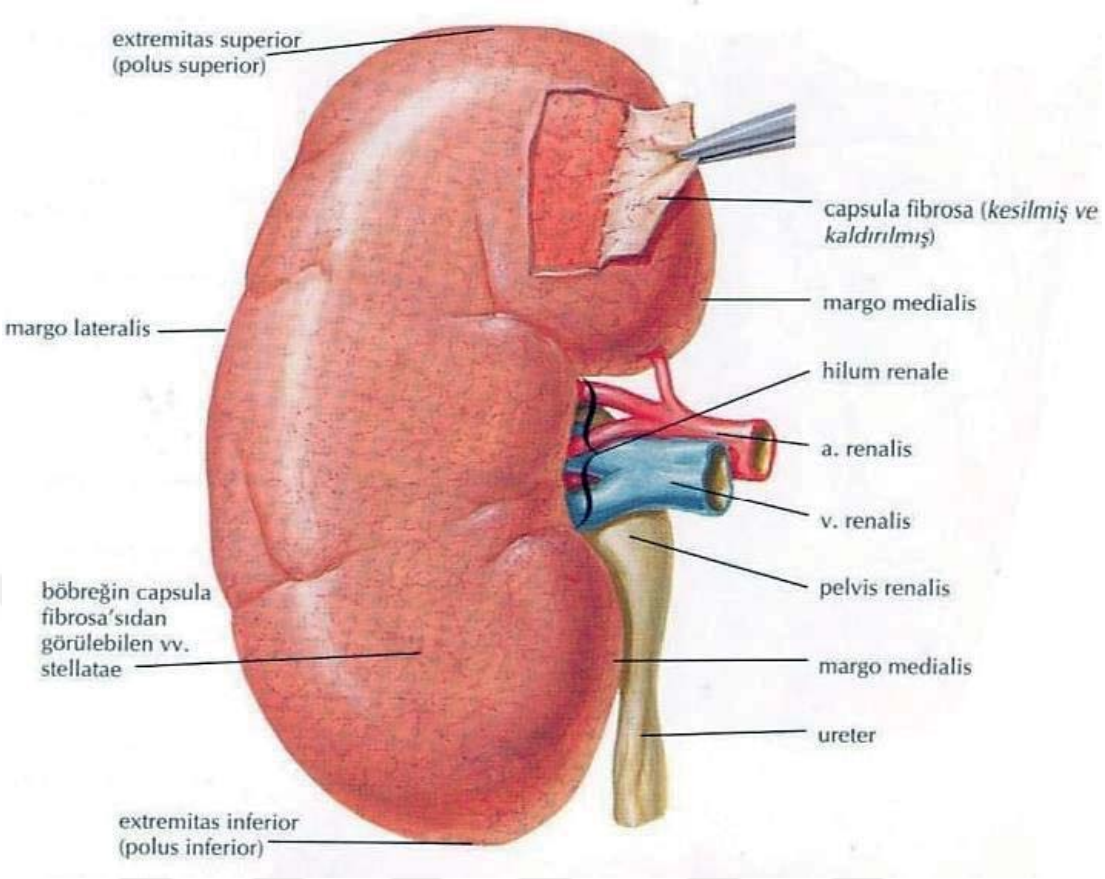
arteria lumbalis ve vena lumbalis vardır. Sağ böbreğin iç kenarı v. cava inferior ile komşudur sol böbreğin iç kenarı ise aorta abdominalis ile komşudur (Şekil 1) (29).



Şekil 1. Böbreğin komşulukları ve lokalizasyonu (Gray's anatomy)(30)

Böbreklerin uzunluğu yaklaşık olarak 11,5 cm, genişliği ise 6 cm'dir. Ön-arka çapı 2,5 cm civarlarındadır. Yetişkinlerde ağırlığı erkeklerde ortalama 125-170 gr; yetişkin kadınlarda ise 115-155 gr'dır(31). Böbreklerin iki ucu (ekstremitas superior ve inferior), iki yüzü (fasies anterior ve posterior) ve iki kenarı (margo medialis ve lateralis) bulunmaktadır. Margo medialisin üstünde, dikey bir yarık biçiminde renal hilus yer alır. Renal hilus içinde önden arkaya doğru v.renalis (renal ven), a.renalis (renal arter) ve pelvis renalis (böbrek pelvisi) bulunur (Şekil 2). Ayrıca renal hilus boyunca lenf damarları ve sinirler de geçer (29,32).

Böbrek, içten dışa doğru üç kılıf ile çevrilidir. Bunlar kapsula fibrosa, kapsula adiposa ve fascia renalis olarak adlandırılır. Kapsula fibrosa, böbreği dışarıdan saran ve hilus yakınlarında iki katmana ayrılan bağ dokusu kılıfıdır. Bu kılıf kollajen liflerden oluştuğu için sağlamdır ancak genişleme yeteneği çok azdır. Kapsula adiposa ise capsula fibrosayı saran böbreğin yağ tabakasıdır. Bu yağ tabakası böbreğin arka yüzünde daha fazla bulunurken, böbreğin ön yüzünde peritonla örtülü bölgelerde bulunmaz. Fascia renalis veya diğer adıyla Gerota fasiası, böbreği saran en dış kılıftır ve böbreklerin etrafındaki bağ dokusunun kalınlaşmasıyla oluşmuştur (29,32).

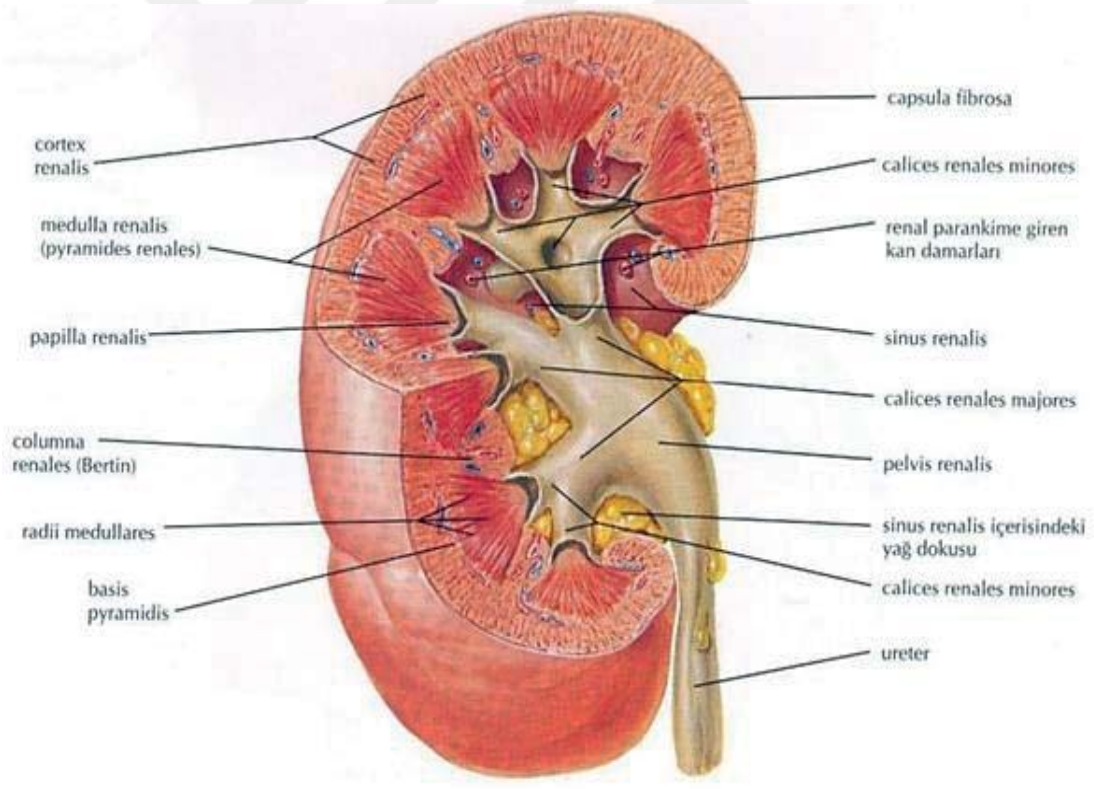


Şekil 2. Böbrek hilusu ve içindeki yapılar (Netter)(33)

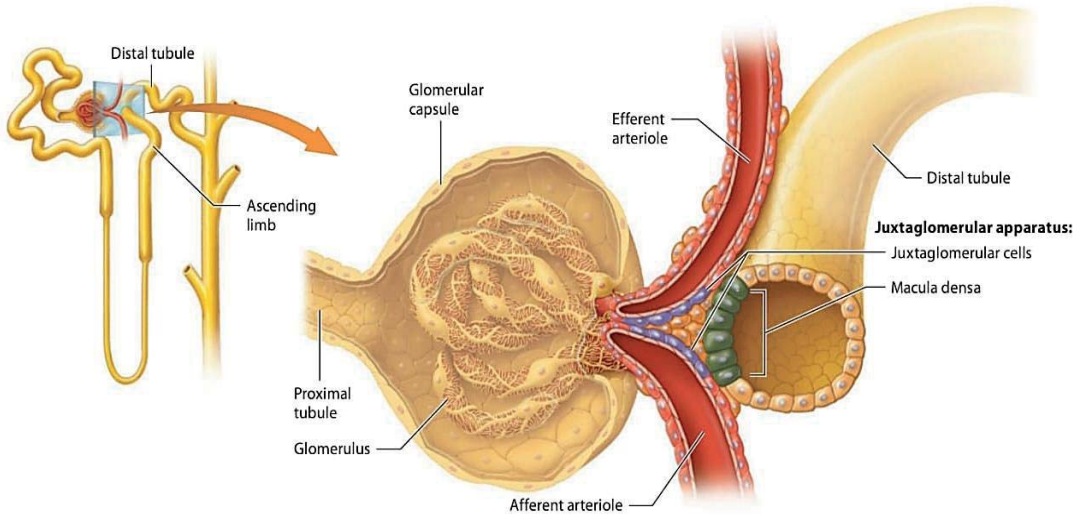
Böbreklerden koronal bir kesit alınıp incelendiğinde iki bölümden oluşmuş olduğu görülür. Dış kısımdaki katman korteks renalis böbreği kabuk gibi sararken, iç kısımda medulla renalis bulunur. Renal korteks idrarı oluşturan yapıları yani Malpighi cisimciklerini içerir. Burası nefrogen dokudan gelişmiştir (Şekil 3).

Renal medullaysa yapı olarak korteksten farklıdır. Henle kulpu ve toplayıcı kanallardan oluşmaktadır. Henle kulpu embriyolojik olarak nefrogenden, toplayıcı kanallar ise üreter tomurcuğundan kaynak alırlar. Medullanın daha içerisinde bir boşluk bulunur ve sinus renalis olarak adlandırılır(32). Renal korteks, böbreğin dış kısmını oluşturur ve medulla renalis'e Bertin sütunları (columna renalis) adlı uzantılar gönderir. Renal kortekste glomerulus adı verilen kapiller yumaklar vardır. Glomerulus, Bowman kapsülüne gömülü bulunur. Glomerulus ve Bowman kapsülü birlikte Malpighi cisimciği olarak adlandırılır(32).

Medulla renalis, böbreğin iç tarafını oluşturur. Burada 8-12 adet malpighi piramiti olarak adlandırılan yapı bulunur. Bu piramitler, Henle kulpları ve toplayıcı kanallardan oluşur. Her bir pyramis renalisin tepesinde papilla renalis bulunur ve bu papilla renalislerin tepesinde toplayıcı kanalların açıldığı delikler olan foramina papillaria bulunur. Her bir foramina papillaria, calix renalis minor adı verilen yapı ile sarılıdır.Kaliks renalis minorların 2-3 tanesinin birleşmesiyle kaliks renalis major oluşur (29). Korteks renalisin medulla renalis'e doğru uzanan uzantılarına kolumna renalis veya Bertin kolonları denir. Medulla renalisin korteks renalis içindeki uzantılarına ise Ferrein uzantıları veya pars radiata (stria medullaris) denir. Bir pyramis renalis ve etrafını saran renal korteks bölümü bir böbrek lobu (lobus renalis) olarak adlandırılır. İki Ferrein uzantısı arasında kalan renal korteks bölümü ise bir böbrek lobcuğu (lobulus renalis) olarak tanımlanır (Şekil 4) (29,32).



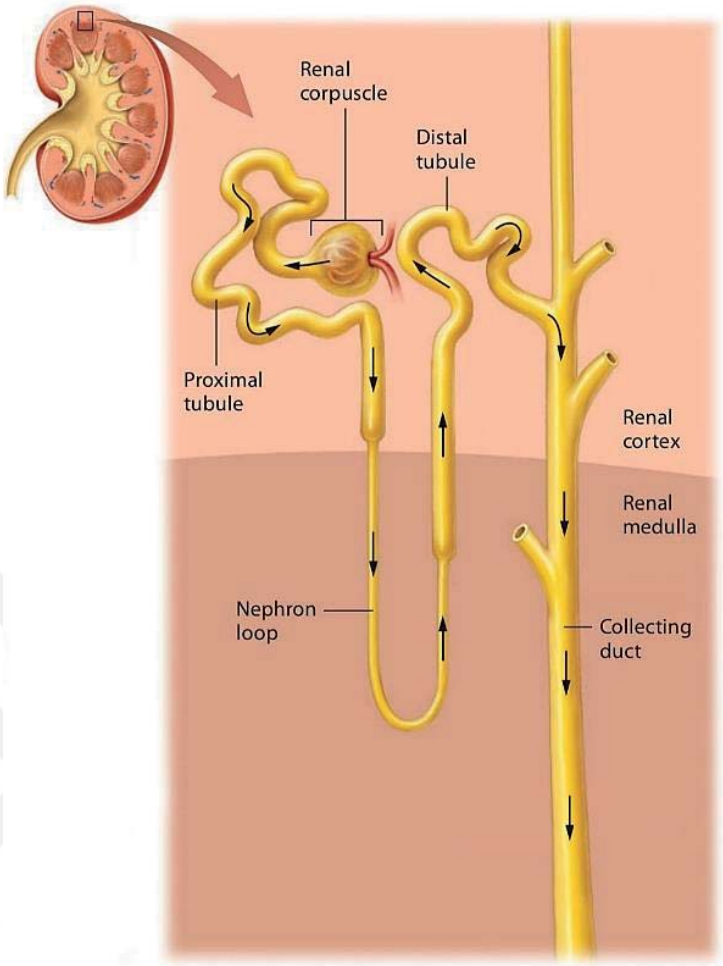
Şekil 3. Koronal kesitte böbrek anatomisi (Netter) (33)



Şekil 4. Jukstaglomerular aparat (Human anatomy & physiology by Erin C. Amerman) (34)

2.5.1. Nefron

Böbreğin idrarı oluşturan fonksiyonel olarak en küçük birimine nefron denir. İnsan böbreğinde yaklaşık 1 milyon nefron bulunur. Nefronlar yenilenme özelliğine sahip değildir. Yapısal olarak, nefron Malpighi cisimciği ve tübüler sistemden oluşur. Malpighi cisimciği, glomerulus adı verilen kapiller yumak ile bunu çevreleyen Bowman kapsülünden oluşur. Glomerul kapillerlerinden süzülen ilk süzüntü (primer filtrat), önce Bowman kapsülüne, ardından proksimal tübüle akar. Primer filtratın içindeki sıvının %99'u böbrek tubuluslarından geri emilirken, %1'i idrar olarak dışarı atılır. Proksimal tübülün kıvrımlı parçası düz kısmı izler ve bu parçaya Henle kulpu'nun inen kalın kolu denir. Henle kulpu, medulla renalis'e indikten sonra U şeklinde bir dönüş yaparak korteks renalis'e geri döner. Henle kulpu'nun çıkan kalın kolu distal tübül olarak devam eder. Distal tübül, tubulus kollektus aracılığıyla toplayıcı tübüllere bağlanır. Toplayıcı tübüller, foramina papillaria aracılığıyla kaliks renalis minor'lara iletilir. Kaliks renalis minorlardan, kaliks renalis majorlara geçen idrar, buradan pelvis renalis'e ve oradan üretere geçer(35–37).

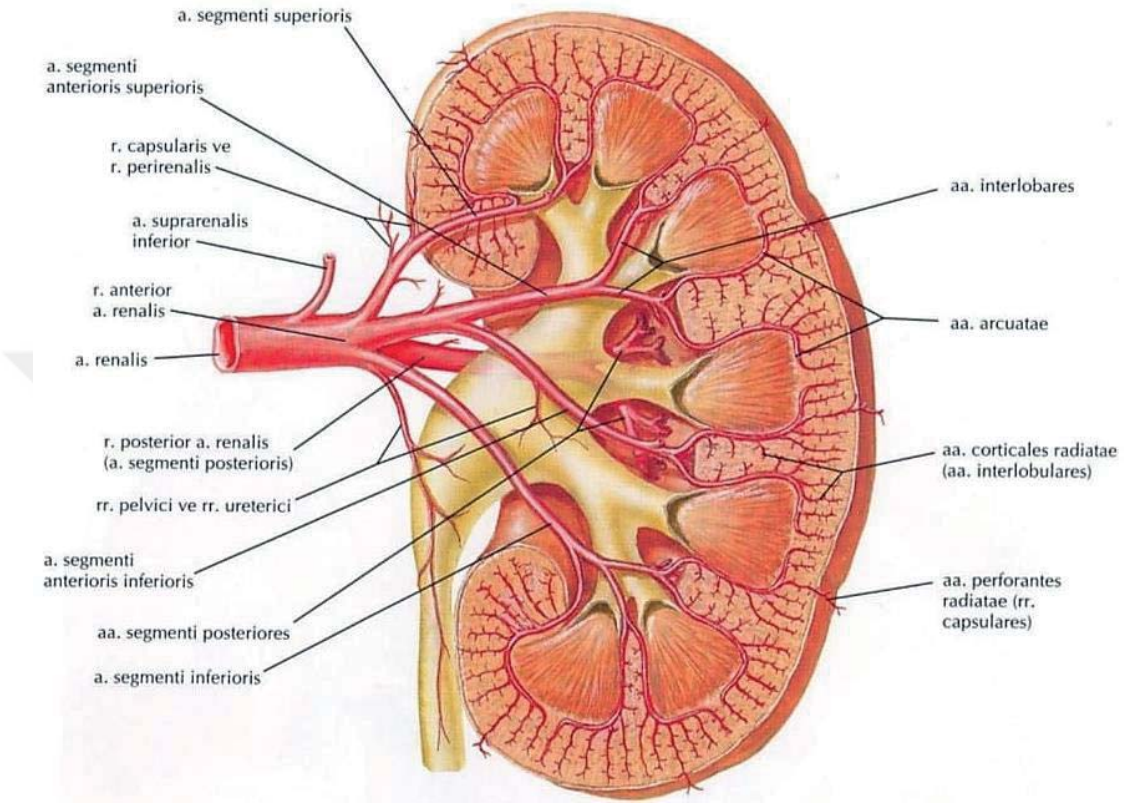


Şekil 5. Nefron (Human anatomy & physiology by Erin C. Amerman) (34)

2.5.2. Böbreğin Kanlanması

Böbreklerin kanlanması, a. renalis'ler aracılığıyla sağlanır. A. renalis'ler, L1-L2 vertebra seviyesinde aorta abdominalis'ten ayrılarak renal hilustan böbreğe girer. A. renalis, kalp debisinin yaklaşık beşte birini taşır. Renal hilumda, a. renalis böbreğin segmentlerine uygun olarak beş dala ayrılır. A. segmentalis'ler, sinus renalis'de dallara ayrılarak loblar arasında a. interlobaris olarak devam eder. A. interlobaris'ler, pyramis'lerin tabanında kıvrılarak a. arcuata adını alır. A. arcuata'nın cortex renalis'e uzanan dallarına a. interlobularis denilir. A. interlobularis, arteriola glomerulus afferens adı verilen ince dallara ayrılır. Bu dallar, Bowman kapsülünün damar kutbundan girerek rete capillare glomerulare ismi verilen damar yumağını oluşturur. Buradaki vasküler yumak tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens'i

oluşturarak Bowman kapsülünün damar kutbundan çıkar ve v. interlobularis'e dökülür. V. interlobularis, v. arcuata, v. interlobaris, v. segmentalis ve v. renalis'e sırasında dökülerek süzülür (32,38).



Şekil 6. Böbreğin Arterleri (Netter) (33)

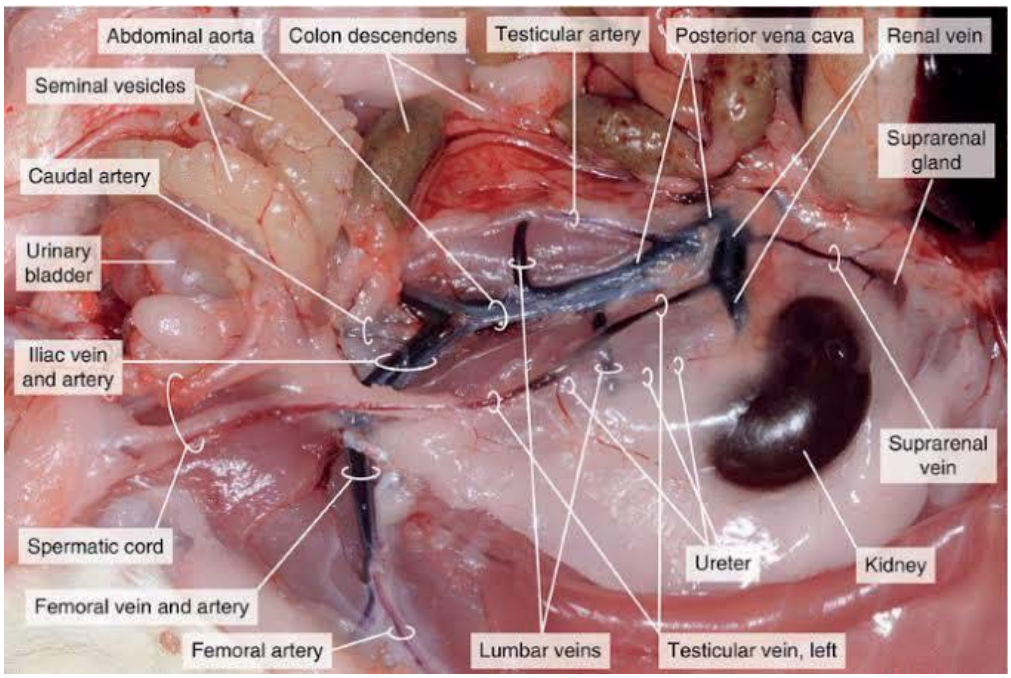
2.5.3. Böbrek Fonksiyonları

Böbreklerin yaşamsal birçok fonksiyonunu vardır. Metabolizma sonucunda üretilmiş olan atık maddelerin, yabancı maddelerin uzaklaştırılmasında rol alır. Böbreklerin elektrolit, su ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi başta olmak üzere; hormonların ve enzimlerin üretimi ve bunların salgılanması kan yapımının kontrolü gibi birçok görevi vardır. Böbrekler organizmanın ihtiyacı ile bağlantılı olarak plazmayı süzer ve süzüntüde bulunan atık maddeleri uzaklaştırır. Böylece vücut için ihtiyaç duyulan maddeleri geri kazandırılırken, ihtiyaç olmayan atık maddelerde idrar yoluyla atılarak uzaklaştırılır. Vücuttaki ihtiyaç duyulmayan atık ve yabancı maddeleri uzaklaştırmada böbrekler başlıca rolü oynar. Uzaklaştırılan bu ürünler arasında; üre, ürik asit (UA), hemoglobin yıkımının son ürünü, çeşitli hormonların

metabolitleri vb. bulunur. Ayrıca böbrekler; vücut sıvısının ozmolalitesinin, elektrolit konsantrasyonlarının düzenlenmesinde, glukoneogenez'de ve arteriyel basıncın düzenlenmesinde de rol alır (39).

2.5.4. Sıçan Böbrek Anatomisi

Sıçan böbreği arka karın duvarına yerleşmiştir. Periton ile sarılmış olan bir çift organdır(40).Sıçan böbreğinin uzunluğu ortalama 2 (±0.5) cm, genişliği 1-1.5 cm, kalınlığı 1 cm'dir. Vücut ağırlığı 180-280 gr olan bir sıçanda böbrek ağırlığı ortalama 0,73-1,2 gr'dır. Böbreği 2 kısımdan oluşur. Böbreğin dış kısmındaki daha açık renkli bölgeye korteks renalis, içteki koyu renkli bölgeye ise medulla renalis denir. Yetişkin bir sıçanın böbreğinde yaklaşık 30.000 nefron bulunur. İnsan böbreği ile karşılaştırıldığında, sıçan böbreği daha az sayıda renal tübül içerir. Ayrıca, sıçan böbreğinde bir adet papilla renalis bulunur ve bu, üretere tek bir calix aracılığıyla bağlanır.(40,41). Sıçanlarda sağ ve sol renal arterler abdominal aortun lateral yüzünden çıkar. Sıçanlarda sağ a. renalis, sol a. renalis'e kıyasla daha kraniyalde yer aldığı için aorta'dan, a. mesenterica cranialis'e yakın bir noktadan çıkış yapar. A. renalis'ler hilus bölgesinde iki dala ayrılmaktadır (42).



Şekil 7. Sıçan Anatomisi (43)

2.6. ELAFİN

Elafin, ilk kez 1981 yılında bronşiyal mukustan, daha sonra 1990 yılında akciğerden ve deriden karakterize edilmiş bir serin proteaz inhibitörüdür(44,45). PI3 geni aracılığıyla kodlanır. Bu gen ürünü olan ve trappin-2 ismiyle bilinen pre-elafin, 2 parçadan oluşmaktadır: 38 aminoasitlik 'N-terminal cementoin' bölümü ve 57 asitlik 'C-terminal elafin' bölümüolmak üzere. Cementoin bölümü, transglutaminaz enzimi aracılığıyla ekstraselüler matriks elemanlarına bağlanmayı ve polimerizasyon işlemini sağlarken antiproteaz aktiviteden sorumlu olan elafin bölümüdür.

Başta Triptaz olmak üzere çeşitli proteazlar ile bu iki bölümün ayrılıp; elafinin serbestleştiği düşünülmektedir. Trappin-2 ve elafin arasındaki fonksiyon farklılıkları henüz netleşmemiştir(46). Özellikle inflamasyonun ortaya çıkarmış olduğu hasar mekanizmalarında önemli rol alan nötrofil proteinaz 3, elastaz ve pankreatik elastaz elafinin temel üç hedefidir. Elafin, bu serin proteazların merkezinde bulunan reaktif durumdaki serin aminoasidini bloke ederek inhibitör bir etki gösteren polipeptittir. Elafin, deri, kolon, akciğer, vajen mukozası, tükrük bezi, plasenta ve fetal membranlarda olmak üzere birçok yerde sentezlenir(46,47).Elafinin genellikle bronş, kolon, keratinositler gibi epitelyal hücrelerden üretilmesine rağmen alveolar makrofaj ve bazı T hücrelerinde de üretildiği bulunmuştur(34).

TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin, keratinosit ve bronş epitel hücrelerinde elafin üretimini in vitro arttırdığı gösterilmiştir(47). Elafin, ubiquitin-proteazom yolağını etkileyerek monosit hücrelerinde nükleer faktör-kappaB(NFκB)'yi inaktive eder ve direkt anti-inflamatuar bir etki gösterir(48) Elafin'in dolaylı olarak anti-inflamatuar etki ve doku hasarını azaltma etkisi ise nötrofil ilişkili inflamasyonda proteinazı ve nötrofil elastazı inhibe etmesidir. Pre-elafin'in, dentritik hücreleri nötrofil elastaz inhibisyonu ile in vivo olarak aktive edebildiği gösterilmiştir(49). İnflame dokulardaki pro-inflamatuar etkili sitokin olan IL-32, IL-1β ve TNF-α üretimini arttırır. IL-32, proteinaz-3 enzimi ile etkileşime girmektedir ve elafin, proteinaz-3 enzim aktivitesini engelleyebildiği için IL-32 üretimini azaltabilir ve anti-inflamatuar etki ortaya çıkabilir(50) Pre-elafin (trappin-2)'in, gram-negatif bir bakteri olan Pseudomonas aeruginosa'ya karşı opsonin gibi davranarak makrofajlar tarafından bakterisidal etkiyi arttırdığı ve bu bakteriye karşı

akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir(51,52). Sadece Pseudomonas aeruginosa'ya karşı değil ayrıca Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae gibi gram pozitif bakterilere, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae gibi gram negatif bakterilere ve Aspergillus fumigatus, Candida albicans gibi mantarlara karşı da direkt öldürücü etki oluşturur(47,51,53) .

Elafin ayrıca anti-viral etki de gösterir. Elafin'in; pre-elafinden(trappin-2) insan immün yetmezlik virüsü-1(HİV-1)'e karşı çok daha güçlü anti-viral etkisi bulunmaktadır. Elafin tedavisi sonrası insan immün yetmezlik virüsünün genital epitelyal hücrelere bağlanması inhibe edilerek yine anti-viral etki ettiği gösterilmiştir(54).

Elafinin bu gibi etkilerinden başka, hücre göçünde, yara iyileşmesinde, apoptozda ve doku homeostazında da önemli görevler alan doku transglutaminazının (TG-2) çapraz bağlanma aktivitesinin bir substratı olarak görev yapar(53).Elafin, TG-2 ile etkileşime girerek TG-2'nin inhibasyonunda orta şiddette görev aldığından; elafinin azalması dokuda mukozal hasar oluşturabilir(55). Özellikle gastrointestinal sistemi etkileyen Çölyak hastalığı gibi kronik bazı hastalıklarda mukozal hasar mekanizması elafinin azalması ile açıklanabilir.

2.7. TOTAL ANTİOKSİDAN STRES (TAS), TOTAL OKSİDAN STRES (TOS)

Organizmada endojen veya egzojen yollar ile oluşan serbest radikaller dokuda oksidatif sitrese yol açar. Kan dolaşımı, antioksidan sistemle serbest radikallerin elimine edilmesinde önemli rol alır. Kan dolaşımı antioksidanları vücudun tamamına ulaştırır.(56) Organizmada serbest demiri bağlama ve taşıma görevi olan transferrin ve seruloplazmin gibi antioksidanların yanında serbest radikalleri yakalayan zincir kırıcı özellikli antioksidanlarda plazmada bulunmaktadır. Plazmada bu antioksidanlar sürekli etkileşim halindedirler (57). Çoğu oksidan veya antioksidan maddenin plazma veya serumdaki seviyelerini ölçmede kullanılan birçok farklı yöntem mevcuttur (58) .Fakat bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi hem ekonomik açıdan hemde zaman açısından zorlayıcıdır. Bu sebepten ötürü "total antioksidan status" ve "total oksidan stres" ölçümleri bakılacak örnekte ayrı ayrı oksidan ve antioksidan

moleküllerin ölçülmesine göre oldukça pratik ve ekonomiktir(59).TAS, dokuya serbest radikal saldırılarına karşılık organizmadaki total antioksidan korumayı bildirir (60) .TAS seviyesi, antioksidanların ayrı ayrı ölçümüne göre daha önemli bilgiler verir(57).Vücudumuzdaki oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin, oksidanlar yönünde bozulması sonucunda oluşan durum oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stresin total değeri; 'Total Oksidatif Stres' TOS olarak belirtilir. TOS antioksidan tampon sisteminde yetersizliği veya reaktif oksijen radikallerinin normalden fazla miktarda oluşumuna bağlı olarak gelişir. Hücreler bu SOR'ları kontrollü olarak fizyolojik bir süreç olarak üretir, fakat fizyolojik sınırı geçen artmış SOR patolojik hale gelir ve oksidatif strese ve bozukluklara yol açar. Oluşan fazla reaktif oksijen radikali hücrelerdeki proteinler, lipitler ve DNA dahil olmak üzere hücresel biyomoleküllere zarar verebilir(59).Dokudaki oksidatif stresi, oksidan maddelerin oluşum hızı ile antioksidan maddelerin hepsinin ortak etki gücü belirlediğinden antioksidan maddelerin hepsinin ayrı olarak incelenmesi hücre içindeki oksidan stresin toplamını göstermede yetersiz kalabilmektedir. Bunun yanında serumda daha tanımlanmamış bilinmeyen antioksidanlar olabilir bunun için TAS, TOS ölçümü daha doğru olacaktır (59).Serbest radikallerin ya da reaktif oksijen türevlerinin oluşumu ile antioksidan sistem arasındaki dengenin korunamaması burada ortaya çıkan problemin temel nedenini oluşturmaktadır ve buradaki dengenin korunmasında ise birçok bileşik birlikte rol almaktadır(59,61).

2.8. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN

Günümüzde pekçok hastalığın tanısında, ayırıcı tanısında birçok biyobelirteç kullanılmaktadır. İskemi modifiye edilmiş albümin (IMA) bu biyobelirteçlerden bir tanesidir. Oksidatif stres biyobelirteçlerinin içinde, iskemi ile modifiye edilmiş albümin (IMA), oksidatif stresin umut verici bir biyobelirteci olarak karşımıza çıkmaktadır(62,63).Albümin, karaciğerden sentezlenen, ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynayan önemli bir proteindir. Ayrıca endojen ve eksojen toksik maddelerin, ilaçların, hormonların ve bazı anyon ve katyonlarıların bağlanmasında rol alır(64). Albümin N-terminalinde; nikel, kobalt ve bakır gibi geçiş iyonları bağlar. Hipoksiye bağlı iskemi olur. İskemi serbest oksijen radikallerinin üretimine

neden olur.Bu serbest radikaller bu iyonların albümine bağlanmasını azaltır. Yapısal modifikasyona sahip albümin, İMA olarak adlandırılır(64,65). İMA kardiyak nedenler, mezenter iskemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner emboli, sepsis, karaciğer hastalığı, serebrovasküler olaylar gibi pekçok hipoksi ve iskemi ile sonuçlanan olaylarda artabilmektedir(66,67).Bu fizyolojik süreç, hipoksi ile oluşan patolojik durumlarda İMA seviyesindeki değişikliklerin araştırılmasına sebep olmuştur. İMA değerindeki artış oksidatif stresin belirlenmesinde erken tanı yöntemlerinden biridir (68).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. GRUPLAR

Bu çalışmada vücut ağırlıkları 250-300 gram arasında değişmekte olan 40 adet Wistar albino dişi rat kullanıldı. Ratlar hem preoperatif dönemde postoperatif dönemde stabil çevre koşullarında (sıcaklık: 23°C ve nem: %55,5) standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile bakıldı. Çalışma Antalya Akdeniz Üniversitesi Deneysel Tıp ve Hayvan Laboratuvarında; Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (AKHADYEK) 20.06.2022 tarihli ve karar no:56 1442\2022.06.001 sayılı izni ile yapıldı.

Ratlar 5 gruba randomize edildi.

Grup 1 (Sham): Sadece laparatomi yapıldı ve batın tekrar kapatıldı.24 saat sonra kan örnekleri alınıp her iki böbreğe total nefrektomi uygulandı, denekler sakrifiye edildi.

Grup 2 (15 dakika İskemi sonrası 24 saat reperfüzyon yapılan grup): Laparotomi sonrası her iki böbrek pedikülü ortaya konuldu.Renal pediküle(renal arter,ven ve üreter) bir bulldog klemp vasıtasıyla 15 dakika boyunca iskemi uygulandı.İskemi sırasında karın organları ısıtılmış steril izotonik ile nemlendirilmiş steril bir ped ile kapatıldı ve iskemi süresi sonrasında klemp alındı ve batın kapatıldı.24 saat reperfüzyon süresi sonrası sıçan batını tekrar açılıp kan örnekleri alınıp her iki böbreğe total nefrektomi uygulandı, denekler sakrifiye edildi.

Grup 3 (30 dakika İskemi sonrası 24 saat reperfüzyon yapılan grup): Laparotomi sonrası her iki böbrek pedikülü ortaya konuldu.Renal pediküle(renal arter,ven ve üreter) bir bulldog klemp vasıtasıyla 30 dakika boyunca iskemi uygulandı.İskemi sırasında karın organları ısıtılmış steril izotonik ile nemlendirilmiş steril bir ped ile kapatıldı ve iskemi süresi sonrasında klemp alındı ve batın kapatıldı.24 saat reperfüzyon süresi sonrası sıçan batını tekrar açılıp kan örnekleri alınıp her iki böbreğe total nefrektomi uygulandı, denekler sakrifiye edildi.

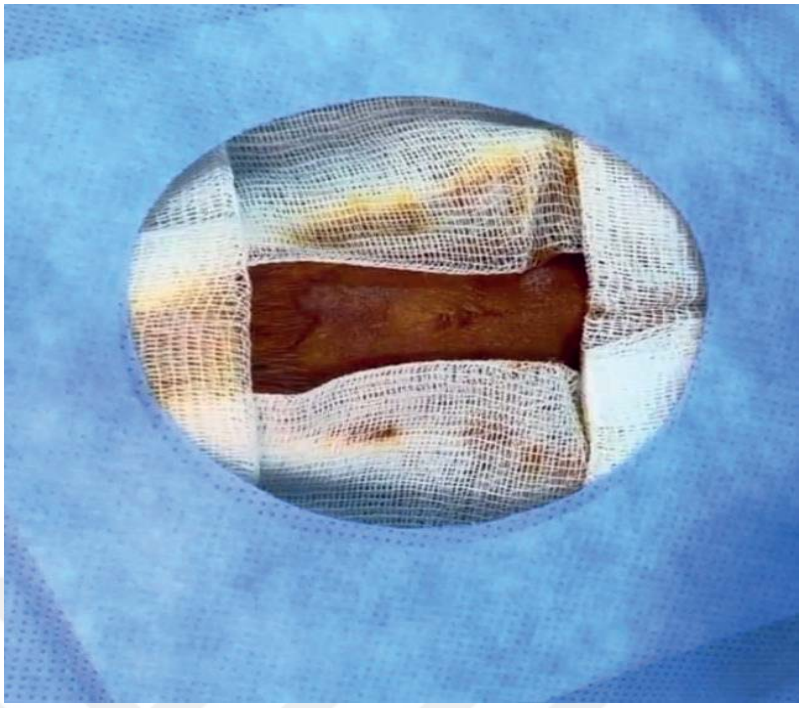
Grup 4 (45 dakika İskemi sonrası 24 saat reperfüzyon yapılan grup): Laparotomi sonrası her iki böbrek pedikülü ortaya konuldu.Renal pediküle(renal

arter,ven ve üreter) bir bulldog klemp vasıtasıyla 45 dakika boyunca iskemi uygulandı.İskemi sırasında karın organları ısıtılmış steril izotonik ile nemlendirilmiş steril bir ped ile kapatıldı ve iskemi süresi sonrasında klemp alındı ve batın kapatıldı.24 saat reperfüzyon süresi sonrası sıçan batını tekrar açılıp kan örnekleri alınıp her iki böbreğe total nefrektomi uygulandı, denekler sakrifiye edildi

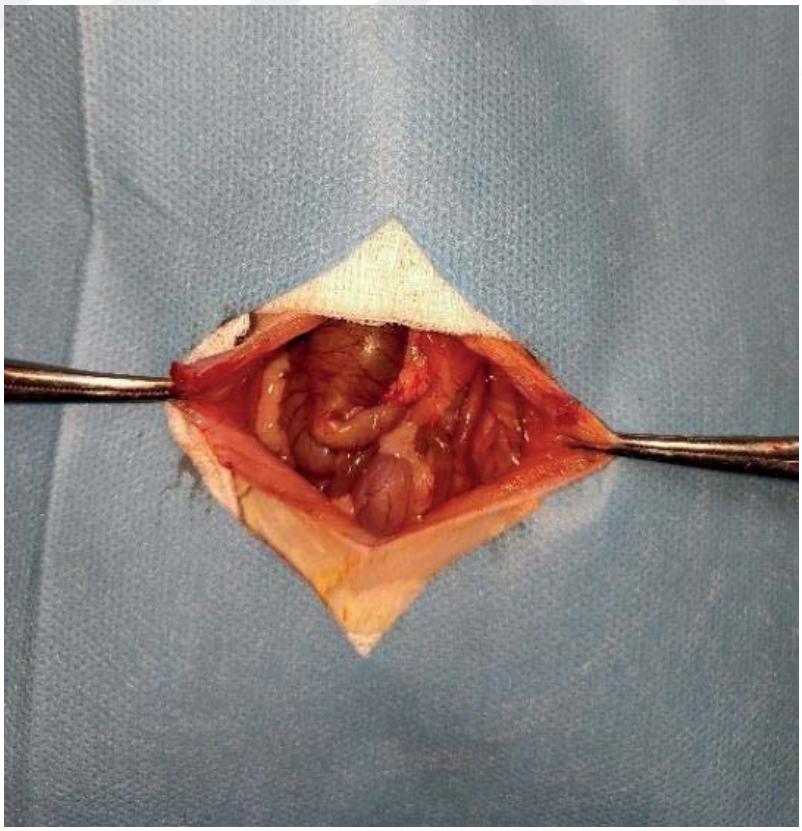
Grup 5 (60 dakika İskemi sonrası 24 saat reperfüzyon yapılan grup); Laparotomi sonrası her iki böbrek pedikülü ortaya konuldu.Renal pediküle(renal arter,ven ve üreter) bir bulldog klemp vasıtasıyla 60dakika boyunca iskemi uygulandı.İskemi sırasında karın organları ısıtılmış steril izotonik ile nemlendirilmiş steril bir ped ile kapatıldı ve iskemi süresi sonrasında klemp alındı ve batın kapatıldı.24 saat reperfüzyon süresi sonrası sıçan batını tekrar açılıp kan alınıp her iki böbreğe total nefrektomi uygulandı, denekler sakrifiye edildi.

3.2. CERRAHİ İŞLEM

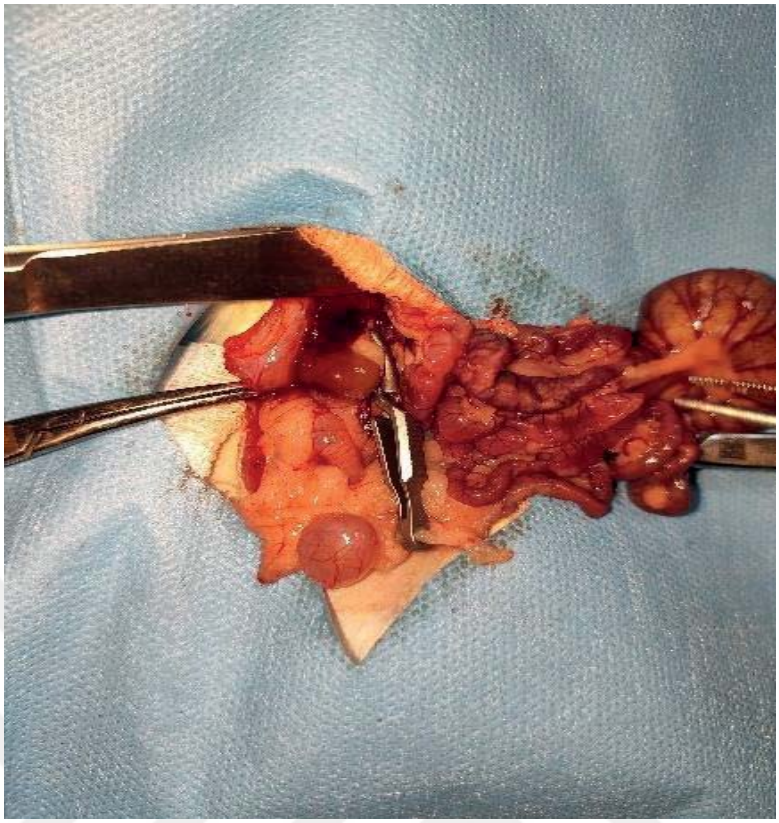
Bütün ratlar 50 mg/kg ketamine ve 20 mg/kg xylasin intraperitoneal enjeksiyon yapılarak genel anestezi ile uyutuldu. Deneklerin anestezi derinlikleri; parmak çekilme ve motor hareketleri ile sürekli kontrol edildi Cerrahi müdahele bütün deneklere aynı cerrah tarafından yapıldı. Ratlar karın tüyleri temizlendikten sonra sırtüstü pozisyonda karın povidon iyotla boyanarak cilt antisepsisi uygulandı. Median laparotomi yapıldı. Tüm gruplarda batına girilerek intraperitoneal yapılar, sağ ve sol yana lateralize edildi. Bu esnada sıvı kayıplarını önlemek amacı ile intraabdominal kaviteye 3 cc %0,9 salin solüsyonu uygulandı. Grup 1 (Sham) hariç diğer tüm gruplarda böbrek pedikülü bulunarak bulldog klempi ile kapatılıp 15,30,45,60 dakika iskemi yapıldı. İskemi sırasında karın organları ısıtılmış steril izotonik ile nemlendirildi ve karın geçici kapatıldı. İskemi süreleri sonrası bulldog klempleri açılarak 24 saat reperfüzyon uygulandı.Reperfüzyon süresi sonrasındaratlar tekrar uyutuldu intrakardiyak kan örnekleri alındı ve her iki böbrek serbestlenerek total nefrektomi yapıldı. Grup 1(Sham)'e ise laparatomi yapılıp intrakardiyak kan örnekleri alındı ve böbrek serbestlenerek total nefrektomi yapıldı. İşlem sonrası ratlar sakrifiye edildi. Daha sonra çıkarılan doku %10 formaldehitte saklandı ve incelenmek üzere patolojiye gönderildi.



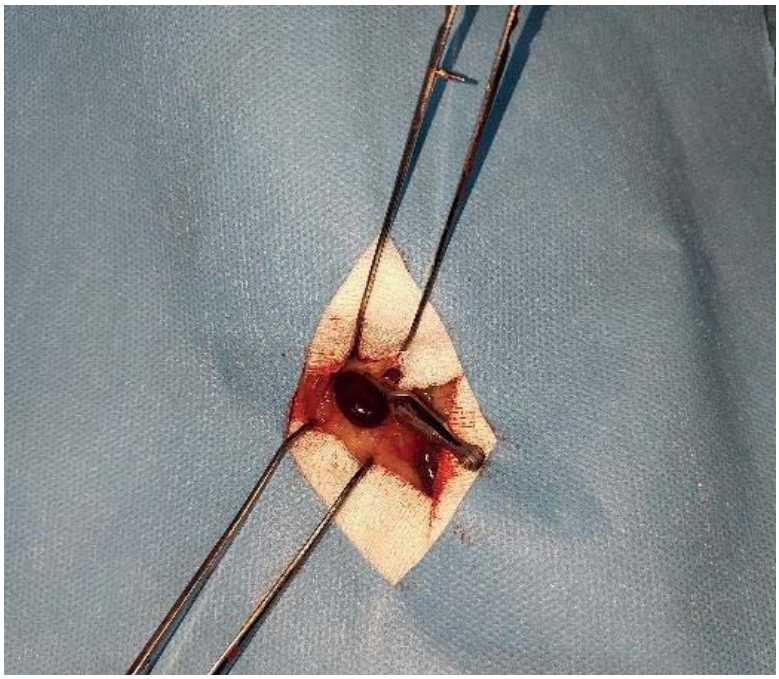
Resim 1. Laparotomi öncesi



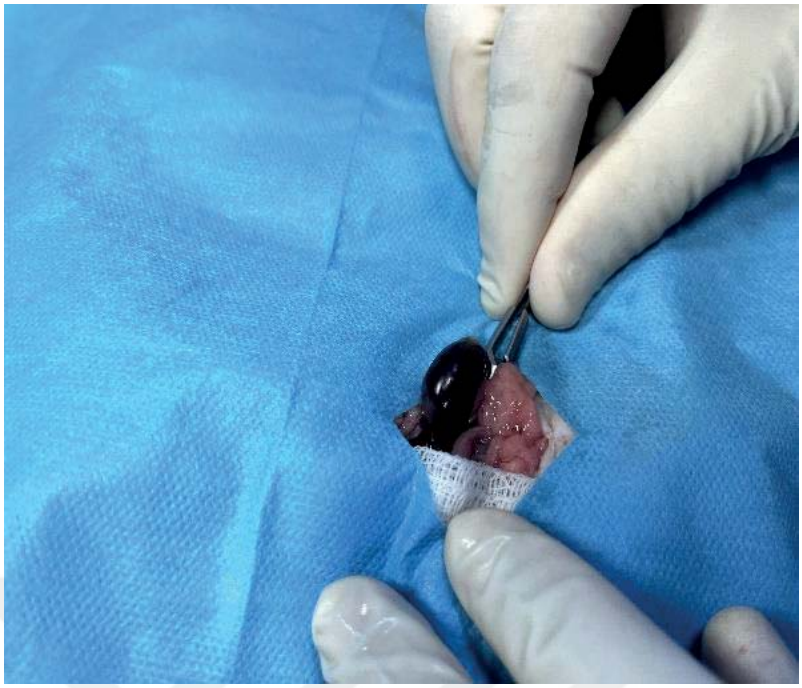
Resim 2. Laparotomi sonrası eksplorasyon



Resim 3. Renal hilusun klemplenmesi



Resim 4. Klempaj işlemi sonrası iskemik böbrek



Resim 5. İskemi sonrası renal hilustan klempin alınması ve reperfüze edilmesi

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kanlar sarı kapaklı ve vakum özellikli, jel yapısı sayesinde fibrin ve serumu ayırmaya yarayan biyokimya tüplerine alındı. Alınan numuneler, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki biyokimya laboratuvarındaki santrifüj cihazlarında 10 dk 4000 rpm'de santrifüjlenerek serumları ayrıştırıldı. Alınan serum örnekleri ependorf tüplerine aktarıldı. Elafin (ng/ml), böbrek üre nitrojen (BUN) (mg/dL), Alb (g/l), IMA (absorbance unit), TAS (total antioksidant kapasite) (µmol Trolox equiv./L), TOS(total oksidant kapasite) (µmol H2O2 equiv./L), Creatinine (Cre) (mg/dL) LDH (Laktat dehidrogenaz) (U/L) çalışıldı. Oksidatif stres indeksi [(OSİ) (TOS/TAS)] ve iskemik modifiye albümin/albümin oranı (IMAR) değerlerine bakıldı.

3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sağ ve sol renal doku örnekleri ayrı ayrı %10 formaldehit solüsyonu içerisinde saklandı. Ratlara ait böbreklerden alınan kesitler ile parafin takip sonrasında hazırlanan parafin bloklar 4 mikron kalınlığında kesilerek ve hematoksilen eozin (HE) boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi.

Patolojik değerlendirme bir nefropatolog aracılığıyla kör bir şekilde yapıldı. Histopatolojik değerlendirme yapılırken proksimal tübüllerdeki yapısal değişiklikler (Tübül epitel hücrelerinde sitoplazmik vakuolizasyon, fırçamsı kenar kaybı, cast formasyonu, tübüler atrofi, tübüler dilatasyon), mononükleer hücre infiltrasyonu ve kapiller dilatasyon kriterleri esas alınmıştır (69,70).

-Bu kriterler doku örneğindeki görülme yüzdelerine göre skorlandırılmıştır. Buna göre;

Tablo 1. Renal Hasar Derecelendirilmesi

Grade(derece)	Hasar yüzdesi (%)
0	0
1	0-25
2	26-45
3	46-75
4	76-100

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistik analizleri 'Statistical Package for Social Sciences version 29.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA)'kullanılarak yapılmıştır.

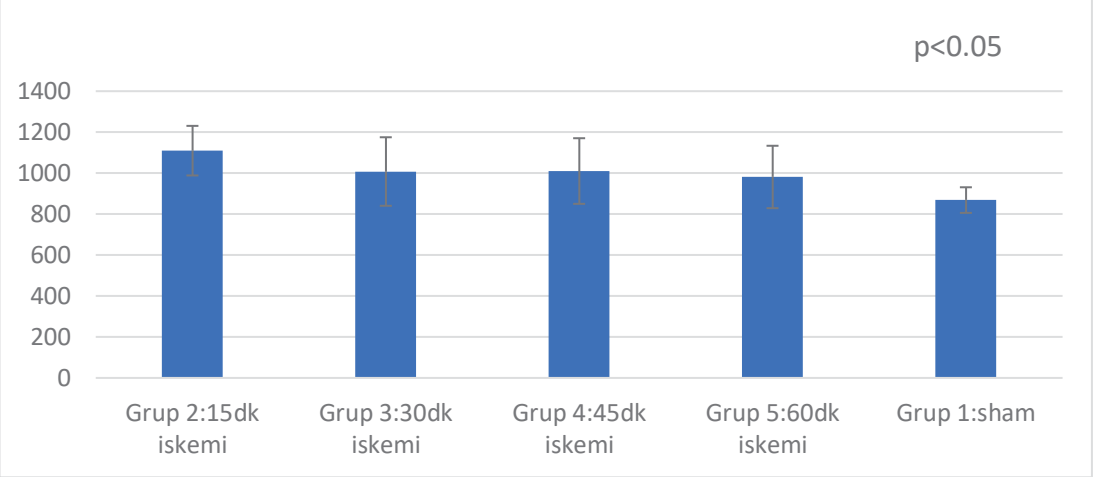
Çalışmadaki değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi ile yapılmıştır. Değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler değişken tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre mean∓standart deviation, Median (25th and 75th percentiles), ve frekanslar n (%) şeklinde verilmiştir. Çalışmadaki değişkenlerin tek değişkenli analizleri için değişkenlerin tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre Fisher-Freeman-Halton-Exact Testi, Kruskal-Wallis testi ve ANOVA testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testinin sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen grupların ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve Bonferroni düzeltmesi (0.05/grup sayısı)

uygulanarak değerlendirilmiştir. ANOVA testi sonucunda aralarında anlamlı farklılık gösteren grupların çoklu karşılaştırmaları DUNCAN çoklu karşılaştırma testi kullanılarak analiz edilmiştir. Elafin ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler Pearon Korelasyon analizi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

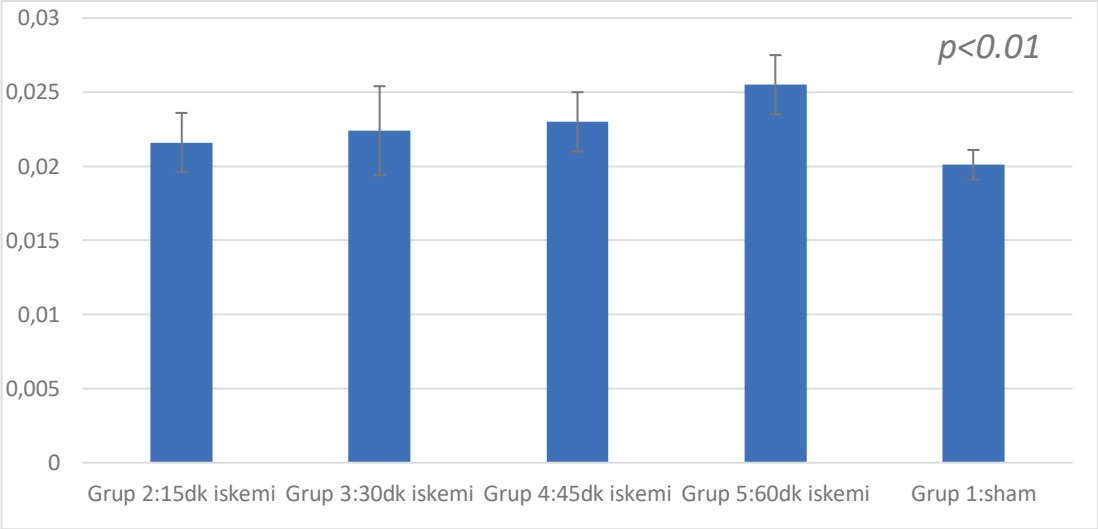
Çalışmada 40 adet Rat tesadüfen farklı 5 gruba ayrılmıştır. Her grupta 8 adet rat bulunmaktadır. Elde edilen verilerin grup karşılaştırmaları ve tanımlayıcı istatistikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Elafin düzeyleri açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). En düşük Elafin ortalaması 1: sham grubunda ve en yüksek Elafin ortalaması 2:15dk iskemi grubunda tespit edilmiştir. Elafin değerleri bakımından 3:30dk iskemi, 4:45dk iskemi ve 5:60dk iskemi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 8).



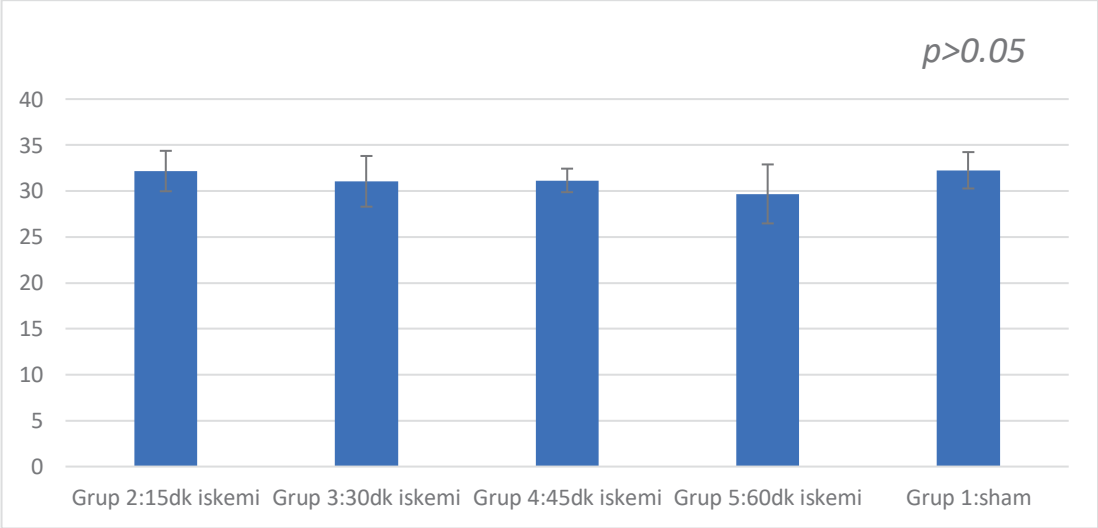
Şekil 8. Elafin düzeyleri

IMA/ALB oranı bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). IMA/ALB oranı en düşük 1: sham'de tespit edilmiştir. En yüksek IMA/ALB oranı 5:60dk iskemi grubunda tespit edilmiştir. IMA/ALB oranı bakımından 2:15dk iskemi grubu ile 3:30dk iskemi grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 9).



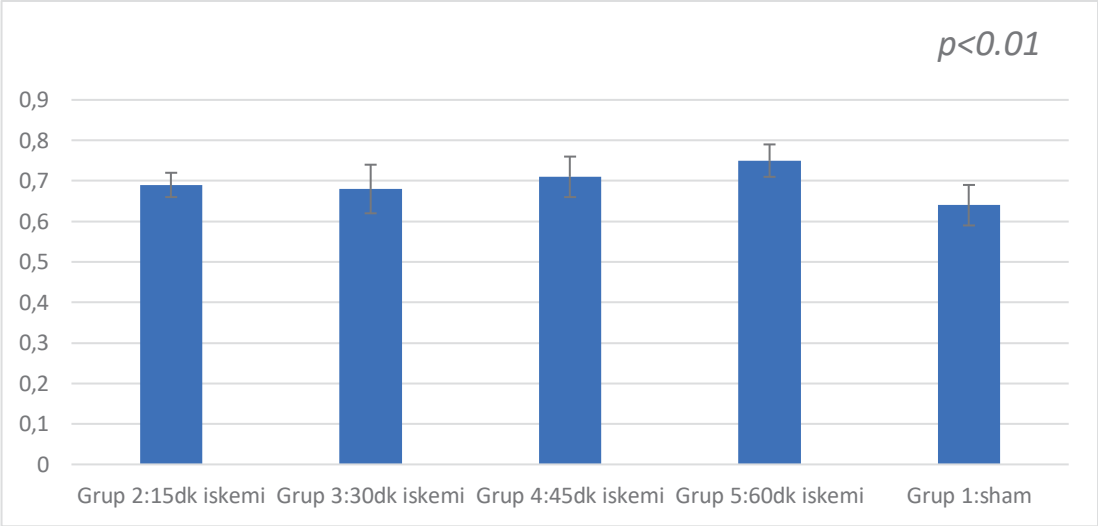
Şekil 9. IMA/ALB oranı

İstatistiki olarak Albümin değerleri bakımından guruplar arasındaki farklılık anlamlı değildir(p>0.05) (Şekil 10).



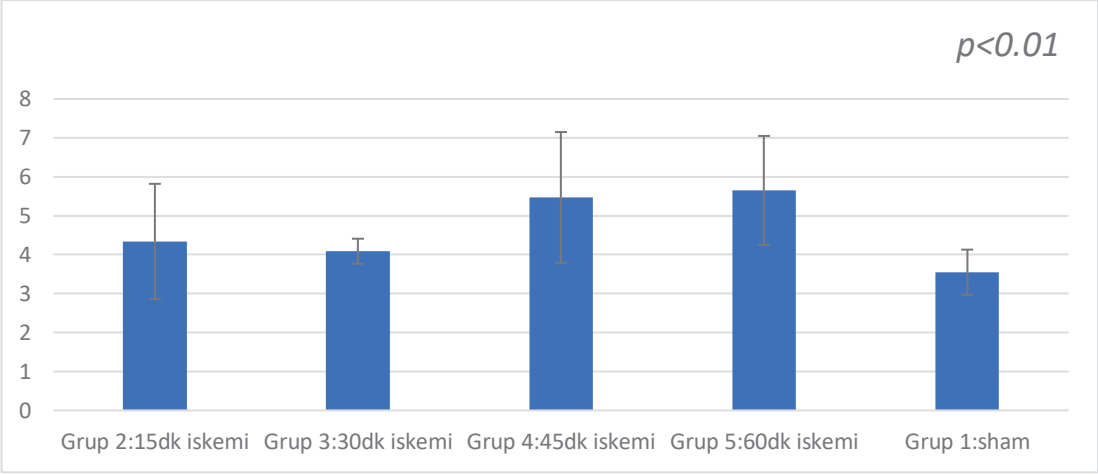
Şekil 10. Albümin düzeyleri

İstatistiksel olarak IMA değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık anlamlıdır (p<0.01). En düşük ortalama IMA değeri 1:sham grubunda en yüksek IMA değeri de 5:60dk iskemi grubunda tespit edilmiştir (Şekil 4). IMA değerleri bakımından 2:15dk iskemi ile 3:30dk iskemi grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Şekil 11).



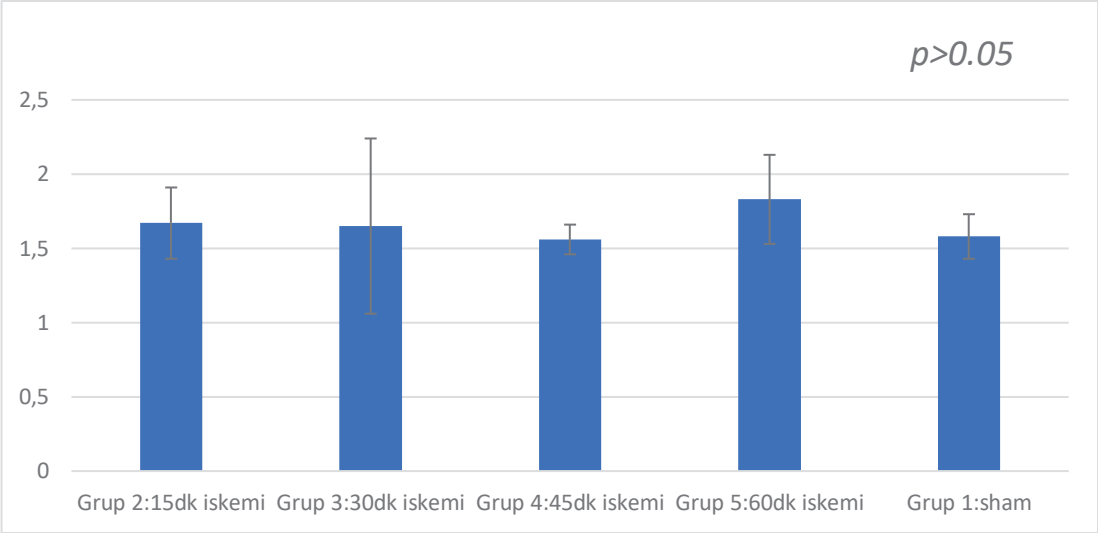
Şekil 11. IMA düzeyleri

TOS değerleri bakımından grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Ortalama TOS değeri en düşük değeri 1:sham grubunda en yüksek değeri de 5:60dk iskemi grubunda tespit edilmiştir. TOS değerleri bakımından 4:45dk iskemi ve 5:60dk iskemi grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir($p>0.05$). 1:sham grubu ile 3:30dk iskemi grubu arasındaki farklılık ta istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 12).



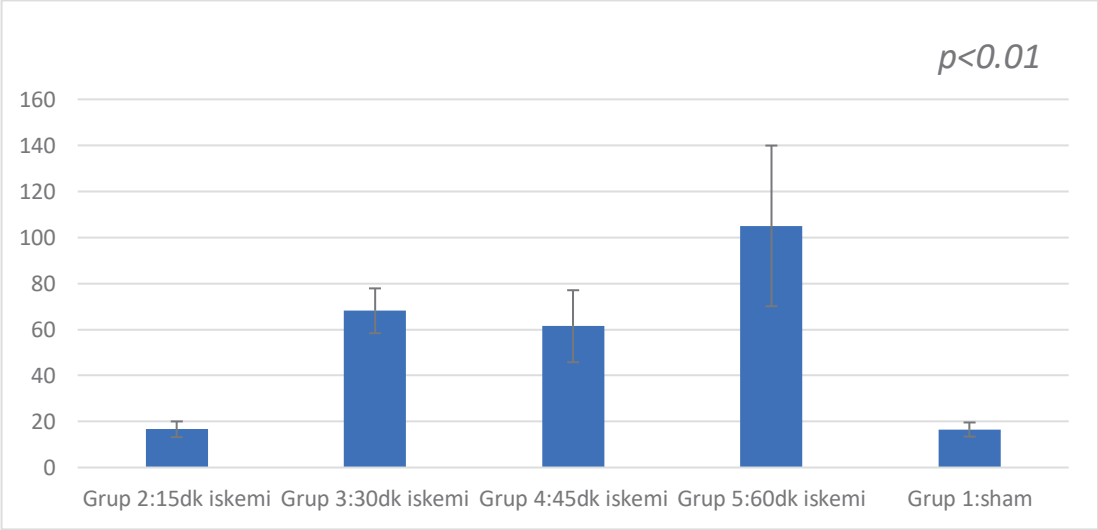
Şekil 12. TOS düzeyleri

İstatistiki olarak TAS değerleri bakımından grup ortalamaları arasındaki farklılık anlamlı değildir ($p>0.01$) (Şekil 13).



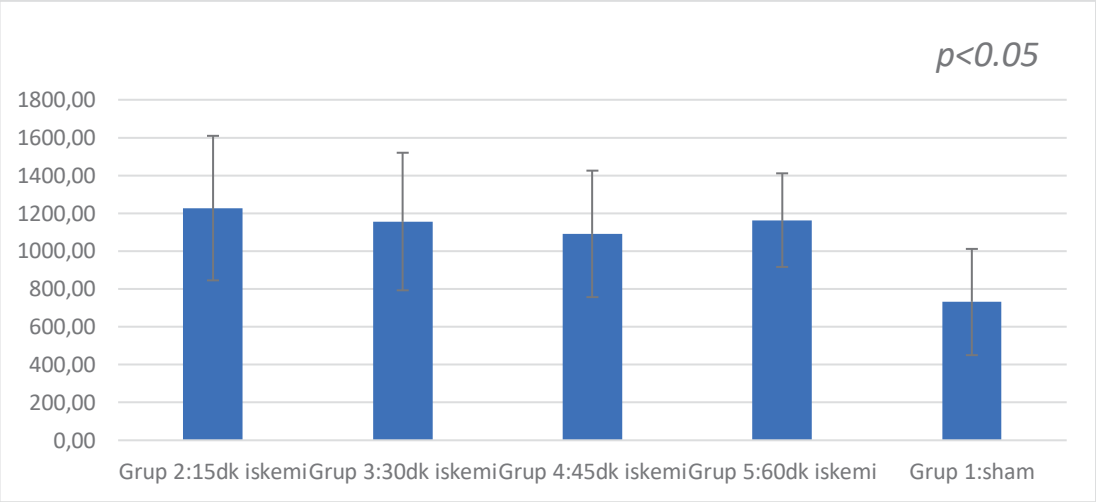
Şekil 13. TAS düzeyleri

İstatistiki olarak grup ortalamaları arasındaki farklılığa bakarak BUN değerleri anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Ortalama BUN değeri en düşük değeri 1:sham grubunda en yüksek değeri de 5:60dk iskemi grubunda tespit edilmiştir. BUN değerleri bakımından 2:15dk iskemi ve 1:sham grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir($p>0.05$). 3:30dk iskemi grubu ile 4:45dk iskemi grubu arasındaki farklılık da istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 14).



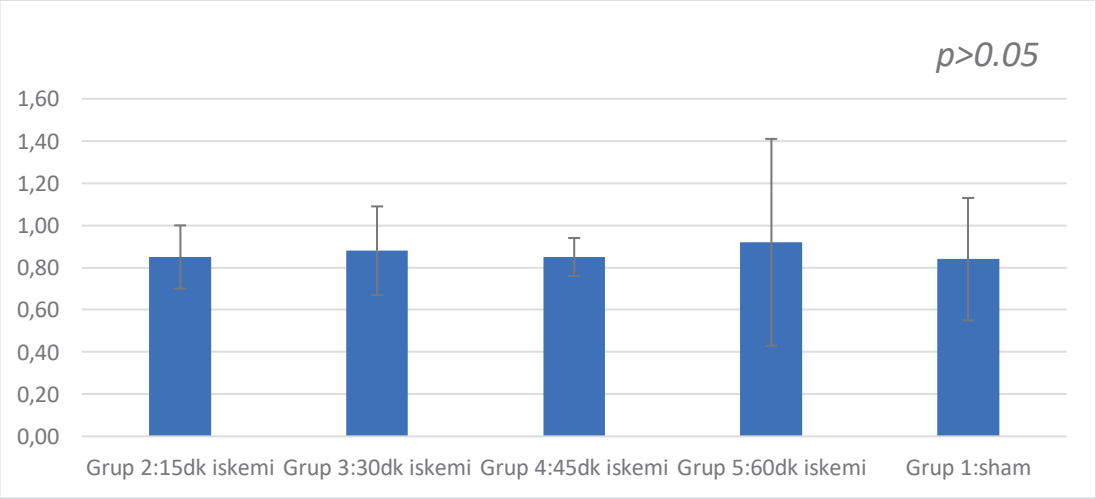
Şekil 14. BUN

İstatistiki olarak LDH değerleri açısından grup ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.05$). Ortalama LDH değeri en düşük değeri 1:sham grubunda en yüksek değeri de 2:15dk iskemi grubunda tespit edilmiştir. LDH değerleri bakımından 2:15dk iskemi, 3:30dk iskemi, 4:45dk iskemi, ve 5:60dk iskemi grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir($p>0.05$). LDH değerlerinde farklılığa neden olan grup sadece 1:sham grubudur(Şekil 15).



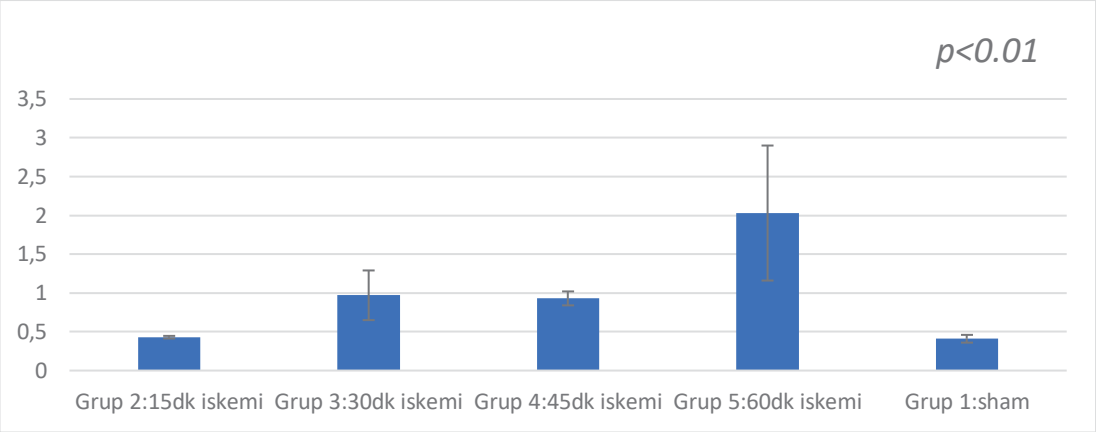
Şekil 15. LDH

İstatistiksel olarak Ürik asit değerleri açısından gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildir($p>0.05$) (Şekil 16).



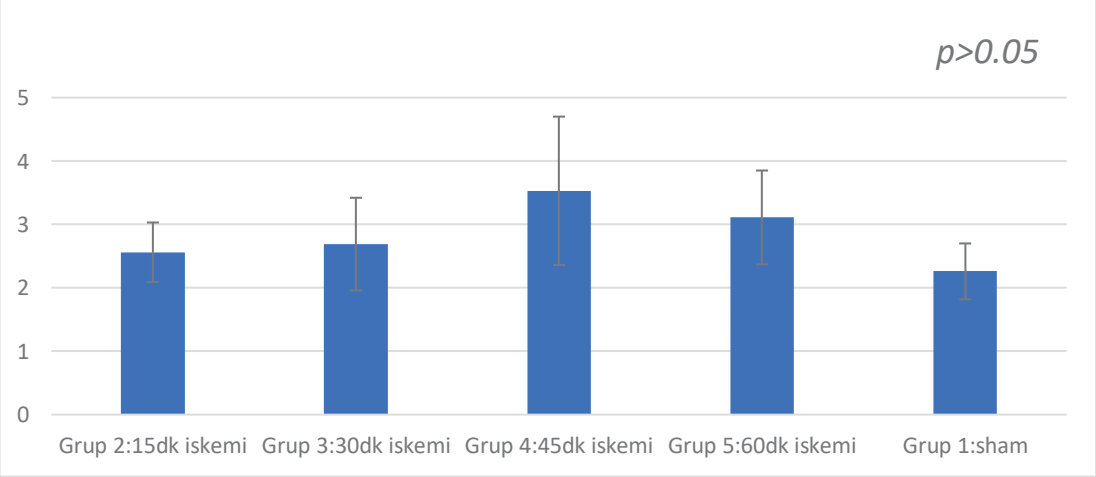
Şekil 16. Ürik asit

İstatistiki olarak CRE değerlerinin grup ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.01$). Ortalama CRE değeri en düşük değeri 1:sham grubunda en yüksek değeri de 5:60dk iskemi grubunda tespit edilmiştir. CRE değerleri bakımından 2:15dk iskemi ve 3:30dk iskemi, grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir($p>0.05$). 2:15dk iskemi ve 1:sham gruplarının CRE değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). CRE değerleri açısından farklılığa neden olan grup 5.60 dk iskemi grubudur (Şekil 17).



Şekil 17. CRE

İstatistiki olarak TOS/TAS değerleri (OSİ) açısından gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildir($p>0.05$) (Şekil 18).



Şekil 18. TOS/TAS

Tablo 2. Değişkenlere ait grup karşılaştırmaları ve tanımlayıcı istatistikler

	2:15dk iskemi Mean∓SD Median(25th~75th)	3:30dk iskemi Mean∓SD Median(25th-75th)	4:45dk iskemi Mean∓SD Median(25th-75th)	5:60dk iskemi Mean∓SD Median(25th-75th)	1:sham Mean∓SD Median(25th-75th)	p
Elafin	1109.67∓121.04a 1089.53(1015.82~1174.20)	1007.86∓167.29ab 927.06(869.82~1049.74)	1010.19∓160.19ab 1043.35(865.0~1180.73)	981.20∓152.31ab 924.61(862.59~975.35)	868.37∓62.50b 868.61(810.09~930.68)	0.027#
TAS	1.67∓0.24 1.62(1.54~1.69)	1.65∓0.59 1.54(1.15~1.60)	1.56∓0.10 1.57(1.53~1.63)	1.83∓0.30 1.75(1.56~2.11)	1.58∓0.15 1.51(1.45~1.76)	0.528#
TOS	4.34∓1.48ab 3.78(3.70~4.14)	4.09∓0.32a 4.14(3.92~4.38)	5.47∓1.68b 5.92(3.78~7.15)	5.65∓1.40b 5.78(4.89~6.90)	3.55∓0.58a 3.68(3.55~3.92)	0.006*
İMA/ALB	0.0216∓0.002ab 0.0219(0.020~0.0223)	0.0224∓0.003ab 0.0227(0.0214~0.0247)	0.0230∓0.002b 0.0237(0.0198~0.0248)	0.0255∓0.002c 0.0246(0.0235~0.0259)	0.0201∓0.001a 0.0203(0.02~0.0212)	0.002#
TOS/TAS	2.56∓0.47 2.34(2.32~2.80)	2.69∓0.73 2.86(2.53~3.42)	3.53∓1.17 3.75(2.28~4.94)	3.11∓0.74 3.49(2.73~3.63)	2.26∓0.44 2.35(2.26~2.64)	0.127*
İMA	0.69∓0.03ab 0.68(0.67~0.72)	0.68∓0.06ab 0.71(0.70~0.72)	0.71∓0.05bc 0.73(0.67~0.76)	0.75∓0.04c 0.74(0.69~0.80)	0.64∓0.05a 0.65(0.63~0.68)	0.006#
BUN	16.62∓3.42a 17.0(14.5~19.75)	68.12∓9.73b 69.0(58.0~76.0)	61.42∓15.64b 61.0(49.0~74.0)	105.0∓34.92c 106.0(67.0~130.0)	16.50∓3.07a 17.0(14.0~20.0)	0.000*
CRE	0.43∓0.017a 0.43(0.42~0.44)	0.97∓0.32b 0.85(0.69~1.17)	0.93∓0.09b 0.91(0.86~1.00)	2.03∓0.87c 1.81(1.02~2.96)	0.41∓0.05a 0.43(0.38~0.44)	0.000*
ALB	32.17∓2.20 31.95(30.9~33.82)	31.05∓2.76 31.3(29.0~33.0)	31.15∓1.28 30.9(30.5~31.3)	29.68∓3.21 30.9(27.9~31.4)	32.25∓1.98 32.9(29.9~33.6)	0.226#
LDH	1227.37∓381.96a 1230.0(836.0~1625.0)	1156.37∓363.54a 1207.0(770.0~1520.0)	1091.14∓334.24a 1114.0(755.0~1417.0)	1163.75∓247.39a 1085.0(914.0~1275.0)	730.87∓280.76b 587.0(558.0~874.0)	0.034#
Ürik asit	0.85∓0.15 0.90(0.72~0.90)	0.88∓0.21 0.80(0.70~1.10)	0.85∓0.09 0.90(0.80~0.90)	0.92∓0.49 0.70(0.60~1.00)	0.84∓029 0.80(0.70~0.80)	0.979#

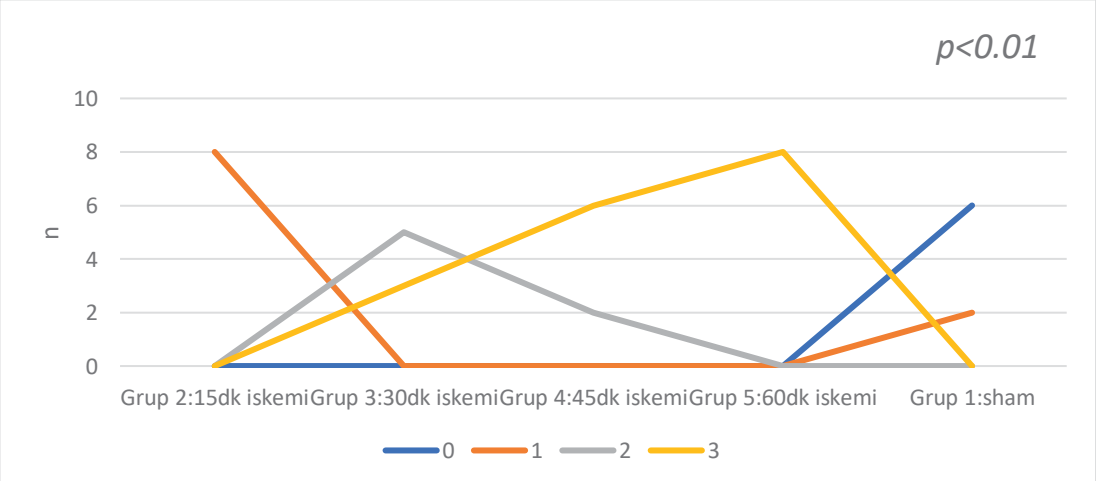
#: ANOVA, Çoklu karşılaştırmalar DUNCAN çoklu karşılaştırma testi, *: Kruskal-Wallis tests, İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi, Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Total hasarlanma gruplarında yer alan ratların hasar durumlarına ait sayılar ve yüzdeleri n(%) Tablo 2'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre iskemi grupları ile total hasar grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır($p<0.01$). Total hasarlanma 0 grubundaki ratların tamamı 1: sham grubundadır. Total hasarlanma 1 grubunda yer alan 10 rattan %80.0 i 2:15dk iskemi, %20.0 si 1: sham grubundadır. Total hasarlanma 2 grubunda yer alan 7 rattan 5(71.4%)i 3:30dk iskemi, 2(28.6%)si 4:45 dk iskemi grubundadır. Total hasarlanma 3 grubunda yer alan 17 rattan 3(17.6%)'ü 3:30dk iskemi, 6(35.3%) sı 4:45 dk iskemi, 8(41.7%) i 5:60dk iskemi grubundadır. Total hasarlanma gruplarına göre ratların dağılımları Şekil 19'da verilmiştir.

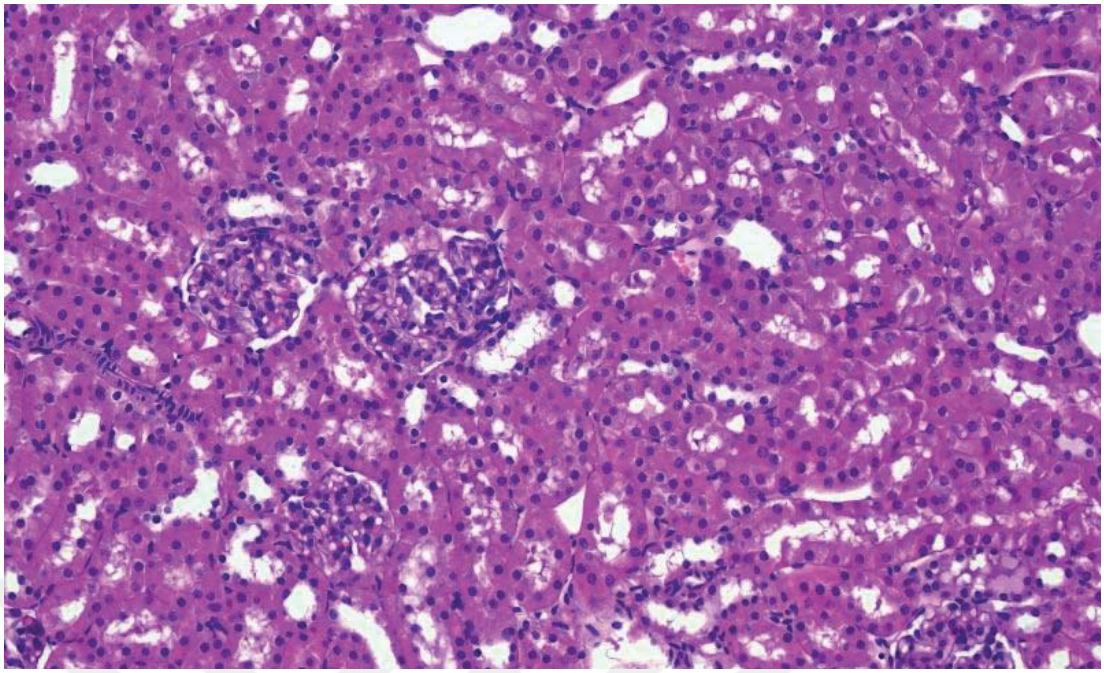
Tablo 3. Total hasarlanmaların gruplara dağılımları

	Total hasarlanma				**p***
	0 (n=6)	**1 (n=10)**	**2 (n=7)**	**3 (n=17)**	
2:15dk iskemi	0(0.0%)	8(80.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
3:30dk iskemi	0(0.0%)	0(0.0%)	5(71.4%)	3(17.6%)	
4:45dk iskemi	0(0.0%)	0(0.0%)	2(28.6%)	6(35.3%)	0.000
5:60dk iskemi	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(41.7%)	
1:sham	6(100.0%)	2(20.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	

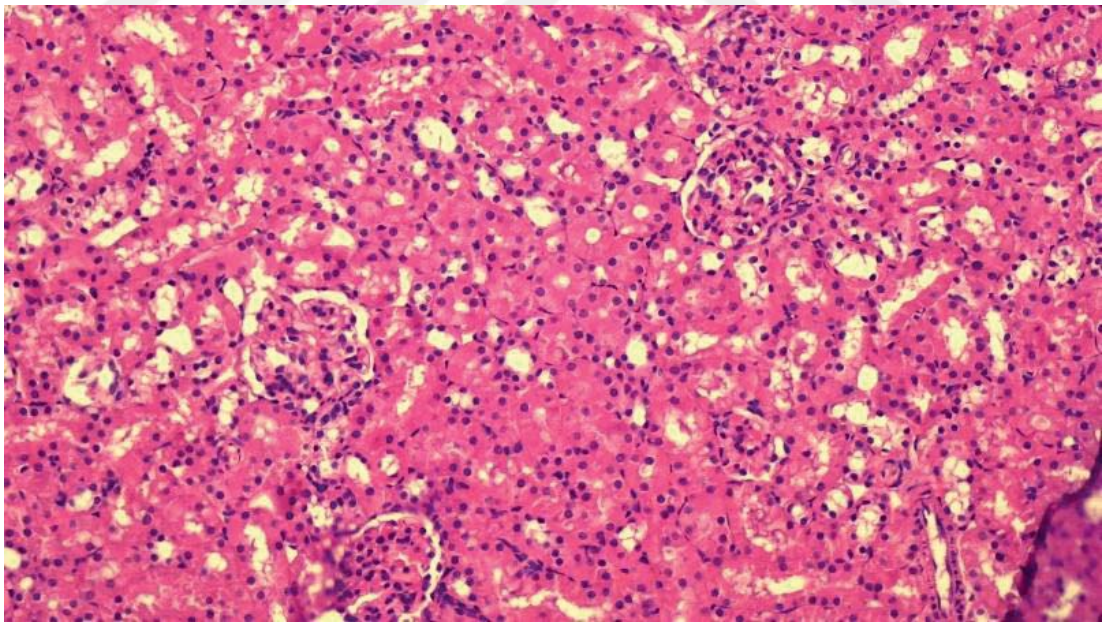
*: Fisher-Freeman-Halton Exact



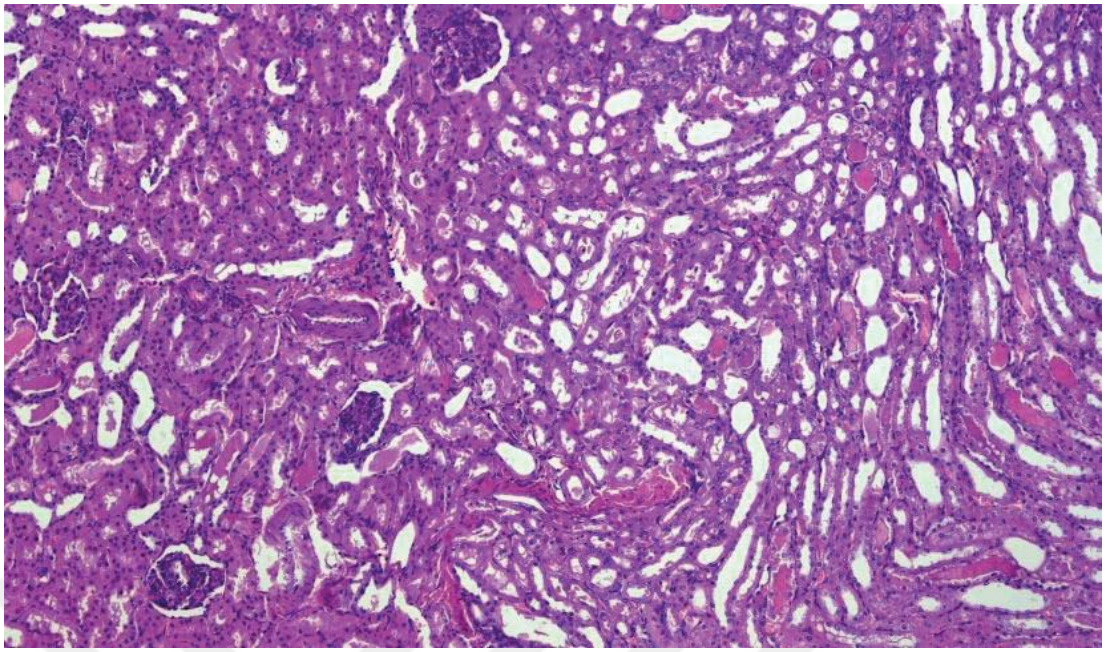
Şekil 19. Total hasarlanma gruplarına göre ratların dağılımı



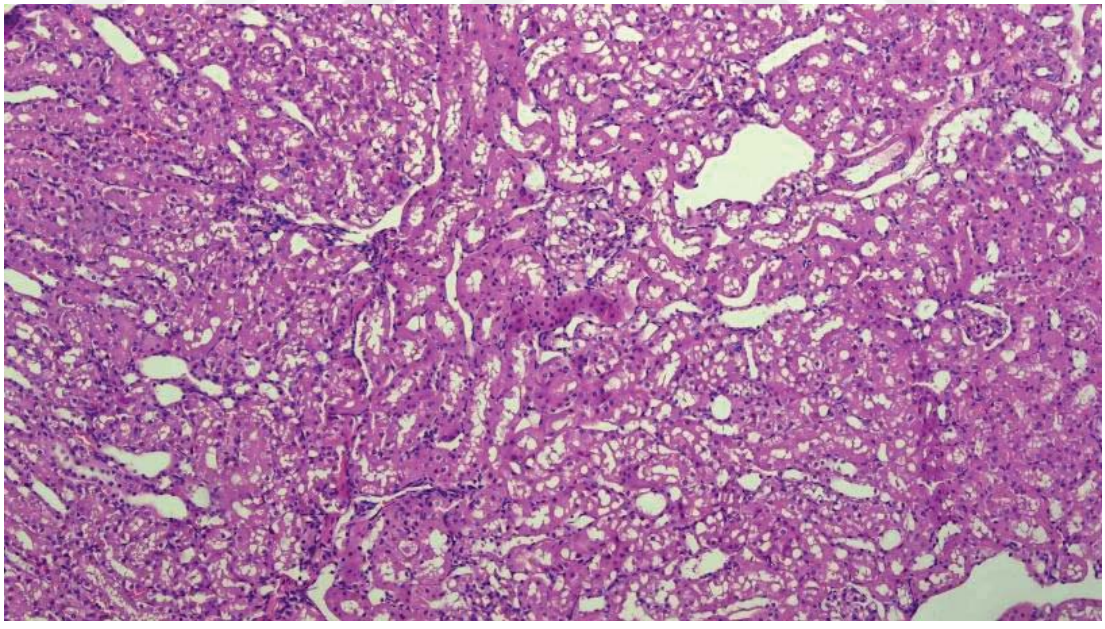
Resim 6. Kontrol grubundaki ratlardan birine ait normal histolojik özellikteki böbrek parankimi (Skor 0). (HE, X200)



Resim 7. Orta kısımdaki proksimal tübüller korunmuşken periferdeki tübüllerde sitoplazmik vakuolizasyon ve fırçamsı kenar kaybı izlenmektedir (Skor 1). (HE, X200)



Resim 8. Proksimal tübüllerde fırçamsı kenar kaybı, dilatasyon, tübül epitel hücrelerinde nekroz ve tübüllerin lümenlerinde kast formasyonu izlenmektedir (Skor 2). (HE, X100)



Resim 9. Proksimal tübüllerdeki yapısal değişiklikler yaygınlaşmıştır. Tübüllerde dilatasyon, epitel hücrelerinde nekroz ve tübüler atrofi izlenmiştir (Skor 3). (HE, X100)

Elafin düzeyleri ile kan parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 4'te verilmiştir. Elafin ile TAS arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0.376*, p=0.018). İstatistiksel olarak Elafin ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler anlamlı değildir(p>0.05).

Tablo 4. Elafin düzeyleri ile Parametreler arasındaki ilişki

	Elafin	**P**
TAS	0.376^{*}	$0.018^{\#}$
TOS	$0.134^{N.S}$	$0.417^{\&}$
İMA/ALB	$0.085^{N.S}$	$0.607^{\&}$
TOS_TAS	$-0.058^{N.S}$	$0.726^{\&}$
İMA	$0.118^{N.S}$	$0.475^{\#}$
BUN	$0.083^{N.S}$	$0.617^{\&}$
CRE	$0.207^{N.S}$	$0.205^{\&}$
ALB	$0.098^{N.S}$	$0.553^{\#}$
LDH	$0.148^{N.S}$	$0.369^{\#}$
Ürik asit	$-0.084^{N.S}$	$0.625^{\#}$

$^{\#}$: Pearson Korelasyon Analizi, $^{\&}$: Spearman Korelasyon Analizi, *p<0.05, $^{N.S}$.: Non-Significant

Kan parametreleri bakımından Total hasar grupları arasındaki farklılıkların test sonuçlarına Tablo 5'te yer verilmiştir. Bu sonuçlara bakarak Elafin değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Elafin değeri en düşük 0 grubunda tespit edilmiştir. En yüksek ortalama Elafin değeri total hasar 1 grubunda tespit edilmiştir. Elafin değerleri bakımından total hasar 1 ve 2 grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Şekil 20).

LDH değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.01). LDH değeri en düşük 0 grubunda, en yüksek total hasar 1 grubunda tespit edilmiştir. LDH değerleri bakımından total hasar 1, 2 ve 3 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Şekil 21).

TAS değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Şekil 22).

TOS değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p<0.01). TOS değeri en düşük 0 grubunda, en yüksek total hasar 3 grubunda tespit edilmiştir. (Şekil 23).

İMA/ALB değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.01$). İMA/ALB değeri en düşük 0 grubunda, en yüksek total hasar 3 grubunda tespit edilmiştir. İMA/ALB değerleri bakımından total hasar 2 ve 3 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 24).

TOS/TAS değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.01$). TOS/TAS değeri en düşük 0 grubunda, en yüksek total hasar 3 grubunda tespit edilmiştir. TOS/TAS değerleri bakımından total hasar 1 ve 2 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 25).

IMA değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.05$). IMA değeri en düşük 0 grubunda, en yüksek total hasar 3 grubunda tespit edilmiştir. IMA değerleri bakımından total hasar 1 ve 2 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 26).

BUN değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.01$). BUN değeri en düşük 0 grubunda, en yüksek total hasar 3 grubunda tespit edilmiştir. BUN değerleri bakımından total hasar 0 ve 1 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). BUN değerleri bakımından total hasar 2 ve 3 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 27).

CRE değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.01$). CRE değeri en düşük 0 ve 1 grularında, en yüksek total hasar 3 grubunda tespit edilmiştir. CRE değerleri bakımından total hasar 0 ve 1 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 28).

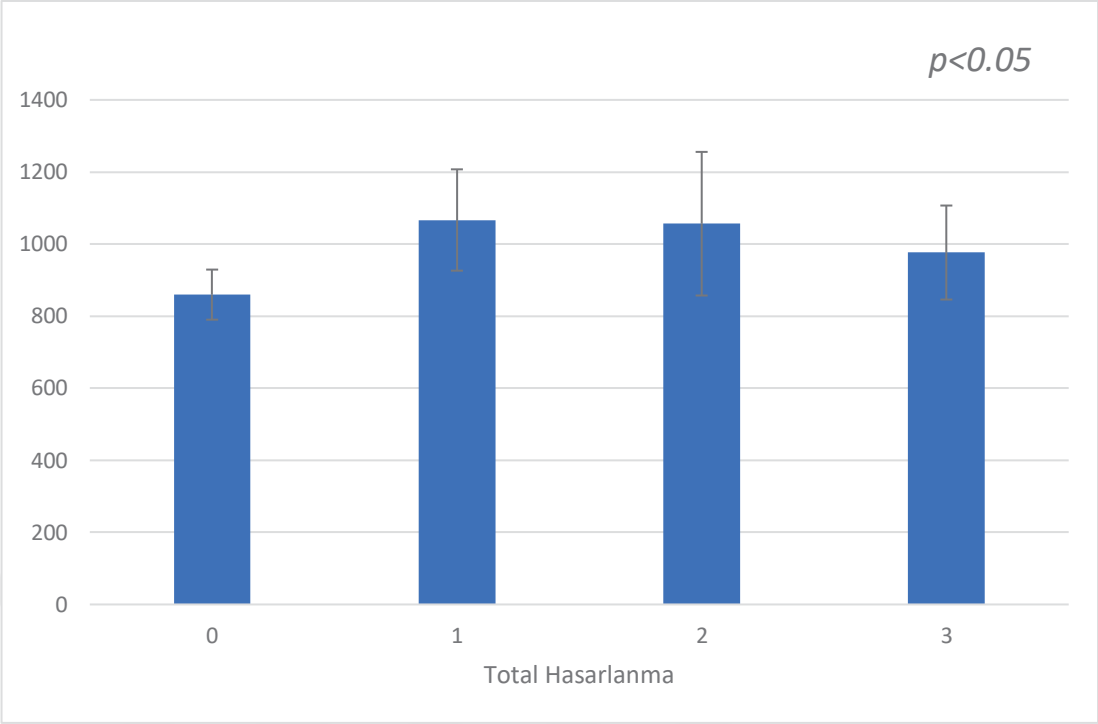
ALB değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 29).

Ürik asit düzeyleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 30)

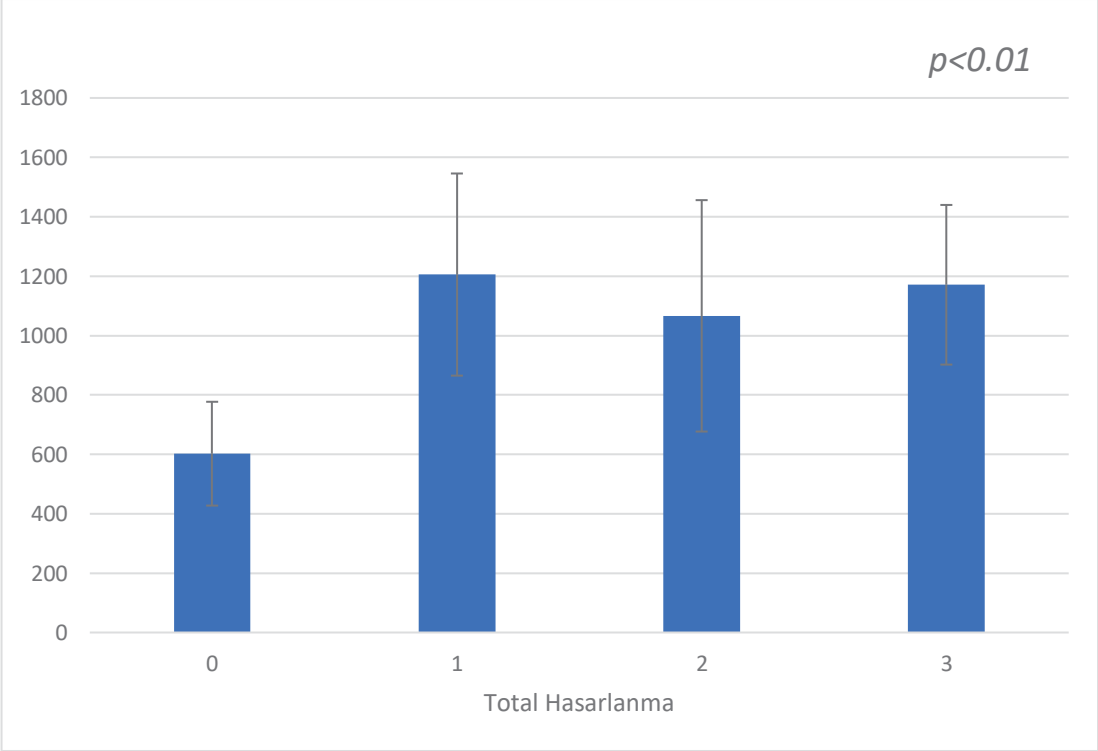
Tablo 5. Total hasarlanma grupları arasındaki farklar

Değişkenler	Total hasarlanma				p
	0	1	2	3	
	Mean∓SD Median(25th-75th)	Mean∓SD Median(25th-75th)	Mean∓SD Median(25th-75th)	Mean∓SD Median(25th-75th)	
Elafin	859.64∓69.52a 851.36(800.70~933.47)a	1066.65∓140.59b 1067.63(999.17~1161.08)b	1056.43∓199.27b 974.80(859.34~1179.05)b	976.41∓130.40ab 952.98(865.0~1049.74)ab	0.033#
TAS	1.59∓0.18 152(1.45~1.79)	1.64∓0.22 1.58(1.52~1.68)	1.69∓0.61 1.54(1.32~1.60)	1.68∓0.28 1.60(1.54~1.75)	0.937#
TOS	3.60∓0.67a 3.78(3.29~4.00)	4.15∓1.37ab 3.71(3.66~4.10)	4.21∓0.81ab 4.03(3.85~4.65)	5.42∓1.46b 5.46(4.14~6.91)	0.004*
İMA/ALB	0.0199∓0.00220a 0.02022(0.01897~0.02107)	0.0215∓0.00177ab 0.02182(0.02007~0.02227)	0.0228∓0.00376b 0.02429(0.02122~0.02569)	0.0240∓0.00258b 0.02367(0.02275~0.02481)	0.001#
TOS/TAS	2.29∓0.51a 2.42(2.03~2.66)	2.48∓0.44ab 2.35(2.33~2.66)	2.72∓0.97ab 2.58(2.50~3.66)	3.26∓0.87c 3.50(2.73~3.75)	0.066*
İMA	0.64∓0.064a 0.67(0.60~0.69)	0.68∓0.03ab 0.68(0.66~0.72)	0.69∓0.07ab 0.68(0.66~0.72)	0.72∓0.05b 0.72(0.70~0.76)	0.020#
BUN	17.0∓3.22a 17.0(13.75~20.25)	16.30∓3.23a 17.0(15.0~19.50)	65.57∓12.17b 65.50(55.75~77.0)	84.75∓33.16b 72.0(61.0~106.0)	0.000*
CRE	0.42∓0.06a 0.43(0.39~0.46)	0.42∓0.02a 0.43(0.42~0.44)	0.95∓0.32ab 0.86(0.73~1.08)	1.49∓0.82b 1.02(0.97~1.81)	0.000*
ALB	32.43∓2.01 33.05(30.90~33.83)	32.08∓2.13 31.70(30.35~33.75)	30.85∓2.78 31.0(28.73~32.78)	30.50∓2.57 30.90(30.50~31.40)	0.251#
LDH	602.16∓174.79a 578.0(503.5~732.25)	1205.30∓340.30b 1174.0(891.0~1589.0)	1066.28∓389.55b 971.0(719.0~1520.5)	1170.93∓268.74b 1207.0(914.0~1417.0)	0.002*
Ürik asit	0.85∓0.32 0.75(0.68~0.98)	0.84∓0.14 0.90(0.75~0.90)	0.93∓0.17 0.85(0.80~1.13)	0.87∓0.34 0.80(0.70~1.00)	0.937*

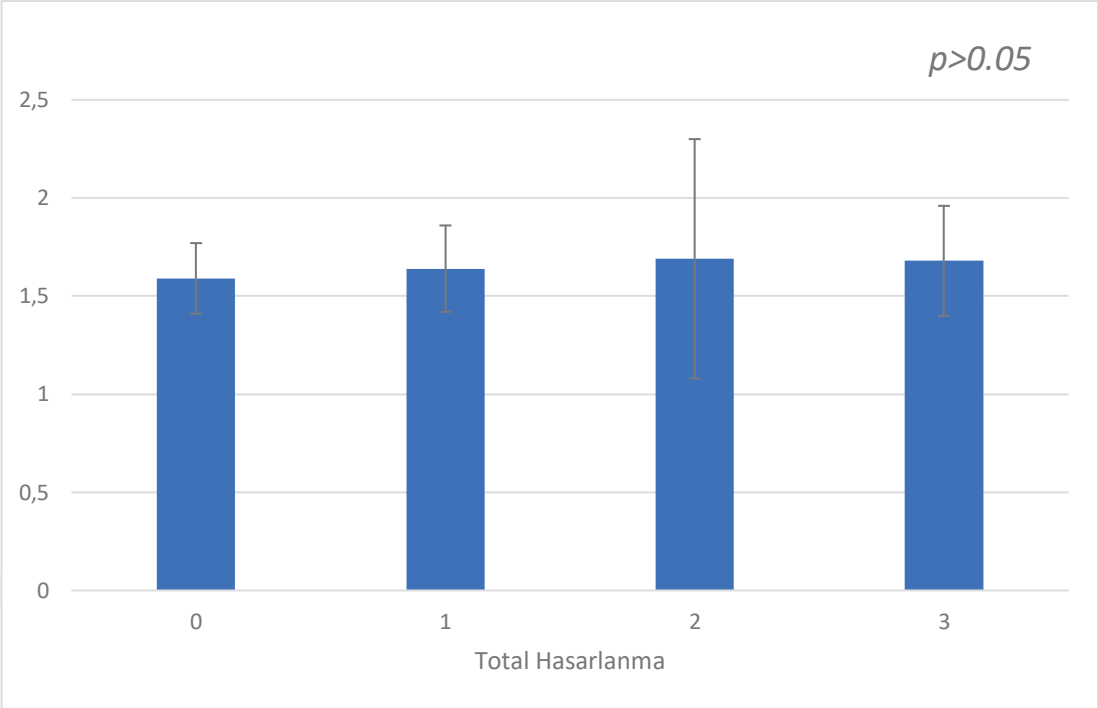
#: ANOVA, Çoklu karşılaştırmalar DUNCAN çoklu karşılaştırma testi, *: Kruskal-Wallis testi, İkili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi, Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).



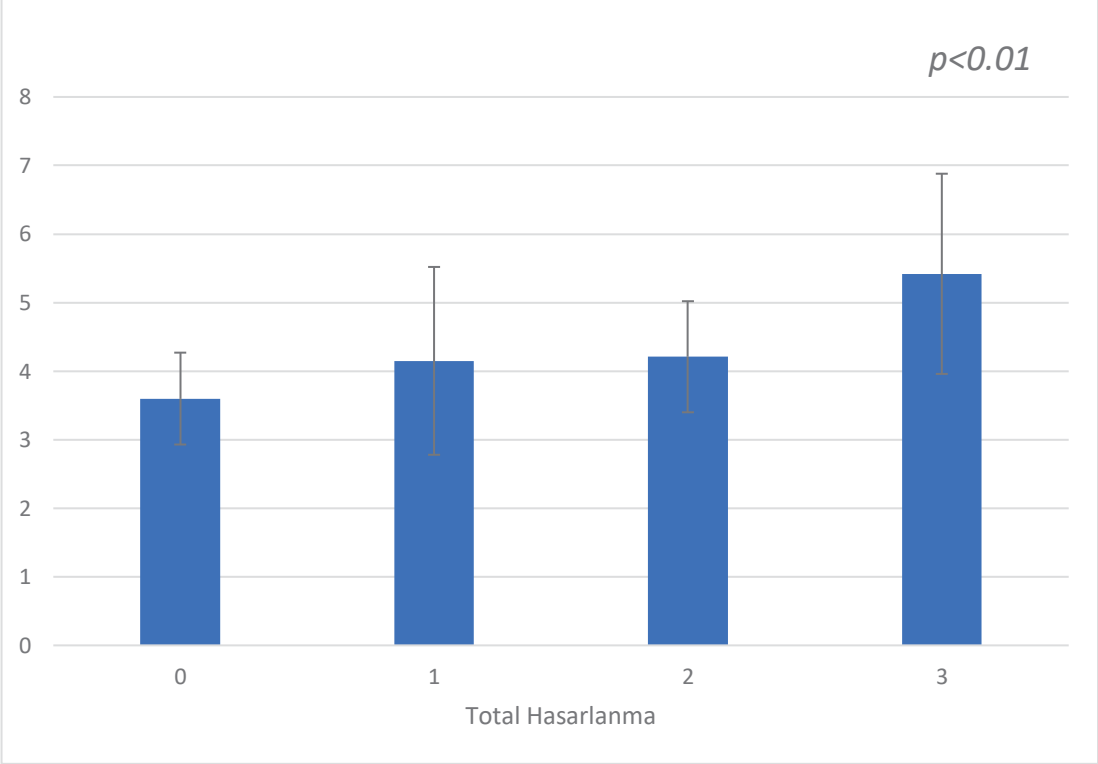
Şekil 20. Histopatolojik gradelere göre Elafin



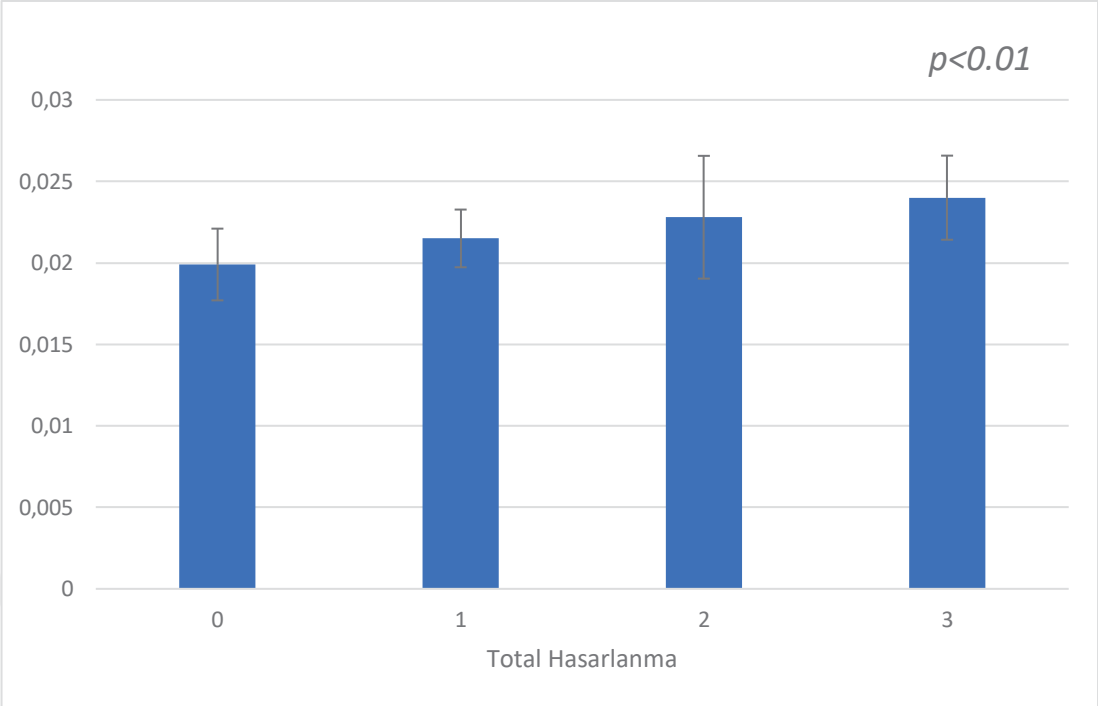
Şekil 21. Histopatolojik gradelere göre LDH



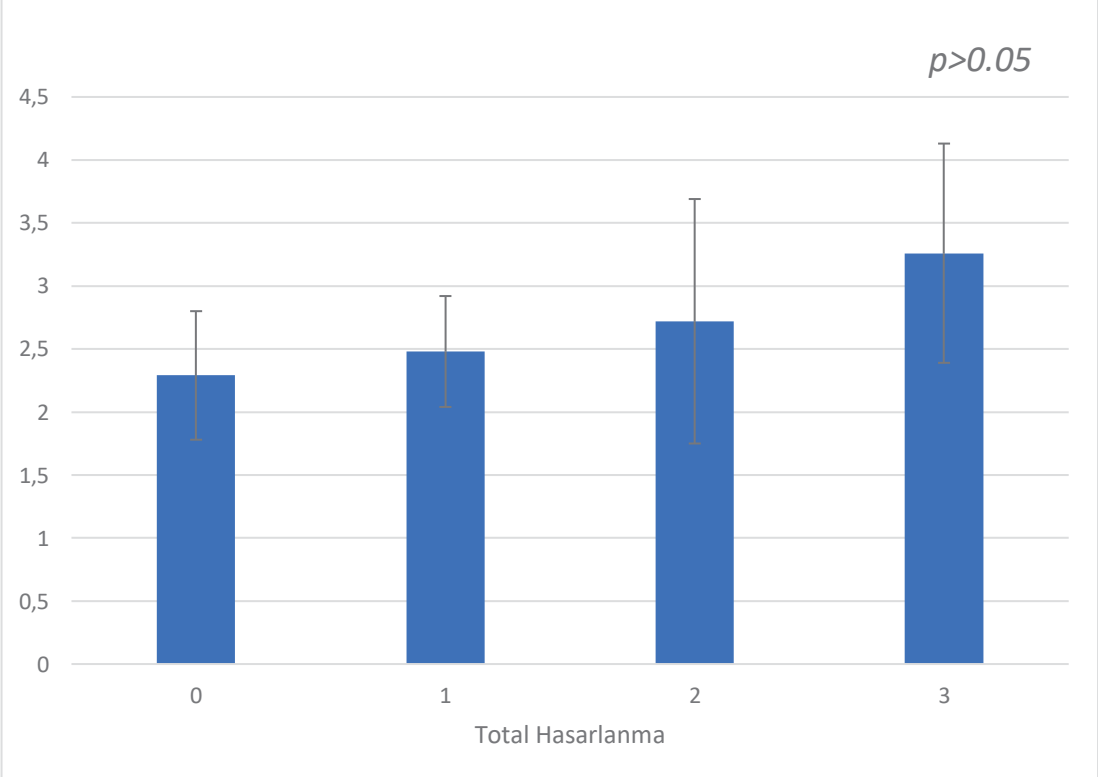
Şekil 22. Histopatolojik gradelere göre TAS



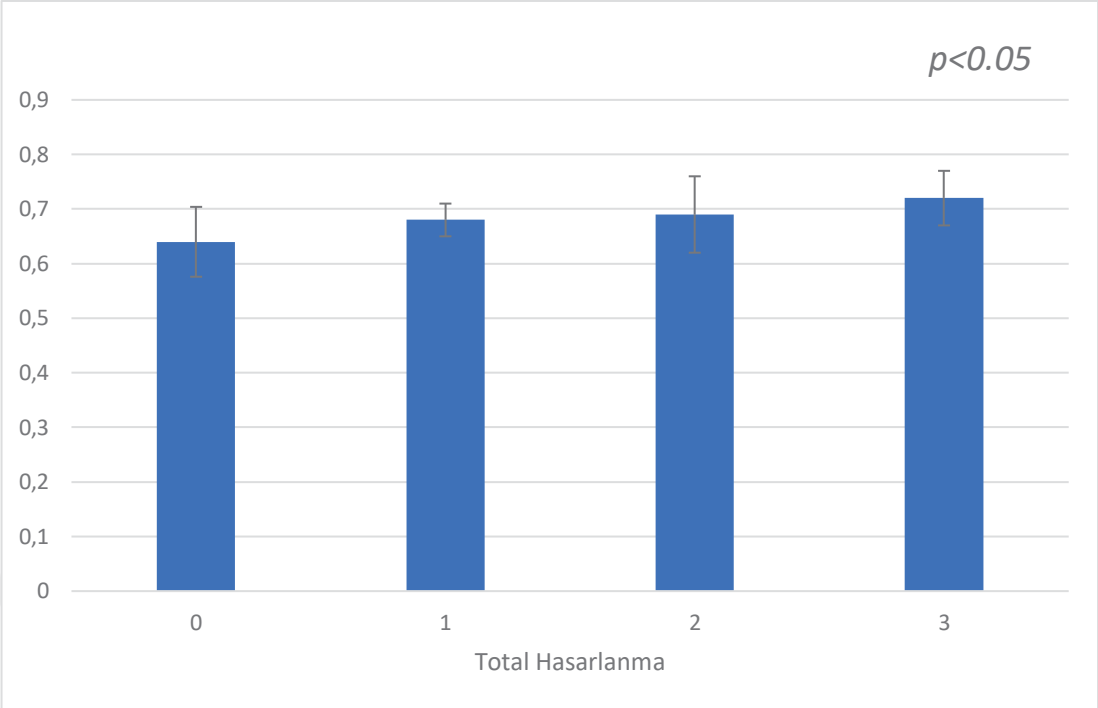
Şekil 23. Histopatolojik gradelere göre TOS



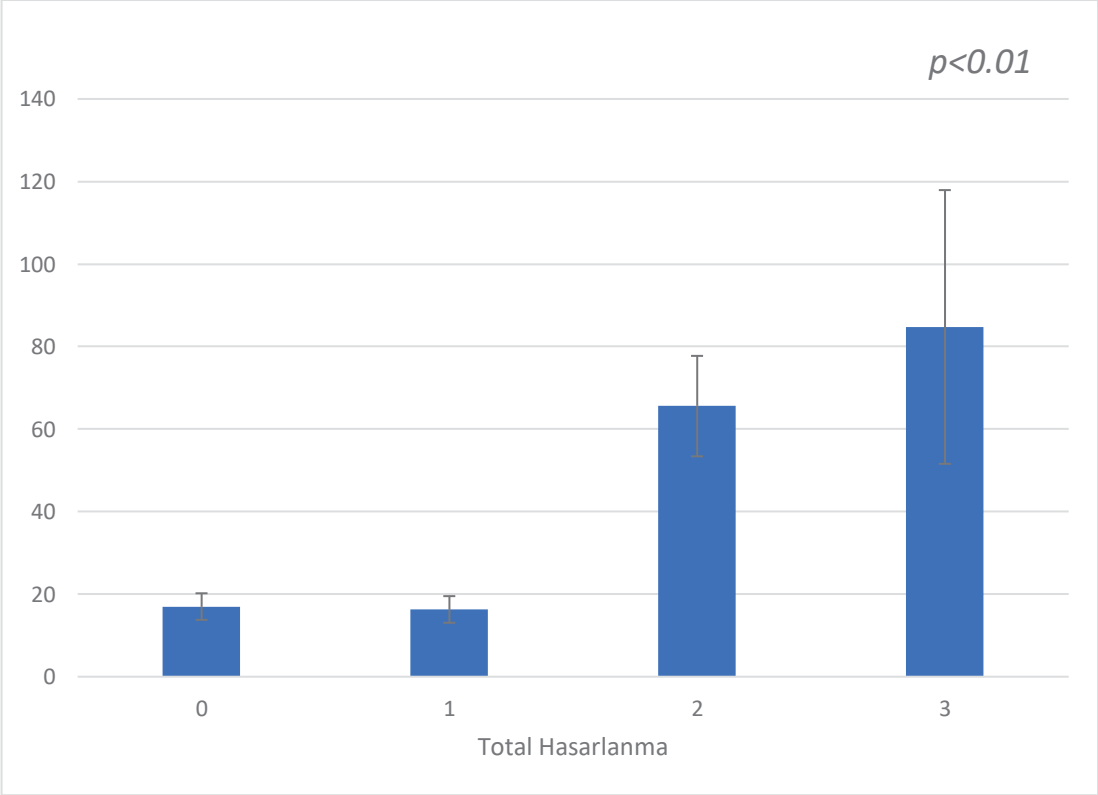
Şekil 24. Histopatolojik gradelere göre İMA/ALB



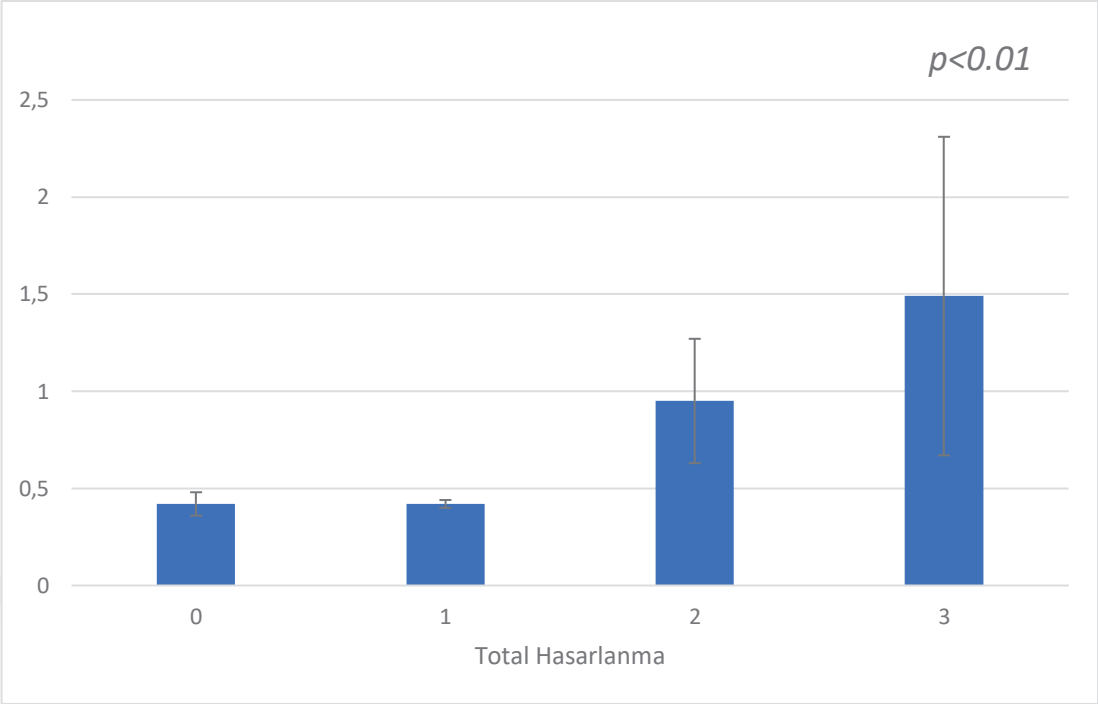
Şekil 25. Histopatolojik gradelere göre TOS/TAS



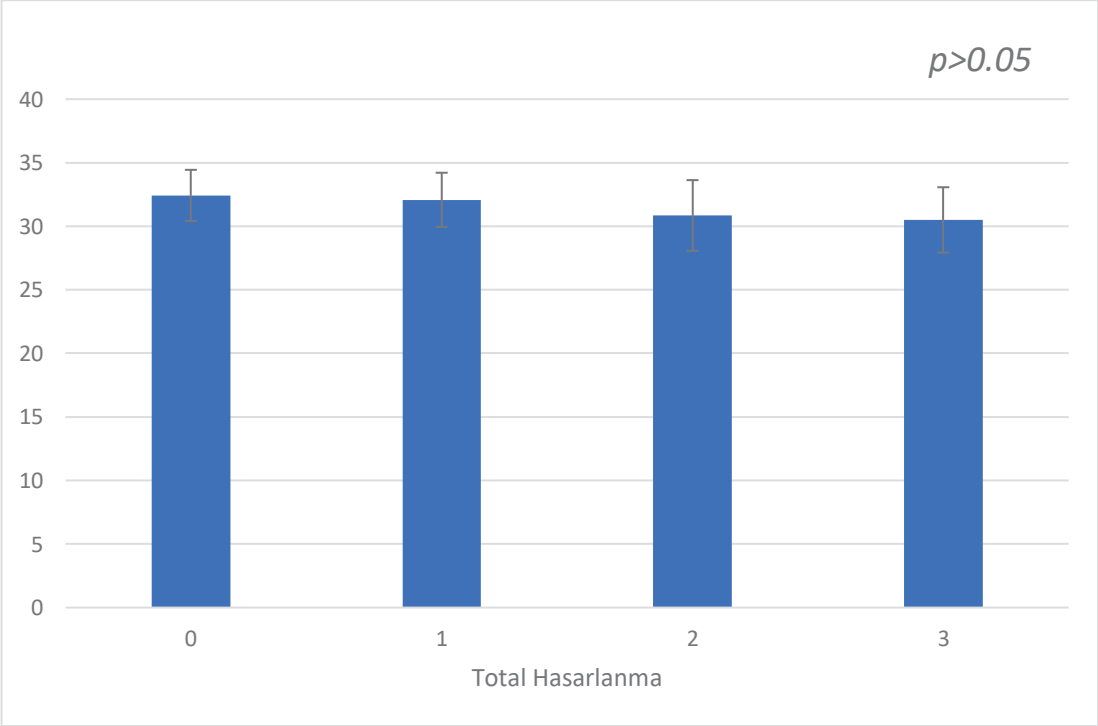
Şekil 26. Histopatolojik gradelere göre IMA



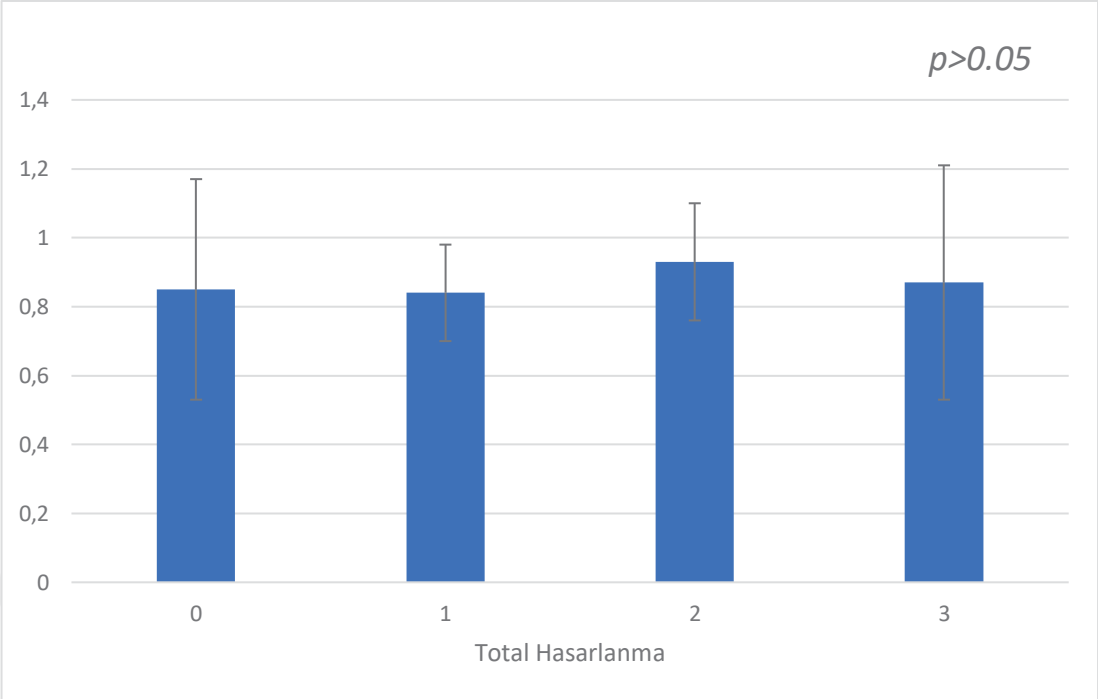
Şekil 27. Histopatolojik gradelere göre BUN



Şekil 28. Histopatolojik gradelere göre CRE



Şekil 29. Histopatolojik gradelere göre Albümin



Şekil 30. Histopatolojik gradelere göre Ürik asit

5. TARTIŞMA

Beyin ve kalp dokularından sonra böbrek dokusu kan akımının kesilmesine en duyarlı olan dokudur. İskeminin en çok zarar verdiği organlardan biri böbreklerdir. Temel olarak böbrek, dolaşımdaki kanı süzerek içindeki metabolik artıkları, toksik maddeleri uzaklaştırmada görevlidir. Böbreklere gelen kan akımının kesilmesi, kardiyak arrest, şok, aortik klempaj gibi lokal etki ile renal hipoperfüzyona sebep olacak cerrahi müdahaleler veya kısmı nefrektomi, transplantasyon gibi nedenlerden ötürü ortaya çıkabilir(71).İRH, kan akımının kesilmesine ileri derecede duyarlılıktaki böbreğin dokusunda oldukça zarar meydana getirmektedir. İskeminin sonrasında gelen reperfüzyon ise iskemik doku hasarını daha da güçlendirmektedir(72). Böbrek iskemisi; genel anlamda böbrek kan akımının azalması veya kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Reperfüzyon, iskemideki dokuya kan akışının yeniden sağlanması ve bununla oksijenin dokuya tekrar gelip dolaşımın düzelmesidir. Toksik nitelikteki metabolitlerin temizlenmesi ve dokudaki canlılığının sürdürülmesi için reperfüzyon mutlak olarak gereklidir. Buna rağmen reperfüzyonda, paradoksal biçimde iskemik hasara göre ciddi düzeyde daha çok zararlı değişiklikler oluşmaktadır. Böbrekler İ/R hasarına son derece hassastır. Renal iskemisinin uzun sürmesi durumunda, hücredeki enerji depolarında azalarak boşalma ve toksik özellikteki metabolitlerin aşırı miktarlarda birikimi ile hücresel ölüm meydana gelmektedir. Hasarlanmış durumdaki epiteryal hücrelerin yerine geçebilen böbrekteki tübül hücreleri yardımıyla, yenilenme seviyesine bağlı olarak İ/R hasarı geri dönüşümlü İ/R olabilir. Hücresel düzeydeki fonksiyonlar geri dönüşümlü hasarda yeniden geri kazanılabiliyorken, geri dönüşümsüz hasarda ise mitokondriyal fonksiyonel bozukluğu ve membran işlevlerinde kayıp nedeniyle kalıcı hasar olabilmektedir(73,74).

İskemi ile birlikte organlara, dokulara giden oksijen seviyesinin azalması, hücrelerdeki enerji mekanizmasını bozar. ATP'nin azalması sonucu hücre içindeki iyon transportu bozularak; hücre içinde sodyum ve kalsiyum birikmesine neden olur. Sodyum birikimi sonucu, hücre içinde normalden fazla su birikimi ve buna bağlı hücresel şişme gözlenir. Kalsiyum birikimi de ölümcül boyutlara ulaşabilmektedir.

ATP olmaması sonucu hücre içinde laktik asit, sitrat artar ve bu moleküllerin etkisiyle ortam asidik olmaya başlar. İskeminin uzun süre devam etmesi sonucu hücre içi membran geçirgenliği artar, lizozomal enzimler lizozomdan sitozole geçer. Sitozolde asidik ortamda aktifleşen enzimler sitoplazmadaki yapıları ve hücresel nükleer elemanları sindirime uğratır (26,75).

Reperfüzyonla birlikte dokuya yeniden kan akımının başlaması, yaşamsal fonksiyon için çok önemlidir. Buna rağmen reperfüzyon sırasında çeşitli mekanizmalar ile doku hasarı daha ileri boyutlara ulaşabilmektedir. Normal şartlarda serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve bu radikallerin antioksidan sistemlerce yok edilmesi organizmada dengeli bir biçimde olmaktadır. Bu denge bozulmadığı sürece, serbest oksijen radikallerinden doku ve organlar zarar görmemektedir. Başta oksidatif stres ve çeşitli nedenlerle denge serbest oksijen radikalleri tarafına doğru bozulmaktadır(76).Dokulardaki proinflamatuar sitokin düzeylerindeki artış, serbest radikal oluşumundaki artış, artmış nötrofillerin aktivasyonu, adezyon moleküllerinin katılmasıyla birlikte reperfüzyon sürecinde hücresel savunmanın zayıflaması doku hasarını çok daha kolay bir duruma getirir. İnflamatuar süreç, renal İ/R'de yaygın bir durumdur ve patofizyolojisinde güçlü bir rol alır(77,78).

İRH'de, dokuya erkenden infiltrasyon gösteren makrofajlardan üretilen kemokinlerin ve proinflamatuar sitokinlerin dokudaki hasarın patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir(79,80). Proinflamatuar sitokinler, renal disfonksiyon ve İ/R hasarından ve sonraki hasarlanmada başlıca rolü alır. Kemokinlerde proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını, lökosit aktivasyonunu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu modüle ederek rol alır (77,78).

Yapılan çalışmalar, İRH'nin; tek bir etkene bağlı olmadığını, birbirini aktive edip ve birbirini etkileyen, birden çok etkenin rol aldığı nonimmünolojik birtakım olaylar zinciri olduğu savunmaktadır(81,82).

Serbest oksijen radikalleri iskemide oluşurken, reperfüzyonda da çok fazla miktarlarda oluşur. ATP'nin bir ürünü olan düşük enerjili AMP'ler ve diğer adenozin molekülleri, İ/R'nin iskemik döneminde yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Bu moleküllerin parçalanması, hipoksantin ve inozin düzeylerinde artışa sebep olur. Dokulara kan akımının tekrar sağlanması ile iskemik durumda dokularda birikmiş

olan hipoksantin ve birçok molekül ile birlikte ortamda yeniden bol miktarlarda bulunan oksijen, oksidan maddelerin neden olduğu birtakım reaksiyonlar ile kararsız hale gelir ve çok miktarda serbest oksijen radikali oluşur. Serbest oksijen radikalleri, İ/R hasarının oluşma mekanizmasında başlıca rol alan etkenlerden biridir (77,78,83).

Böbrekler kan damarları açısından oldukça zengindir ve kardiyak outputun yaklaşık dörtte biri böbreklerden süzülerek tekrar dolaşıma geçer. Böbreklerin vücut için en önemli görevlerinden biri dolaşımdaki kan içindeki metabolik atık maddeleri süzerek vücuttan uzaklaştırmaktır(84).

Böbreklerde kan damarlarının miktarsal olarak fazlalığı ve fizyolojik açıdan vücut için önemli birçok görevi üstlenmesi nedeni ile renal İRH; üzerinde sıkça durulan ve birçok literatür çalışması olan önem araz eden bir konudur. Ratlarda renal İRH oluşturulan modellerinde en çok kullanılan hayvandır. Deneysel böbrek İRH'ye rat böbreklerinin verdiği efektif yanıt nedeniyle çalışmamızda Wistar-Albino cinsi sıçanlar kullandık(85). Wei ve Dong unilateral İRH yerine bilateral İRH modelinin insandaki renal İRH'ye en yakın sonuçları veren ve en çok kullanılan iskemik hayvan modeli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada ratlarda bu sebeple bilateral İ/R modeli tercih edilmiştir(86).

Ratlarda İRH oluşturmak için farklı zaman süreleri ve farklı metotlar kullanılmıştır.İ/R yöntemi kadar böbrekte yapılacak iskeminin süresinin de önemli olduğu bildirilmiştir. Yapılan literatür araştırmasında İRH modeli oluşturmak için birbirinden farklı süreler kullanıldığı, modelde kullanılan iskemi süresinin İRH yapılacak dokuya göre de değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Yapılacak iskemi için gerekli süre organa bağlıdır.Beyin dokusunda 5 dk'dan fazla iskemi kayda değer ölçüde infarktüse ve nöron ölümüne sebep olurken, böbrek ve karaciğer için bu sürenin 15-20 dk olduğu bildirilmiştir(87).Ratlarda 30 dk bilateral renal iskemi ve sonrasında 24 saat reperfüzyonda böbrek fonksiyon belirteçlerinden serum BUN ve CRE seviyelerinde artış gösterilmiştir(88).Yine ratlarda 45 dk iskemi ve sonrasında 6 saat reperfüzyon uygulanan çalışmada serum CRE düzeyinde farklılık bulunmuştur (89).Başka bir çalışmada ratlarda 60 dk iskemi 24 saat reperfüzyon uygulaması ile İRH oluşturulmuş ve serum CRE, BUN ve UA seviyelerinde artış tespit edilmiştir (90).Zhang ve ark. yaptığı çalışmaya göre 45 dk'lık iskemi sonrası 24 saat

reperfüzyon; interstisyumda ödem ve lokal inflamasyon, renal tübüler epitelyal hücrelerde vakuolar dejenerasyon, koagülatif nekroz oluştuğu görülmüştür(91). Literatür araştırması yaparak bizde çalışmamızda bilateral 15dk,30dk,45,60dk renal iskemi yapıp 24 saat reperfüzyon yaptık.

Günümüzde birçok farmakolojik ajan ile renal İ/R hasarını önlemek için ciddi çalışmalar yürütülmektedir. Bunların en başında antioksidanlar gelmektedir. Prooksidan antioksidan dengesinin prooksidan lehine bozulması, organizmada oksidatif strese yol açmaktadır. Artan serbest radikal seviyeleri, glutatyon gibi nonenzimatik endojen kaynaklı antioksidanlarla katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimatik antioksidanlar tarafından dengelenmeye çalışılır(77,92).

İRH'nin böbrek dokusundaki zararlı etkilerini azaltmak için çeşitli antioksidan özellikte maddeler (melatonin, E vitamini, fosfodiesteraz tip 3 enzim inhibitörleri (amrinon, olprinone), adenozin, nitrik oksit (NO), kalsiyum kanal blokörleri, mikofenolat mofetil, n-asetil sistein) kullanılmıştır(71).

Dokulardaki İRH'yi tespit etmeye ve oluşan hasarı engellemeye yönelik çeşitli stratejiler ortaya konulmuş, pek çok belirteç kullanılmıştır. Bizde böbrek iskemi reperfüzyon hasarında bir serin proteaz inhibitörü olan elafinin etkisini ve düzeyini araştırdık.

Serin proteaz inhibitörü olan elafinin, anti-inflamatuar, antimikrobiyal ve doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerinde immünomodülatör işlevler dahil birçok biyolojik işleve sahip olduğu belirtilmiştir(93). Bunlar, inflamasyondan önce tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-1(IL-1) gibi sitokinlere cevap olarak lokal olarak sentezlenir, salgılanır ve bu sitokinleri inhibe eder(94).

Literatürde elafinin serum seviyelerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar, sedef hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi SpA grubu ile ilgili hastalıklarda, romatoid artrit, sistemik skleroz, osteoartrit gibi kronik inflamatuar hastalıkları incelemiş ve bağışıklık sistemindeki hücrelerde önemli miktarlarda bulunduğunu ve hastalıkların patogeneziyle alakalı olabileceğinin üzerinde durmuşlardır (95–101). Elafin, gastrointestinal, respiratuar ve genitoüriner sistem epitellerinde sürekli olarak eksprese olan, inflamatuar hallerde deride de üretilebilir.

Nötrofil elastazının tahrip edici etkilerine karşı dokuları koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir(102). Elafin inflamasyonun olduğu bölgelerde yüksek düzeylerde bulunabilir ve inflamasyonun etkisini hafifletmeye yardımcı olduğuna inanılır. Yaralanma veya enfeksiyona cevap olarak hızlıca indüklenir(103,104).

Allojenik kemik iliği naklinin başlıca komplikasyonu olan deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemi etkileyen, graft-versus-host hastalığında (GVHD) elafin tanısal ve prognostik olarak çok önemli rol oynamaktadır. GVHD'de, hastalığın derecesi, hastalığın mortalite riski serum elafin seviyesi ile korele olduğu bulunmuştur. Yine hastalığın deri tutulumunda yapılan deri biyopsilerinde elafinin artmış olduğu bulunmuştur(105). Yine benzer başka bir çalışmada, akut GVHD'nin tanınmasında elafin bir biyobelirteç olarak kullanılabilir olduğunu bulmuşlardır. Bu hastaları erken evrede yakalamada elafinin yararlı olabileceği düşünülmüştür(106). Yine başka bir çalışmada akut respiratuar distres sendromunda (ARDS), elafin ve nötrofil elastaz arasındaki dengenin bozulması prognozun kötüleşmesiyle ilişkili bulunmuştur(107). Deraison ve ark. yaptığı bir derleme çalışmasında trappin-2/elafinin inflamatuvar yanıtı lokal olarak kontrol etmeye çalışmakta rol oynadığı belirtmişlerdir(108). Hilgendorff ve ark. yaptığı çalışmada yenidoğan akciğerlerinde, elafinin aşırı ekspresyonunun apoptozu inhibe ettiği, inflamasyonu baskıladığı ve MMP-9 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (109).

Saucedo ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik retinopatide elafinin yüksek bulunmuş ve bu kronik inflamasyonu dengelemeye çalışan bir telafi edici mekanizmaya işaret ediyor olabileceği belirtilmiştir(110).

Elafinin böbrek iskemi reperfüzyonunda etkisini ve düzeyini değerlendirdiğimiz çalışmamızda; elafinin böbrek iskemi reperfüzyon hasarında arttığını tespit ettik. En düşük elafin değeri ortalaması kontrol grubunda saptandı. Çalışmamızda Elafin düzeylerinin reperfüzyon süreleri sabit tutulmak kaydı ile renal iskemi süresine bağlı olarak değiştiği ve en yüksek seviyenin 15 dakika iskemiden sonra gözlemlendiği görülmüştür. Ancak 30, 45, 60 dakika iskemi sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır, daha uzun süreli iskemi durumlarında Elafin düzeylerinin stabilize olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, Elafin'in renal iskemiye karşı erken bir yanıt olarak rol oynayabileceğini, ancak uzayan renal iskemi

durumlarında bu yanıtın sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, Elafin'in akut renal iskemiye karşı koruyucu bir mekanizma olarak işlev görebileceğini göstermektedir.

Kan üre azotu yani BUN bir protein metabolizma ürünüdür. Kreatinin ise bir kas metabolizma ürünüdür. Yüksek seviyedeki BUN ve kreatinin böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterir(111,112). Çalışmamızda da iskemik hasara bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiş olup BUN ve CRE seviyeleri kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur.

TAS, serbest radikal saldırılarına karşılık vücuttaki total antioksidan savunmayı gösterir(113). Antioksidanların ayrı ayrı ölçümüne göre TAS seviyesinin ölçümü, daha önemli bilgiler verir(114). Vücudumuzdaki oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin, oksidanlar yönüne kayması sonucu oluşan durum oksidatif stres olarak tanımlanır. TOS, oksidatif stresin toplam değeri olarak gösterilir. TOS; reaktif oksijen radikallerinde artma ya da antioksidan tampon sisteminde yetersizliğe bağlı oluşur(59,115). Oksidatif durumun göstergesi olarak kabul edilen OSİ TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilir. Ateş ve ark. yaptığı bir çalışmada; renal kan akımı 20 ile 60 dk arasında engellenerek iskemi yapılmış ve reperfüze edildikten 6 saat sonra kan örnekleri alınmıştır. Serumdan TAS, TOS ve İMA bakılmış ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen verilere bakınca iskemi süresinin uzaması ile birlikte TAS/TOS değerlerinin ve İMA değerlerinin arttığını saptamıştır. Bu artışlarda histopatolojik incelemelerle uyumlu gelmiştir. İskemi süresi arttıkça, böbrek doku hasarı artmış ve bu değişiklikler TAS, TOS, İMA ile ölçülebilmiştir(116). Yapılan başka bir çalışmada İRH'de kontrol grubuna göre TAS değeri düşmüş TOS değeri yükselmiş olarak bulunmuş(117). Bizim çalışmamızda TOS değeri kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu. TAS değerlerinde ise anlamlı fark bulunmadı. TOS/TAS yani OSİ kontrol grubuna göre yükselmiş olarak bulundu. TAS değeri ile Elafin arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

İnsanlarda UA, böbrekler tarafından tübülerler aracılığıyla atılan purin katabolizma son ürünüdür. KO enzimi, hipoksantinin ksantine ve ardından ürik aside oksidasyon sürecini katalize ederek ürik asit üretmekten sorumludur(118). Böbreklerden atılması nedeniyle, glomerüler filtrasyon hızındaki herhangi bir

azalma, sonrasında ürik asidin tutulmasına eşlik eder. Ürik asidin özelliklerinden oksijen radikallerini temizleme ve lipit oksidasyonuna karşı eritrosit membranını koruma özelliği ilk olarak Kellogg ve Fridovich tarafından belirlendi(119). Ames ve ark. tarafından daha da karakterize edildi. Ürik asidin antioksidan özellik gösterme durumu; dolaşımdaki ürik asidin hemoglobin (Hg) otoksidasyonu veya makrofajların peroksit üretimi gibi zararlı reaksiyonlar ile kan dolaşımına salınan reaktif radikalleri temizleyebildiği çeşitli fizyolojik durumlarla ilgilidir(120).Çalışmamızda kontrol grubuna göre ürik asit seviyeleri istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artmış olarak bulundu. Artmış ürik asit seviyeleri azalmış böbrek fonksiyonu ile koreleydi ancak ürik asidin endojen antioksidan özellik göstermesi TAS değerini etkilemiş olabilir.

Laktat dehidrogenaz (LDH), glikoz metabolizmasında rol alan bir enzimdir. Glikolizde anahtar role sahip bir enzim olan LDH, püruvatın laktata anaerobik dönüşümü için gerekli olan bir enzimdir. LDH, vücuttaki neredeyse tüm hücrelerde bulunur ve hücresel bir hasar olduğunda dolaşıma karışırlar(121,122).LDH seviyesi ayrıca doku hipoperfüzyonunun da bir belirtecidir(123).Yapılan bir metaanalizde LDH'nin böbrek yetmezliği ve renal doku hasarı durumunda arttığını saptamıştır(124). Korkmaz ve ark. yaptığı başka bir çalışmada böbrek İRH'de LDH seviyesinde artış saptanmış. Bizim çalışmamızda da LDH kontrol grubuna göre yükselmiş olarak bulundu.

Albümin karaciğerde sentezlenen, kan dolaşımında bol miktarda bulunan birçok farklı işlevi olan bir proteindir(125,126). Kanda ilaçlar, yağ asitleri, hormonlar, katyonlar (Ca+2, Na+2 ve K+), bilirubin ve diğer ligandları kovalent ya da reversibl şekilde bağlar(64). Diğer bir görevi olarak da dolaşımda endojen veya ekzojen kaynaklı toksik nitelikli maddeler için taşıyıcıdır. Enerji bağlı membran harabiyeti, hipoksi, serbest radikal hasarı, serbest demire ve bakıra maruz kalma ve asidoz gibi durumlarda albuminin N terminal ucu modifiye olarak Ni+2, Co+2, Cu+2 gibi geçişli metallerin bağlanma kapasitesinde azalma olur. Albüminin modifiye olan bu şekline İMA denilir(127–129). IMA, iskemik bir ataktan sonra hızla yükselir(130).Çalışmamızda da İMA değerleri bakımından kontrol grubuna göre artış mevcuttu ve istatiksel olarak anlamlıydı. Albümin değerleri bakımından istatistiksel

olarak fark saptanmadı. İskemik modifiye albümin/albümin oranı kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

İRH, hücresel düzeyde histopatolojik olarak birtakım değişiklikler meydan getirmektedir. Böbreğin dış kısmında bulunan korteks tabakasındaki arteriyel dolaşım iskemi reperfüzyonu takiben başlangıca göre gerilemektedir. Arteriyel dolaşımdaki gerileme; tübüloglomerüler sistemdeki arterioler vazokonstrüksiyon, tübüler obstrüksiyon, hücresel şişme, interstisyel ödeme bağlı böbrek içi basıncında artma, tıkaçlar ve eritrositlerin medulladan ekstravazasyon göstermesine bağlı damarsal tıkanmadan dolayı gerçekleşebilir(131). İ/R'den etkilenen proksimal tübül yeniden kanlanma sırasında sıcak iskemi nedeniyle zarar görürler. Buna bağlı olarak da böbrek işlevlerinin eski haline dönmesinde gerileme olur. Böbreğin yeniden kanlanması sırasında tübül lümeni genişler, böbreğin proksimal tüpünden meydana çıkan döküntüler tübüllerde tıkanıklığa neden olarak proksimal tübüllerde ve henle kulpunda sıvı geri alımına direnç geliştirirler. Hücresel hasar sebebiyle tübüler su geri alınımı azalır, kapiller genişleme medulla toplayıcı tüplerine basıya neden olarak intratübüler basıncı arttırır ve bu da GFR'de azalmayla sonuçlanır. Dokularda tübüler atrofi, tübüler hyalinizasyon, tübüler lümen çap artışı, fırçamsı kenar kaybı, reaktif atipi, nukleus deformasyonu ve lökosit infiltrasyonu hücresel şişme gözlemlenmektedir(132,133).

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede mononükleer hücre infiltrasyonu, kapiller vazodilatasyon değerlendirmesinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Proksimal tübüler yapısal değişiklikler ve total hasarlanma bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Total hasarlanmaya bakıldığında kontrol grubunda hasar gözlenmemiş olup iskemi süresi arttıkça hasarlanma artmaktaydı. Elafin değerleri bakımından total hasar grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdıydı. Elafin değeri en düşük total hasar 0 olan grupta en yüksek ortalama Elafin değeri total hasar 1 grubunda tespit edilmiştir. Total hasarlanma ile İMA, TOS, LDH, BUN, CRE, TOS/TAS, İMA/ALB arasında fark saptanmış ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak UA, TAS, ALB arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR

Elafin, inflamasyon sırasında inflamatuar ve antiinflamatuar süreçlerde rol oynayan, doku hasarını minimalize etmeyi amaçlayan bir protein ürünüdür. Aynı zamanda birçok çalışmada enfeksiyon kaynaklı inflamasyon cevabında inflamasyon kaskadının içinde yer alarak hem enfeksiyon kaynağının uzaklaştırılmasında hem de enflamasyonun yaratmış olduğu doku hasanının minimalize edilmesinde aktif rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda Elafin düzeylerinin reperfüzyon süreleri sabit tutulmak kaydı ile renal iskemi süresine bağlı olarak değiştiği ve en yüksek seviyenin 15 dakika iskemiden sonra gözlemlendiği görülmüştür ancak 30,45,60 dakika iskemi sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Daha uzun süreli iskemi durumlarında Elafin düzeylerinin stabilize olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, Elafin'in renal iskemiye karşı erken bir yanıt olarak rol oynayabileceğini, ancak uzayan renal iskemi durumlarında bu yanıtın sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, Elafin'in akut renal iskemiye karşı koruyucu bir mekanizma olarak işlev görebileceğini göstermektedir. Ayrıca bundan sonra yapılacak çalışmalarda Elafin doku düzeyinde immunohistokimyasal olarak gösterilerek bu etkisi ortaya daha net konulabilir.

Çalışmada iskemi süresi arttıkça renal hücre hasarı arttı ve elafin düzeyi ile korelasyon gösterdi. Bu nedenle, Elafin ayrıca renal iskemi reperfüzyon hasarında renal hasarını göstermede yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, Elafin'in iskemiye bağlı inflamatuar süreçlerde erken dönemde kritik bir rol oynadığı ve kanda biyokimyasal analizinin yapılabilmesi nedeniyle de oluşan renal iskeminin ilk ve erken bulgusu olarak kullanılabilirliği verilerle birlikte gösterilmektedir. Bu konuda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. Anesthesiology. 2001 Jun 1;94(6):1133–8.
2. Deksmedetomidin'in Sıçanların Karaciğer ve Böbrekleri Üzerine Etkileri | DDT [Internet]. [cited 2024 Jun 5]. Available from: https://www.dovepress.com/getfile.php
3. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. Dicle Tıp Dergisi [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2024 Jun 9];35(3):211–5. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/dicletip/issue/4689/63931
4. Yousefipour Z, Oyekan A, Newaz M. Interaction of oxidative stress, nitric oxide and peroxisome proliferator activated receptor γ in acute renal failure. Pharmacol Ther. 2010 Mar 1;125(3):436–45.
5. Koç M, Ar›kan H, Odabafl› Z, Ako¤lu E. Official Journal of the Turkish Society of Nephrology / Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi DERLEME ‹skemik ve Toksik Akut Tübüler Nekroz Patofizyolojisi Pathophysiology of Ischemic and Toxic Tubular Necrosis.
6. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. konya: Mimoza Yayınları; 1995. 32–73 p.
7. Teke Adres O, Üniversitesi P, Fakültesi Genel Cerrahi TA, Teke Z, Kabay B, Özden A, et al. Pamukkale Tıp Dergisi Pamukkale Medical Journal İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ PATOFİZYOLOJİSİ PATHOPHYSIOLOGY OF ISCHAEMIA-REPERFUSION INJURY.
8. Kandilci HB, Gümüşel B. Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve İskemik Önkoşullama. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2005; 25: 35.
9. Bonventre J V., Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. J Clin Invest. 2011 Nov 1;121(11):4210–21.
10. Atila K, Çoker A, Sagol O, Çoker I, Topalak O, Astarcioglu H, et al. Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury. Clinical Nutrition [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2024 Jun 5];21(4):309–13. Available from: http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561402905443/fulltext
11. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. British Journal of Surgery [Internet]. 2005 Dec 7 [cited 2024 Jun 5];81(5):637–47. Available from: https://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800810504
12. Best BP. Vascular and Neuronal Ischemic Damage in Cryonics Patients. https://home.liebertpub.com/rej [Internet]. 2012 Apr 25 [cited 2024 Jun 5];15(2):165–9. Available from: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/rej.2011.1272
13. McMichael M, Moore RM. Ischemia–reperfusion injury pathophysiology, part I. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2024 Jun 5];14(4):231–41. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-4431.2004.04004.x
14. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion Injury. Surgical Clinics of North America. 1992 Feb 1;72(1):65–83.
15. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathol Int [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2024 Jun 5];49(2):91–102. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1440-1827.1999.00829.x
16. Panés J, Perry M, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell adhesion: Avenues for therapeutic intervention. Br J Pharmacol. 1999;126(3):537–50.

17. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia±reperfusion injury. [cited 2024 Jun 5]; Available from: https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/
18. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J ichi, Inoue Y, Shigematsu A. Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood In Vitro. Anesth Analg [Internet]. 1999 Sep [cited 2024 Jun 9];89(3):665. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/1999/09000/ketamine_suppresses_proinflammatory_cytokine.24.aspx
19. Arai K ichi, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. CYTOKINES: COORDINATORS OF IMMUNE AND INFLAMMATORY RESPONSES. Annu Rev Biochem [Internet]. 1990 Jul 1 [cited 2024 Jun 9];59(Volume 59, 1990):783–836. Available from: https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.bi.59.070190.004031
20. Onal A, Astarcioğlu H, Ormen M, Atila K, Sarioğlu S. [The beneficial effect of L-carnitine in rat renal ischemia-reperfusion injury]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2004 Jul;10(3):160–7.
21. SABA D, YAVUZ H, ŞENKAYA I, AĞRIŞ M, Dirican M, Serdar Z, et al. Kalsiyum dobesilatın iskelet kası iskemi-reperfüzyon hasarındaki rolü. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg [Internet]. 2000 [cited 2024 Jun 9];8(4):797–801. Available from: http://search/yayin/detay/12319
22. Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, et al. Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. Anesth Analg [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 9];95(3):531–6. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2002/09000/ketamine_attenuates_neutrophil_activation_after.5.aspx
23. Kuzey GM. Hücresel Patoloji. Temel Patoloji. Güneş Kitabevi. Özdamar ŞO, Zergeroğlu S, editors. istanbul; 2007. 9–29 p.
24. Fitridge R, Thompson M. Mechanisms of Vascular Disease. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 9]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534260/
25. Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. Nephron Exp Nephrol. 2008;109(4):e102-7. doi: 10.1159/000142934. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18802372; PMCID: PMC2614446.
26. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. Journal of Renal Injury Prevention J Renal Inj Prev [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 5];4(2):20–7. Available from: http://journalrip.com
27. Liu M, Ning X, Li R, Yang Z, Yang X, Sun S, Qian Q. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis. J Cell Mol Med. 2017 Jul;21(7):1248-1259. doi: 10.1111/jcmm.13060. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28097825; PMCID: PMC5487923.
28. TAfiKIRAN A, Eskocak S, Çikirikçio M, Ege T, Duran E, Üniversitesi Tp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dal Taflkran T, et al. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Öncesindeki Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin ‹skemi-Reperfüzyon Hasar› ‹le ‹liflkisi The Relationship between Preoperative Plasma Total Antioxidant Capacity and Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery KL‹N‹K ÇALIfiMA.
29. Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi, 2. Baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017: 429- 44.
30. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell, Paul Richardson. Gray's Atlas of Anatomy. 3rd Edition. Elsevier; 2020.
31. Standring S. Gray's Anatomy. Churchill Livingstone Elsevier; 2008.

32. Arıncı K, Elhan E. Anatomi, 1. Cilt. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2014.
33. Frank H. Netter. Atlas of Human Anatomy. 6th Edition. Elsevier; 2018.
34. Erin C. Amerman. Human Anatomy & Physiology. Pearson ; 1st edition; 2015. 944–948 p.
35. Özbağ D. İnsan Anatomi, 3. Baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2022
36. Gopalan C, Kirk E. Renal physiology. Biology of Cardiovascular and Metabolic Diseases [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jul 12];123–40. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128234211000056
37. Raissian Y, Grande JP. Embryology and Normal Anatomy of the Kidney. In: Practical Renal Pathology. Elsevier; 2013. p. 1–14.
38. Sampaio FJB. RENAL ANATOMY: Endourologic Considerations. Urologic Clinics of North America. 2000 Nov 1;27(4):585–607.
39. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Jordan SE, editor. 2017.
40. Hebel R SM. Anatomy and embryology of the laboratory rat. BioMed Verlag. Vol. 1 th ed. 1986.
41. Morya R, Kumar K, Kumar P. Anatomical and Physiological Similarities of Kidney in Different Experimental Animals Used for Basic Studies. J Clin Exp Nephrol. 2018;03(02).
42. Yoldas A, Dayan MO. Morphological Characteristics of Renal Artery and Kidney in Rats. The Scientific World Journal [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 6];2014. Available from: /pmc/articles/PMC3967660/
43. Lőw P, Molnár K, Kriska G. Dissection of the Rat (Rattus norvegicus). In: Atlas of Animal Anatomy and Histology. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 325–99.
44. Bilim Merkezi | İnsan Bronş Mukusundan Elastaz Spesifik Bir İnhibitör. İzolasyon ve Karakterizasyon. Hoppe-Seyler'in Zeitschrift Für Physiologische Chemie, 362(2), 1369–1376 | 10.1515/bchm2.1981.362.2.1369 [Internet]. [cited 2024 Jun 6]. Available from: https://sci-hub.se/10.1515/bchm2.1981.362.2.1369
45. Wiedow$$ O, Schroderjz JM, Gregoryq H, Young$n JA, Christophers E. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence. Journal of Biological Chemistry. 1990;265(25):14791–5.
46. Guyot N, Zani ML, Berger P, Dallet-Choisy S, Moreau T. Proteolytic susceptibility of the serine protease inhibitor trappin-2 (pre-elafin): Evidence for tryptase-mediated generation of elafin. Biol Chem [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2024 Jun 6];386(4):391–9. Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/BC.2005.047/html
47. Williams SE, Brown TI, Roghanian A, Sallenave JM. SLPI and elafin: one glove, many fingers. Clin Sci [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2024 Jun 6];110(1):21–35. Available from: /clinsci/article/110/1/21/68452/SLPI-and-elafin-one-glove-many-fingers
48. Butler MW, Robertson I, Greene CM, O'neill SJ, Taggart CC, Mcelvaney NG. Elafin Prevents Lipopolysaccharide-induced AP-1 and NF-B Activation via an Effect on the Ubiquitin-Proteasome Pathway *. 2006;
49. Roghanian A, Williams SE, Sheldrake TA, Brown TI, Oberheim K, Xing Z, et al. The Antimicrobial/Elastase Inhibitor Elafin Regulates Lung Dendritic Cells and Adaptive Immunity. [cited 2024 Jun 6]; Available from: www.atsjournals.org

50. Novick D, Rubinstein M, Azam T, Rabinkov A, Dinarello CA, Kim SH. Proteinase 3 is an IL-32 binding protein. 2006 [cited 2024 Jun 6]; Available from: www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.0511206103
51. Wilkinson TS, Dhaliwal K, Hamilton TW, Lipka AF, Farrell L, Davidson DJ, et al. Trappin-2 Promotes Early Clearance of Pseudomonas aeruginosa through CD14-Dependent Macrophage Activation and Neutrophil Recruitment. Am J Pathol. 2009;174:1338–46.
52. Simpson AJ, Wallace WAH, Marsden ME, Govan JRW, Porteous DJ, Haslett C, et al. Adenoviral Augmentation of Elafin Protects the Lung Against Acute Injury Mediated by Activated Neutrophils and Bacterial Infection 1. 2001 [cited 2024 Jun 6]; Available from: http://journals.aai.org/jimmunol/article-pdf/167/3/1778/1141908/1778.pdf
53. Baranger K, Zani M, Chandenier J, Dallet-Choisy S, Moreau T. The antibacterial and antifungal properties of trappin-2 (pre-elafin) do not depend on its protease inhibitory function. FEBS J. 2008 May;275(9):2008–20.
54. Drannik AG, Nag K, Yao XD, Henrick BM, Jain S, Ball TB, et al. Anti-HIV-1 Activity of Elafin Is More Potent than Its Precursor's, Trappin-2, in Genital Epithelial Cells. J Virol. 2012 Apr 15;86(8):4599–610.
55. Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta JP, Schulz JD, Jury J, Natividad JM, et al. Novel role of the serine protease inhibitor elafin in gluten-related disorders NIH Public Access. Am J Gastroenterol. 2014;109(5):748–56.
56. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, Van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. Schizophr Res. 1998 Jun 22;32(1):1–8.
57. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic Biol Med. 2000 Dec 1;29(11):1106–14.
58. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 6];286(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14761864/
59. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004 Feb 1;37(2):112–9.
60. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yildiz A, Erel O, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2008 Dec;36(8):536–40.
61. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Papers Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. J Clin Pathol [Internet]. 2001 [cited 2024 Jun 6];54:356–61. Available from: www.jclinpath.com
62. Turan Ç, Şenormancı G, Neşelioğlu S, Budak Y, Erel Ö, Şenormancı Ö. Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers in People with Methamphetamine Use Disorder. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2023 Aug 31;21(3):572–82.
63. Balık ZB, Balık AR, Fırat Oğuz E, Erel Ö, Tunca M. Evaluation of Thiol Disulfide Homeostasis and Ischemia-Modified Albumin Levels as an Indicator of Oxidative Stress in Acne Vulgaris. Dermatol Pract Concept. 2023 Oct 31;e2023280.
64. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim H, Kim E, Jhon GJ, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 13];91:17–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.003

65. Gurumurthy P, Sai •, Borra K, Rama •, Reddy K, Dolice Y•, et al. Estimation of Ischemia Modified Albumin (IMA) Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome.

66. Ashok Kumar P, Subramanian K. The Role of Ischemia Modified Albumin as a Biomarker in Patients with Chronic Liver Disease. J Clin Diagn Res [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Jun 13];10(3):BC09. Available from: /pmc/articles/PMC4843242/

67. Prashanth AK, Anand U. Clinical Significance of Ischemia Modified Albumin in Critically Ill Patients with Sepsis.

68. Ede H, Yaylak B, Akkaya S, Karaçavuş S, Yeşim Göçmen A, Rıza Erbay Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi A, et al. İskemi modifiye albümin miyokart perfüzyon sintigrafisi sonuçlarının ayırıcı tanısında faydalı olabilir mi? Can ischemia-modified albumin help in differentiating myocardial perfusion scintigraphy results? Turk Kardiyol Dern Ars. 2016;44(5):380–8.

69. Kuzgun Ö, Özkardeşler S, Özbilgin Ş, Akan M, Ergür BU, Kamacı G, et al. Effects of Dexmedetomidine on Renal Ischaemia Reperfusion Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Turk J Anaesthesiol Reanim [Internet]. 2018 Oct 24 [cited 2024 Jun 6];46(6):462. Available from: /pmc/articles/PMC6223870/

70. Ozbilgin S, Ozkardesler S, Akan M, Boztas N, Ozbilgin M, Ergur BU, et al. Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats: The Role of Local Ischemic Preconditioning. 2016 [cited 2024 Jun 6]; Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2016/8580475

71. Cebeci OÖ, Özkan TA. The Sildenafil Citrate Does Not Prevent Tissue Damage On Early Period in Rat Kidney Ischemia Reperfusion Model. The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital. 2018;

72. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. Acta Univ Carol Med Monogr [Internet]. 1990 Jan 1 [cited 2024 Jul 5];137:1–53. Available from: https://europepmc.org/article/med/1966309

73. Okusa MD. The Inflammatory Cascade in Acute Ischemic Renal Failure. Nephron [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2024 Jul 5];90(2):133–8. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000049032

74. Sharples EJ, Patel N, Brown P, Stewart K, Mota-Philipe H, Sheaff M, et al. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2004 [cited 2024 Jul 5];15(8):2115–24. Available from: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2004/08000/erythropoietin_protects_the_kidney_against_the.16.aspx

75. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, Ward PA. Ischemia/Reperfusion Injury. Journal of Surgical Research. 2002 Jun;105(2):248–58.

76. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. Int J Biochem Cell Biol [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 Jul 6];42(10):1634–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601089/

77. Aboutaleb N, Jamali H, Abolhasani M, Pazoki Toroudi H. Lavender oil (Lavandula angustifolia) attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammation, oxidative stress and apoptosis. Biomed Pharmacother [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Jul 6];110:9–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453254/

78. Liu H, Wu X, Luo J, Zhao L, Li X, Guo H, et al. Adiponectin peptide alleviates oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation after cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating

AMPK/GSK-3β. Exp Neurol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Jul 6];329. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275928/

79. Jo SK, Sung SA, Cho WY, Go KJ, Kim HK. Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006 May 1;21(5):1231–9.
80. Bonventre J V. Mechanisms of ischemic acute renal failure. Kidney Int. 1993 May;43(5):1160–78.
81. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. Br J Surg [Internet]. 1991 [cited 2024 Jul 6];78(6):651–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2070226/
82. Walker LM, York JL, Imam SZ, Ali SF, Muldrew KL, Mayeux PR. Oxidative stress and reactive nitrogen species generation during renal ischemia. Toxicol Sci [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 6];63(1):143–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11509754/
83. Vishwakarma VK, Upadhyay PK, Gupta JK, Yadav HN. Pathophysiologic role of ischemia reperfusion injury: A review. Journal of Indian College of Cardiology. 2017 Sep;7(3):97–104.
84. Reiter RJ, Tan D xian, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. J Pharm Pharmacol [Internet]. 2002 Feb 18 [cited 2024 Jul 6];54(10):1299–321. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12396291/
85. Hillefass LM, Griswold DE, Brickson B, Albrightson-Winslow C. Assessment of myeloperoxidase activity in whole rat kidney. J Pharmacol Methods [Internet]. 1990 [cited 2024 Jul 9];24(4):285–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1963456/
86. Wei Q, Dong Z. Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks. Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Jul 6];303(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22993069/
87. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME, de Waard MC. Vitamin C revisited. Crit Care [Internet]. 2014 Aug 6 [cited 2024 Jul 7];18(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185110/
88. Hoffmann D, Bijol V, Krishnamoorthy A, Gonzalez VR, Frendl G, Zhang Q, et al. Fibrinogen Excretion in the Urine and Immunoreactivity in the Kidney Serves as a Translational Biomarker for Acute Kidney Injury. Am J Pathol. 2012 Sep;181(3):818–28.
89. Wang P, Zhu Q, Wu N, Siow YL, Aukema H, Karmin O. Tyrosol attenuates ischemia-reperfusion-induced kidney injury via inhibition of inducible nitric oxide synthase. J Agric Food Chem [Internet]. 2013 Apr 17 [cited 2024 Jul 6];61(15):3669–75. Available from: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf400227u
90. Mousavi G. Study on the effect of black cumin (Nigella sativa Linn.) on experimental renal ischemia-reperfusion injury in rats. Acta Cir Bras. 2015 Aug;30(8):542–50.
91. Zhang J, Tang L, Li G Sen, Wang J. The anti-inflammatory effects of curcumin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. Ren Fail. 2018 Oct 15;40(1):680–6.
92. Shibagaki K, Okamoto K, Katsuta O, Nakamura M. Beneficial protective effect of pramipexole on light-induced retinal damage in mice. Exp Eye Res [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Jul 6];139:64–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213307/
93. Moreau T, Baranger K, Dadé S, Dallet-Choisy S, Guyot N, Zani ML. Multifaceted roles of human elafin and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI), two serine protease inhibitors

of the chelonianin family. Biochimie [Internet]. 2008 Feb [cited 2024 Jul 7];90(2):284–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17964057/

94. Wang N, Thuraisingam T, Fallavollita L, Ding A, Radzioch D, Brodt P. The Secretory Leukocyte Protease Inhibitor Is a Type 1 Insulin-Like Growth Factor Receptor–Regulated Protein that Protects against Liver Metastasis by Attenuating the Host Proinflammatory Response. Cancer Res. 2006 Mar 15;66(6):3062–70.
95. Elgharib I, Khashaba SA, Elsaid HH, Sharaf MM. Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. Int J Dermatol. 2019 Feb 9;58(2):205–9.
96. Kwiecinska P, Grygier B, Morytko A, Sanecka-Duin A, Majchrzak-Gorecka M, Kwitniewski M, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor regulates nerve reflex-mediated skin barrier function in psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022 Aug 5;36(8):1266–74.
97. Zhang W, Teng G, Wu T, Tian Y, Wang H. Expression and Clinical Significance of Elafin in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017 Dec;23(12):2134–41.
98. Ozaka S, Sonoda A, Ariki S, Kamiyama N, Hidano S, Sachi N, et al. Protease inhibitory activity of secretory leukocyte protease inhibitor ameliorates murine experimental colitis by protecting the intestinal epithelial barrier. Genes to Cells. 2021 Oct 17;26(10):807–22.
99. Olewicz-Gawlik A, Trzybulska D, Graniczna K, Kuznar-Kaminska B, Katulska K, Batura-Gabryel H, et al. Serum alarm antiproteases in systemic sclerosis patients. Hum Immunol. 2017 Sep;78(9):559–64.
100. Kim HE, Shin Y, Jung IJ, Yang JI, Chun CH, Kim HA, et al. Overexpression of secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) does not modulate experimental osteoarthritis but may be a biomarker for the disease. Osteoarthritis Cartilage. 2021 Apr;29(4):558–67.
101. Kam NW, Brentano F, Kyburz D, Gay S, Filer A, Buckley C, et al. A1.12 Endogenous SLPI released by rheumatoid synovial fibroblasts control BAFF-dependent-B cell activation in vitro and in the CIA and RA/SCID-arthritis models. Ann Rheum Dis. 2014 Mar 31;73(Suppl 1):A5.2-A5.
102. Kutlay A, Kose A. Serum Elafin as a Potential Marker of Disease Activity in Behçet's Disease. Indian J Dermatol. 2023;68(4):372.
103. Sallenave JM. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor and Elafin/Trappin-2. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010 Jun;42(6):635–43.
104. Moreau T, Baranger K, Dadé S, Dallet-Choisy S, Guyot N, Zani ML. Multifaceted roles of human elafin and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI), two serine protease inhibitors of the chelonianin family. Biochimie. 2008 Feb;90(2):284–95.
105. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, Hogan J, Crawford J, Coffing B, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. Sci Transl Med [Internet]. 2010 [cited 2024 Jul 7];2(13). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371463/
106. Solán L, Carbonell D, Muñiz P, Dorado N, Landete E, Chicano-Lavilla M, et al. Elafin as a Predictive Biomarker of Acute Skin Graft- Versus-Host Disease After Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide. Front Immunol [Internet]. 2021 Feb 19 [cited 2024 Jul 7];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679728/
107. Wang T, Zhu Z, Liu Z, Yi L, Yang Z, Bian W, et al. Plasma Neutrophil Elastase and Elafin as Prognostic Biomarker for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Survival and Longitudinal Prospective Observation Study. Shock [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Jul

7];48(2):168–74. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2017/08000/plasma_neutrophil_elastase_and_elafin_as.4.aspx

108. Deraison C, Bonnart C, Langella P, Roget K, Vergnolle N. Elafin and its precursor trappin-2: What is their therapeutic potential for intestinal diseases? Br J Pharmacol. 2023 Jan 28;180(2):144–60.
109. Hilgendorff A, Parai K, Ertsey R, Juliana Rey-Parra G, Thébaud B, Tamosiuniene R, et al. Neonatal mice genetically modified to express the elastase inhibitor elafin are protected against the adverse effects of mechanical ventilation on lung growth. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2024 Jul 8];303(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683569/
110. Saucedo L, Pfister IB, Schild C, Garweg JG. Association of inflammation-related markers and diabetic retinopathy severity in the aqueous humor, but not serum of type 2 diabetic patients. PLoS One. 2023 Oct 26;18(10):e0293139.
111. Chao PC, Hsu CC, Yin MC. Anti-inflammatory and anti-coagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice. Nutr Metab (Lond) [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 7];6:33. Available from: /pmc/articles/PMC2736962/
112. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. Cell [Internet]. 1996 Feb 9 [cited 2024 Jul 7];84(3):491–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8608603/
113. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yildiz A, Erel Ö, et al. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. Turk Kardiyol Dern Ars [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Jul 7];36(8):536–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19223719/
114. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic Biol Med [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2024 Jul 7];29(11):1106–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121717/
115. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem [Internet]. 2004 [cited 2024 Jul 7];37(2):112–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14725941/
116. Aytac Ates H, Yücetaş U, Erkan E, Yucetas E, Ulusoy S, Kadihasanoglu M, et al. The Predictive Value of Ischemia-Modified Albumin in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. Urol Int [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Jul 8];103(4):473–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212288/
117. KISAOGLU A, KOSE E, YILMAZ N, TANBEK K, YILDIZ A, YILMAZ U, et al. Investigation of the Effect of Astaxanthin on Autophagy in Renal Ischemia-reperfusion Modeled Rats. Medeni Med J. 2024 Jun 28;101–8.
118. Hayashi S, Fujiwara S, Noguchi T. Evolution of urate-degrading enzymes in animal peroxisomes. Cell Biochem Biophys [Internet]. 2000 [cited 2024 Jul 8];32 Spring:123–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11330038/
119. Welles Kellogg E, Fridovich I. Liposome Oxidation and Erythrocyte Lysis by Enzymically Generated Superoxide and Hydrogen Peroxide*. Journal of Biological Chemistry. 1977;252(19):6721–8.

120. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1981 [cited 2024 Jul 8];78(11):6858. Available from: /pmc/articles/PMC349151/?report=abstract

121. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. Cancer Med [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Jul 8];7(12):6124. Available from: /pmc/articles/PMC6308051/

122. Ryu SY, Kleine CE, Hsiung JT, Park C, Rhee CM, Moradi H, et al. Association of lactate dehydrogenase with mortality in incident hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jul 8];36(4):704–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33367881/

123. Alizadeh N, Tabatabaei F sadat, Azimi A, Faraji N, Akbarpour S, Dianatkhah M, et al. Lactate Dehydrogenase to Albumin ratio as a Predictive Factor of COVID-19 Patients' Outcome; a Cross-sectional Study. Arch Acad Emerg Med [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 8];10(1):63. Available from: /pmc/articles/PMC9397596/

124. Heidari Beigvand H, Heidari K, Hashemi B, Saberinia A. The Value of Lactate Dehydrogenase in Predicting Rhabdomyolysis-Induced Acute Renal Failure; a Narrative Review. Arch Acad Emerg Med. 2021;9(1):e24.

125. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug Metab Pharmacokinet [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 8];24(4):333–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745560/

126. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. Indian J Clin Biochem [Internet]. 2006 [cited 2024 Jul 8];21(1):77–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23105573/

127. Żurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2014 Sep 24;37(9):819–27.

128. Worster A. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. Can Med Assoc J. 2005 Jun 21;172(13):1685–90.

129. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B(12) and folic acid in patients with severe sepsis. Clin Chem Lab Med. 2012 Feb 14;50(8):1417–21.

130. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. Dis Markers. 2021 Jul 19;2021:1–18.

131. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Jul 9];26(8):1765. Available from: /pmc/articles/PMC4520181/

132. Kosieradzki M, Rowiński W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. Transplant Proc [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Jul 9];40(10):3279–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19100373/

133. Yin M, Kurvers HA, Tangelder GJ, Booster MH, Daemen JH, Kootstra G. Intravital microscope studies of the ischemically injured rat kidney during the early phase of reperfusion. Transplant Proc. 1995 Oct;27(5):2847–8.