

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİOKSİDAN TEDAVİ OLARAK URSODEOKSİKOLİK
ASİTİN KADMIYUM TOKSİSİTESİNE KARŞI
NEFROPROTEKTİF ETKİLERİ**

Kemal KAVAKLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU

KONYA-2025

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİOKSİDAN TEDAVİ OLARAK URSODEOKSİKOLİK
ASİTİN KADMIYUM TOKSİSİTESİNE KARŞI
NEFROPROTEKTİF ETKİLERİ**

Kemal KAVAKLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU

KONYA-2025

ÖNSÖZ

Çevresel ve fizyolojik faktörlerin, canlılar üzerindeki etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle, sanayileşme, kentleşme ve modern yaşamın getirdiği değişikliklerle birlikte, insanlar ve hayvanlar günlük yaşamlarında çeşitli toksik maddelere maruz kalmaktadır. Bu toksik maddelerden biri olan kadmiyum (Cd), doğada yaygın olarak bulunan ve çevresel kirliliğin önemli bir bileşeni olan ağır bir metaldir. Kadmiyum, endüstriyel faaliyetler, atıkların yanlış yönetimi ve tarımda kullanılan bazı kimyasallar aracılığıyla çevreye yayılmakta ve özellikle su, toprak ve hava kirliliği ile insan ve hayvan sağlığını tehdit etmektedir.

Kadmiyumun böbrekler üzerindeki toksik etkileri, bu metalin vücuda girişinin ardından böbrek hücrelerine birikmesi ile ortaya çıkar. Bu birikim, böbrek fonksiyonlarını bozar, hücresel yapıları tahrip eder ve oksidatif stres gibi fizyolojik süreçleri tetikler. Proksimal tübüllerdeki zararlı etkilerle birlikte, kadmiyum maruziyeti, böbreklerin zararlı maddeleri vücuttan yeterince uzaklaştıramaması gibi ciddi fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Bu durum, uzun vadede böbrek yetmezliği gibi daha ağır sağlık sorunlarına yol açabilir. Böyle bir çevresel tehdit karşısında, kadmiyumun yol açtığı böbrek hasarlarının önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla farklı koruyucu stratejiler geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Ursodeoksikolik asit (UDCA), safra asidi sınıfından bir bileşik olup, son yıllarda sadece karaciğer hastalıkları için değil, aynı zamanda oksidatif stresin yol açtığı zararları engelleyici etkisi nedeniyle de dikkat çekmiştir. UDCA, güçlü bir antioksidan özellik sergileyerek serbest radikalleri nötralize eder ve oksidatif hasarı azaltır. Bunun yanı sıra, hücresel düzeyde zararlı bileşenlerin birikmesini önleyerek, organ fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olur. Bu özellikleri sayesinde UDCA, çeşitli toksik etkenler, özellikle ağır metallerin yol açtığı oksidatif stresin etkilerini azaltmak için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada, deneysel olarak ratlarda oluşturulan kadmiyum toksikasyonunda UDCA'nın oral kullanımının böbrekler üzerine koruyucu etkilerini araştırıldı.

Tez çalışmamın düşünce aşamasından itibaren katkılarıyla bana yön veren, karşılaştığım zorluklarla başa çıkma konusunda odaklanma gücümü artırarak azmimi pekiştiren değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Durmuş HATİPOĞLU'na; yüksek lisans eğitimim süresince akademik bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, her türlü desteğini sunarak çalışmamın yürütülmesinde bana rehberlik eden saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ'e; yüksek lisans eğitimim boyunca insani ve ahlaki değerlerini örnek alarak akademik duruşunu takdirle izlediğim, her zaman desteğini ve fikirlerini benden esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ercan KESKİN'e; tüm eğitim hayatım boyunca manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen canım annem Fatma KAVAKLI, babam Fatih KAVAKLI ve kardeşlerim İsak, Rukiye ve Sultan KAVAKLI'ya teşekkür ederim. Ayrıca, tez çalışmalarım sırasında bana her zaman manevi desteğini hissettiren sevgili nişanlım Arş. Gör. Buse GEZGİÇ'e de teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Kemal KAVAKLI

Aralık/2024

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | v |
| ÖZET..... | vii |
| SUMMARY..... | viii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 1.1. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları | 1 |
| 1.2. Oksidatif Stres ve Böbreklerde Oksidatif Stres Mekanizması | 2 |
| 1.2.1. Oksidatif Stres | 2 |
| 1.2.2. Böbreklerde Oksidatif Stres Mekanizması..... | 4 |
| 1.3. Kadmiyum..... | 6 |
| 1.3.1. Kadmiyumun Böbreklerde Toksikasyon Mekanizması | 8 |
| 1.4. Antioksidan Savunma Sistemi | 12 |
| 1.5. Safra Asitleri | 14 |
| 1.5.1. Ursodeoksikolik Asit (UDCA)..... | 16 |
| 2. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 21 |
| 2.1. Gereç | 21 |
| 2.1.1. Hayvan Materyali | 21 |
| 2.2. Yöntem | 21 |
| 2.2.1. Deneme Dizaynı | 21 |
| 2.2.2. Biyolojik Materyallerin Toplanması ve Saklanması..... | 22 |
| 2.2.3. Serum Örneklerinde BUN ve Kreatinin Düzeyinin Belirlenmesi | 23 |
| 2.2.4. Serum ve Böbrek Örneklerinde MDA Aktivitesi, GSH ve KIM-1 Düzeyinin Belirlenmesi | 23 |
| 2.3. İstatistiksel Analizler..... | 24 |
| 3. BULGULAR | 25 |
| 3.1. Gruplar Arası Serum BUN ve Kreatinin Düzeyleri | 25 |
| 3.2. Gruplar Arası Serum ve Böbrek KIM-1 Düzeyi | 26 |
| 3.3. Gruplar Arası Serum ve Böbrek GSH Seviyeleri..... | 27 |
| 3.4. Gruplar Arası Serum ve Böbrek MDA Aktivitesi | 28 |
| 3.5. PCA, PLSDA ve VIP Skor Değerlendirmeleri..... | 29 |
| 4. TARTIŞMA..... | 32 |
| 5. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 32 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 41 |

| | |
|------------------------------|-----------|
| 7. EKLER..... | 50 |
| Ek-A: Etik Kurul Onayı | 50 |
| Ek-B: Turnitin Raporu | 51 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ..... | 56 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-----------------------------------|--|
| ¹O₂ | : Tekli oksijen |
| Ang II | : Anjiyotensin II |
| ASBT | : Apikal Sodyum Bağımlı Safra Asidi Taşıyıcısı |
| BUN | : Kan Üre Nitrojeni |
| CA | : Kolik Asit |
| CAT | : Katalaz |
| CCl₄ | : Karbon Tetraklorür |
| Cd | : Kadmiyum |
| CDCA | : Kenodeoksikolik Asit |
| CdS | : Kadmiyum Sülfid |
| Cr | : Kreatinin |
| EFSA | : Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi |
| ENaC | : Epitelial Na ⁺ kanalları |
| FAO | : Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü |
| FXR | : Farnesoid X reseptörü |
| GPx | : Glutasyon Peroksidaz |
| GSH | : Glutasyon |
| H₂O₂ | : Hidrojen peroksit |
| IARC | : Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı |
| KIM-1 | : Kidney Injury Molecule-1 |
| KIM1_B | : Doku KIM-1 |
| LPS | : Liposakkarit |
| MDA | : Malondialdehit |
| MDA_B | : Doku Malondialdehit |
| MDA_S | : Serum Malondialdehit |
| MPTP | : 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinin |
| MT | : Metallothioneinler |
| NADPH | : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat |

| | |
|----------------------------------|---|
| NFE2 | : Nükleer faktör eritroid 2 |
| NF-κB | : Nuclear Factor kappa B |
| NiCd | : Nikel-kadmiyum |
| NO | : Azot oksit |
| NR | : Nükleer Reseptör |
| O₂⁻ | : Süperoksit radikali |
| OH· | : Hidroksil radikalleri |
| PBC | : Primer Biliyer Siroz |
| PCA | : Principal Component Analysis |
| PLS-DA | : Partial Least Squares Discriminant Analysis |
| PSC | : Primer Sklerozan Kolanjit |
| PTMI | : Aylık Tolere Edilebilir Alım Miktarını |
| RBS | : Reaktif brom türleri |
| RCS | : Reaktif klor türleri |
| RNS | : Reaktif nitrojen türleri |
| ROS | : Reaktif oksijen türleri |
| RSS | : Reaktif kükürt türleri |
| SA | : Safra Asitleri |
| -SH | : Sülfhidril |
| SOD | : Süperoksit Dismutaz |
| TAC | : Tacrolimus |
| UDCA | : Ursodeoksikolik Asit |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Antioksidan Tedavi Olarak Ursodeoksikolik Asitin Kadmiyum Toksisitesine Karşı Nefroprotektif Etkileri

Kemal KAVAKLI

Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2024

Kadmiyum (Cd), teratojenik ve karsinojenik etkileri ile bilinen toksik bir çevresel kirletici olup, vücuda alındıktan sonra çeşitli dokularda ve sistemlerde hücrel hasara yol açarak ciddi toksisiteye neden olmaktadır. Ursodeoksikolik asit (UDCA), genellikle karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir safra asidi olup, antioksidan özellikleri sayesinde son yıllarda farklı toksik durumlarda potansiyel koruyucu etkileri ile dikkat çekmiştir. Bu çalışmada, deneysel olarak indüklenen kadmiyum toksisitesinin neden olduğu böbrek hasarına karşı UDCA'nın koruyucu etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında, ağırlıkları 180-220 gram arasında değişen 28 erkek Wistar Albino sıçan, kontrol (K, n=6), kadmiyum (Cd, n=8), ursodeoksikolik asit (UDCA, n=6) ve kadmiyum + ursodeoksikolik asit (Cd+UDCA, n=8) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Deney süresi boyunca tüm gruplara ad libitum standart yem ve su verilmiştir. Cd grubuna 8-15. günlerde 3 mg/kg CdCl₂ intraperitoneal (IP) yolla uygulanırken, UDCA grubuna 1-15. günlerde 60 mg/kg UDCA intragastrik (IG) olarak verilmiştir. Cd+UDCA grubuna ise aynı sürelerde 3 mg/kg CdCl₂ (IP) ve 60 mg/kg UDCA (IG) birlikte uygulanmıştır. Deneme sonunda yapılan analizlerde, Cd uygulaması serum BUN, kreatinin ve KİM-1 seviyelerinde anlamlı artışlara yol açarken, GSH düzeylerinde ise belirgin bir azalma tespit edilmiştir (p < 0.05). Ayrıca, serum ve böbrek dokusunda malondialdehit (MDA) düzeylerinde de Cd grubunda anlamlı yükselmeler kaydedilmiştir (p < 0.05). Cd+UDCA grubunda ise, Cd'nin neden olduğu BUN, kreatinin, KİM-1 ve MDA artışlarının azaltıldığı ve GSH düzeylerinde iyileşme sağlandığı gözlenmiştir (p < 0.05). Sonuç olarak, CdCl₂ tarafından indüklenen böbrek toksisitesine karşı UDCA'nın belirgin bir nefroprotektif etki sergilediği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Sözcükler: Böbrek; Oksidatif Stres; Ursodeoksikolik asit; Kadmiyum; Antioksidan

SUMMARY
REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

**Nephroprotective Effects of Ursodeoxycholic Acid as Antioxidant Therapy
Against Cadmium Toxicity**

Kemal KAVAKLI

Department of Physiology

MASTER THESIS / KONYA-2024

Cadmium (Cd), a toxic environmental pollutant known for its teratogenic and carcinogenic effects, induces significant toxicity by causing cellular damage in various tissues and systems upon entry into the body. Ursodeoxycholic acid (UDCA), a bile acid primarily used in the treatment of liver diseases, has garnered attention in recent years for its antioxidant properties and potential protective effects in various toxic conditions. This study aimed to evaluate the protective effects of UDCA against kidney damage induced by experimental cadmium toxicity. A total of 28 male Wistar Albino rats, weighing 180–220 grams, were divided into four groups: control (K, n=6), cadmium (Cd, n=8), ursodeoxycholic acid (UDCA, n=6), and cadmium + ursodeoxycholic acid (Cd+UDCA, n=8). Throughout the experiment, all groups were provided with standard feed and water ad libitum. The Cd group received 3 mg/kg CdCl₂ intraperitoneally (IP) from days 8 to 15, while the UDCA group was administered 60 mg/kg UDCA intragastrically (IG) from days 1 to 15. The Cd+UDCA group received a combination of 3 mg/kg CdCl₂ (IP) and 60 mg/kg UDCA (IG) over the same periods. At the end of the experiment, analyses revealed that Cd administration significantly increased serum BUN, creatinine, and KIM-1 levels while markedly decreasing GSH levels ($p < 0.05$). Additionally, Cd exposure led to significant elevations in malondialdehyde (MDA) levels in both serum and kidney tissue ($p < 0.05$). In the Cd+UDCA group, UDCA reduced Cd-induced elevations in BUN, creatinine, KIM-1, and MDA levels, while improving GSH levels ($p < 0.05$). In conclusion, UDCA demonstrated a pronounced nephroprotective effect against kidney toxicity induced by CdCl₂.

Keywords: Kidney; Oxidative Stress; Ursodeoxycholic Acid; Cadmium; Antioxidant

1. GİRİŞ

1.1. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları

Böbrekler, birçoğu vücut için gerekli olan bir dizi geniş yaşamsal işlevleri yerine getirirler. Böbrekler, en önemli görevlerini plazmayı filtre ederek ve filtrattan vücudun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Son olarak, böbrekler gerekli maddeleri idrarla atarak filtrattan ve dolayısı ile kandan ‘temizlerler’ (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020). Fakat böbrekler bu ana işlevinin yanı sıra,

- Su ve elektrolit dengesinin ayarlanması:
- Vücut işlevlerini etkileyen biyoaktif maddelerin atılımı (hormonlar, ilaçlar vs)
- Arteriyel kan basınının ayarlanması
- Eritrosit üretiminin ayarlanması
- D vitamini üretiminin ayarlanması
- Glukoneogenez gibi başka önemli işlevleri de vardır (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020).

İki böbrek, periton boşluğunun dışında ve karın arka duvarında yerleşmiştir. Her böbreğin orta kısmında, böbrek arterlerinin, venlerinin, lenf damarlarının, sinirlerin ve böbrekten mesaneye idrar taşıyan üreterlerin giriş-çıkış yaptığı hilus adı verilen bir bölge bulunur. Böbrekler, iç yapılarını koruyan güçlü bir fibröz kapsül ile çevrilidir (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020).

Böbrekler, dıştan içe doğru korteks ve medulla olmak üzere iki temel bölgeden oluşur. Medulla, piramit şeklinde 8-10 adet böbrek piramidi içerir. Bu böbrek piramitleri, tabanları korteks ile medulla arasındaki sınırdaki başlar ve üreterin genişleyen üst kısmından böbrek pelvisine doğru uzanan papillalarda sonlanır. Böbrek pelvisinin dış sınırında, büyük kaliks adı verilen yapılar bulunur ve bu kaliksler, her papillada küçük kalikslere ayrılarak tübüllerden gelen idrarı toplar (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020).

Her böbrek, idrar üretme kapasitesine sahip yaklaşık 800.000 ila 1.000.000 nefrondan oluşur. Ancak böbrekler, nefronlarını yenileyemez. Bu nedenle, yaşlanma, hastalık veya hasar sonucu böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Özellikle 40 yaşından itibaren her 10 yılda bir işlevsel nefronların %10’unun kaybedilmesiyle, 80 yaşında birçok insanda nefron sayısı %40 oranında azalmış olur. Yine de bu kayıp

genellikle yaşamı tehdit etmez çünkü kalan nefronlar adaptif değişikliklerle, yeterli miktarda su, elektrolit ve metabolik atıkların atılımını sürdürebilir (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020).

Bir nefron, iki ana bölümden oluşur: (1) kandan büyük miktarda sıvının filtre edildiği glomerül adı verilen kapiller yumağı ve (2) bu sıvının idrara dönüştüğü uzun tübüler sistem. Glomerül, diğer kapiller ağlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir hidrostatik basınca (yaklaşık 60 mmHg) sahiptir ve dallanarak bir ağ yapısı oluşturur. Epitel hücreleriyle çevrelenmiş olan glomerül, Bowman kapsülü adı verilen bir yapı ile sarılmıştır. (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020).

Glomerül kapillerlerinden filtre edilen sıvı, Bowman kapsülüne, ardından böbrek korteksindeki proksimal tübüllere akar. Proksimal tübüllerden sıvı, böbrek medullasının derinliklerine doğru inen Henle kıvrımına ilerler. Henle kıvrımı, bir inen kol ve bir çıkan kol içerir. İnce duvarlı olan inen kol, medulla içine doğru ilerler ve kortekse geri dönerken çıkan kolun duvarları kalınlaşır. Bu nedenle, çıkan kol, Henle kıvrımının kalın kısmı olarak adlandırılır (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020).

Çıkan kalın kolun sonunda, özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşan makula densa adlı bir yapı bulunur. Makula densa, nefron fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu yapıdan sonra sıvı, böbreğin korteksinde yer alan distal tübüle geçer. Distal tübül, birleştirici tübül ve kortikal toplayıcı tübül ile devam eder. 8-10 kortikal toplayıcı kanal, medulla boyunca birleşerek medullanın toplayıcı kanalı adı verilen daha geniş bir kanalı oluşturur. Bu toplayıcı kanallar daha geniş yapılarla birleşerek idrarın boşaltılacağı yolu tamamlar (Eaton ve Pooler 2009, Hall ve Hall 2020).

1.2. Oksidatif Stres ve Böbreklerde Oksidatif Stres Mekanizması

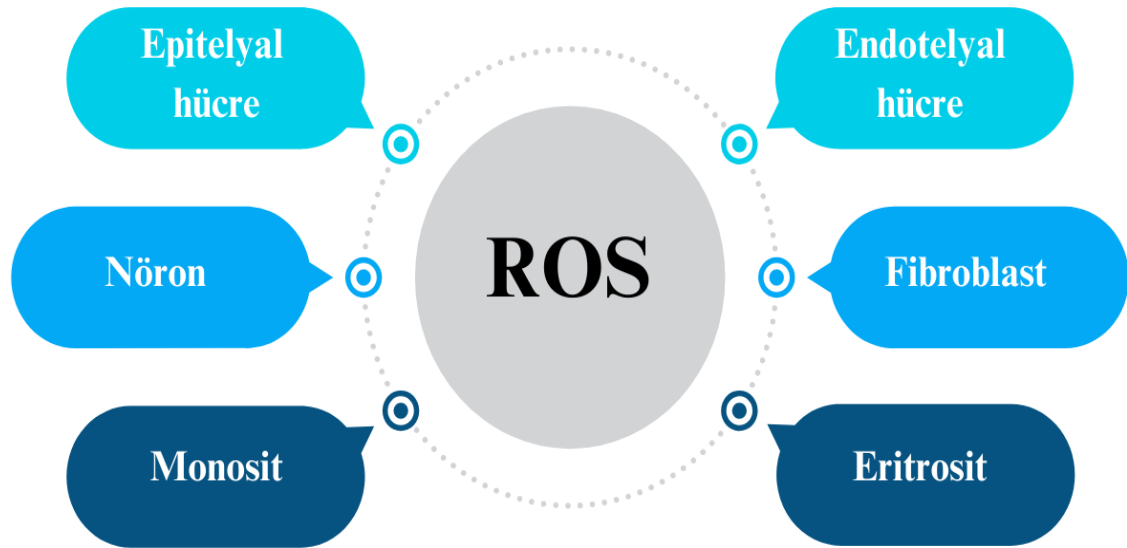
1.2.1. Oksidatif Stres

Canlı organizmalar, nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve çoklu doymamış lipitler gibi biyomolekülleri değiştirebilecek oksidatif strese sürekli olarak maruz kalır ve bu durum doku hasarının gelişiminde önemli bir rol oynar (Şekil 1.1). En çok çalışılan reaktif türler, moleküler oksijenden (ROS) ve azottan (RNS) türeyen radikallerdir; ancak son yıllarda klor (RCS), brom (RBS) ve kükürt (RSS) türevli radikal türler de tanımlanmıştır (Tablo 1.1.) (Rizzo ve ark 2010).

Tablo 1.1. Reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve serbest radikal olmayan türler (Gulcin 2020).

| Reaktif Oksijen Türleri | Serbest Radikal Olmayan Türler |
|---|--|
| Hidroksil radikali ($\text{HO}\cdot$) | Hidrojen peroksit (H_2O_2) |
| Süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$) | Tekli oksijen ($^1\text{O}_2$) |
| Hidroperoksil radikali ($\text{HOO}\cdot$) | Ozon (O_3) |
| Lipit radikali ($\text{L}\cdot$) | Lipit hidroperoksit (LOOH) |
| Lipit peroksil radikali ($\text{LOO}\cdot$) | Hipoklorit (HOCl) |
| Peroksil radikali ($\text{ROO}\cdot$) | Peroksinitrit (ONOO^-) |
| Lipit alkol radikali ($\text{LO}\cdot$) | Dinitrojen trioksit (N_2O_3) |
| Azot dioksit radikali ($\text{NO}_2\cdot$) | Nitroz asit (HNO_2) |
| Nitrik oksit radikali ($\text{NO}\cdot$) | Nitril klorür (NO_2Cl) |
| Nitrozil katyonu (NO^+) | Nitrozil anyonu (NO^-) |
| Tiyil radikali ($\text{RS}\cdot$) | Peroksinitroz asit (ONOOH) |
| Protein radikali ($\text{P}\cdot$) | Nitröz oksit (N_2O) |

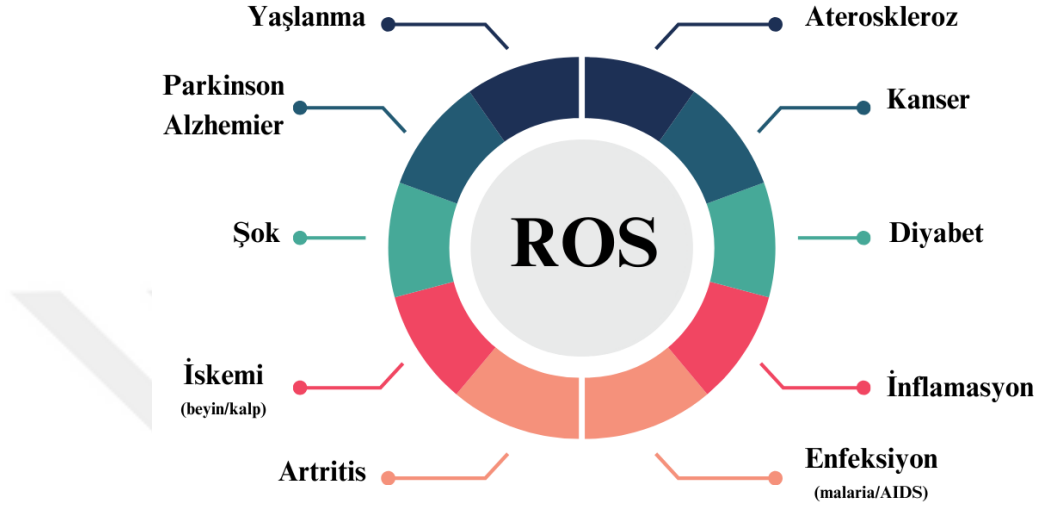
ROS terimi, süperoksit anyon radikalleri ($\text{O}_2^{\cdot-}$) ve hidroksil radikalleri ($\text{OH}\cdot$) gibi oksijen radikallerini ve aynı zamanda oksitleyici ajanlar olan ve/veya kolayca radikallere dönüşebilen H_2O_2 ve tekli oksijen ($^1\text{O}_2$) gibi bazı radikal olmayan türleri kapsayan kolektif bir terimdir. Bu, tüm oksijen radikallerinin ROS olduğu, ancak tüm ROS'ların oksijen radikalleri olmadığı anlamına gelir. Ayrıca "reaktif" terimi görecelidir: Bazı türler (örneğin, $\text{OH}\cdot$), temas ettiği her moleküle saldırabilirken, diğerleri (örneğin, $\text{O}_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2) reaksiyonlarında oldukça seçicidir (Rizzo ve ark 2010).



Şekil 1.1. ROS'tan etkilenen başlıca hücre tipleri (Rizzo ve ark 2010).

ROS, DNA'da kopmalar, baz ve nükleotid değişiklikleri gibi oksidatif hasarlara neden olur ve özellikle guanozin içeriği yüksek dizilerde bu hasar

belirginleşir (Halliwell 2007). ROS kaynaklı DNA hasarı, p53 aktivasyonu, hücre büyümesinin durması ve apoptoza yol açar. Proteinlerdeki amino asit kalıntılarının oksidasyonu, protein agregatlarının oluşumu ve protein parçalarının üretimi, enzimlerin ve metabolik yolların işlevini kaybetmesine ve nihayetinde hücre ölümüne neden olabilir (Şekil 1.2.). (Stadtman ve Levine 2003).



Şekil 1.2. Oksidatif stres, çeşitli hastalık ve metabolik bozukluk ile ilişkilendirilmiştir: Bugüne kadar, en az yüz hastalığın ROS ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. ROS'un kendilerine ve hüresel homeostaz üzerindeki etkilerine yönelik büyük ilgi bu nedenle haklı bir şekilde gerekçelendirilmiştir (Rizzo ve ark 2010).

1.2.2. Böbreklerde Oksidatif Stres Mekanizması

ROS ve RNS, diyabetik nefropati, hipertansiyona bağlı böbrek hasarı, iskemi-reperfüzyon hasarı (IRI), toksik nefropati ve inflamatuvar sendromlar gibi birçok böbrek hastalığının başlangıcı ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar (Shalamanova ve ark 2007, Thévenod 2009) Bu moleküller, böbrek tübüler hücrelerinde ve vasküler hücrelerde stres sırasında üretilir. Böbrek ve damar sisteminde hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde ROS ve RNS üretimi gözlenir. Ancak, böbrekte oksidatif stresin temel kaynakları NADPH oksidaz ve mitokondri üretimidir (Baud ve ark 1983, Radeke ve ark 1991, Ratliff ve ark 2016).

Düşük seviyelerde ROS ve RNS, hüresel hayatta kalma, büyüme ve böbrekte vazo reaktivite için gereklidir. Aynı zamanda hücreler için hipoksi sensörü görevi görürler. Ancak, stres durumunda bu denge bozulur. ROS ve RNS üretimi artar ya da antioksidan savunma mekanizmaları zayıflar. Bunun sonucunda, bu moleküller

dokularda birikir. ROS ve RNS seviyelerindeki bu artış, hücre hasarına ve doku fonksiyonlarının bozulmasına yol açar (Ratliff ve ark 2016).

Böbrekte hastalık veya yaralanma sırasında ROS ve RNS etkileri, zaman ve mekân açısından koordineli şekilde birçok faktörle ilişkilidir. Böbrek damar sistemindeki endotel hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve inflamatuvar hücreler, patofizyolojiyi tetikleyebilecek düzeyde ROS ve RNS üretebilir. ROS, tübül hücrelerde Na⁺ geri emilimini etkilerken, damar reaktivitesini de doğrudan etkiler. Artan ROS seviyeleri, renal vasküler direnci yükselterek vazokonstriksiyona yol açabilir (Welch ve ark 2001).

Endotel hücreleri oksidatif strese karşı özellikle hassastır. ROS seviyeleri yükseldiğinde, endotelyum fenotip değiştirerek sitokin üretimini ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu durum, inflamasyon ve damar yeniden yapılanmasını teşvik eder. Azot oksit (NO) da bu süreçte kritik bir rol oynar. Düşük seviyelerde NO, antioksidan genlerin ekspresyonunu artırarak endotel hücreleri apoptozdan ve fibrozisten korur (Walpen ve ark 2001, Beck ve ark 2005). Bununla birlikte, yüksek ROS seviyeleri NO üretimini bozarak vazodilatasyonu engeller ve Ang II gibi vazokonstriktörlerin etkisini artırır. Sonuçta, endotel disfonksiyonu gelişir ve böbrek ile kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar (Fichtlscherer ve ark 2004, Ratliff ve ark 2016).

Proksimal tübül, yüksek miktarda ATP gerektiren aktif taşıma süreçleri nedeniyle nefron içinde en fazla ROS üreten bölgedir. Bu enerji ihtiyacı, Na⁺/K⁺ ATPaz pompasının çalışmasını sağlamak için gereklidir ve hücre içi-dışı elektrokimyasal dengeyi korur (Mandel 1985). ATP üretimi, mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki oksidatif metabolizma ile sağlanır, bu da proksimal tübül hücrelerini oksidatif strese karşı hassas hale getirir. Ayrıca, sıçanlarda yapılan çalışmalar, proksimal tübüllerin glutatyon sentezleyemediğini ve antioksidan koruma için dolaşımdaki glutatyon kaynaklarına bağımlı olduğunu göstermiştir (Visarius ve ark 1996)

Proksimal tübül, diyabetik nefropatinin yanı sıra toksin kaynaklı nefropatiler sırasında ciddi şekilde zarar görebilir. Gentamisin gibi antibiyotikler, kadmiyum gibi ağır metaller ve sisplatin gibi kemoterapi ajanları bu tübüllerde ROS üretimini artırarak mitokondriyal hasara yol açar. Ağır metaller, antioksidanları ve bunların

kofaktörlerini etkileyerek aktivitesini azaltır ve ROS birikimine neden olur. Bu durum, DNA hasarı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu gibi olaylara yol açar ve apoptoz veya nekroz ile sonuçlanır (Terry ve Devuyst 2011, Ratliff ve ark 2016)

Proksimal tübül, böbreğin korteksinden medullasına ilerledikçe, hidrojen peroksit seviyeleri artar (Chen ve ark 2003). Hipertansiyon ve proteinüri gibi durumlar bu artışı daha da şiddetlendirir. Proteinüri sırasında filtratta biriken proteinler, hidrojen peroksit üretimini artırır. Bu durum, böbreğin oto-regülasyon mekanizmalarını bozarak sodyum tutulumu ve dolayısıyla kan basıncında artışa neden olabilir (Wilmer ve ark 2005).

Distal tübül ve toplayıcı kanal, sodyum geri emiliminde epitelial Na⁺ kanallarını (ENaC) kullanır. Ang II ve aldosteron, NADPH oksidaz aracılığıyla ROS üretimini artırarak ENaC aktivitesini artırır. Bu süreç, sodyum tutulmasına ve oksidatif stresin olumsuz etkilerine yol açar. Yüksek NaCl alımı da hidrojen peroksit oluşumunu artırarak ENaC aktivitesini teşvik eder (Sun ve ark 2012)

Albumin, düşük konsantrasyonlarda antioksidan özellik gösterirken, yüksek seviyelerde ROS üretimini artırabilir. Normal şartlarda, albumin oksidantları temizler ve hücreleri korur. Ancak glomerüler bariyerin hasar gördüğü durumlarda, proksimal tübüllerde aşırı albumin alımı ROS üretimini artırır. Bu durum, inflamatuvar genlerin ekspresyonunu teşvik eder ve interstisyel fibrozise neden olur (Terry ve Devuyst 2011, Ratliff ve ark 2016)

1.3. Kadmiyum

Kadmiyum (Cd; atom numarası 48, atom ağırlığı 112.41), periyodik tablonun XII. grubunda yer alan bir metaldir. Yumuşak ve gümüşü-beyaz renkte olan kadmiyum, fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından çinko ve cıvaya benzerlik gösterir. Atom ağırlığı, sekiz kararlı izotopunun karışımından kaynaklanır. Post-geçiş metali olarak sınıflandırılan kadmiyum, s orbitalinde iki elektrona ve tamamen dolu bir d orbitaline sahiptir. Çinko gibi, yumuşak, dövülebilir ve sünek bir yapıya sahip olan bu metal, çoğu bileşiminde +2 oksidasyon durumunu tercih eder (Genchi ve ark 2020).

Cd, 1817 yılında Alman kimyager Friedrich Stromeyer tarafından, çinko cevherinde karşılaşılan anormal bir renklendirme üzerinde çalışırken keşfedildi. Stromeyer, bu metale antik Yunancada "çinko cevheri" anlamına gelen "cadmeia"

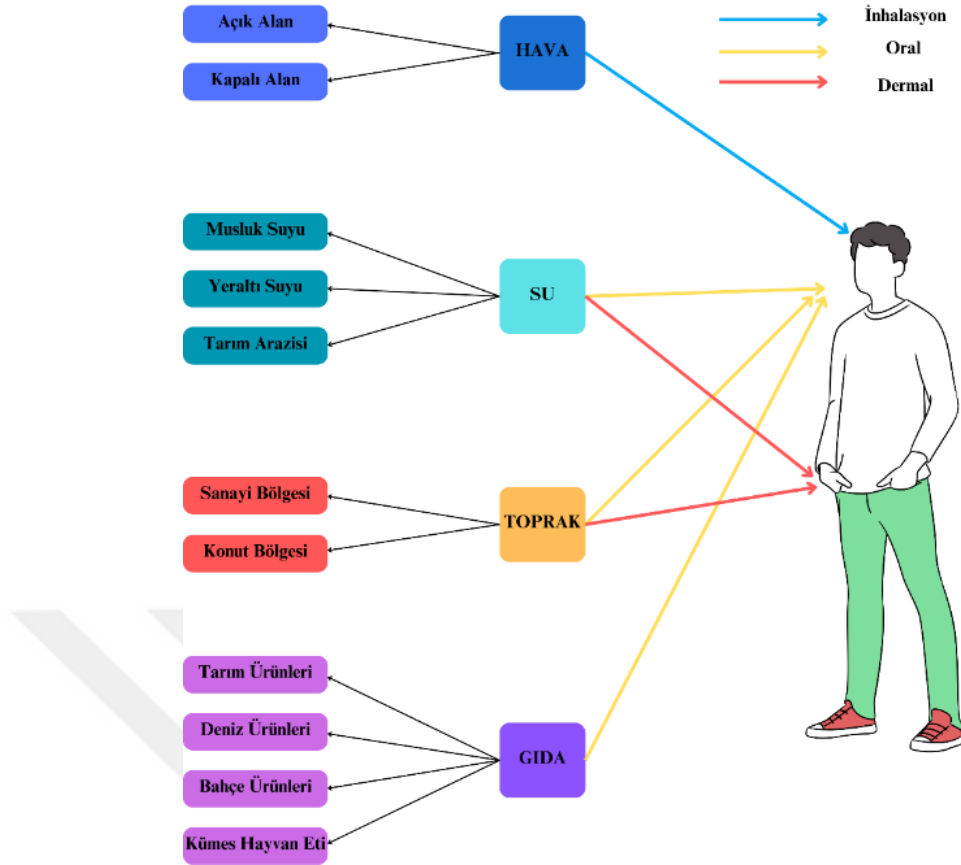
adını verdi (Wang ve ark 2023). Daha sonra, 19. yüzyılda sarı kadmiyum sülfid (CdS), boya pigmenti olarak kullanılmaya başlandı (Rizwan ve ark 2017). Cd, doğada genellikle çinko ve kurşun yataklarında bulunur ve bu metallerin eritme işlemlerinin bir yan ürünü olarak üretilir. Yer kabuğundaki doğal oranı ise milyonda yaklaşık 0.1'dir (Wang ve ark 2023).

Cd, küresel tüketimde en çok nikel-kadmiyum (NiCd) pil üretiminde kullanılır. Ayrıca alaşımlar, antikorozyon kaplamalar, pigmentler, PVC stabilizatörleri ve güneş pilleri gibi birçok alanda yer alır (Shahid ve ark 2017).

Atmosferik kadmiyum, orman yangınları ve volkanik patlamalar gibi doğal olayların yanı sıra madencilik, kömür yakma ve gübre üretimi gibi endüstriyel süreçlerden kaynaklanır (Wang ve ark 2021). Ayrıca, sigara dumanı, iç mekan havasındaki Cd kirliliğinin ana kaynağıdır ve insan sağlığı üzerinde ciddi bir tehdit oluşturur (Böhlandt ve ark 2012). Suda biriken kadmiyum, metal eritme işlemleri ve kanalizasyon atıklarıyla artar (Clemens 2006). Topraktaki kadmiyum birikimi ise fosfat gübreleri ve atık yönetimi hataları ile ilişkilidir (Şekil 1.3.) (Lugon-Moulin ve ark 2004).

Sanayileşmiş ülkelerde günlük kadmiyum alımı genelde 10–200 µg arasında değişir ve ana kaynak gıdalardır (Marzec ve Łukasiewicz 2010, Koch ve ark 2016, Pysz ve ark 2016). Ancak, toprakta yüksek kadmiyum seviyeleri bazı bölgelerde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Japonya'da, sanayi atıkları nedeniyle "Itai-Itai" hastalığı ortaya çıkmıştır. Bu hastalık kemik deformasyonları ve böbrek problemleriyle karakterizedir (Uetani ve ark 2006).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve FAO, başlangıçta Cd için haftalık tolere edilebilir alımı 7 µg/kg vücut ağırlığı olarak belirlemiştir. Ancak, bu seviyenin bile sağlık risklerini önlemede yetersiz olduğu görülmüş ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), bu değeri 2.5 µg/kg vücut ağırlığına düşürmüştür (Alexander ve ark 2009). 2010 yılında ise FAO/WHO, aylık tolere edilebilir alım miktarını (PTMI) 25 µg/kg vücut ağırlığı olarak yeniden düzenlemiştir.



Şekil 1.3. Çevresel ortamlar ve besin zincirleri yoluyla insan vücuduna kadmiyum girişinin şematik diyagramı (Wang ve ark 2021).

Bu nedenle, çevre ve canlı beslenmesindeki Cd kirliliği kalıcı bir sorundur ve özellikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere insanlar ve hayvanlar için bir sağlık yükü olmaya devam edecektir. Bu risk faktörü göz önüne alındığında, tüm ülkelerin hükümetleri bu duruma dikkat etmeli ve Cd ve diğer çevresel zararlı maddelerin izlenmesini güçlendirmelidir (Mezynska ve Brzóska 2018, Wang ve ark 2021).

1.3.1. Kadmiyumun Böbreklerde Toksikasyon Mekanizması

Cd, çevresel ve endüstriyel maruziyetlerle alınan, uzun biyolojik yarı ömrü ve özellikle böbrek dokusunda birikim eğilimi nedeniyle hem insan hem de hayvan sağlığını tehdit eden bir metaldir (Godt ve ark 2006, Prozialek ve ark 2007, Prozialek ve ark 2009, Prozialek ve Edwards 2012, Fels ve ark 2019).

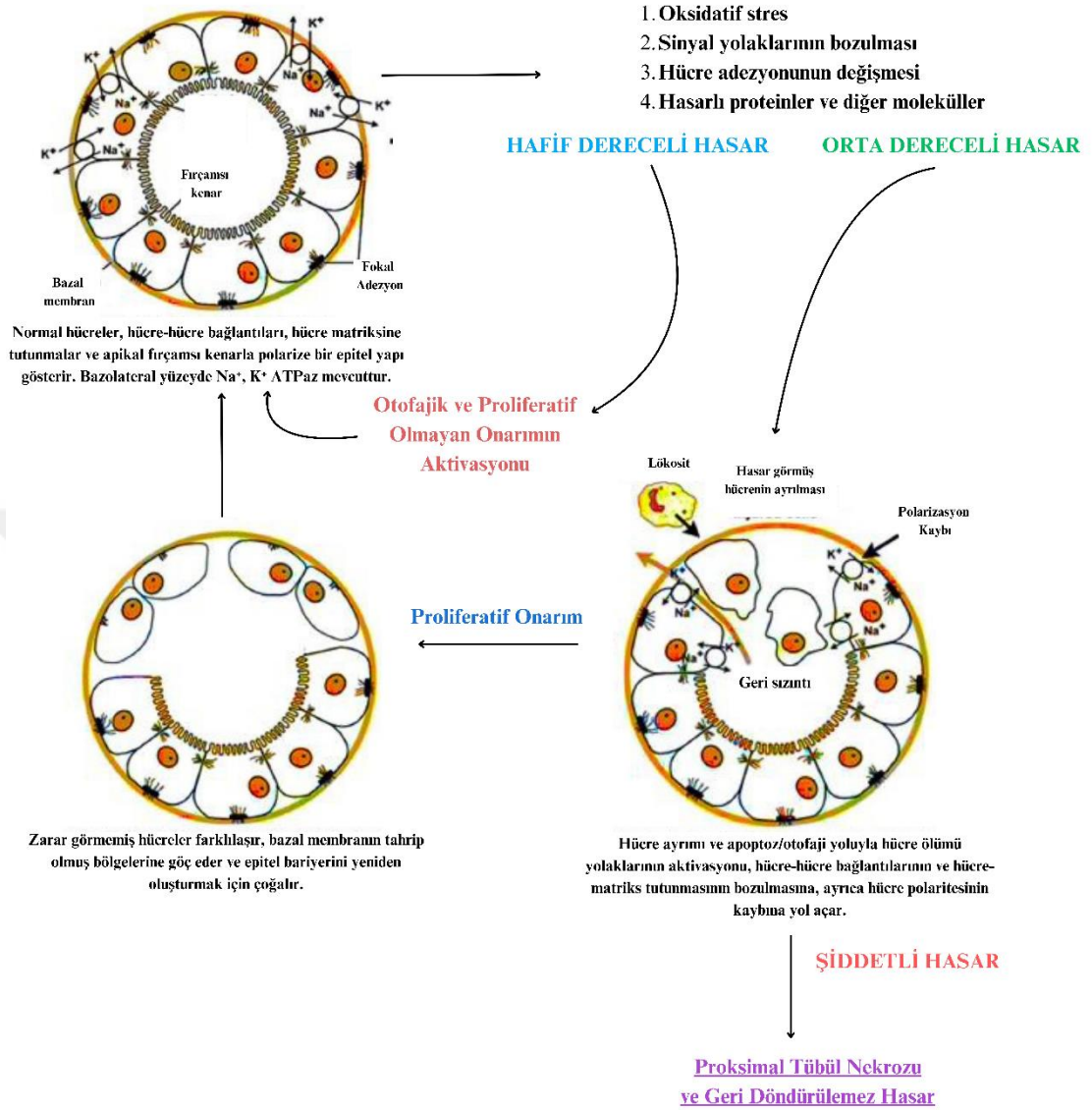
Böbrek Cd toksisitesi, proksimal tübül disfonksiyonu ile karakterizedir ve bu durum poliüri, idrarda glukoz, amino asitler, elektrolitler (özellikle Na^+ , K^+ ve Ca^{2+}) ile düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artışıyla kendini gösterir (Moulis 2010, Fujiwara ve ark 2012). Proksimal tübülde Cd birikimi sonrası epitel hücre fonksiyonu,

hafif oksidatif stres, hücre sel sinyal iletim yollarındaki bozulmalar ve hücre yapışmasındaki değişiklikler nedeniyle etkilenebilir. Hafif hasarlar durumunda, tübüler hücreler, farklılaşmamış epitel hücrelerin katılımıyla ototrofik mekanizmalar yoluyla kendilerini onarabilir ve normal işlevlerine dönebilir (Chang-Panesso ve Humphreys 2017, Chang-Panesso ve ark 2019). Ancak, hasar şiddetliyse apoptoz veya ototrofik hücre ölümü meydana gelebilir ve bu süreç sonunda proksimal tübül hücrelerinde nekroz görülür (Kim ve ark 2003) (Şekil 1.4.)

Cd doğrudan redoks aktif bir metal olmamasına rağmen, hücrede oksidatif stresin dolaylı olarak artışına yol açabilmektedir (Thévenod 2009, Cuypers ve ark 2010). Bu süreçte tiyoller, yani sülfhidril (-SH) içeren moleküller, kilit rol oynar. Cd; glutatyon (GSH), metallothioneinler (MT) ile diğer peptit ve proteinlere bağlanarak detoksifiye edilir (Zalups ve Ahmad 2003, Hansen ve ark 2006). Sindirim yoluyla emilen Cd öncelikle karaciğerde GSH ve MT'ye bağlanarak Cd-GSH (Ercal ve ark 2001) veya Cd-MT kompleksleri oluşturur ve bu kompleksler safra yoluyla atılabilir veya dolaşıma geçerek böbrek başta olmak üzere farklı organlarda birikebilir (Thévenod 2009).

MT, Cd'nin depolanmasında ve serbest Cd iyonlarının nötralize edilmesinde önemli rol oynasa da, uzun vadede "çift taraflı keskin bir kılıç" işlevi görür. Çünkü artan oksidatif stres altında metal bağlanma kararlılığı azalabilir ve Cd'nin MT'den ayrılması serbest Cd iyonlarının ortaya çıkmasına neden olarak tekrar oksidatif süreçleri tetikler (Jiménez ve ark 1997, Maret ve Vallee 1998, Cuypers ve ark 2010).

Cd Kaynaklı Proksimal Tübül Hasarının Gelişim Modeli



Şekil 1.4. Cd'nin proksimal tübüldeki toksik etkilerini özetleyen şematik diyagram (Prozialeck ve Edwards 2012).

Benzer şekilde, Cd'nin GSH ile etkileşimi de kritik önemdedir. GSH'nin Cd'ye olan yüksek afinitesi, karaciğerde GSH tüketimine ve böylece hücrenin temel antioksidan kaynağının azalmasına yol açar (Dudley ve Klaassen 1984). Akut Cd maruziyeti sırasında GSH hızla tükenirken, kronik maruziyette başlangıçtaki tükenmeye karşı hücre artan GSH sentezi ile yanıt verebilir. Ancak maruziyet süresi ve dozu arttıkça sistemin bu adaptasyon kapasitesi tükenebilir (Ercal ve ark 2001, Liu ve ark 2019)

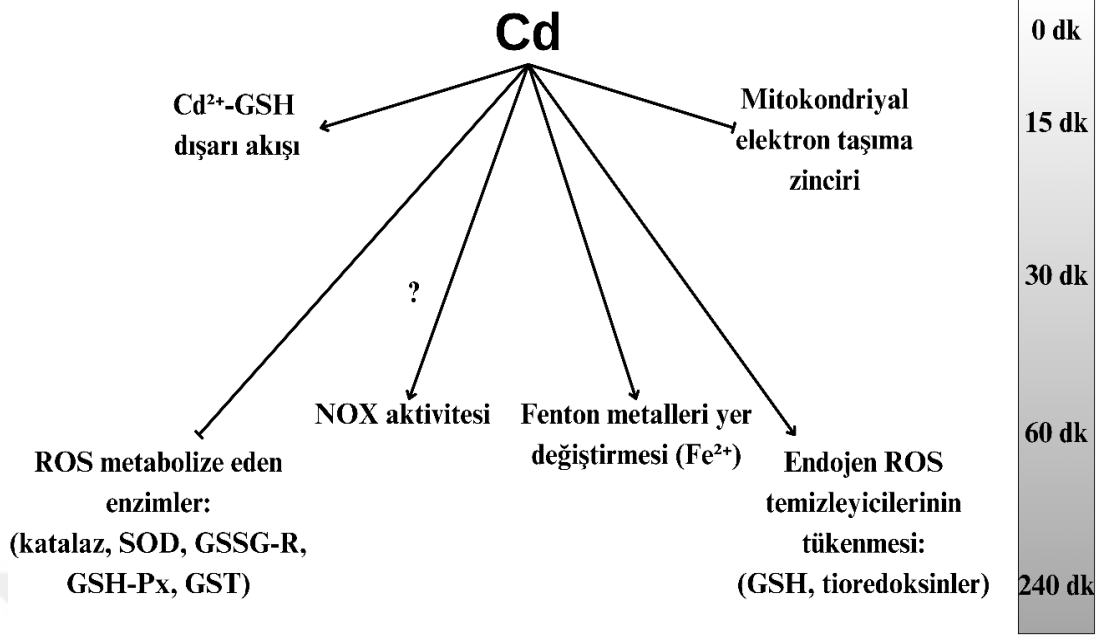
Cd'nin böbreklerde birikimi, özellikle proksimal tübüllerde Cd-MT kompleksinin glomerüler filtrasyon sonrası geri emilmesiyle daha da belirginleşir. Tübül

hücrelerinde lizozomal enzimlerle parçalanarak Cd-MT, serbest Cd iyonlarının açığa çıkmasına neden olur (Klaassen ve Liu 1997, Gonick 2008, Orr ve Bridges 2017). Serbest Cd, proksimal tübül hücrelerinde yeni MT sentezini indükleyebilir, ancak bu kapasite sınırlıdır (Prozialeck ve Edwards 2012). Hücre içi Cd konsantrasyonu arttıkça tiyol rezervlerinin (GSH, MT) tükenmesi ve Fenton metallere yer değiştirmesi sonucunda ROS üretimi tetiklenir (Waisberg ve ark 2003, Thévenod 2009). Bu ROS artışı mitokondrial fonksiyonları bozar, mitokondriyal membran potansiyelinin düşmesine ve ATP sentezinin azalmasına neden olur (Wang ve ark 2004, Cuypers ve ark 2010).

Mitokondriyal bozulma, hücrenin enerji metabolizmasını etkileyerek oksidatif fosforilasyonun aksamasına yol açar. Ayrıca Cd, endojen redoks aktif metalleri (örn. Fe²⁺) yerinden oynatarak hidroksil radikalleri gibi güçlü oksidan türlerin oluşumunu hızlandırır (Thévenod 2009). Bu süreçte antioksidan savunma sistemlerinin (GSH, tioredoksin vb.) tükenmesi ROS üretimini daha da artırır. Ortaya çıkan oksidatif stres, hücre zarı lipidlerinin peroksidasyonuna, protein yapısının bozulmasına, DNA hasarına ve sonuçta hücre ölümüne (apoptoz, nekroz veya ferropotoz) yol açar (Kim ve ark 2003, He ve ark 2022) (Şekil 1.5.).

Dolayısıyla Cd, böbreklerde oksidatif stresi çok yönlü mekanizmalarla indükler: Tiyol rezervlerinin tükenmesi, MT'den metal iyonlarının serbest kalması, mitokondriyal elektron taşıma zincirinin bozulması, Fenton tipi reaksiyonların artması ve hücre antioksidan sistemlerinin yetersiz kalması. Tüm bu etkenler bir araya gelerek böbrek epitel hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel hasara, ilerleyici doku zedelenmesine ve potansiyel olarak karsinojenik süreçlerin tetiklenmesine neden olur (Şekil 1.5.)

Bunun sonucunda hücresel çoğalma ve farklılaşma süreçleri olumsuz etkilenir ve bu durum apoptoz ve nekroza katkıda bulunur. Akut kadmiyum toksikasyonunda mitokondriyal disfonksiyona bağlı organ hasarları oluşabilirken, kronik maruziyetin onkogenlerin artışı tetikleyerek kanser gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir (Rikans ve Yamano 2000, Kim ve ark 2003).



Şekil 1.5. Cd²⁺ tarafından indüklenen ROS'un artmış oluşumundan sorumlu mekanizmalar şu şekilde özetlenmiştir: Cd²⁺'nin hem in vivo hem de in vitro olarak çeşitli organlarda ve hücre hatlarında ROS ve RNS oluşumunu indüklediğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, endojen redoks temizleyicilerin tükenmesi, antioksidan enzimlerin inhibisyonu, mitokondriyal elektron taşıma zincirinin inhibisyonu ve/veya redoks aktif metallerin yer değiştirmesi gibi mekanizmalardan kaynaklanabilir. Grafiğin sağ tarafında zaman ölçeği ve hücre içi Cd²⁺ konsantrasyonundaki zamanla artış gösterilmiştir.

1.4. Antioksidan Savunma Sistemi

Oksidatif stres, reaktif türlerin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Patolojik koşullarda, ROS aşırı üretilir ve bu durum hücre zarlarında veya hücre içi moleküllerde oksidatif değişikliklere neden olur (Ott ve ark 2007). Redoks homeostazındaki bozukluklar, endojen olarak sentezlenen veya eksojen kaynaklardan, özellikle besinler yoluyla alınan antioksidanlar aracılığıyla desteklenmektedir (van Lith ve Ameer 2016, Parcheta ve ark 2021).

Vücudun ROS ve RNS'ye karşı savunma mekanizmaları üç aşamadan oluşur. İlk savunma hattı, CAT ve SOD gibi enzimleri içerir ve reaktif oksijen ve azot türlerinin hücreler için hayati olan bileşiklerle reaksiyona girmesini önlemeyi hedefler. İkinci savunma hattı, glutatyon ve ürik asit gibi serbest radikal zincir reaksiyonlarını sonlandıran molekülleri içerir. Üçüncü savunma hattı ise ROS ve RNS'nin biyomoleküllerle etkileşimi sonucu oluşan hasarın onarılması ve/veya ortadan

Vitamin E, C, flavonoidler, glutatyon, ürik asit gibi maddeler de ROS'u yok etme yeteğine sahiptir (Pehlivan 2017, Hatipoglu ve Keskin 2022). Ayrıca kateşinler, ferritin ve serüloplazmin gibi metal iyonlarını bağlayarak veya inaktive ederek hücreleri hasara karşı korurlar (Parcheta ve ark 2021, Baranwal ve ark 2022).

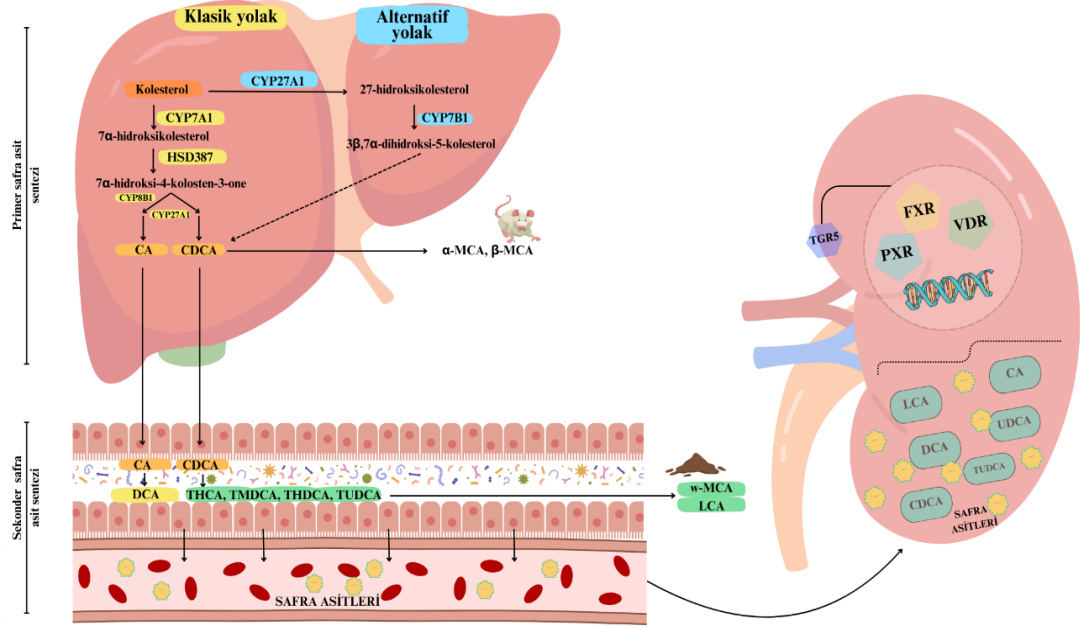
1.5. Safra Asitleri

Safra Asitleri (SA), steroid asit sınıfı olarak, dokular arası iletişimi hassas bir şekilde kolaylaştıran önemli sinyal molekülleridir. Başlıca karaciğerde sentezlenir ve bağırsak mikrobiyotası tarafından bağırsakta metabolik dönüşümlere uğrarlar (Perino ve ark 2020). Bu dönüşümler arasında dekonjugasyon, dehidroksilasyon, oksidasyon, epimerizasyon ve rekonjugasyon bulunur. SA'lar sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının korunmasında, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde, insülin duyarlılığının artırılmasında ve doğuştan gelen bağışıklığın desteklenmesinde hayati bir rol oynar (Li ve Chiang 2014, Lucas ve ark 2021, Fang ve ark 2024).

İnsan SA havuzunun bileşimi, başlıca safra asitleri olan kolik asit (CA) ve kenodeoksikolik asit (CDCA) ile ikincil safra asitlerinden deoksikolik asit ve çok az miktarda litokolik asidi içerir. Birincil SA'lar, kolesterolün karaciğerde dönüştürülmesi yoluyla sentezlenir. Bağırsak bakterileri tarafından gerçekleştirilen enzimatik süreçler, belirli birincil SA'nın ikincil SA'ya dönüşmesine neden olur. *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium* türleri, ikincil BAs üretimine önemli ölçüde katkıda bulunur (Duseja ve Chawla 2014, Lucas ve ark 2021) (Şekil 1.7.).

Karaciğer içinde birincil SA sentezi, iki önemli yol üzerinden gerçekleşir: klasik yol ve alternatif yol. Klasik yol, kolesterolün CA ve CDCA'ya dönüştürülmesini sağlayan kolesterol 7 α -hidroksilaz ve sterol 12 α -hidroksilaz enzimlerini içerir. Buna karşılık, alternatif yol sterol 27-hidroksilaz tarafından başlatılır ve öncelikle CDCA üretimiyle sonuçlanır (Wang ve ark 2021). İnsanlarda birincil SA'lar, CA ve CDCA'dan oluşur. Gastrointestinal sistemde, konjuge CA ve CDCA, bağırsak bakterilerinin ürettiği safra tuzu hidrolazı (BSH) enzimi tarafından dekonjüge edilir. Ardından, dekonjüge CA ve CDCA, insanlarda 7 α -dehidroksilaz enzimi aracılığıyla dönüşüme uğrar ve deoksikolik asit, litokolik asit ve UDCA gibi ikincil SA'ların

üretilmesi sağlanır (Ridlon ve ark 2016, Staley ve ark 2017, Fang ve ark 2024) (Şekil 1.7.).



Şekil 1.7. Safra asitleri, safra asidi sentezi ve safra asitleri reseptörleri (Fang ve ark 2024).

SA ligandları, nükleer reseptörleri (NR'ler) ve G-protein bağlı bir reseptörü aktive eden endojen ligandlardır (de Aguiar Vallim ve ark 2013). Bu sayede, çeşitli dokularda metabolik yolları düzenleme kapasitesine sahiptirler. SA ligandları, FXR (farnesoid X reseptörü) ve G-protein bağlı safra asidi reseptörü 1 üzerindeki sinyal moleküllerinin agonisti veya antagonisti olarak işlev görebilir (de Aguiar Vallim ve ark 2013, Fang ve ark 2024).

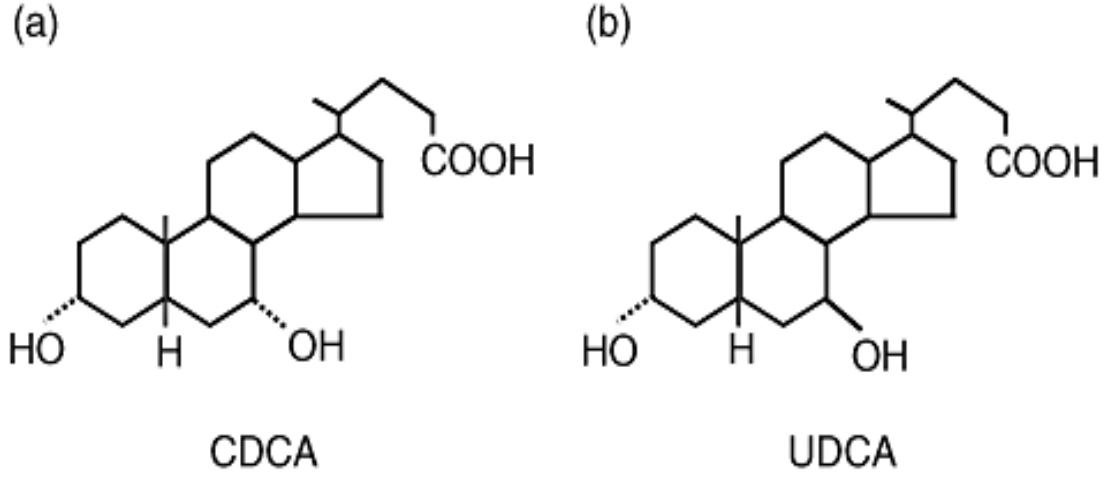
Böbrekler, enterohepatik dolaşımın bir parçası olmasa da safra asitlerinin korunmasında rol oynar (Wang ve ark 2009, Dawson ve ark 2010). Nitekim, FXR, proksimal ve distal toplayıcı tübüllerde yüksek düzeyde eksprese edilir ve safra asidi rezorpsiyonunda, lipid metabolizmasında ve inflamasyonla ilişkili genlerin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Wang ve ark 2009). Proksimal toplayıcı tübül hücreleri, apikal yüzeylerinde ASBT (apikal sodyum bağımlı safra asidi taşıyıcısı) eksprese eder ve bu taşıyıcının normal koşullarda safra asitlerini geri emerek koruma işlevi gördüğü düşünülmektedir (Zollner ve Trauner 2006, de Aguiar Vallim ve ark 2013).

SA metabolizmasındaki ve reseptör ekspresyonundaki anormallikler, karaciğer hasarı, metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları, kolorektal kanser ve böbrek hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (Levi 2011, McMahan ve ark 2013, Gai ve ark 2016, Biagioli ve ark 2017, Gadaleta ve ark 2017). Sentetik ve doğal reseptör agonistleri veya antagonistleri kullanımı, metabolik bozuklukların ve enflamasyonun yönetiminde potansiyel bir yaklaşım olarak gösterilmiştir (Fang ve ark 2024).

1.5.1. Ursodeoksikolik Asit (UDCA)

Ursodeoksikolik asit (UDCA), insan safrasında düşük konsantrasyonlarda (%3) bulunan bir safra asididir. UDCA, birincil safra asidi olan CDCA'nın 7- α hidroksi epimeridir. Karaciğer hastalıklarının tedavisinde ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımı eski Çin alternatif tıbbında yüzyıllar boyunca kullanılan, yetişkin ayların kurutulmuş safirasından elde edilen bir toz preparattır (Lazaridis ve ark 2001). Oluşumunu takiben, UDCA portal dolaşıma ve daha sonra safra asitleri havuzuna girmek için kolonik mukoza tarafından pasif olarak emilir (Lazaridis ve ark 2001). Tüm dihisroksi safra asitleri gibi protonlanmış formda az çözünür (Hofmann 1994). Senodeoksikolik ve deoksikolik gibi safradaki baskın safra asitleri ile karşılaştırıldığında, UDCA daha hidrofildir (Lazaridis ve ark 2001).

1970'lerde UDCA'nın safra taşı olan hastalar üzerindeki ilk prospektif çalışması, safra taşlarının çözüldüğünü göstermiştir. UDCA, 1980'lerin ortalarından itibaren Batı'da yaygın klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmış ve çeşitli safra ve karaciğer hastalıklarında klinik ve biyokimyasal parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Makino ve ark 1975) (Şekil 1.8.).



Şekil 1.8. (a) kenodeoksikolik asit (CDCA) ve (b) ursodeoksikolik asidin (UDCA) kimyasal yapısı. UDCA, birincil safra asidi CDCA'nın 7,-hidroksi epimeridir (Ikegami ve Matsuzaki 2008).

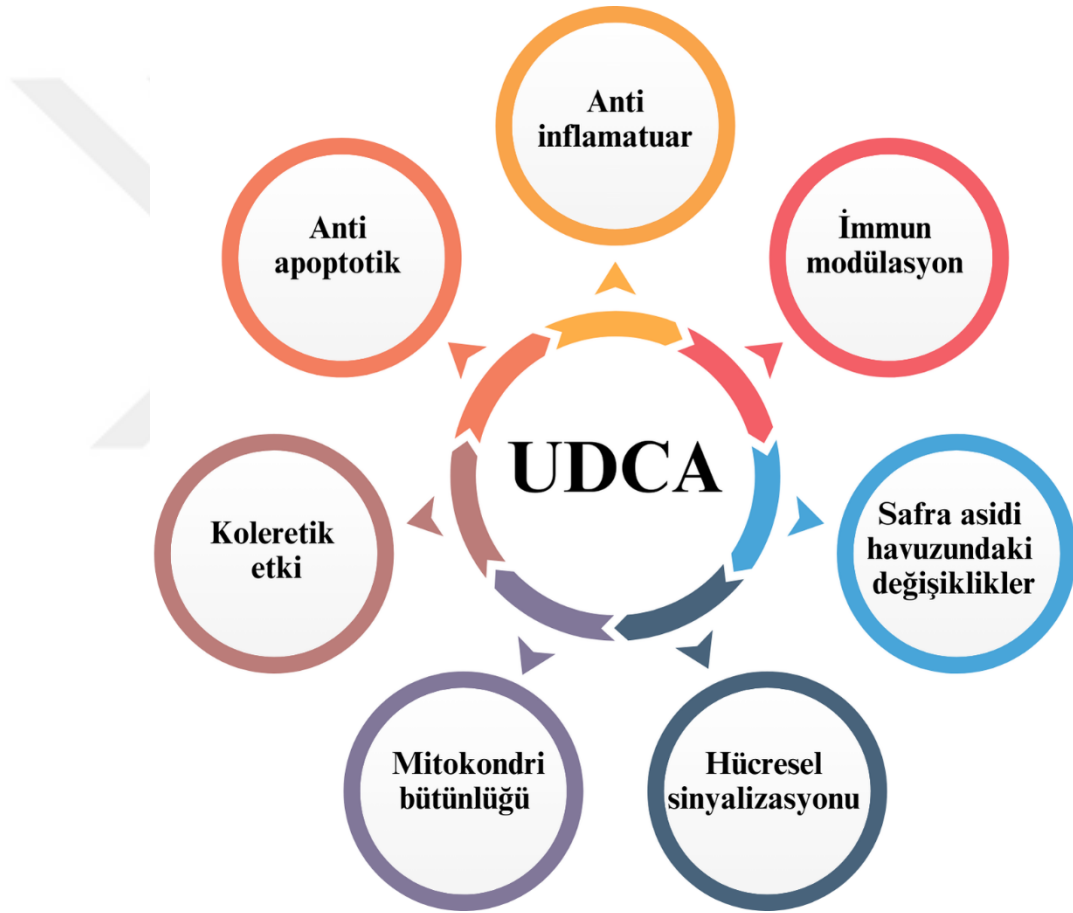
Günümüzde UDCA'nın, taş yüzeyinden kolesterol çözerek safra taşlarını çözdüğü bilinmektedir. UDCA ayrıca aşırı doymuş safrayı doymamış hale dönüştürür ve bu durum safra taşıma kapasitesini artırır (Salen ve ark 1991). Ayrıca UDCA, fosfolipitler ve kolesterol için sıvı kristal mezofazların oluşumunu teşvik etme gibi benzersiz bir özelliğe sahiptir. Bu sıvı kristaller, kolesterol ile aşırı doymuş safra varlığında bile oluşabilir, bu da UDCA'nın aşırı doymuş safra durumunda bile safra taşlarını çözebilme yeteneğini açıklayabilir (Ikegami ve Matsuzaki 2008).

UDCA'nın yalnızca safra taşı çözme ajanı olarak değil, aynı zamanda hepatik bozukluklar üzerindeki faydalı etkileri 1980'lerde rapor edilmiştir. UDCA, çeşitli kolestatik hastalıklarda klinik ve biyokimyasal serum parametrelerini iyileştirir ve şu anda primer biliyer siroz (PBC), primer sklerozan kolanjit (PSC), gebelikte intrahepatik kolestaz (ICP) ve daha az yaygın olan bazı yetişkin ve pediatrik kolestatik durumlar gibi kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (Paumgartner ve Beuers 2004).

PBC için UDCA, karaciğer nakli öncesinde hastalığın tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek ilaçtır (Ikegami ve Matsuzaki 2008). Ancak, UDCA tedavisinin etkinliği tartışılmış ve insanlarda mekanizmaları, ilk olarak bir Japon bilim insanı tarafından izole edilmesinden 70 yıl sonra bile tam olarak tanımlanamamıştır. UDCA'nın koruyucu etkileri karaciğerin ötesine geçerek vücuttaki diğer hücreleri de kapsamaktadır (Rodrigues ve ark 2003, Rivard ve ark 2007). Örneğin, siyah ayılar gibi hibernasyon yapan hayvanlarda, uzun süreli besin eksikliği

koşullarında hücre ölümünü önleyen yüksek kan UDCA seviyeleri bulunmaktadır (Hagey ve ark 1993, Solá ve ark 2006). Buna karşın, insanlarda kan UDCA seviyeleri oldukça düşüktür.

UDCA, geleneksel Çin tıbbında 3000 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır ve batı tıbbı giderek artan bir şekilde UDCA'nın terapötik değerini tanımaktadır (Arat ve ark 2005, Festi ve ark 2007). Önerilen terapötik mekanizmalar arasında safra asidi taşınımı ve detoksifikasyonunun iyileştirilmesi, sitoproteksiyon, anti-oksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik gibi etkiler bulunmaktadır (Poupon ve ark 1997, Goulis ve ark 1999, Poupon 2000) (Şekil 1.9.).



Şekil 1.9. UDCA'nın Çok Yönlü Etki Mekanizmaları (Ikegami ve Matsuzaki 2008).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, UDCA'nın antioksidan rolünü giderek daha fazla ön plana çıkarmıştır. Özellikle, serbest radikallerin tetiklediği fosfolipid peroksidasyonunun kolesterol safra taşlarının gelişiminde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Lichtenberg ve ark 1988, Eder ve ark 1996). UDCA'nın, bu patolojik durumlarda yanı sıra kolestatik ve alkolik karaciğer hastalıkları, karaciğer nakli ve

alkole bağılı olmayan steatohepatit gibi oksidatif stresin yoğun olduğu hastalıklarda etkili olması bu bileşimin antioksidan özelliklere sahip olabileceği yönünde bir hipotez ortaya koymuştur (Nordmann ve ark 1992, Tsai ve ark 1998, Trauner ve Graziadei 1999, Ljubuncic ve ark 2000, Valgimigli ve ark 2000, Lapenna ve ark 2002).

Dahası, oksidatif stresin hücre sel hasar ve apoptoz oluşumundaki katkısı dikkate alındığında, UDCA'nın hücre koruyucu ve apoptozu engelleyici etkilerinin kısmen antioksidan mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşebileceği öne sürülmektedir (Halliwell ve Gutteridge 1990, Chandra ve ark 2000). Wang ve ark (2024), UDCA'nın hepatik hücre hasarının oksidatif stres hasarını hafifletebileceğini, potansiyel mekanizmasının lipid peroksidasyon seviyelerini azaltmak ve NRF2'nin anti-enflamatuar ve antioksidan kapasitesini arttırmak olduğunu göstermiştir (Wang ve ark 2024).

Milivojac ve ark (2024), UDCA ve CDCA'nın LPS ile indüklenen endotoksemi üzerindeki etkilerini araştırmış ve her iki safra asidinin antioksidan aktiviteyi (SOD, CAT, GSH) artırdığı ve prooksidan belirteçleri (H_2O_2 ve O_2^-) azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, her iki safra asidinin de LPS'nin neden olduğu karaciğer hasarını hafiflettiği, UDCA'nın ise serum biyokimyasal belirteçler olan kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz ve yüksek duyarlıklı troponin I düzeylerini düşürdüğü ifade edilmiştir (Milivojac ve ark 2024).

Koc ve ark (2023), tacrolimus (TAC) kaynaklı hepatotoksisiteye karşı UDCA'nın hepatoprotektif etkilerini araştırmış ve TAC'ın neden olduğu oksidatif stres hasarına karşı karaciğeri koruduğunu rapor etmiştir (Koc ve ark 2023). Raj ve ark (2024), karbon tetraklorür (CCl_4) ile indüklenen hepatotoksisiteye karşı ursodeoksikolik asidin (UDCA) koruyucu etkilerini araştırmış ve UDCA'nın karaciğeri koruma kapasitesine sahip olduğunu rapor etmiştir (Raj 2024). Zhu ve ark (2024) UDCA'nın juvenile büyük sarı balık (*Larimichthys crocea*) üzerindeki antioksidan etkilerini incelemiş ve bu bileşimin karaciğer antioksidan kapasitesini artırdığını rapor etmiştir (Zhu ve ark).

Chengong ve ark (2022), MPTP ile indüklenen Parkinson hastalığı (PD) modelinde UDCA etkilerini incelemiş ve UDCA'nın oksidatif stres ve nöroinflamasyona karşı koruyucu etkiler sağladığını göstermiştir (Jiang ve ark 2022).

Yang ve ark (2020), sisplatin ile indüklenen akut böbrek hasarına (AKI) karşı UDCA'nın koruyucu etkilerini ve bu etkilerin mitokondriyal disfonksiyon üzerindeki rolünü araştırmış ve UDCA'nın oksidatif stresi azaltarak ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek AKI'ye karşı etkili olduğunu rapor etmiştir (Yang ve ark 2020).

Elhamid ve ark. (2018), ratlarda gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı 50 mg/kg/gün dozunda UDCA'nın koruyucu etkisini incelemiş ve gentamisinin MDA, NF-κB ve KIM-1 mRNA seviyelerini artırdığını GSH ve SOD aktivitelerini düşürdüğünü, UDCA'nın ise gentamisin kaynaklı bu değişiklikleri tersine çevirerek böbrek hasarını iyileştirdiğini bildirmişlerdir (Abd-Elhamid ve ark 2018). Ek olarak UDCA'nın antioksidan etkileri sayesinde glomerulus ve tübüllerindeki endoplazmik retikulum (ER) stres belirteçlerinin aktivasyonunu ortadan kaldırarak diyabetik nefropati karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Araştırmacılar UDCA'nın bu etkinliğinin oksidatif stresi azaltıp antioksidan enzim (SOD ve CAT) aktivitelerini artırarak, mitokondriyal apoptotik süreci baskılayarak ve inflamatuvar yanıtı modüle ederek hem böbrek fonksiyonlarını korumakta hem de glomerüler hasarı hafifleterek etkinlik gösterdiğini ifade etmişlerdir (Cao ve ark 2016).

Kadmiyum toksisitesi sonucu gelişen böbrek hasarı, hem veteriner hekimlik hem de beşeri tıpta önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Türkiye ve dünya genelinde, deneysel kadmiyum toksisitesi ile oluşturulan böbrek hasarını inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, literatürde kadmiyum toksisitesi ile indüklenen böbrek hasarına karşı UDCA'nın potansiyel koruyucu etkilerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, deneysel olarak indüklenen kadmiyum toksisitesine karşı UDCA'nın nefroprotektif etkilerinin ilk kez değerlendirilmesi ve bu etkilerin altta yatan mekanizmalarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Çalışma, kadmiyumun neden olduğu oksidatif stres gibi temel patofizyolojik süreçlere odaklanarak UDCA'nın bu süreçler üzerindeki etkilerini ortaya koymayı hedeflemektedir. Böylece, UDCA'nın kadmiyum toksisitesine bağlı böbrek hasarını önlemedeki potansiyel rolüne dair özgün ve yenilikçi veriler sağlanması hedeflenmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmada, 28 sağlıklı yetişkin (6-8 haftalık) erkek Wistar Albino rat (180-220 gram) kullanıldı. Araştırmada kullanılan hayvanlar, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Araştırma süresince hayvanların yaşam koşulları, uluslararası deney hayvanları bakım ve kullanım standartlarına uygun şekilde düzenlendi. Tüm sıçanlar, sabit sıcaklık (22 ± 2 °C), nem oranı (50 ± 10 %) ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsüne sahip kontrollü bir ortamda tutuldu. Deneme süresince (16 gün) hayvanlar standart rat yemi ve su ile ad libitum olarak beslendi (Tablo 2.1.). Çalışma boyunca, sıçanların stres faktörlerinden uzak bir ortamda tutulmasına ve refahlarının korunmasına özen gösterildi.

Tablo 2.1. Ratların tükettiği yem bileşimi.

| Analiz Sonuçları | | | |
|-------------------------|------|----------------------------|------|
| Kuru Madde (En az) | %88 | Demir (En az, Mg/Kg) | 300 |
| Ham Protein (En az) | %23 | Manganez (En az, Mg/Kg) | 10 |
| Ham Selüloz (En çok) | %7 | Çinko (En az, Mg/Kg) | 4 |
| Ham Kül (En çok) | %8 | İyot (En az, Mg/Kg) | 1,3 |
| Hcl'de Çözünmeyen Kül | %2 | Lisin (En az) | %1 |
| Ham Yağ (En az) | %6 | Methionin (En az) | %0,3 |
| Metabolik Enerji | 2600 | Vitamin A (En az, IU) | 400 |
| Tuz (En az) | %1 | Vitamin D (En az, IU) | 300 |
| Kalsiyum (En az) | %1 | Vitamin E (En az, IU) | 30 |
| Fosfor (En az) | %0,9 | Vitamin K (En az, IU) | 1 |
| Potasyum (En az) | %0,5 | Vitamin B2 (En az, Mg/Kg) | 5 |
| Sodyum (En az) | %0,5 | Vitamin B12 (En az, Mg/Kg) | 0,02 |
| Magnezyum (En az, Ppm) | 200 | | |

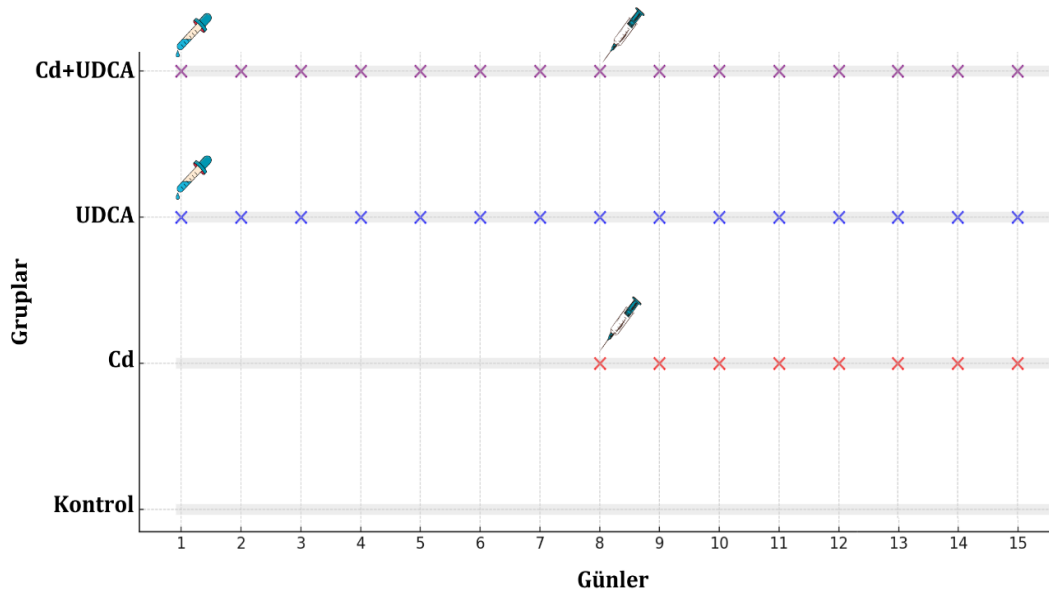
2.2. Yöntem

2.2.1. Deneme Dizaynı

Araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 30.05.2024 tarihinde 2024/06 nolu kararı

ile onaylanmıştır. (Ek:1). Deneysel çalışma 16 günlük bir uygulama periyodunu kapsamakta olup, ratlar dört farklı deney grubuna ayrıldı (Şekil 2.1.):

- **Kontrol Grubu (K; n=6):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi.
- **Kadmiyum Grubu (Cd; n=8):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi. 3mg/kg Cd (Sigma) intraperitoneal (ip) olarak denemenin 8-15. günlerinde verildi. (Goodarzi ve ark 2020).
- **Ursodeoksikolik asit Grubu (UDCA; n=6):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu *ad libitum* olarak uygulandı. Denemenin 1-15. günlerinde UDCA (Ursomed oral süspansiyon) 60 mg/kg gavaj olarak uygulandı. (Ali ve ark 2020).
- **Kadmiyum ve Ursodeoksikolik asit Grubu (Cd+UDCA; n=8):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi. Denemenin 8-15. Günlerinde 3mg/kg Cd ip. olarak, 1-15. günlerinde ile 60 mg/kg UDCA gavajla uygulandı.



Şekil 2.1. Deneysel çalışma dizaynı.

2.2.2. Biyolojik Materyallerin Toplanması ve Saklanması

Deneyel çalışmanın son günü olan 16. günde, hayvanlar genel anestezi amacıyla Ksilazin (10 mg/kg) ve Ketamin (5 mg/kg) kombinasyonu ile anestezi altına alındı. Anestezi sağlandıktan sonra, kardiyak punksiyon yöntemi kullanılarak kalpten

yeterli miktarda kan örneği toplandı ve serum elde etmek için BD Vacutainer SST™ II Advance-367953 tüplere aktarıldı.

Toplanan kan örnekleri, +4°C'de 4500 devirde 10 dakika boyunca Hettich Universal 32R santrifüj cihazında işlendi. Santrifüj işlemi sonrasında elde edilen serum örnekleri, analiz için uygun koşullarda saklanmak üzere steril ependorf tüplerine aktarıldı. Analiz zamanına dek -20⁰ de saklandı.

Kan örneklerinin alınmasının ardından etik kurallar çerçevesinde servikal dislokasyon yöntemiyle hayvanlara ötenazi uygulandı. Ötenazi sonrası, hayvanların böbrekleri dikkatle çıkarıldı ve steril tuzlu su ile yıkanarak olası kontaminasyonlar giderildi.

2.2.3. Serum Örneklerinde BUN ve Kreatinin Düzeyinin Belirlenmesi

Kan örneklerinden serum, 3000 rpm'de 20 dakika süreyle santrifüj edilerek ayrıldı ve parametrelerin ölçümü için -20°C'de uygun koşullarda saklandı. Serumdaki BUN (kan üre nitrojeni) ve kreatinin (Cr) seviyeleri, otoanalizör (Abbott c8000, Chicago, ABD) kullanılarak analiz edildi (Brouwers ve ark 2013).

2.2.4. Serum ve Böbrek Örneklerinde MDA Aktivitesi, GSH ve KIM-1 Düzeyinin Belirlenmesi

Oksidatif ve antioksidatif doku belirteçlerinin ölçümü ayrılan böbrek doku örnekleri tuzlu su ile yıkandıktan sonra fosfat tamponlu çözeltide homojenize edildi. Homojenatlar, 4°C'de 800×g'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek süpernatantlar sonra elde edildi. Dokudan elde edilen süpernatant ve serum örneklerinde GSH ve KIM-1 düzeyi ve MDA aktiviteleri ölçülmüştür (Sedlak ve Lindsay 1968)

Serum ve Böbrek dokusundan elde edilen örneklerde MDA [Rat Malondialdehyde ELISA kit, (Kat. No: KitE0156Ra), Bioassay Technology Laboratory, Çin] ve GSH [Rat Malondialdehyde ELISA kit, (Kat. No: EA0113Ra), Bioassay Technology Laboratory, Çin] ve KIM-1 [Rat Kidney Injury Molecule-1 ELISA kit, (Kat. No: E0549Ra), Bioassay Technology Laboratory, Çin] seviyelerinin ölçümü, ticari ELISA kitleri kullanılarak ve prospektusuna uygun olarak gerçekleştirildi. Absorbans ölçümleri, ELx800 spektrofotometresi (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, ABD) ile 450 nm dalga boyunda yapıldı.

Standart konsantrasyonlarla optik yoğunluk (OD) değerleri arasındaki ilişki, lineer regresyon denklemi yöntemi kullanılarak belirlendi. Her bir ticari kit için standart eğriler, Microsoft Excel yazılımı aracılığıyla ayrı ayrı oluşturuldu.

2.3. İstatistiksel Analizler

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, görsel yöntemler (histogram ve Q-Q grafikleri) ve analitik testler (Shapiro-Wilk testi) ile değerlendirildi. Veriler, ortalama \pm standart sapma (SD) olarak özetlendi. Gruplar arasındaki farklılıkların analizinde tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile kontrol edildikten sonra, anlamlı farklılıkların bulunduğu durumlarda gruplar arası karşılaştırmalar için post hoc analiz olarak Duncan'ın Multiple Range testi tercih edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

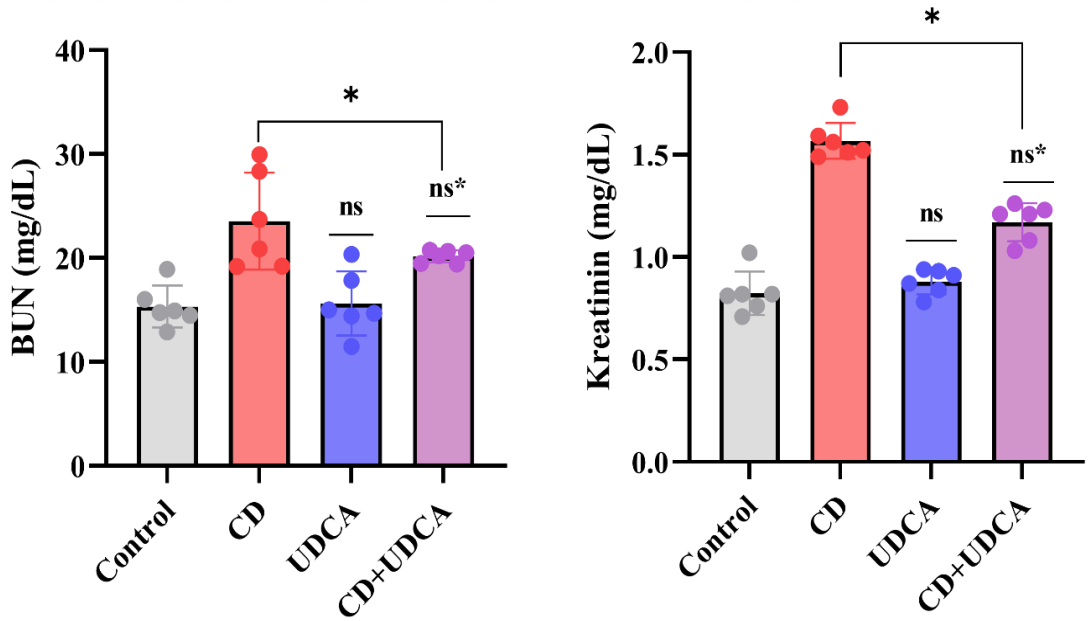
Bunun yanı sıra, verilerin çok değişkenli ilişkilerini değerlendirmek ve gruplar arasındaki biyolojik farklılıkları görselleştirmek amacıyla Principal Component Analysis (PCA) ve Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) kullanıldı. PLS-DA'da gruplar arasındaki ayrımı en çok etkileyen değişkenler VIP skorları ile belirlendi (VIP > 1 olan değişkenler ayırıda önemli kabul edildi)(Hatipoglu ve ark 2024). Grafikler, GraphPad Prism 9 ve MetaboAnalyst 6.0 programları kullanılarak oluşturulmuş, bulguların görselleştirilmesi ve analizlerin anlaşılabilirliği bu yazılımlar ile desteklenmiştir. Bu yöntemler, araştırmanın hem temel fizyolojik hem de çok değişkenli ilişkilerini güçlü bir Şekilde ortaya koyarak, tedavi grubunun etkilerini kapsamlı bir Şekilde değerlendirme imknı sunmuştur.

3. BULGULAR

3.1. Gruplar Arası Serum BUN ve Kreatinin Düzeyleri

Serum BUN ve kreatinin seviyeleri açısından kontrol grubundaki değerler ile kıyaslandığında Cd grubunda kadmiyum uygulamasıyla anlamlı bir şekilde artmıştır. Kontrol grubunda BUN seviyesi $15,33 \pm 0,82$ mg/dL iken, CD grubunda bu değer $23,54 \pm 1,90$ mg/dL'ye yükselerek kontrol grubuna kıyasla %53,5'lik bir artış göstermektedir ($p < 0.05$). Benzer şekilde, kreatinin seviyesi kontrol grubunda $0,82 \pm 0,43$ mg/dL iken, CD grubunda $1,56 \pm 0,03$ mg/dL'ye çıkarak %90,2'lik bir artışı ortaya koymaktadır ($p < 0.05$) (Grafik 3.1.).

UDCA grubunda ölçülen BUN ($20,16 \pm 0,23$ mg/dL) ve kreatinin ($0,87 \pm 0,02$ mg/dL) seviyeleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p > 0.05$). CD+UDCA grubunda elde edilen BUN ($18,66 \pm 0,90$ mg/dL; %21,7 artış, $p < 0.05$) ve kreatinin seviyesinin ($1,17 \pm 0,03$ mg/dL; %42,7 artış, $p < 0.05$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Ancak, CD grubuyla karşılaştırıldığında her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber ($p > 0.05$) azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi (Grafik 3.1.).

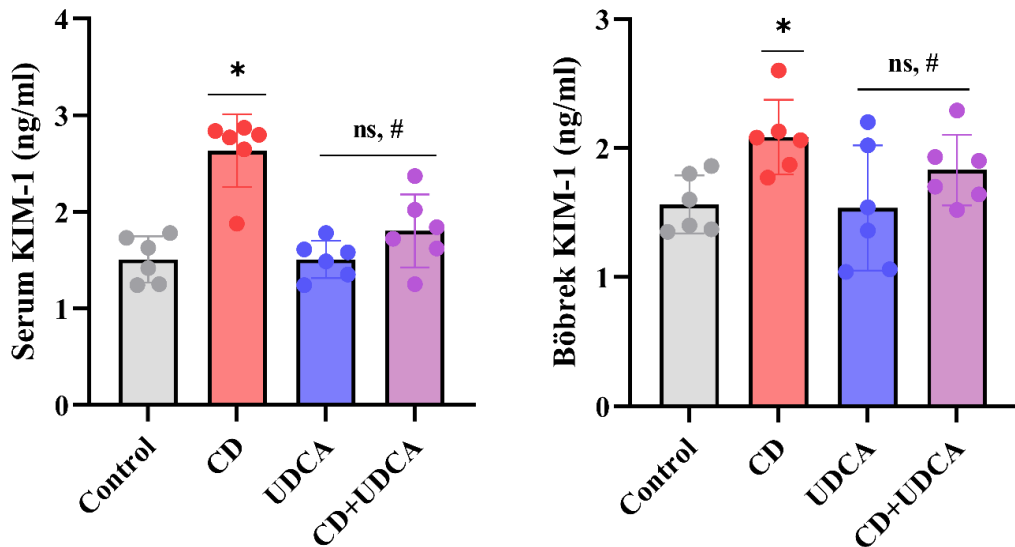


Grafik 3.1. Kontrol, Kadmiyum (CD; 3mg/kg/canlı ağırlık/gün, i.p.) ve/veya Ursodeoksikolik asit (UDCA; 60 mg/kg/canlı ağırlık/gün, oral) uygulanan sıçanların serum BUN ve kreatinin düzeyleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0.05$), ‘ns*’ CD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0.05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0.05$).

3.2. Gruplar Arası Serum ve Böbrek KIM-1 Düzeyi

Bulgularımız, böbrek hasar belirteci olan KIM-1 düzeylerinin hem serumda hem de böbrek dokusunda, gruplar arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Grafik 3.2.). Serum KIM-1 düzeyleri açısından kontrol grubunda $1,5083 \pm 0,097$ olarak ölçülen değer, kadmiyum uygulanan CD grubunda anlamlı bir artış göstererek $2,6350 \pm 0,154$ 'e yükselmiştir ($p < 0.05$). Bu artış, kontrol grubuna kıyasla %74,7 oranında bir artışı temsil etmektedir. Öte yandan, yalnızca ursodeoksikolik asit (UDCA) uygulanan grupta serum KIM-1 düzeyleri ($1,5083 \pm 0,078$), kontrol grubuna benzer bulunmuş ve anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). CD ve UDCA birlikte uygulanan grupta (CD+UDCA), serum KIM-1 düzeyleri $1,8033 \pm 0,154$ olarak ölçülmüş ve bu değer kontrol grubu ile benzer düzeydeyken ($p > 0.05$), CD grubuna kıyasla istatistiksel bir azalma olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$) (Grafik 3.2.).

Kontrol grubunda $1,5633 \pm 0,092$ olarak ölçülen KIM-1 düzeyi, CD grubunda anlamlı bir şekilde artarak $2,0850 \pm 0,117$ 'ye ulaşmış ve bu artış kontrol grubuna göre %33,4 oranında anlamlı bir fark yaratmıştır ($p < 0.05$). UDCA grubunda KIM-1 düzeyleri ($1,5367 \pm 0,198$), kontrol grubuna benzer bulunmuştur ($p > 0.05$). CD+UDCA grubunda ise KIM-1 düzeyleri $1,8300 \pm 0,111$ olarak tespit edilmiş ve bu değer kontrol grubuna göre anlamsız fark ortaya koyarken ($p > 0.05$), CD grubuna kıyasla istatistiksel bir azalma olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.05$) (Grafik 3.2.).

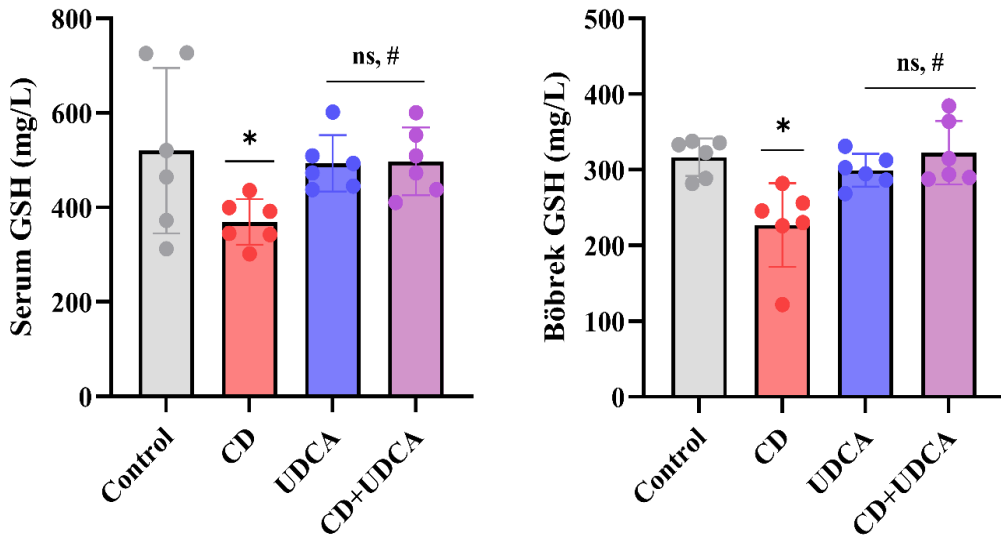


Grafik 3.2. Kontrol, Kadmiyum (CD; 3mg/kg/canlı ağırlık/gün, i.p.) ve/veya Ursodeoksikolik asit (UDCA; 60 mg/kg/canlı ağırlık/gün, oral) uygulanan sıçanların serum ve böbrek dokularında KIM-1'in düzeyleri. '*' kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0.05$), '#' CD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0.05$), 'ns'; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0.05$).

3.3. Gruplar Arası Serum ve Böbrek GSH Seviyeleri

Bulgular, glutasyon (GSH) düzeylerinin hem serumda hem de böbrek dokusunda gruplar arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Grafik 3.3.). Serum GSH düzeyleri açısından kontrol grubunda $520,21 \pm 71,41$ olarak ölçülen değer, kadmiyum uygulanan CD grubunda anlamlı bir azalma göstererek $369,29 \pm 19,84$ 'e düşmüştür. Bu azalma, kontrol grubuna kıyasla %29,0'lık bir düşüşe karşılık gelmektedir ($p < 0.05$). Yalnızca UDCA uygulanan grupta serum GSH düzeyleri $493,14 \pm 24,36$ olarak ölçülmüş ve kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). CD ve UDCA'nın birlikte uygulandığı CD+UDCA grubunda ise GSH düzeyleri $497,25 \pm 29,16$ olarak ölçülmüş ve kontrol grubu ile benzer ($p > 0.05$), fakat CD grubuna göre ise belirgin bir artış göstermiştir ($p < 0.05$) (Grafik 3.3.).

Böbrek dokusundaki GSH düzeyleri de benzer bir tablo ortaya koymuştur (Grafik 3.3.). Kontrol grubunda $316,61 \pm 10,18$ olarak ölçülen GSH düzeyleri, CD grubunda $226,99 \pm 22,56$ 'ya düşmüş ve bu, kontrol grubuna göre %28,3 oranında bir azalmaya işaret etmiştir ($p < 0.05$). UDCA grubunda GSH düzeyleri $299,45 \pm 8,84$ olarak ölçülmüş ve kontrol grubuna benzer bulunmuştur ($p > 0.05$). CD+UDCA grubunda ise GSH düzeyleri $322,44 \pm 17,05$ olarak ölçülmüş ve bu değer kontrol grubuna oldukça yakın bulunurken ($p < 0.05$), CD grubuna kıyasla belirgin ve anlamlı düzeyde bir iyileşme göstermiştir ($p > 0.05$) (Grafik 3.3.).

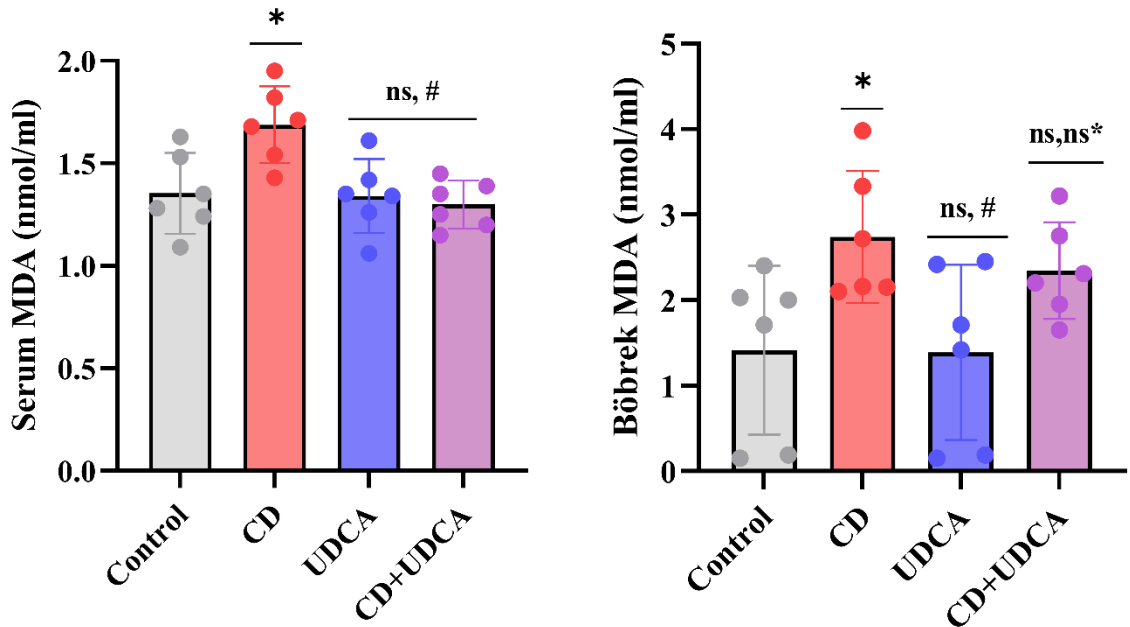


Grafik 3.3. Kontrol, Kadmiyum (CD; 3mg/kg/canlı ağırlık/gün, i.p.) ve/veya Ursodeoksikolik asit (UDCA; 60 mg/kg/canlı ağırlık/gün, oral) uygulanan sıçanların serum ve böbrek dokularında GSH seviyeleri. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0.05$), ‘#’ CD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0.05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0.05$).

3.4. Gruplar Arası Serum ve Böbrek MDA Aktivitesi

Serum MDA düzeyleri, kontrol grubunda $1,35 \pm 0,080$ olarak ölçülmüştür. Kadmiyum uygulanan CD grubunda bu değer $1,68 \pm 0,076$ 'ya yükselmiş ve kontrol grubuna kıyasla %24,4'lük bir artış gözlenmiştir ($p < 0,05$). Tek başına UDCA uygulanan grupta serum MDA düzeyleri $1,34 \pm 0,073$ olarak tespit edilmiş ve kontrol grubuyla anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). CD+UDCA grubunda ise serum MDA düzeyleri $1,29 \pm 0,047$ olarak ölçülmüş ve bu değer, kontrol grubu ile benzer seviyelerde seyrederken ($p > 0,05$), CD grubuna göre istatistiksel bir azalma olduğunu göstermiştir ($p < 0,05$) (Grafik 3.4.).

Böbrek dokusu MDA düzeyleri, kontrol grubunda $1,41 \pm 0,403$ olarak belirlenmiştir. CD grubunda bu değer, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artarak $2,74 \pm 0,315$ 'e ulaşmış ve %94,3'lük bir artış meydana gelmiştir ($p < 0,05$). UDCA grubunda böbrek dokusu MDA düzeyleri $1,39 \pm 0,418$ olarak ölçülmüş ve kontrol grubuyla benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). CD+UDCA grubunda ise MDA düzeyleri $2,34 \pm 0,230$ olarak belirlenmiş ve bu değer kontrol grubuna göre yüksek kalmasına rağmen, CD grubuna kıyasla anlamlı bir azalma göstermiştir ($p < 0,05$) (Grafik 3.4.).



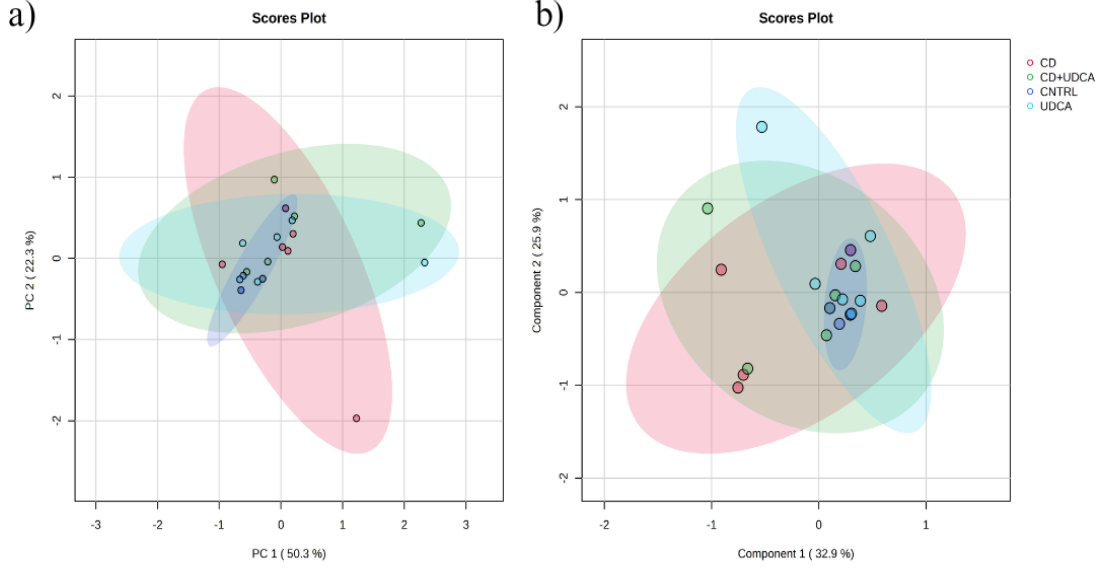
Grafik 3.4. Kontrol, Kadmiyum (CD; 3mg/kg/canlı ağırlık/gün, i.p.) ve/veya Ursodeoksikolik asit (UDCA; 60 mg/kg/canlı ağırlık/gün, oral) uygulanan sıçanların serum ve böbrek dokularında MDA aktivitesi. ‘*’ kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$), ‘#’ CD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir ($p < 0,05$), ‘ns’; kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir farkı göstermektedir ($p > 0,05$).

3.5. PCA, PLSDA ve VIP Skor Değerlendirmeleri

PCA sonuçları, PC1 (%50,3) ve PC2 (%22,3) olmak üzere iki temel bileşen üzerinden grupların dağılımlarını göstermiştir. Bu iki bileşen birlikte toplam varyansın %72,6'sını açıklamış ve gruplar arasındaki biyolojik farklılıkların güçlü bir şekilde temsil edildiğini ortaya koymuştur. Kontrol ve UDCA gruplarının birbirine oldukça yakın konumlanması, UDCA uygulamasının biyolojik profili kontrol grubuna yakın tuttuğunu göstermektedir. Buna karşın, CD grubu, diğer gruplardan belirgin bir şekilde ayrılmıştır. Bu durum, kadmiyumun biyolojik sistem üzerinde ciddi değişikliklere neden olduğunu ortaya koymaktadır. CD+UDCA grubu ise CD grubuna kıyasla kontrol ve UDCA gruplarına daha yakın bir pozisyonda yer almış, bu da UDCA'nın kadmiyumun etkilerini kısmen hafifletebildiğini göstermektedir (Grafik 3.5a.).

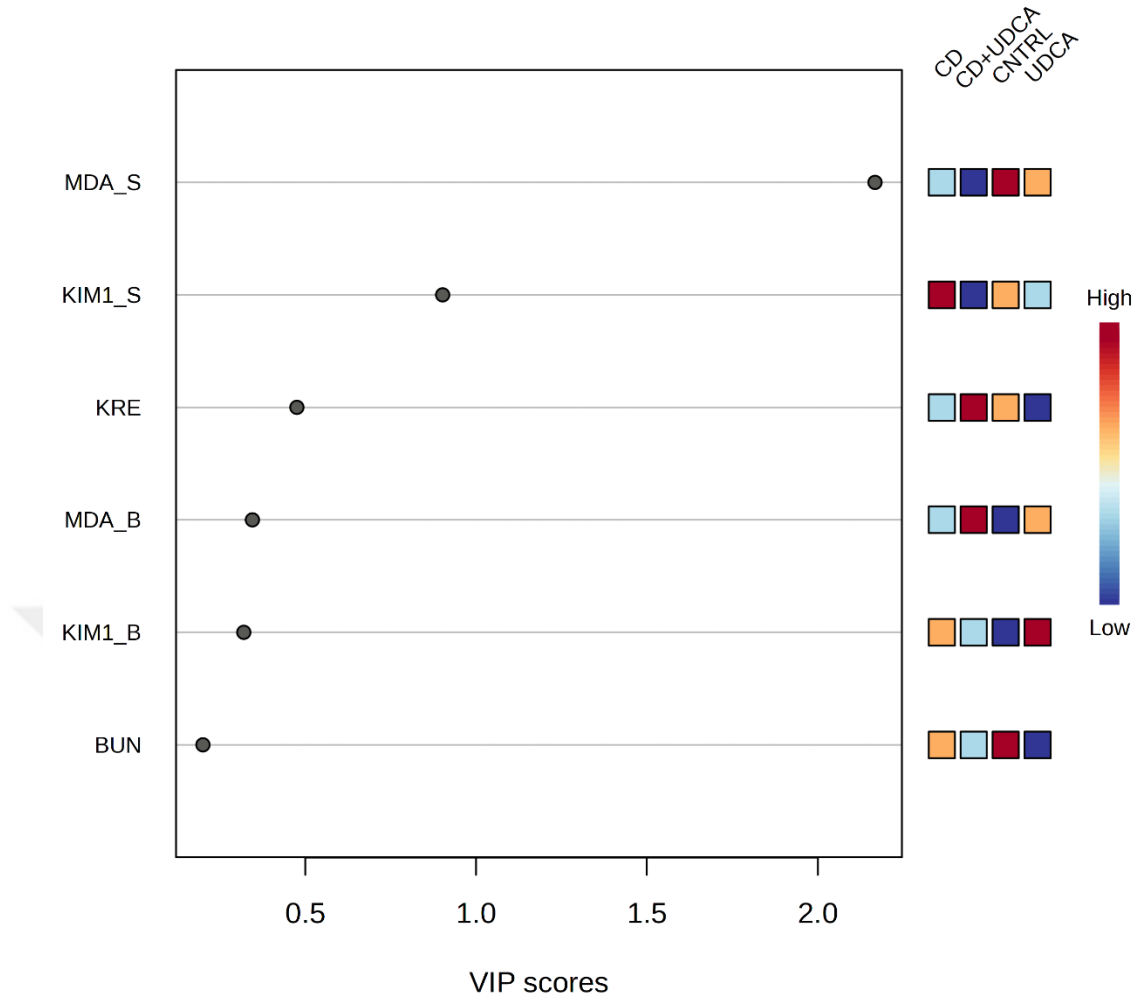
PLS-DA analizi, gruplar arasındaki ayrımı ve ayırmda etkili değişkenleri daha detaylı olarak ortaya koymuştur. Component 1 (%32,9) ve Component 2 (%25,9) toplamda varyansın %59'unu açıklamış ve grupların görselleştirilmesinde PCA ile benzer bir şekilde etkili olmuştur. CD grubunun, kontrol ve UDCA gruplarından açıkça ayrıştığı görülmüştür. Bu ayrışma, kadmiyumun biyolojik sistem üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu desteklemektedir. CD+UDCA grubunun, CD grubuna kıyasla kontrol ve UDCA gruplarına daha yakın konumlanması, PLS-DA sonuçlarıyla da UDCA'nın koruyucu etkisinin altını çizmektedir. Ancak, bu grup kontrol grubundaki biyolojik profillere tam olarak ulaşamamıştır (Grafik 3.5b).

Hem PCA hem de PLS-DA sonuçları, kadmiyumun biyolojik sistem üzerinde belirgin bir oksidatif stres ve hasara yol açtığını, ancak UDCA'nın bu etkileri kısmen hafiflettiğini göstermektedir. Bununla birlikte, CD+UDCA grubunda biyolojik profillerin kontrol grubundaki seviyelere tam anlamıyla ulaşamaması, UDCA'nın etkisinin sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır.



Grafik 3.5. a. gruplar arasındaki biyolojik farklılıkların Principal Component Analysis (PCA) ile görselleştirilmesi. b. Gruplar arasındaki ayrımın Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLS-DA) ile değerlendirilmesi.

VIP skor analizi, farklı biyokimyasal parametrelerin gruplar arasındaki biyolojik farklılıkları açıklama gücünü ortaya koymuştur. Serum Malondialdehit (MDA_S), VIP skoru yaklaşık 2.0 ile en yüksek öneme sahip değişken olarak belirlenmiştir. Bu durum, kadmiyumun neden olduğu oksidatif stresin MDA_S düzeylerinde güçlü bir şekilde yansıdığını göstermektedir. Serum KIM-1 (KIM1_S) ise VIP skoru yaklaşık 1.0 ile gruplar arasındaki ayrımı sağlayan ikinci en önemli değişken olmuştur. KIM-1, böbrek hasarının önemli bir biyobelirteci olarak rol oynamaktadır. Buna karşılık, Kreatinin (KRE), Kan Üre Azotu (BUN), Doku Malondialdehit (MDA_B) ve Doku KIM-1 (KIM1_B) VIP skorları 1.0'ın altında kalmış ve gruplar arasındaki ayrımı sağlamada daha düşük bir katkı sunmuştur. Sonuç olarak, VIP skoru analizi, MDA_S ve KIM1_S'nin kadmiyumun neden olduğu biyolojik değişikliklerin güçlü göstergeleri olduğunu ve gruplar arasındaki farklılıkların en iyi bu parametrelerle açıklandığını göstermiştir (Grafik 3.6.).



Grafik 3.6. Gruplar arasındaki ayrımı sağlayan değişkenlerin VIP skorları ile önceliklendirilmesi.

4. TARTIŞMA

Kadmiyum (Cd), Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından 1993 yılında kanserojen olarak sınıflandırılarak, en toksik ağır metallere biri olarak kabul edilmiştir (IARC 1993). Cd, uzun biyolojik yarılanma ömrü (10-30 yıl) nedeniyle karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok birikerek kalıcı toksik etkiler oluşturur ve dokularda hasar meydana getirir (Järup ve Åkesson 2009). Canlılarda Cd maruziyeti, özellikle karaciğer, böbrek, akciğer, sinir sistemi ve bağışıklık sistemi gibi hayati organlarda oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz yoluyla toksisiteye neden olur (Zhu ve ark 2024). Bu bağlamda, Cd maruziyetinin kontrol altına alınması ve azaltılması, hem hayvan hem de insan sağlığının korunması açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Böbrekler, Cd'nin toksik etkilerine karşı en hassas organlardan biridir ve bu durum, Cd'nin renal proksimal tübül hücrelerinde birikmesiyle ilişkilidir. Cd, böbrek tübüllerinin geri emilim kapasitesini bozarak poliüri, glukozüri ve proteinüri gibi klinik belirtilere yol açabilir (Yang ve ark 2024). Hafif toksik etkiler altında böbrek hücreleri kendini onarma kapasitesine sahipken, ağır hasarlarda nekroz ve kalıcı disfonksiyon gözlenebilir (Chang-Panesso ve Humphreys 2017, Chang-Panesso ve ark 2019). Cd'nin neden olduğu oksidatif stres, hücre savunma mekanizmalarını baskılayarak böbrek hastalıklarının gelişimine katkıda bulunarak, böbrek fonksiyonlarında ciddi bozulmalara yol açar (Zuhra ve ark 2024).

Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin testleri, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve izlenmesi için en basit ve yaygın kullanılan biyokimyasal yöntemlerdir. Bu metabolitler, normal şartlarda böbrekler tarafından atılan metabolik atık ürünlerdir. BUN, kanda bulunan üre nitrojeni miktarını ölçen dolaylı bir parametre olarak hem böbrek hem de karaciğer fonksiyonlarının genel bir göstergesi olarak kabul edilir. BUN seviyeleri, doğrudan böbreğin boşaltım fonksiyonuyla ilişkilidir. Kreatinin ise kas metabolizmasının bir yan ürünü olup, serumda kreatinin seviyelerinin ölçülmesi, böbrek fonksiyon bozukluklarının teşhis edilmesinde temel bir parametredir (Kamal 2014).

Bu çalışmada, Ursodeoksikolik asidin (UDCA), deneysel olarak oluşturulmuş Cd kaynaklı nefrotoksisteye karşı koruyucu etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmada Cd toksikasyonu oluşturmak için uygulanan Cd ve koruyucu amaçlı

uygulanan UDCA doz, süre ve uygulama yolu, yapılan literatür taramaları dikkate alınarak belirlendi (Ali ve ark 2020, Goodarzi ve ark 2020).

Çalışmamızda, Cd grubunda serum BUN ve kreatinin seviyelerinde anlamlı bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Literatürde de belirtildiği üzere, Cd'nin böbrek tübülleri ve glomerüller üzerinde toksik etkiler göstererek filtrasyon kapasitesini azalttığı, bunun da serum BUN ve kreatinin seviyelerinin yükselmesine yol açtığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Liu ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, CdCl₂'nin düşük (1 mg/kg), orta (2.5 mg/kg) ve yüksek (5 mg/kg) dozlarda uygulanmasının ardından, özellikle orta ve yüksek doz gruplarında serum BUN seviyelerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. (Liu ve ark 2019).

Benzer şekilde, Adebayo ve ark. (2023) tarafından yapılan bir çalışmada, 10 mg/kg Cd'ye beş gün boyunca maruz kalan ratlarda serum üre ve kreatinin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Alshammari ve ark. (2021), içme suyuna 50 mg/L Cd ilave edilerek bir hafta boyunca Cd uygulanan ratlarda serum BUN ve kreatinin seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiğini bildirmiştir (Alshammari ve ark 2021). Wan ve ark. (2022), intragastrik yolla düşük (3 mg/kg CdCl₂) ve yüksek (6 mg/kg CdCl₂) dozlarda Cd uygulanan ratlarda serum BUN seviyelerini üç farklı zaman noktasında değerlendirmiş ve zamana bağlı olarak her iki doz grubunda da BUN seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde arttığını belirtmiştir (Wan ve ark 2022).

Bu konuda yapılan farklı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmektedir (Pollack ve ark 2015, Zhang ve ark 2020, Fang ve ark 2021, Yang ve ark 2021). Bu bulgular, Cd'nin böbrek fonksiyonlarını bozarak toksik etkiler gösterdiğini ve renal hasara yol açabileceğini ortaya koymaktadır. Serum BUN seviyelerindeki artış, genellikle böbreklerin glomerüler filtrasyon kapasitesinin azalmasından kaynaklanır. Cd'nin proksimal tübüller üzerindeki toksik etkisinin, reabsorpsiyon mekanizmalarını bozarak azotlu atıkların kandan yeterince uzaklaştırılmamasıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Genchi ve ark 2020).

Ayrıca, Cd maruziyeti sırasında karaciğerin protein metabolizması sonucu üre üretimindeki artış da BUN seviyelerini yükseltebilir. Kreatinin seviyelerindeki artış ise, esas olarak glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma ile ilişkilidir. Cd, hem glomerüler yapıya hem de tübüler fonksiyonlara zarar vererek kreatininin kandan

filtrelenmesini azaltır. Bununla birlikte, tübül fonksiyonlarındaki bozulma, kreatininin etkin bir şekilde idrar yoluyla atılmasını engelleyebilir. (Fang ve ark 2021, Hernández-Cruz ve ark 2022).

Serum kreatinin ve BUN konsantrasyonlarındaki değişiklikler, böbreğin filtrasyon kapasitesindeki fonksiyonel değişiklikleri yansıtır ancak gerçek doku hasarını gösteren ‘hasar belirteçleri’ olarak kabul edilmez. KIM-1 (aynı zamanda Tim-1 olarak bilinen T-hücre immünoglobulin ve müsin içeren molekül), normal böbrek dokusunda tespit edilmeyen, ancak iskemi veya toksik hasar sonrası farklılaşmış proksimal tübül epitel hücrelerinde yüksek seviyelerde ifade edilen bir tip I transmembran proteindir (Rees ve Kain 2008, Karmakova ve ark 2021). Özellikle KIM-1, akut böbrek hasarının erken teşhisi ve izlenmesinde, geleneksel yöntemlere göre daha hassas ve spesifik bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (Waikar ve Bonventre 2007, Bonventre 2009). KIM-1, idrarda (Bonventre 2009), serumda (Li ve ark 2020) ve böbrek dokusunda (Potic ve ark 2019) ölçülebilen bir biyobelirteçtir.

Bulgularımız, kadmiyum maruziyetinin serum ve dokuda KIM-1 düzeylerini belirgin ölçüde artırdığını göstererek, bu protein molekülünün kadmiyum kaynaklı hücre hasarının bir göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır. KIM-1 ekspresyonunun, böbrek dokusunda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozulmalara karşı hücrelerin verdiği bir stres yanıtı olduğu bilinmektedir (Prozialeck ve ark 2007). Nitekim, Cd kaynaklı KIM-1 seviyelerindeki artışın böbrek hasarını yansıtırken, bu hasarın altında yatan temel mekanizmalardan birinin oksidatif stres olduğu açıktır. Çalışmamızda oksidatif stres göstergeleri incelendiğinde, Cd uygulanmış grupta GSH seviyelerinin hem serumda hem de böbrek dokusunda belirgin bir şekilde azalması, hücre içi antioksidan kapasitenin gerilediğine ve savunma mekanizmalarının zayıfladığına işaret etmektedir. Bu durum, serbest radikal üretiminde artış ve hücre içi dengeyi bozan ROS birikimi ile uyumludur. Paralel olarak, Cd maruziyetine bağlı olarak lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyelerindeki kayda değer yükseliş, hücre membranlarının oksidatif hasar gördüğünü doğrular niteliktedir. Bu şekilde zayıflatılmış antioksidan savunma, artan peroksidasyon yan ürünleri ve sonuçta ortaya çıkan hücre bütünlük kaybı, KIM-1 ekspresyonunun tetikleyicisi ve sürdürücüsü olarak düşünülebilir.

Nitekim Prozialeck ve arkadaşları (2009), Cd maruziyeti altında 6. haftadan itibaren proksimal tübül epitel hücrelerinde KIM-1 ekspresyonunda belirgin bir artış olduğunu, buna karşın nekrozun henüz ortaya çıkmadığını ve apoptoz düzeyinde yalnızca hafif bir yükselme saptandığını rapor etmişler; bu bulguların, KIM-1'in Cd kaynaklı proksimal tübül hasarını nekrozdan önce ve sadece sınırlı apoptoz geliştiği bir süreçte dahi erken dönemde gösterebilecek bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (Prozialeck ve ark 2009).

Jung ve ark (2015), Cd maruziyetinin NRK-52E hücrelerinde ve sıçan böbrek dokusunda belirgin bir oksidatif stres oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Cd uygulaması, hücrelerde ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonunu artırarak MDA düzeylerinde anlamlı bir yükselmeye neden olmuş, aynı zamanda GSH düzeylerinde azalma ve GSSG düzeylerinde artış ile GSH/GSSG oranında belirgin bir düşüşe yol açmıştır. Histopatolojik olarak Cd'nin, böbrek tübül epitelinde belirgin tübüler nekroz gelişimine neden olduğu; ayrıca KIM-1 mRNA ve protein ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Jung ve ark 2015).

Erboga ve ark (2016), 30 gün boyunca 1 mg/kg Cd uygulanan ratların böbrek dokusunda apoptotik hücre sayısında, lipid peroksidasyonunda ve NF- κ B düzeyinde artışın yanı sıra, anti-oksidan savunmada sistemindeki azalma ve proksimal tübül hücrelerinde nekroz, tübüler vakuolizasyon, hipertrofi ve glomerüler hasar gibi dejeneratif bulgular rapor etmişlerdir (Erboga ve ark 2016). Literatürde, Cd'nin oksidatif stres indükleyerek GSH ve GST gibi detoksifikasyon enzim aktivitelerinde azalmaya yol açtığına ilişkin çok sayıda bulgu ve rapor bulunmaktadır (Barregard ve ark 2022, Feng ve ark 2022, Satarug ve ark 2023, Şimşek ve ark 2023).

Cd her ne kadar redoks aktif bir element olmayıp esansiyel bir rol üstlenmese ve ROS'u doğrudan üretmese de, oksidatif stresi indükleyebilme kapasitesi nedeniyle böbrek hasarında önemli bir etken olarak kabul edilmektedir (Cuypers ve ark 2010). Bu süreçte Cd, GSH, metallotioneinler (MT) ve diğer hücrel tiyollere yüksek afinite ile bağlanır (Zalups ve Ahmad 2003, Hansen ve ark 2006). MT moleküllerinin çok sayıdaki tiyol grubu, Cd gibi sülfhidril reaktif metalleri kolayca yakalayarak serbest Cd iyonlarının metabolik etkileşimini engeller ve böylece Cd'nin tetiklediği oksidatif stres mekanizmalarını bloke eder (Thévenod 2009). Ancak bazı durumlarda, MT'den Cd ile yer değiştiren Fenton metallerinin (örneğin Fe²⁺) ya da GSH tüketiminin neden

olduğu ROS artışı bu dengeyi bozabilir. Özellikle Cd'nin GSH'ye yüksek afinitesi, hücrenin temel antioksidan kaynağı olan GSH'nin tüketilmesine ve sonuçta redoks dengesinin bozulup hücrenin oksidatif bir ortama sürüklenmesine yol açar (López ve ark 2006). Nitekim Dorta ve ark (2003), sıçan karaciğerinden izole edilen mitokondrielerde Cd'nin iki aşamalı bir etki mekanizmasına sahip olduğunu göstermiştir. İlk aşamada Cd, protein yapısındaki tiyollere bağlanarak mitokondriyal membran geçirgenliğinin artmasına neden olur. İkincil olarak, daha yavaş gelişen aşamada ise mitokondride mobilize olan demir (Fe), lipid peroksidasyonunu tetikleyerek daha fazla ROS üretir (Dorta ve ark 2003). Böylelikle Cd'nin mitokondriyi hedef alan kademeli etkisi, ROS üretiminin hücrenel hasar ve apoptoz sürecinin başlangıç noktalarından biri olduğunu ortaya koymaktadır. Yüksek metabolik aktivite ve oksijen talebi nedeniyle proksimal tübül hücreleri, mitokondriyi hedef alan bu tür patofizyolojik süreçlere karşı özellikle duyarlıdır (Munshi ve ark 2011). Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, hem serum hem de dokuda artan MDA düzeyi ve azalan GSH kapasitesinin yanı sıra yükselen KIM-1 düzeyinin böbrek hasarını yansıttığını göstermektedir. Ek olarak, VIP skor analiziyle elde edilen sonuçlar, MDA_S ve KIM1_S'nin kadmiyum kaynaklı biyolojik değişimlerin en güçlü göstergeleri olduğunu ortaya koymaktadır. MDA_S'nin yüksek VIP skoruna sahip olması, oksidatif stresin belirginliğini vurgularken, KIM1_S'nin de ikinci önemli değişken olarak öne çıkması, kadmiyumun özellikle böbrek hasarı yönünde güçlü bir etki yarattığını teyit etmektedir.

Çalışmamızda UDCA'nın tedavi edici değil, koruyucu etkinliği incelenmiştir. Bulgularımız, Cd uygulamasından önce UDCA ile yapılan ön tedavi grubunda (yani Cd+UDCA grubunda), BUN ve kreatinin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışlar olduğunu ancak bu artışların, Cd grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir. Bu durum, UDCA'nın böbrek üzerindeki koruyucu etkilerinin Cd'nin neden olduğu hasarı tamamen engelleyemese de hafifletici bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. UDCA'nın, antioksidan ve anti-apoptotik etkilerinden dolayı böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği daha önceki çalışmalarla da bildirilmiştir (Gupta ve ark 2012, Zhang ve ark 2016).

Ursodeoksikolik asit (UDCA), kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde uzun süredir kullanılan etkili bir ajan olup, antioksidan, sitoprotektif ve immünmodülatör özellikleri sayesinde kolestatik olmayan karaciğer hasarında faydalı

bir etkisi olduğuna dair bir dizi klinik ve deneysel veri elde edilmiştir (Lukivskaya ve ark 2007, Wang ve ark 2024). Son yıllarda yapılan çalışmalar, UDCA'nın özellikle oksidatif stresle ilişkili durumlarda, böbrekler gibi hedef organlarda koruyucu etkiler sağlayabileceğini ortaya koymuştur (Okada ve ark 2008, Osorio ve ark 2012).

Bulgularımız, UDCA'nın GSH düzeylerini artırarak MDA artışını azaltmak suretiyle oksidatif hasarı hafiflettiğini ve KIM-1 düzeylerinin aşırı yükselmesini dolaylı yoldan engellediğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, KIM-1'in artışı böbrek hasarını yansıtırken, bu hasarın temelini oksidatif stres oluşturmaktadır. UDCA'nın koruyucu etkisi ise oksidatif stresi hafifletmesi ve böylece KIM-1'in patolojik seviyelere ulaşmasını önlemesiyle açıklanabilir. Bu bütüncül bakış, KIM-1 değişimlerinin altta yatan oksidatif stresle yakından ilişkili olduğunu ve UDCA'nın bu olumsuz süreci tersine çevirebilecek bir potansiyele sahip bulunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle hem PCA hem de PLS-DA analizlerinin ortak çıktıları, kadmiyum maruziyetinin biyolojik sistem üzerinde belirgin bir oksidatif stres ve doku hasarına yol açtığını net bir biçimde gözler önüne sermektedir. Fakat UDCA uygulamasının, özellikle kontrol ve UDCA gruplarının birbirine yakın konumlanması ve CD+UDCA grubunun CD grubundan uzaklaşıp kontrollere doğru yaklaşması, UDCA'nın koruyucu etkisini somut olarak desteklemektedir. Bununla birlikte, UDCA'nın bu etkisi sınırlı kalmakta ve fizyolojik parametrelerin kontrol seviyelerine tam olarak geri dönmesinin zor olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum, UDCA'nın koruyucu rolünün önemli ancak tam iyileşme sağlamada yetersiz olduğunu göstermektedir.

Abd-Elhamid ve ark (2018), gentamisin (GNT) ile indüklenen böbrek hasarı modelinde, UDCA'nın böbrek koruyucu etkisini araştırmış ve GNT kaynaklı oksidatif stres, inflamasyon ve hücrel hasar süreçlerini hafiflettiğini rapor etmiştir. Çalışmada, UDCA'nın GNT ile birlikte uygulanmasının serum üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerini düşürdüğü, albümin seviyelerini artırdığı ve idrar protein atılımını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, UDCA'nın böbrek dokusunda KIM-1, NF- κ B mRNA ekspresyonlarını baskıladığı, SOD ve GSH aktivitelerini normal seviyelere yakın şekilde restore ettiği ve MDA seviyelerini düşürdüğü belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, GNT ile indüklenen apoptozun UDCA ile baskılandığı, kaspaz-3 ekspresyonunun azaldığı ve eNOS protein ekspresyonunun iyileştiği bildirilmiştir. Histolojik ve ultrastrüktürel analizler, UDCA'nın GNT kaynaklı glomerüler bozulma, tübüler nekroz

ve interstisyel hücrel infiltrasyonu önlediğini ve böbrek dokusunun yapısal bütünlüğünü koruduğunu ortaya koymuştur.

Yang ve ark. (2020), sisplatin ile indüklenen akut böbrek hasarı modelinde, UDCA'nın (60 mg/kg/gün, 3 ardışık gün) uygulamasının, BUN ve kreatinin seviyelerinde anlamlı bir düşüşle birlikte böbrek fonksiyonlarının belirgin şekilde iyileştiğini, tübüler hücre nekrozu, tübül genişlemesi ve protein silindir oluşumu gibi belirgin renal tübüler hasarları hafiflettiğini; oksidatif stres belirteci olan MDA ile böbrek hasarı biyobelirteçleri NGAL ve KIM-1 seviyelerini azalttığını; apoptoz ve inflamatuvar yanıtı baskıladığını rapor etmişlerdir. Çalışma, UDCA'nın bu etkilerini, NADPH yenilenmesi yoluyla mitokondriyal redoks dengesini düzenleyen ALDH1L2'nin ekspresyonunu artırarak ve toksikasyona bağlı mitokondriyal yapısal bozulmaları belirgin şekilde iyileştirerek oksidatif stres ile mitokondriyal disfonksiyonu etkin bir şekilde antagonize etmesi yoluyla gerçekleştirdiğini göstermektedir (Yang ve ark 2020).

Osorio ve ark. (2012), streptozotosin (STZ) ile diyabet indüklenen sıçan modelinde 30 gün boyunca uygulanan UDCA'nın (40 mg/kg/gün), diyabete bağlı olarak böbrek korteks ve medullasında azalan katalaz (CAT) aktivitesini ve artan glutatyon peroksidaz (GPx) seviyelerini normal seviyelere yakın düzeylere restore ettiğini; nitrozatif stres göstergesi olan 3-nitrotirozin (3-NT) protein seviyelerini ise anlamlı şekilde azalttığını rapor etmiştir. Çalışma, UDCA'nın diyabet kaynaklı tirozin nitrasyonu ve oksidatif stres üzerindeki azaltıcı etkisini vurgulamış ve bu etkinin böbrek koruyucu potansiyeline işaret etmiştir (Osorio ve ark 2012).

Zollner ve ark (2003), farelerde FXR^{+/+} ve FXR^{-/-} genotiplerini kullanarak UDCA'nın hepatik ve renal taşıyıcı proteinler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, farelere 7 gün boyunca UDCA (%1, w/w) veya standart diyet uygulanmış ve taşıyıcı proteinlerin ekspresyon seviyeleri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, UDCA'nın taşıyıcı protein ekspresyonunu artırarak, özellikle FXR bağımsız mekanizmalar üzerinden hepatik ve renal koruma sağladığını, aynı zamanda hidrofilik yapısı sayesinde karaciğer toksisitesine yol açmadığını ifade etmişlerdir (Zollner ve ark 2003)

Cao ve ark (2016), diyabetik nefropati modelinde ursodeoksikolik asidin (UDCA) böbrek koruyucu etkilerini detaylı şekilde incelemiş ve UDCA'nın, diyabet

kaynaklı böbrek hasarını hafifletmede güçlü bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Araştırma, UDCA'nın oksidatif stres ve ER stresine bağlı mekanizmaları inhibe ederek böbrek hasarını azalttığını göstermiştir. Bu etkiler, SOD ve CAT aktivitelerinin normal seviyelere yakın şekilde restore edilmesi, MDA seviyelerinin düşürülmesi, apoptotik süreçlerin baskılanması, anti-apoptotik Bcl-2 seviyesinin artırılması ve pro-apoptotik Bax seviyesinin azaltılmasıyla somutlaştırılmıştır (Cao ve ark 2016).

Gupta ve ark (2012), iskemik akut böbrek hasarı (AKI) modelinde tauro-ursodeoksikolik asidin (TUDCA) böbrek koruyucu etkilerini araştırmış ve TUDCA'nın anti-apoptotik ve antioksidan mekanizmalarla böbrek hasarını hafiflettiğini göstermiştir. Çalışmada, TUDCA tedavisinin kan üre seviyelerindeki artışı önemli ölçüde azalttığı ve histolojik analizlerde böbrek korteksindeki tübüler hasarı belirgin şekilde iyileştirdiği belirtilmiştir. Ayrıca, TUNEL boyama sonuçları, TUDCA'nın, özellikle proksimal tübüllerde gözlenen apoptotik hücreleri anlamlı derecede azalttığını ortaya koymuştur. İnsan renal proksimal tübüler epitel hücreleri (RPTE) üzerinde yapılan in vitro deneylerde de, TUDCA'nın mitokondriyal yolla indüklenen kaspaz-9 ve kaspaz-3 aktivasyonunu inhibe ederek hücre koruyucu etkisini güçlendirdiği gösterilmiştir. TUDCA'nın ayrıca ERK1/2 aktivasyonunu artırarak hücre hayatta kalma süreçlerine katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (Gupta ve ark 2012).

Rowe ve ark (2024), kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kedilerde UDCA'nın etkinliğini incelemiş ve UDCA'nın sağlıklı kedilere kıyasla KBH'li kedilerde dışkıda belirgin şekilde azalmış konsantrasyonda bulunduğunu (sağlıklı kedilerde medyan 39.4 ng/mg, KBH'li kedilerde medyan 12.8 ng/mg) rapor etmişlerdir. Araştırmada, evre 3 ve 4 KBH'li kedilerin dışkı UDCA konsantrasyonlarının sağlıklı kedilere kıyasla anlamlı şekilde azaldığı ancak KBH'li kedilerin bir alt grubunda UDCA konsantrasyonunun sağlıklı kedilerle benzer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, UDCA'nın bağırsak mikrobiyotasındaki belirli bakteri türleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş, özellikle *Lachnospiraceae* ve *Clostridia UCG-014* gibi bakterilerin azalan dışkı UDCA seviyeleriyle ilişkilendirildiği belirtilmiştir (Rowe ve ark 2024).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız, kadmiyum (Cd) maruziyetinin böbrek dokusunda ciddi hasara yol açtığını ve bu durumun serum ve doku biyobelirteçleri ile değerlendirilebileceğini göstermiştir. Serum BUN, kreatinin ve MDA düzeylerindeki artışlar ile GSH seviyelerindeki azalma ve KIM-1 düzeyündeki artış, Cd'nin neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğunu ve hücrel hasarı açıkça yansıtmaktadır. Cd'nin böbrek dokusundaki oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyerek lipid peroksidasyonu artırması, hücrel antioksidan savunmayı zayıflatması ve sonuçta ortaya çıkan yapısal bozulmalar, böbrek hasarının temel patofizyolojik süreçlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, Cd maruziyetine karşı koruyucu bir tedavi olarak Ursodeoksikolik Asit'in (UDCA) etkinliği incelenmiştir. Bulgularımız, UDCA'nın Cd kaynaklı toksik etkileri hafifletmede önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. UDCA ön tedavisi, serum BUN ve kreatinin seviyelerindeki artışları sınırlandırmış, GSH seviyelerini artırarak normal düzeylere yakın bir seviyeye getirmiş ve MDA seviyelerini düşürerek lipid peroksidasyonunu kontrol altına almıştır. Ayrıca, UDCA'nın KIM-1 düzeyini azaltarak Cd'nin neden olduğu böbrek hasarını hafiflettiği görülmüştür. Bu sonuçlar, UDCA'nın oksidatif stresle ilişkili biyobelirteçler üzerinde koruyucu bir etki sağlayarak böbrek fonksiyonlarını desteklediğini ve Cd'nin toksik etkilerini sınırladığını göstermektedir.

Bu çalışma, UDCA'nın Cd maruziyeti ile indüklenen oksidatif strese bağlı böbrek hasarında koruyucu bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bulgular, UDCA'nın Cd'nin neden olduğu hücrel hasar mekanizmalarını hafifletebileceğini ve böbrek fonksiyonlarının korunmasına katkı sağlayabileceğini öne sürmektedir.

Ancak, bu koruyucu etkinin sınırlı olduğu ve biyolojik profillerin kontrol seviyelerine tam olarak ulaşmadığı da gözlemlenmiştir.

Gelecekteki çalışmalar, UDCA'nın Cd maruziyetine karşı daha yüksek dozlarda ve farklı uygulama rejimlerinde etkinliğini değerlendirmeli ve moleküler düzeyde mekanizmalarını daha ayrıntılı olarak incelemelidir. Aynı zamanda, bu sonuçların farklı türlerde ve insanlarda translasyonel bir modele uyarlanması, UDCA'nın koruyucu etkilerinin daha geniş bir bağlamda değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abd-Elhamid TH, Elgamal DA, Ali SS, Ali FEM, Hassanein EHM, El-Shoura EAM, Hemeida RAM, 2018. Reno-protective effects of ursodeoxycholic acid against gentamicin-induced nephrotoxicity through modulation of NF- κ B, eNOS and caspase-3 expressions. *Cell and Tissue Research*, 374, 2, 367-87.
- Alexander J, Benford D, Cockburn A, Cravedi J-P, Dogliotti E, Di Domenico A, Fernández-Cruz ML, Fürst P, Fink-Gremmels J, Galli C, 2009. Scientific Opinion. Marine Biotoxins in Shellfish-Saxitoxin Group, Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, Adopted on Mar, 25, 1-76.
- Ali FEM, Hassanein EHM, Bakr AG, El-Shoura EAM, El-Gamal DA, Mahmoud AR, Abd-Elhamid TH, 2020. Ursodeoxycholic acid abrogates gentamicin-induced hepatotoxicity in rats: Role of NF- κ B-p65/TNF- α , Bax/Bcl-xl/Caspase-3, and eNOS/iNOS pathways. *Life Sci*, 254, 117760.
- Alshammari GM, Al-Qahtani WH, AlFaris NA, Albekairi NA, Alqahtani S, Eid R, Yagoub AEA, Al-Harbi LN, Yahya MA, 2021. Quercetin alleviates cadmium chloride-induced renal damage in rats by suppressing endoplasmic reticulum stress through SIRT1-dependent deacetylation of Xbp-1s and eIF2 α . *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111862.
- Arat M, Idilman R, Soydan EA, Soykan I, Erden E, Karayalçın S, Akan H, 2005. Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft-vs.-host disease of the liver. *Clinical transplantation*, 19, 6, 798-803.
- Baranwal A, Aggarwal P, Rai A, Kumar N, 2022. Pharmacological Actions and Underlying Mechanisms of Catechin: A Review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 22, 5, 821-33.
- Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Mölne J, 2022. Low-level exposure to lead, cadmium and mercury, and histopathological findings in kidney biopsies. *Environmental Research*, 211, 113119.
- Baud L, Hagege J, Sraer J, Rondeau E, Perez J, Ardaillou R, 1983. Reactive oxygen production by cultured rat glomerular mesangial cells during phagocytosis is associated with stimulation of lipoxygenase activity. *Journal of Experimental Medicine*, 158, 6, 1836-52.
- Beck K-F, Guder G, Schaefer L, Pleskova M, Babelova A, Behrens MH, Mihalik D, Beck M, Schaefer RM, Pfeilschifter J, 2005. Nitric Oxide Upregulates Induction of PDGF Receptor- α Expression in Rat Renal Mesangial Cells and in Anti-Thy-1 Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16, 7.
- Biagioli M, Carino A, Cipriani S, Francisci D, Marchianò S, Scarpelli P, Sorcini D, Zampella A, Fiorucci S, 2017. The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis. *The Journal of Immunology*, 199, 2, 718-33.
- Bonventre JV, 2009. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, 11, 3265-8.
- Bonventre JV, 2009. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 11, 3265-8.
- Böhlandt A, Schierl R, Diemer J, Koch C, Bolte G, Kiranoglu M, Fromme H, Nowak D, 2012. High concentrations of cadmium, cerium and lanthanum in indoor air due to environmental tobacco smoke. *Science of The Total Environment*, 414, 738-41.
- Brouwers B, Pruniau VPEG, Cauwelier EJG, Schuit F, Lerut E, Ectors N, Declercq J, Creemers JWM, 2013. Phlorizin Pretreatment Reduces Acute Renal Toxicity in a Mouse Model for Diabetic Nephropathy. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 38, 27200-7.
- Cao A, Wang L, Chen X, Guo H, Chu S, Zhang X, Peng W, 2016. Ursodeoxycholic Acid Ameliorated Diabetic Nephropathy by Attenuating Hyperglycemia-Mediated Oxidative Stress. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39, 8, 1300-8.
- Chandra J, Samali A, Orrenius S, 2000. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 29, 3, 323-33.

- Chang-Panesso M, Humphreys BD, 2017. Cellular plasticity in kidney injury and repair. *Nature Reviews Nephrology*, 13, 1, 39-46.
- Chang-Panesso M, Kadyrov FF, Lalli M, Wu H, Ikeda S, Kefaloyianni E, Abdelmageed MM, Herrlich A, Kobayashi A, Humphreys BD, 2019. FOXM1 drives proximal tubule proliferation during repair from acute ischemic kidney injury. *The Journal of clinical investigation*, 129, 12, 5501-17.
- Chen Y-F, Cowley AW, Zou A-P, 2003. Increased H₂O₂ counteracts the vasodilator and natriuretic effects of superoxide dismutation by tempol in renal medulla. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285, 4, R827-R33.
- Clemens S, 2006. Toxic metal accumulation, responses to exposure and mechanisms of tolerance in plants. *Biochimie*, 88, 11, 1707-19.
- Cuypers A, Plusquin M, Remans T, Jozefczak M, Keunen E, Gielen H, Opdenakker K, Nair AR, Munters E, Artois TJ, Nawrot T, Vangronsveld J, Smeets K, 2010. Cadmium stress: an oxidative challenge. *BioMetals*, 23, 5, 927-40.
- Dawson PA, Hubbert ML, Rao A, 2010. Getting the mOST from OST: role of organic solute transporter, OST α -OST β , in bile acid and steroid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801, 9, 994-1004.
- de Aguiar Vallim Thomas Q, Tarling Elizabeth J, Edwards Peter A, 2013. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metabolism*, 17, 5, 657-69.
- Dorta DJ, Leite S, DeMarco KC, Prado IMR, Rodrigues T, Mingatto FE, Uyemura SA, Santos AC, Curti C, 2003. A proposed sequence of events for cadmium-induced mitochondrial impairment. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 97, 3, 251-7.
- Dudley RE, Klaassen CD, 1984. Changes in hepatic glutathione concentration modify cadmium-induced hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 72, 3, 530-8.
- Duseja A, Chawla YK, 2014. Obesity and NAFLD: The Role of Bacteria and Microbiota. *Clinics in Liver Disease*, 18, 1, 59-71.
- Eaton DC, Pooler JP, 2009. *Vander's renal physiology*, Mc Graw Hil Medical, p.
- Eder MI, Miquel JF, Jüngst D, Paumgartner G, Von Ritter C, 1996. Reactive oxygen metabolites promote cholesterol crystal formation in model bile: Role of lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 5, 743-9.
- Erboga M, Kanter M, Aktas C, Sener U, Fidanol Erboga Z, Bozdemir Donmez Y, Gurel A, 2016. Thymoquinone Ameliorates Cadmium-Induced Nephrotoxicity, Apoptosis, and Oxidative Stress in Rats is Based on its Anti-Apoptotic and Anti-Oxidant Properties. *Biological Trace Element Research*, 170, 1, 165-72.
- Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N, 2001. Toxic Metals and Oxidative Stress Part I: Mechanisms Involved in Metal-induced Oxidative Damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1, 6, 529-39.
- Fang J, Xie S, Chen Z, Wang F, Chen K, Zuo Z, Cui H, Guo H, Ouyang P, Chen Z, Huang C, Liu W, Geng Y, 2021. Protective Effect of Vitamin E on Cadmium-Induced Renal Oxidative Damage and Apoptosis in Rats. *Biological Trace Element Research*, 199, 12, 4675-87.
- Fang Y, Qin M, Zheng Q, Wang K, Han X, Yang Q, Sang Xn, Cao G, 2024. Role of Bile Acid Receptors in the Development and Function of Diabetic Nephropathy. *Kidney International Reports*, 9, 11, 3116-33.
- Fels J, Scharner B, Zarbock R, Zavala Guevara IP, Lee W-K, Barbier OC, Thévenod F, 2019. Cadmium complexed with β 2-microglobulin, albumin and lipocalin-2 rather than metallothionein cause megalin: cubilin dependent toxicity of the renal proximal tubule. *International journal of molecular sciences*, 20, 10, 2379.
- Feng X, Zhou R, Jiang Q, Wang Y, Yu C, 2022. Analysis of cadmium accumulation in community adults and its correlation with low-grade albuminuria. *Science of The Total Environment*, 834, 155210.
- Festi D, Montagnani M, Azzaroli F, Lodato F, Mazzella G, Roda A, Rita Di Biase A, Roda E, Simoni P, Colecchia A, 2007. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases. *Current clinical pharmacology*, 2, 2, 155-77.

- Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM, 2004. Prognostic Value of Systemic Endothelial Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 110, 14, 1926-32.
- Fujiwara Y, Lee J-Y, Tokumoto M, Satoh M, 2012. Cadmium renal toxicity via apoptotic pathways. *Biological and pharmaceutical bulletin*, 35, 11, 1892-7.
- Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Moschetta A, 2017. Bile acids and colon cancer: Is FXR the solution of the conundrum? *Molecular Aspects of Medicine*, 56, 66-74.
- Gai Z, Gui T, Hiller C, Kullak-Ublick GA, 2016. Farnesoid X Receptor Protects against Kidney Injury in Uninephrectomized Obese Mice ^{*} *Journal of Biological Chemistry*, 291, 5, 2397-411.
- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A, 2020. The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 11, 3782.
- Giardi MT, Rea G, Berra B, 2011. Bio-farms for nutraceuticals: Functional food and safety control by biosensors, Springer Science & Business Media, p.
- Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, Esche V, Brandenburg P, Reich A, Groneberg DA, 2006. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *Journal of occupational medicine and toxicology*, 1, 1-6.
- Gonick HC, 2008. Nephrotoxicity of cadmium & lead. *Indian J Med Res*, 128, 4, 335-52.
- Goodarzi Z, Karami E, Yousefi S, Dehdashti A, Bandegi AR, Ghanbari A, 2020. Hepatoprotective effect of atorvastatin on Cadmium chloride induced hepatotoxicity in rats. *Life Sci*, 254, 117770.
- Goulis J, Leandro G, Burroughs AK, 1999. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *The Lancet*, 354, 9184, 1053-60.
- Gulcin İ, 2020. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of Toxicology*, 94, 3, 651-715.
- Gupta S, Li S, Abedin MJ, Noppakun K, Wang L, Kaur T, Najafian B, Rodrigues CMP, Steer CJ, 2012. Prevention of Acute Kidney Injury by Tauroursodeoxycholic Acid in Rat and Cell Culture Models. *PLOS ONE*, 7, 11, e48950.
- Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E, Carey MC, Igimi H, Hofmann AF, 1993. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *Journal of lipid research*, 34, 11, 1911-7.
- Hall JE, Hall ME, 2020. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book, Elsevier Health Sciences, p.
- Halliwell B, 2007. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J*, 401, 1, 1-11.
- Halliwell B, Gutteridge JMC, 1990. [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. In: *Methods in Enzymology*. Eds: Academic Press, p. 1-85.
- Hansen JM, Zhang H, Jones DP, 2006. Differential oxidation of thioredoxin-1, thioredoxin-2, and glutathione by metal ions*. *Free Radical Biology and Medicine*, 40, 1, 138-45.
- Hatipoglu D, Burak AM, Goktug S, Aysegul B, 2024. Metabolomic modelling and neuroprotective effects of carvacrol against acrylamide toxicity in rat's brain and sciatic nerve. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 51, 3, e13841.
- Hatipoglu D, Keskin E, 2022. The effect of curcumin on some cytokines, antioxidants and liver function tests in rats induced by Aflatoxin B1. *Heliyon*, 8, 7.
- He Z, Shen P, Feng L, Hao H, He Y, Fan G, Liu Z, Zhu K, Wang Y, Zhang N, Hu X, Fu Y, Wu J, 2022. Cadmium induces liver dysfunction and ferroptosis through the endoplasmic stress-ferritinophagy axis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 245, 114123.
- Hernández-Cruz EY, Amador-Martínez I, Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Pedraza Chaverri J, 2022. Renal damage induced by cadmium and its possible therapy by mitochondrial transplantation. *Chemico-Biological Interactions*, 361, 109961.
- Hofmann A, 1994. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 29, sup204, 1-15.

- IARC, 1993. International Agency for Research on Cancer Monographs. Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Industry, 119-238.
- Ikegami T, Matsuzaki Y, 2008. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatology Research*, 38, 2, 123-31.
- Järup L, Åkesson A, 2009. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238, 3, 201-8.
- Jeeva JS, Sunitha J, Ananthalakshmi R, Rajkumari S, Ramesh M, Krishnan R, 2015. Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7, Suppl 2.
- Jiang C, Shen D, Li K, Wang H, Sang W, Qi H, 2022. Protective Effects of Ursodeoxycholic Acid Against Oxidative Stress and Neuroinflammation Through Mitogen-Activated Protein Kinases Pathway in MPTP-Induced Parkinson Disease. *Clinical Neuropharmacology*, 45, 6.
- Jiménez I, Gotteland M, Zarzuelo A, Uauy R, Speisky H, 1997. Loss of the metal binding properties of metallothionein induced by hydrogen peroxide and free radicals. *Toxicology*, 120, 1, 37-46.
- Jung H-Y, Seo D-W, Hong C-O, Kim J-Y, Yang S-Y, Lee K-W, 2015. Nephroprotection of plantamajoside in rats treated with cadmium. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39, 1, 125-36.
- Kabel AM, 2014. Free radicals and antioxidants: role of enzymes and nutrition. *World Journal of Nutrition and Health*, 2, 3, 35-8.
- Kamal A, 2014. Estimation of blood urea (BUN) and serum creatinine level in patients of renal disorder. *Indian J Fundam Appl Life Sci*, 4, 4, 199-202.
- Karmakova T, Sergeeva N, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin A, 2021. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker. *Современные технологии в медицине*, 13, 3 (eng), 64-78.
- Kim SC, Cho MK, Kim SG, 2003. Cadmium-induced non-apoptotic cell death mediated by oxidative stress under the condition of sulfhydryl deficiency. *Toxicology Letters*, 144, 3, 325-36.
- Klaassen CD, Liu J, 1997. Role of metallothionein in cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Drug Metab Rev*, 29, 1-2, 79-102.
- Koc S, Aktas A, Sahin B, Ozer H, Zararsiz GE, 2023. Protective effect of ursodeoxycholic acid and resveratrol against tacrolimus induced hepatotoxicity. *Biotechnic & Histochemistry*, 98, 7, 471-8.
- Koch W, Karim MR, Marzec Z, Miyataka H, Himeno S, Asakawa Y, 2016. Dietary intake of metals by the young adult population of Eastern Poland: Results from a market basket study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 35, 36-42.
- Lapenna D, Ciofani G, Festi D, Neri M, Pierdomenico SD, Giamberardino MA, Cucurullo F, 2002. Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid. *Biochemical Pharmacology*, 64, 11, 1661-7.
- Lazaridis K, Gores G, Lindor K, 2001. Acide ursodésoxycholique: 'mécanismes d'action et utilisation clinique dans les troubles hépatobiliaires'. *Journal of Hepatology*, 35, 134-46.
- Levi M, 2011. Nuclear receptors in renal disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812, 8, 1061-7.
- Li N, Xu M, Wu M, Zhao G, 2020. Cinnamtannin A2 protects the renal injury by attenuates the altered expression of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression in 5/6 nephrectomized rat model. *AMB Express*, 10, 1, 87.
- Li T, Chiang JYL, 2014. Bile Acid Signaling in Metabolic Disease and Drug Therapy. *Pharmacological Reviews*, 66, 4, 948-83.
- Lichtenberg D, Ragimova S, Peled Y, Halpern Z, 1988. Phospholipid peroxidation as a factor in gallstone pathogenesis. *FEBS Letters*, 228, 1, 179-81.
- Liu Q, Zhang R, Wang X, Shen X, Wang P, Sun N, Li X, Li X, Hai C, 2019. Effects of sub-chronic, low-dose cadmium exposure on kidney damage and potential mechanisms. *Ann Transl Med*, 7, 8, 177.

- Ljubuncic P, Tanne Z, Bomzon A, 2000. Evidence of a systemic phenomenon for oxidative stress in cholestatic liver disease. *Gut*, 47, 5, 710-6.
- López E, Arce C, Oset-Gasque MJ, Cañadas S, González MP, 2006. Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radical Biology and Medicine*, 40, 6, 940-51.
- Lucas LN, Barrett K, Kerby RL, Zhang Q, Cattaneo LE, Stevenson D, Rey FE, Amador-Noguez D, 2021. Dominant Bacterial Phyla from the Human Gut Show Widespread Ability To Transform and Conjugate Bile Acids. *mSystems*, 6, 4, 10.1128/msystems.00805-21.
- Lugon-Moulin N, Zhang M, Gadani F, Rossi L, Koller D, Krauss M, Wagner G, 2004. Critical review of the science and options for reducing cadmium in tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) and other plants. *Advances in agronomy*, 83, 1, 111-8.
- Lukivskaya O, Patsenker E, Buko VU, 2007. Protective effect of ursodeoxycholic acid on liver mitochondrial function in rats with alloxan-induced diabetes: Link with oxidative stress. *Life Sciences*, 80, 26, 2397-402.
- Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S, 1975. Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi= The Japanese journal of gastro-enterology*, 72, 6, 690-702.
- Mandel LJ, 1985. Metabolic Substrates, Cellular Energy Production, and the Regulation of Proximal Tubular Transport. *Annual Review of Physiology*, 47, Volume 47, 85-101.
- Maret W, Vallee BL, 1998. Thiolate ligands in metallothionein confer redox activity on zinc clusters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 7, 3478-82.
- Marzec Z, Łukasiewicz M, 2010. Cadmium, lead and nickel in food rations of the canteens of welfare institutions. *Bromat Chem Toksykol*, 3, 281-6.
- McMahan RH, Wang XX, Cheng LL, Krisko T, Smith M, El Kasmi K, Pruzanski M, Adorini L, Golden-Mason L, Levi M, Rosen HR, 2013. Bile Acid Receptor Activation Modulates Hepatic Monocyte Activity and Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease *. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 17, 11761-70.
- Mezynska M, Brzóska MM, 2018. Environmental exposure to cadmium—a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 4, 3211-32.
- Milivojac T, Grabež M, Krivokuća A, Maličević U, Gajić Bojić M, Đukanović Đ, Uletilović S, Mandić-Kovačević N, Cvjetković T, Barudžija M, Vojinović N, Šmitran A, Amidžić L, Stojiljković MP, Čolić M, Mikov M, Škrbić R, 2024. Ursodeoxycholic and chenodeoxycholic bile acids attenuate systemic and liver inflammation induced by lipopolysaccharide in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*.
- Moulis J-M, 2010. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals. *Biometals*, 23, 877-96.
- Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J, 2011. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Medicine*, 9, 1, 11.
- Nordmann R, Ribière C, Rouach H, 1992. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 12, 3, 219-40.
- Okada K, Shoda J, Taguchi K, Maher JM, Ishizaki K, Inoue Y, Ohtsuki M, Goto N, Takeda K, Utsunomiya H, Oda K, Warabi E, Ishii T, Osaka K, Hyodo I, Yamamoto M, 2008. Ursodeoxycholic acid stimulates Nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems in mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 295, 4, G735-G47.
- Orr SE, Bridges CC, 2017. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *Int J Mol Sci*, 18, 5.
- Osorio H, Coronel I, Arellano A, Franco M, Escalante B, Bautista R, 2012. Ursodeoxycholic acid decreases sodium-glucose cotransporter (SGLT2) expression and oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 97, 2, 276-82.

- Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B, 2007. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis*, 12, 5, 913-22.
- Parcheta M, Świsłocka R, Orzechowska S, Akimowicz M, Choińska R, Lewandowski W, 2021. Recent Developments in Effective Antioxidants: The Structure and Antioxidant Properties. *Materials*, 14, 8, 1984.
- Paumgartner G, Beuers U, 2004. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 8, 1, 67-81.
- Pehlivan FE, 2017. Vitamin C: An antioxidant agent. *Vitamin C*, 2, 23-35.
- Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K, 2020. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiological Reviews*, 101, 2, 683-731.
- Pollack AZ, Mumford SL, Mendola P, Perkins NJ, Rotman Y, Wactawski-Wende J, Schisterman EF, 2015. Kidney Biomarkers Associated with Blood Lead, Mercury, and Cadmium in Premenopausal Women: A Prospective Cohort Study. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78, 2, 119-31.
- Potić M, Ignjatović I, Ničković VP, Živković JB, Krdžić JD, Mitić JS, Popović D, Ilić IR, Stojanović NM, Sokolović D, 2019. Two different melatonin treatment regimens prevent an increase in kidney injury marker-1 induced by carbon tetrachloride in rat kidneys. *Can J Physiol Pharmacol*, 97, 5, 422-8.
- Poupon RE, 2000. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: lessons from the past--issues for the future. *J Hepatol*, 32, 4, 685-8.
- Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ, 1997. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 113, 3, 884-90.
- Prozialeck W, Vaidya V, Liu J, Waalkes M, Edwards J, Lamar P, Bernard A, Dumont X, Bonventre J, 2007. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney international*, 72, 8, 985-93.
- Prozialeck WC, Edwards JR, 2012. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. *J Pharmacol Exp Ther*, 343, 1, 2-12.
- Prozialeck WC, Edwards JR, 2012. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 343, 1, 2-12.
- Prozialeck WC, Edwards JR, Lamar PC, Liu J, Vaidya VS, Bonventre JV, 2009. Expression of kidney injury molecule-1 (Kim-1) in relation to necrosis and apoptosis during the early stages of Cd-induced proximal tubule injury. *Toxicology and applied pharmacology*, 238, 3, 306-14.
- Prozialeck WC, Vaidya VS, Liu J, Waalkes MP, Edwards JR, Lamar PC, Bernard AM, Dumont X, Bonventre JV, 2007. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney International*, 72, 8, 985-93.
- Pysz K, Leszczyńska T, Biezanowska-Kopec R, Kopec A, 2016. Chemical assessment of lead, cadmium, nitrate, and nitrite intakes with daily diets of children and adolescents from orphanages in Krakow, Poland. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 24, 25200-9.
- Radeke HH, Cross AR, Hancock JT, Jones OT, Nakamura M, Kaefer V, Resch K, 1991. Functional expression of NADPH oxidase components (alpha- and beta-subunits of cytochrome b558 and 45-kDa flavoprotein) by intrinsic human glomerular mesangial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 31, 21025-9.
- Raj A, 2024. Analyzing the Possible Hepatic Protection of Ursodeoxycholic Acid in Rat Models of Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity. *Hilla University College Journal For Medical Science*, 2, 2, 43-8.
- Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS, 2016. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25, 3, 119-46.

- Rees AJ, Kain R, 2008. Kim-1/Tim-1: from biomarker to therapeutic target? *. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 11, 3394-6.
- Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang D-J, Hylemon PB, 2016. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*, 7, 1, 22-39.
- Rikans LE, Yamano T, 2000. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 14, 2, 110-7.
- Rivard AL, Steer CJ, Kren BT, Rodrigues CM, Castro RE, Bianco RW, Low WC, 2007. Administration of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) reduces apoptosis following myocardial infarction in rat. *The American journal of Chinese medicine*, 35, 02, 279-95.
- Rizwan M, Ali S, Adrees M, Ibrahim M, Tsang DCW, Zia-ur-Rehman M, Zahir ZA, Rinklebe J, Tack FMG, Ok YS, 2017. A critical review on effects, tolerance mechanisms and management of cadmium in vegetables. *Chemosphere*, 182, 90-105.
- Rizzo AM, Berselli P, Zava S, Montorfano G, Negroni M, Corsetto P, Berra B, 2010. Endogenous antioxidants and radical scavengers. In: *Bio-farms for nutraceuticals: functional food and safety control by biosensors*. Eds: Springer, p. 52-67.
- Rodrigues CM, Solá S, Nan Z, Castro RE, Ribeiro PS, Low WC, Steer CJ, 2003. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 10, 6087-92.
- Rowe JC, Summers SC, Quimby JM, Winston JA, 2024. Fecal bile acid dysmetabolism and reduced ursodeoxycholic acid correlate with novel microbial signatures in feline chronic kidney disease. *Frontiers in Microbiology*, 15.
- Salen G, Tint GS, Shefer S, 1991. Treatment of Cholesterol Gallstones with Litholytic Bile Acids. *Gastroenterology Clinics of North America*, 20, 1, 171-82.
- Satarug S, Vesey DA, Gobe GC, 2023. Cadmium-Induced Proteinuria: Mechanistic Insights from Dose–Effect Analyses. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 3, 1893.
- Sedlak J, Lindsay RH, 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*, 25, 192-205.
- Sen S, Chakraborty R, 2011. The Role of Antioxidants in Human Health. In: *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy*. Eds: American Chemical Society, p. 1-37.
- Shahid M, Dumat C, Khalid S, Niazi NK, Antunes PMC, 2017. Cadmium Bioavailability, Uptake, Toxicity and Detoxification in Soil-Plant System. In: *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 241*. Eds: de Voogt P, Gunther FA. Cham: Springer International Publishing, p. 73-137.
- Shalamanova L, McArdle F, Amara AB, Jackson MJ, Rustom R, 2007. Albumin overload induces adaptive responses in human proximal tubular cells through oxidative stress but not via angiotensin II type 1 receptor. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292, 6, F1846-F57.
- Solá S, Garshelis DL, Amaral JD, Noyce KV, Coy PL, Steer CJ, Iazzo PA, Rodrigues CM, 2006. Plasma levels of ursodeoxycholic acid in black bears, *Ursus americanus*: seasonal changes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 143, 2, 204-8.
- Stadtman ER, Levine RL, 2003. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 25, 3-4, 207-18.
- Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ, 2017. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101, 1, 47-64.
- Sun P, Yue P, Wang W-H, 2012. Angiotensin II stimulates epithelial sodium channels in the cortical collecting duct of the rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 302, 6, F679-F87.
- Şimşek H, Akaras N, Gür C, Küçükler S, Kandemir FM, 2023. Beneficial effects of Chrysin on Cadmium-induced nephrotoxicity in rats: Modulating the levels of Nrf2/HO-1, RAGE/NLRP3, and Caspase-3/Bax/Bcl-2 signaling pathways. *Gene*, 875, 147502.

- Terryn S, Devuyst O, 2011. Oxidative Stress in the Kidney: Proximal Tubule Disorders. In: Studies on Renal Disorders. Eds: Miyata T, Eckardt K-U, Nangaku M. Totowa, NJ: Humana Press, p. 179-203.
- Thévenod F, 2009. Cadmium and cellular signaling cascades: To be or not to be? *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238, 3, 221-39.
- Trauner, Graziadei, 1999. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13, 8, 979-95.
- Tsai L-Y, Lee K-T, Liu T-Z, 1998. Evidence for Accelerated Generation of Hydroxyl Radicals in Experimental Obstructive Jaundice of Rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 24, 5, 732-7.
- Uetani M, Kobayashi E, Suwazono Y, Kido T, Nogawa K, 2006. Cadmium exposure aggravates mortality more in women than in men. *International Journal of Environmental Health Research*, 16, 4, 273-9.
- Valgimigli L, Valgimigli M, Gaiani S, Pedulli GF, Bolondi L, 2000. Measurement of oxidative stress in human liver by EPR spin-probe technique. *Free Radical Research*, 33, 2, 167-78.
- van Lith R, Ameer GA, 2016. Chapter Ten - Antioxidant Polymers as Biomaterial. In: *Oxidative Stress and Biomaterials*. Eds: Dziubla T, Butterfield DA: Academic Press, p. 251-96.
- Vertuani S, Angusti A, Manfredini S, 2004. The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 10, 14, 1677-94.
- Visarius TM, Putt DA, Schare JM, Pegouske DM, Lash LH, 1996. Pathways of glutathione metabolism and transport in isolated proximal tubular cells from rat kidney. *Biochemical Pharmacology*, 52, 2, 259-72.
- Waikar SS, Bonventre JV, 2007. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 16, 6.
- Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D, 2003. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, 192, 2, 95-117.
- Walpen S, Beck K-F, Schaefer L, Raslik I, Eberhardt W, Schaefer RM, Pfeilschifter J, 2001. Nitric oxide induces MIP-2 transcription in rat renal mesangial cells and in a rat model of glomerulonephritis. *The FASEB Journal*, 15, 3, 571-3.
- Wan X, Xing Z, Ouyang J, Liu H, Cheng C, Luo T, Yu S, Meihua L, Huang S, 2022. Histomorphological and ultrastructural cadmium-induced kidney injuries and precancerous lesions in rats and screening for biomarkers. *Bioscience Reports*, 42, 6.
- Wang K, Xu X, Maimaiti A, Hao M, Sang X, Shan Q, Wu X, Cao G, 2021. Gut microbiota disorder caused by diterpenoids extracted from *Euphorbia pekinensis* aggravates intestinal mucosal damage. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9, 5, e00765.
- Wang M, Chen Z, Song W, Hong D, Huang L, Li Y, 2021. A review on Cadmium Exposure in the Population and Intervention Strategies Against Cadmium Toxicity. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 106, 1, 65-74.
- Wang R, Sang P, Guo Y, Jin P, Cheng Y, Yu H, Xie Y, Yao W, Qian H, 2023. Cadmium in food: Source, distribution and removal. *Food Chemistry*, 405, 134666.
- Wang X, Liang G, Zhou Y, Ni B, Zhou X, 2024. Ameliorative effect and mechanism of ursodeoxycholic acid on hydrogen peroxide-induced hepatocyte injury. *Scientific Reports*, 14, 1, 4446.
- Wang XX, Jiang T, Shen Y, Adorini L, Pruzanski M, Gonzalez FJ, Scherzer P, Lewis L, Miyazaki-Anzai S, Levi M, 2009. The farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism and diet-induced renal inflammation, fibrosis, and proteinuria. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 297, 6, F1587-F96.
- Wang Y, Fang J, Leonard SS, Krishna Rao KM, 2004. Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces Reactive Oxygen Species. *Free Radical Biology and Medicine*, 36, 11, 1434-43.
- Welch WJ, Baumgärtl H, Lübbers D, Wilcox CS, 2001. Nephron pO₂ and renal oxygen usage in the hypertensive rat kidney. *Kidney International*, 59, 1, 230-7.

- Wilmer MJG, de Graaf-Hess A, Blom HJ, Dijkman HBPM, Monnens LA, van den Heuvel LP, Levtchenko EN, 2005. Elevated oxidized glutathione in cystinotic proximal tubular epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 337, 2, 610-4.
- Yang H, Xing R, Liu S, Yu H, Li P, 2021. Role of Fucoxanthin towards Cadmium-induced renal impairment with the antioxidant and anti-lipid peroxide activities. *Bioengineered*, 12, 1, 7235-47.
- Yang H, Zhao Z, Li H, Wang L, 2024. Metal binding feature of copper-induced metallothionein from freshwater crab *Sinopotamon henanense* reveals its Cu-thionein character. *Protein Expression and Purification*, 221, 106519.
- Yang Y, Liu S, Gao H, Wang P, Zhang Y, Zhang A, Jia Z, Huang S, 2020. Ursodeoxycholic acid protects against cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction through acting on ALDH1L2. *Free Radical Biology and Medicine*, 152, 821-37.
- Zalups RK, Ahmad S, 2003. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 186, 3, 163-88.
- Zhang J, Fan Y, Zeng C, He L, Wang N, 2016. Tauroursodeoxycholic Acid Attenuates Renal Tubular Injury in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 8, 10, 589.
- Zhang Q, Zhang C, Ge J, Lv M-W, Talukder M, Guo K, Li Y-h, Li J-L, 2020. Ameliorative effects of resveratrol against cadmium-induced nephrotoxicity via modulating nuclear xenobiotic receptor response and PINK1/Parkin-mediated Mitophagy. *Food & Function*, 11, 2, 1856-68.
- Zhu A, Xu D, Li W, Zhang X, Yan X, Dietary Ursodeoxycholic Acid Supplementation Enhanced Nonspecific Immunity, Antioxidant Capacity, and Anti-Inflammatory-Related Gene Expression in Juvenile Large Yellow Croaker (*Larimichthys Crocea*). *Antioxidant Capacity, and Anti-Inflammatory-Related Gene Expression in Juvenile Large Yellow Croaker (Larimichthys Crocea)*.
- Zhu H, Tang X, Gu C, Chen R, Liu Y, Chu H, Zhang Z, 2024. Assessment of human exposure to cadmium and its nephrotoxicity in the Chinese population. *Science of The Total Environment*, 918, 170488.
- Zollner G, Fickert P, Fuchsbichler A, Silbert D, Wagner M, Arbeiter S, Gonzalez FJ, Marschall H-U, Zatloukal K, Denk H, Trauner M, 2003. Role of nuclear bile acid receptor, FXR, in adaptive ABC transporter regulation by cholic and ursodeoxycholic acid in mouse liver, kidney and intestine. *J Hepatol*, 39, 4, 480-8.
- Zollner G, Trauner M, 2006. Molekulare Mechanismen der Cholestase. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156, 380-5.
- Zuhra N, Akhtar T, Yasin R, Ghafoor I, Asad M, Qadeer A, Javed S, 2024. Human Health Effects of Chronic Cadmium Exposure. In: *Cadmium Toxicity Mitigation*. Eds: Jha AK, Kumar N. Cham: Springer Nature Switzerland, p. 65-102.

**ANTİOKSİDAN TEDAVİ OLARAK
URSODEOKSİKOLİK ASİTİN KADMIYUM
TOKSİSİTESİNE KARŞI NEFROPROTEKTİF
ETKİLERİ**

By Kemal Kavaklı

WORD COUNT

15157

TIME SUBMITTED

21-DEC-2024 05:55PM

PAPER ID

113659391

ANTIÖKSİDAN TEDAVİ OLARAK URSODEOKSİKOLİK ASİTİN KADMIYUM TOKSİSİTESİNE KARŞI NEFROPROTEKTİF ETKİLERİ

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

| | | |
|---|---|-----------------|
| 1 | acikbilim.yok.gov.tr Internet | 300 words – 3% |
| 2 | 9lib.net Internet | 112 words – 1% |
| 3 | Karasakal, Omer Faruk. "Bazi Antidepresan Ilaclarin Zebra Baligi (Danio Rerio)'Ndaki Oksidatif Stres Parametrelerine Olan Etkilerinin Biyokimyasal ve Molekuler Yontemler Ile Degerlendirilmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2022 ProQuest | 58 words – 1% |
| 4 | burkonturizm.com Internet | 58 words – 1% |
| 5 | acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 Internet | 52 words – < 1% |
| 6 | dergipark.org.tr Internet | 50 words – < 1% |
| 7 | issuu.com Internet | 39 words – < 1% |

acikerisim.selcuk.edu.tr

- 8 Internet 32 words – < 1%
-
- 9 adudspace.adu.edu.tr:8080 Internet 24 words – < 1%
-
- 10 Arıkan, Mevhibe. "Karbon tetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulan farelerde tadalafil'in koruyucu etkisinin araştırılması", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024 ProQuest 22 words – < 1%
-
- 11 bultenler.ankara.edu.tr Internet 22 words – < 1%
-
- 12 b-ok.org Internet 13 words – < 1%
-
- 13 Abenova, Ulzhan. "Obezite Modellemesi Oluşturulmuş Farelerde Sistemik ve Semen Plazması Oksidatif Hasar Parametreleri İlişkisi", Maltepe University (Turkey), 2024 ProQuest 12 words – < 1%
-
- 14 Yenidogan, Gonul. "Doteryumu Azaltılmış Suyun Ehrlich Ascites Tumorlu Tasiyan Balb/c Turu Farelerin Karaciğer Ve Kan Parametreleri uZerinde Etkisinin İncelenmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2021 ProQuest 12 words – < 1%
-
- 15 www.boa.unimib.it Internet 12 words – < 1%
-
- 16 Cetinkaya, Umut. "Platanus Occidentalis I. (Platanaceae) Govde Kabuklarının Biyomonitör Özellikleri", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2021 ProQuest 11 words – < 1%

- 17 Karakuyu, Būřra. "Bir Grup Tip Fakūltesi Őğrencisinin Covid-19 Pandemi Sūrecinde Beslenme Aliřkanlıklari ve Yařam Tarzi Deęiřikliklerinin Deęerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023
ProQuest 11 words – < 1%
- 18 Turedi, Rūbeysa. "Posterior diřsiz Ve Tam diřli Temporomandibular dūzensizlięi Olan Bireylerde postūr Egzersizlerinin Disfonksiyona, postūre Ve Dengeye Etkisinin arařtırılması Ve karřılařtırılması", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2023
ProQuest 11 words – < 1%
- 19 archive.org
Internet 11 words – < 1%
- 20 Karayięit, Raci. "Kafeinli kahvenin fiziksel ve bilişsel performans ũzerine etkileri: Doz, cinsiyet ve tūketim sıklığı alışması", Ankara Universitesi (Turkey), 2024
ProQuest 10 words – < 1%
- 21 istanbulsaglik.gov.tr
Internet 10 words – < 1%
- 22 pdffox.com
Internet 10 words – < 1%
- 23 Alexandru Florin Sircua, Iulia Dana Grosu, Adalbert Schiller, Ligia Petrica et al. "The Relationship between Circulating Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients", Biomedicines, 2024
Crossref 9 words – < 1%
- 24 Gūzelce, Būřra. "Adrenal Insidentaloma Hastalarında Mortalite Prevalansı ve Nedenleri", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 9 words – < 1%

25 Kaya, Özgecan. "Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Olgularında Istirahat Eeg Bulgularının Karşılaştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 9 words – < 1%

ProQuest

26 NAS, Bilgehan, DOLU, Taylan, ATEŞ, Hawa, ARGUN, M.Emin and YEL, Esra. "TREATMENT ALTERNATIVES FOR MICROPOLLUTANT REMOVAL IN WASTEWATER", Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, 2017. 9 words – < 1%

Publications

27 Usta, Mustafa. "Bakır Sülfat ile Oluşturulan Deneysel Karaciğer Hasarında Sinir Büyüme Faktörünün p38 Mapk Sinyal Yolağı Üzerindeki Rolü", Balıkesir University (Turkey), 2024 9 words – < 1%

ProQuest

28 www.akademiksporarastirmalarikongresi.com 9 words – < 1%

Internet

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES OFF
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS