



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA ABEMACİCLİB UYGULAMASININ
NEFROTOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ: KURKUMİN'İN KORUYUCU
ETKİSİ

Dr. Bünyamin UÇAR
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Zübeyir HUYUT

VAN-2021

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA ABEMACİCLİB UYGULAMASININ
NEFROTOKSİSİTE İLE İLİŞKİSİ: KURKUMİN'İN KORUYUCU
ETKİSİ

Dr. Bünyamin UÇAR

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Zübeyir HUYUT

“Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TTU-2020-8857 kodlu proje olarak desteklenmiştir”

VAN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Zübeyir HUYUT başta olmak üzere değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Hamit Hakan ALP, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayfer MERAL, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem ÇOKLUK, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim AKBAY'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Meslek hayatımın ilk yıllarında tecrübelerinden istifade ettiğim kıdemli asistanlarım Uzm. Dr. Emine YILMAZ'a ve Uzm. Dr. Tuba BATUR'a, özellikle tezimin yazılma aşamasında laboratuvardaki iş yükümü hafifleterek beni rahatlatan değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Hakan BOZAN'a ve Dr. Elif Dilara BİLDİRİCİ'ye, asistanlık sürecinde birlikte mesaimizin geçtiği, özveri ile çalışan tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Yaşantım boyunca güvenlerini, sabır ve desteklerini esirgemeyen aileme; sevgisiyle, ilgisiyle hep yanımda olan kıymetli eşim Esra UÇAR'a çok teşekkür ederim.

Dr. Bünyamin UÇAR

ÖZET SAYFASI

Uçar B, Sıçanlarda Abemacilib Uygulamasının Nefrotoksisite ile İlişkisi: Kurkumin'in Koruyucu Etkisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Van, 2021. Bu çalışmada Abemacilib uygulamasının nefrotoksisite ile ilişkisi ve doğal bir antioksidan olan Kurkumin'in koruyucu etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın hayvan materyalini 40 adet wistar cinsi dişi sıçan oluşturdu. Sıçanlar sekizer hayvandan oluşan 5 gruba (Sahm, DMSO, ABEMA, KURK, ABEMA+KURK) rastgele ayrıldı. 28 gün boyunca Sahm grubuna boş gavaj, DMSO grubuna 150 µL DMSO, ABEMA grubuna 150 µL DMSO içinde çözünmüş 26 mg/kg/gün Abemacilib, KURK grubuna 150 µL DMSO içinde çözünmüş 30 mg/kg/gün Kurkumin ve ABEMA+KURK grubuna 150 µL DMSO içinde çözünmüş 26 mg/kg/gün Abemacilib ve 30 mg/kg/gün Kurkumin gavaj yoluyla verildi. Çalışma sonunda, anestezi altında sıçanların kanları ve böbrek dokuları alındı. Sıçan serumlarında ve böbrek doku homojenatlarında AQP1 ve 7, TNF- α , IL-1 β , ICAM-1, IL-10 ve IL-37 düzeyleri ELİSA yöntemiyle tespit edildi. Bunlara ilave olarak serum örneklerinde böbrek fonksiyonlarının göstergesi olan Üre ve Kreatinin testleri spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Ayrıca Böbrek dokularında histopatolojik inceleme yapıldı ve Kaspaz-3, Bax ve Bcl-2 ekspresyon düzeyleri immünohistokimyasal olarak tespit edildi. Sonuçlar incelendiğinde ABEMA grubunda diğer gruplara göre AQP1 ve 7, antiinflamatuvar sitokin IL-10 seviyeleri kısmen azalmış iken, pro- inflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-1 β , oksidatif stres göstergesi MDA ve apoptoz faktörleri Kaspaz-3 ve Bax/Bcl2 oranı ise artmıştı ($p \leq 0.05$). Ayrıca böbrek dokusunda glomerüler atrofi, tübüler epitelde nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlı doku hasarı gelişmişti. Ancak ABEMA+KURK grubunda ABEMA grubuna göre AQP1 ve 7 düzeyleri artmış, TNF- α , IL-1 β , MDA, Kaspaz-3 düzeyleri ve Bax/Bcl2 oranı ise azalmıştı ($p \leq 0.05$). Bunlara ilave olarak ABEMA grubunda oluşan histopatolojik değişiklikler büyük oranda restore edilmişti. Sonuç olarak yatığımız bu çalışma, ratlarda Abemacilib uygulamasının pro-inflamatuvar sitokinlerde artış, artmış oksidatif stres ve apoptozun indüklenmesi yoluyla böbrek fonksiyonlarını ve histolojisini olumsuz etkileyebileceğini buna karşın Kurkumin terapisinin Abemacilib'in nefrotoksik etkilerine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Uçar B, Relationship of Abemaciclib Administration with Nephrotoxicity in Rats: Protective Effect of Curcumin, Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Medical Dissertation, Van, 2021. The aim of this study was to determine the relationship of abemaciclib administration with nephrotoxicity and the protective effects of curcumin, a natural antioxidant. The animal material of the study consisted of 40 female Wistar rats. Rats were randomly assigned to 5 groups of eight animals each (SAHM, DMSO, ABEMA, KURK, ABEMA+KURK). The SAHM group received empty gavage, the DMSO group received 150 μ L DMSO, the ABEMA group received 26 mg/kg/day abemaciclib dissolved in 150 μ L DMSO, the KURK group received 30 mg/kg/day curcumin dissolved in 150 μ L DMSO, and the ABEMA+KURK group received 26 mg/kg/day abemaciclib and 30 mg/kg/day curcumin dissolved in 150 μ L DMSO by gavage for 28 days. At the end of the study, blood and kidney tissues of the rats were collected under anesthesia. The levels of AQP1 and 7, TNF- α , IL-1 β , ICAM-1, IL-10, and IL-37 were determined in serum samples and kidney tissue homogenates of rats using the ELISA technique. In addition, the levels of urea and creatinine, which are indicators of kidney functions, were studied in serum samples using the spectrophotometric method. Furthermore, the kidney tissues were histopathologically examined, and the expression levels of Kaspaz-3, Bax, and Bcl-2 were immunohistochemically determined. The analysis of the results showed that AQP1 and 7, anti-inflammatory cytokine IL-10 levels were decreased, while pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β , oxidative stress indicator MDA and apoptosis factors Caspase-3 and Bax/Bcl2 ratios were increased in the ABEMA group compared to the other groups ($p \leq 0.05$). Moreover, there were glomerular atrophy in the kidney tissue, necrosis of the tubular epithelium, and tissue damage due to inflammatory cell infiltration. However, the levels of AQP1 and 7 were increased, while the levels of TNF- α , IL-1 β , MDA, Kaspaz-3, and the Bax/Bcl2 ratio were decreased in the ABEMA+KURK group compared to the ABEMA group ($p \leq 0.05$). Furthermore, histopathological changes in the ABEMA group were extensively restored. In conclusion, this study demonstrated that the administration of abemaciclib in rats could negatively affect kidney functions and histology by increasing pro-inflammatory cytokines, increased levels of oxidative stress, and induction of apoptosis, whereas curcumin therapy might be protective against the nephrotoxic effects of abemaciclib.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	IV
İçindekiler.....	V
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VIII
Şekiller Listesi.....	IX
Tablolar Listesi.....	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kanser ve Karsinogenezin Ortak Özellikleri.....	3
2.2. CDK'lar.....	4
2.2.1. Hücre döngüsünde CDK'ların rolü.....	4
2.2.2. Karsinogenez ve CDK ilişkisi.....	6
2.3. CDK İnhibitörleri.....	7
2.3.1. Abemaciclib.....	8
2.4. Böbrek.....	11
2.4.1. Makroskobik anatomi.....	11
2.4.2. Böbrek fonksiyonları.....	12
2.4.3. Böbrek histolojisi.....	13
2.4.4. Nefronun yapısı.....	14
2.4.5. İdrar oluşumu.....	15
2.5. Nefrotoksisite.....	18
2.5.1. İlaç yan etkisi.....	18
2.5.2. Böbreği toksisiteye yatkın hale getiren faktörler.....	18
2.5.3. İlaça bağlı nefrotoksisite.....	19
2.5.4. İlaça bağlı nefrotoksisite mekanizmaları ve çeşitli ilaçların nefrotoksik etkileri.....	20
2.5.5. İlaça bağlı nefrotoksisite ve akut böbrek hasarı.....	22
2.5.6. Antikanser ilaçlar ve nefrotoksisite.....	22

2.6. Kurkumin.....	23
2.6.1. Farmakokinetik ve farmakodinamik.....	25
2.6.2. Kurkumin'in antioksidan etkisi.....	26
2.6.3. Kurkumin'in antiinflamatuvar etkileri.....	27
2.6.4. Kurkumin'in antikanser etkisi.....	28
2.6.5. Kurkumin'in diyabet üzerine etkisi.....	29
2.6.6. Kurkumin'in antimikrobiyal etkisi.....	30
2.6.7. Kurkumin'in obezite üzerine etkisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	31
3.2. Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışı.....	31
3.3. Çalışma Protokol Onayı.....	32
3.4. Kimyasallar.....	32
3.5. Hayvan Materyali.....	32
3.6. Deney Grupları ve Deneysel Çalışmanın Yapılışı.....	33
3.7. Böbrek Dokularının Homojenize Edilmesi ve Süpernatant Üretimi.....	34
3.8. Kantitatif Protein Tayini.....	34
3.9. Serum ve Doku Homojenatlarında Sitokinlerin Ölçümü.....	35
3.10. Serumda Üre, Kreatinin Ölçümleri.....	35
3.11. İdrarda Protein Ölçümleri.....	35
3.12. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Serum ve Böbrek Dokusunda Malondialdehit (MDA) Ölçümü.....	36
3.13. Böbrek Dokusunda Histopatolojik İnceleme.....	36
3.14. Böbrek Dokusunda İmmünohistokimyasal İnceleme.....	36
3.15. İstatiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Biyokimyasal Parametrelere Ait Bulgular	38
4.1.1. Serum örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar..	38
4.1.2. Doku örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar..	46
4.1.3. İdrar örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar...	50
4.2. Böbrek Dokusuna Ait Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular.....	53
4.2.1. Histopatolojik bulgular.....	53

4.2.2. İmmünohistokimyasal bulgular.....	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	67
KAYNAKLAR.....	76
ÖZGEÇMİŞ.....	89
EKLER.....	90
Ek 1. Etik Kurul Raporu.....	90



SİMGELER VE KISALTMALAR

CDK	: Sikline bağımlı kinaz
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
Rb	: Retinoblastoma
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
ABH	: Akut böbrek hasarı
IL	: İnterlökin
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
NF-κB	:Nükleer faktör kappa B
PI3K	: Fosfoinositid-3-kinaz
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
ICAM-1	: Hücreler arası yapışma molekülü-1
DM	: Diyabetes mellitus
DMSO	: Dimetil sülfooksit
MDA	: Malondialdehit
AQP1	: Akuaporin 1
AQP7	: Akuaporin 7
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hücre döngüsü ve CDK'lar	6
Şekil 2. Abemaciclib'in açık molekül yapısı.....	9
Şekil 3. Böbrek anatomisi	12
Şekil 4. Böbrek Histolojisi	14
Şekil 5. Nefronun yapısı	15
Şekil 6. Kurkumin'in açık moleküler yapısı.....	25
Şekil 7. Kurkumin'in keto ve enol formlarının açık molekül yapısı.....	25
Şekil 8. AQP1 parametresine ait standart grafik.....	38
Şekil 9. AQP7 parametresine ait standart grafik.....	39
Şekil 10. TNF- α parametresine ait standart grafik.....	39
Şekil 11. ICAM-1 parametresine ait standart grafik.....	40
Şekil 12. IL-1 β parametresine ait standart grafik.....	41
Şekil 13. IL-10 parametresine ait standart grafik.....	42
Şekil 14. IL-37 parametresine ait standart grafik.....	42
Şekil 15. MDA parametresine ait standart grafik.....	43
Şekil 16. Serum örneklerinde ölçülen akuaporin, MDA ve bazı sitokin düzeylerine ait sonuçların karşılaştırılması.....	45
Şekil 17. Serum örneklerinde ölçülen üre, kreatinin düzeylerine ait sonuçların karşılaştırılması.....	46

Şekil 18. Böbrek dokusunda ölçülen akuaporin, MDA ve bazı sitokin düzeylerine ait sonuçların karşılaştırılması.....	49
Şekil 19. Sahm grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü.....	54
Şekil 20. DMSO grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü.....	54
Şekil 21. ABEMA grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü.....	55
Şekil 22. KURK grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü.....	55
Şekil 23. ABEMA+KURK grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü.....	56
Şekil 24. Sahm grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskobunda elde edilen görüntü.....	57
Şekil 25. DMSO grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskobunda elde edilen görüntü.....	57
Şekil 26. ABEMA grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskobunda elde edilen görüntü.....	58
Şekil 27. KURK grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskobunda elde edilen görüntü.....	58

Şekil 28. ABEMA+KURK grubunda primer antikör olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	59
Şekil 29. Sahm grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	60
Şekil 30. DMSO grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	60
Şekil 31. ABEMA grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	61
Şekil 32. KURK grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	61
Şekil 33. ABEMA+KURK grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	62
Şekil 34. Sahm grubunda primer antikör olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	63
Şekil 35. DMSO grubunda primer antikör olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü.....	63

Şekil 36. ABEMA grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskobunda elde edilen görüntü.....	64
Şekil 37. KURK grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskobunda elde edilen görüntü.....	64
Şekil 38. ABEMA+KURK grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskobunda elde edilen görüntü.....	65
Şekil 39: Böbrekte Kaspaz-3 immünoaktivitesinin H-Skoru ile karşılaştırılması.....	65
Şekil 40: Böbrekte Bax immünoaktivitesinin H-Skoru ile karşılaştırılması.....	66
Şekil 41. Böbrekte Bcl-2 immünoaktivitesinin H-Skoru ile karşılaştırılması.....	66

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Serum örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçların ortalama ve standart sapma değerleri.....	44
Tablo 2. Böbrek dokusu örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçların ortalama ve standart sapma değerleri.....	48
Tablo 3. İdrar örneklerinde ölçülen bazı parametrelere ait sonuçların ortalama ve standart sapma değerleri.....	50
Tablo 4. İdrar örneklerinde kimyasal analizle ölçülen bazı parametrelere ait semikantitatif sonuçlar.....	51
Tablo 5. İdrar örneklerinde kimyasal analizle ölçülen bazı parametrelere ait semikantitatif sonuçlar.....	52
Tablo 6. Böbrek dokularında yapılan histopatolojik incelemeye ait semikantitatif sonuçlar.....	53

1. GİRİŞ

Meme kanseri hemen hemen bütün ülkelerde kadınlarda en sık görülen kanserdir (Polk ve ark., 2016). Abemaciclib hormon reseptörü pozitif ve İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü-2 negatif, metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisi için ortaya çıkmış, sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri ailesinin en yeni üyelerindendir (Palumbo ve ark., 2019). Abemaciclib halen meme kanseri tedavisinde aktif ve etkili bir şekilde kullanıldığı gibi, kolon kanseri, maling melanom, glioblastom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve özefagus adenokarsinomu gibi birçok kanser türünde prelinik ve klinik denemelerde tedaviye yönelik kullanılmakta ve olumlu geri dönüşler alınmaktadır (Schettini ve ark., 2018). Ancak, tedavide kullanılan birçok ilaçta olduğu gibi, Abemaciclib de istenmeyen yan etkilere sahiptir (Dickler ve ark., 2017). İlacın, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı alınmadan önce yapılan faz çalışmalarında en sık karşılaşılan yan etkilerinin diyare, nötropeni, yorgunluk, karın ağrısı, iştah azalması ve yüksek oranda artmış serum kreatinin düzeyleri olduğu rapor edilmiştir (Palumbo ve ark., 2019). Bu yan etkilerden diyarenin oluşum mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik yapılan çalışmalardan birinde, Abemaciclib'in gastrointestinal toksisiteye sebep olduğu görülmüştür (Thibault ve ark., 2019). Bu nedenle, Abemaciclib uygulamasının gastrointestinal sistemde olduğu gibi, nefrotoksisiteye de sebep olup olmadığı, eğer oluyorsa bunun hangi fizyopatolojik yollarla gerçekleştiği sorusunun araştırılması önemlidir. Yaptığımız literatür incelemesinde Abemaciclib'in nefrotoksisite ile ilişkisinin incelendiği az sayıda çalışma vardır. Abemaciclib'in böbrek dokusundaki pro ve antiinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres belirteçleri, apoptoz faktörleri gibi nefrotoksitenin göstergeleri olabilecek parametreler üzerine etkisini araştırarak detaylı çalışmalar bulunmamaktadır.

Kurkumin, ilaca bağlı nefrotoksisiteyi engellemek maksadıyla kullanılabilecek doğal içerikli antioksidan maddelerden biri olarak değerlendirilmiştir (Motaharinia ve ark., 2019). Yaptığımız kapsamlı literatür taramasında, Kurkumin'in antioksidan (Ak ve Gülçin, 2008), antiinflamatuvar (Kahkhaie ve ark., 2019), renoprotektif (Trujillo ve ark., 2013), yara iyileşmesini hızlandırıcı (Sidhu ve ark., 1998), antikanser (Kawamori ve ark., 1999), immünmodülatör (Shahid ve ark., 2019), anti-lipidemik (Panahi ve ark.,

2018) etki gibi birçok faydalı özellikleri olan doğal bir antioksidan bileşik olduğu rapor edilmiştir. Kurkumin'in böbrek üzerindeki koruyucu etkilerinin ortaya çıkarılması için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda sisplatin, gentamisin, doksorubisin, siklosporin gibi ilaçların oluşturduğu nefrotoksisite üzerine Kurkumin'in koruyucu etkisi gösterilmiştir (Venkatesan ve ark., 2000; Tirkey ve ark., 2005; Manikandan ve ark., 2011; Waseem ve ark., 2013). Ayrıca iskemi/reperfüzyon hasarı, kimyasalların yol açtığı böbrek hasarı, diyabetin neden olduğu böbrek hasarı gibi farklı yollardan oluşan nefrotoksisitelere karşı, Kurkumin'in iyileştirici etkileri ortaya konulmuştur (Motaharinia ve ark., 2019). Bu sebeple, Abemaciclib tarafından indüklenerek muhtemel bir nefrotoksisite karşısında Kurkumin'in koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi literatüre yeni bilgiler sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı, günümüzde aktif bir şekilde antikanser ilaç olarak kullanılan Abemaciclib'in nefrotoksisite ile ilişkisini ve doğal bir antioksidan olan Kurkumin'in koruyucu etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve Karsinogenezin Ortak Özellikleri

Dünya sağlık örgütü 2020 yılında yayınladığı bir raporda kanseri, zenginlik veya sosyal statüden bağımsız olarak tüm popülasyonlarda ciddi bir sağlık sorunu olarak tanımladı. Bu raporda 2018'de dünya çapında 18,1 milyon insanın kanser olduğu ve 9,6 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü, 2040 yılına kadar bu rakamların neredeyse ikiye katlanacağı ve 2020 yılında, küresel çapta her beş kişiden birinin yaşamları boyunca muhakkak bir kanser teşhisi ile karşılaşacağı ifade edildi (WHO, 2020).

Kanserin olası nedenleri ve mekanizmalarının açıklanması çok fazla tartışmaya ve ihtilafa neden olmuştur. Bununla birlikte, bu kargaşanın neticesinde hem karsinogenezin hem de neticede ortaya çıkan tümörlerin son derece karmaşık süreçler ve yapılar olduğu yaygın olarak kabul edilen bir ilke olarak ortaya çıkmıştır (Green ve Evan, 2002). Siddhartha Mukherjee kanserin tarihçesini yazdığı kitabında onu tüm hastalıkların imparatoru olarak nitelendirmiştir. Kanserin bu olumsuz şöhretinde onun tam olarak anlaşılamayan kompleks tabiatının şüphesiz önemli bir yeri vardır (Sonnenschein ve ark., 2014).

Tam da bu noktada Douglas Hanahan ve Robert A. Weinberg'in 2000 yılında ortaya koydukları ortak altı temel özellik, bu bilinmezliğin çözülmesi adına önemli bir adım oluşturmıştır. Onlara göre proliferatif sinyalleri devamlı kılmak, büyüme baskılayıcılarından kaçınmak, hücre ölümüne direnç kazanmak, replikatif ölümsüzlüğü sağlamak, anjiyogenezi indüklemek, invazyon ve metastazı aktive etmek insan kanserlerinde görülen ortak altı temel özelliştir (Hanahan ve Weinberg, 2000). Bu ortak özelliklerin Douglas Hanahan ve Robert A. Weinberg tarafından bir belirteç olarak tanımlanması, neoplastik hastalıkların karmaşık patogenezinin anlaşılmasını basitleştirmekle kalmamış aynı zamanda bu ortak özellikleri kanser terapisinde, önemli terapötik hedefler haline getirmiştir. Tümör büyümesi ve ilerlemesi için gerekli sonradan kazanılmış bu yeteneklerin her birini hedef alan ilaçlar geliştirilmiş ve bir kısmı belirli insan kanseri formlarının tedavisinde klinik kullanım için onaylanmıştır.

Bu doğrultuda geliştirilen ilaçların önemli bir sınıfı ise büyüme baskılayıcılarından kaçış yeteneğini hedef alan CDK inhibitörleridir (Hanahan ve Weinberg, 2011).

2.2. CDK'lar

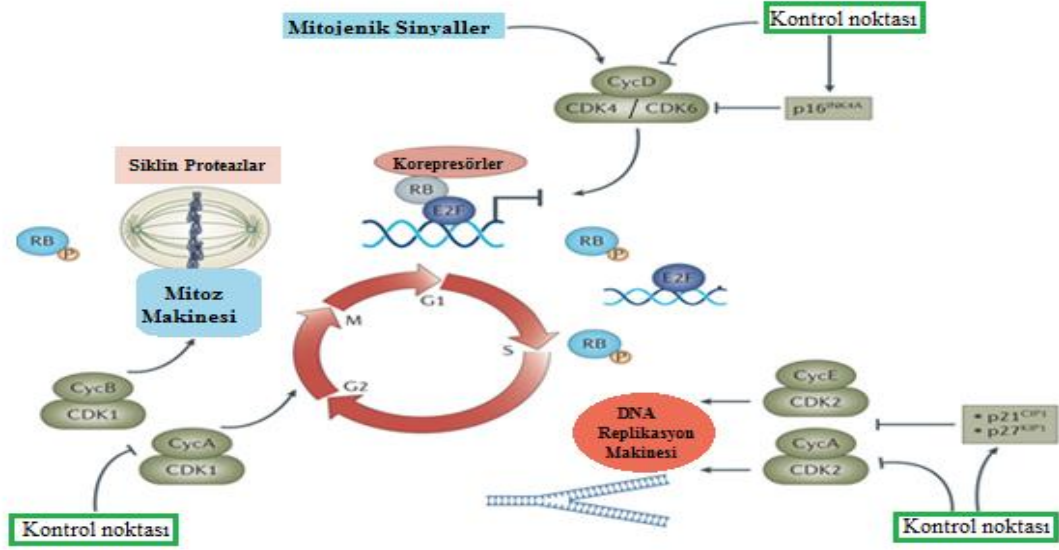
CDK'lar hücre döngüsü kontrolünde yer alan gen ürünleri olan serin-treonin kinaz ailesindendir (Dickson, 2014). İnsanlarda klasik olarak iki ana gruba ayrılan 20 CDK vardır. Bunlar hücre döngüsü CDK'ları (CDK 1, 2, 3, 4, 6 ve 7) ve transkripsiyonel CDK'larıdır (CDK 7, 8, 9, 12, 13 ve 19). CDK 7 ise her iki sürece de katkıda bulunur (Kohlmeyer ve ark., 2020). CDK'lar aktiviteleri için siklinlere ihtiyaç gösterirler. CDK'lara benzer şekilde birçok farklı siklin ailesi tanımlanmıştır ve onların ekspresyonları, hücre döngüsünün aşamaları boyunca döngüsel bir şekilde dalgalanmaktadır (Cabadak, 2008). Ek olarak, hücreler CDK ve CDK/siklin komplekslerinin endojen inhibitörlerini içerir. Bu endojen inhibitörler yapılarına ve CDK özgülüklerine göre iki sınıfa ayrılır (Balakrishnan ve ark., 2016). Ink4 ailesi üyeleri [p16^{INK4a} (Cdkn2a), p15^{INK4b} (Cdkn2b), p18^{INK4c} (Cdkn2c) ve p19^{INK4d} (Cdkn2d)] öncelikle Cdk4 ve Cdk6'yı hedefler. Tersine, Cip/Kip ailesi üyeleri [p21^{Cip1} (Cdkn1a), p27^{Kip1} (Cdkn1b) ve p57^{Kip2} (Cdkn1c)] daha karışıktır ve siklin D, E, A ve B'ye bağlı kinaz komplekslerinin aktivitelerine geniş ölçüde müdahale eder (Sherr ve Roberts, 1999). Hücre döngüsü CDK'larının kinaz aktivitesi, aktive edici siklinlerle etkileşim, endojen inhibitörlere bağlanma, fosforilasyon-defosforilasyon, katlanma ve subelüler lokalizasyon dâhil olmak üzere farklı şekillerde uygulanan sıkı bir kontrole tabidir (Malumbres ve Barbacid, 2005). Hücre döngüsü boyunca düzenli ilerlemeyi sağlamak için CDK'lar, siklinler ve CDK/siklin komplekslerinin endojen inhibitörleri arasında yakın bir işbirliği gereklidir, bu iş birliği ve organizasyon hücre döngüsünün pürüzsüz ilerlemesinde önemli bir yere sahiptir (Sánchez-Martínez ve ark., 2019).

2.2.1. Hücre döngüsünde CDK'ların rolü

Hücre döngüsü, genetik materyallerin doğru bir şekilde kopyalanmasını ve bir hücrenin dengeli olarak bölünmesini sağlayan ardışık olaylardan oluşan hassas şekilde düzenlenmiş bir süreçtir. Ökaryotik hücrelerde, hücre döngüsü G1, S, G2 ve M fazları olmak üzere dört ana dönemi içerir. G1, hücre proteinlerinin ve hücresel bileşenlerin

aktif sentez edildiği ve ayrıca organel sayısının ve hücre boyutunun artırıldığı hücre döngüsünün ilk büyüme aşamasıdır. S fazı, DNA sentezinin gerçekleştiği hücre döngüsünün sentez aşamasıdır ve tüm kromozomların kopyalanmasıyla sonuçlanır. G2 fazı, hücre döngüsünün ikinci büyüme fazıdır. Bu süre zarfında hücreler mitoz hazırlık olarak protein sentezine devam eder. M fazı, hücre döngüsünün son fazıdır, bu fazda hücre, iki özdeş yavru hücreyi meydana getirmek için, yeni sentezlenmiş kromozomların ve hücresel bileşenlerin dağıtıldığı bölünme aşamasına girer (Lin ve ark., 2018). Canlı organizmaların hücrelerinin devamlı olarak bölünmesi ve yeni hücreleri üretmesi gerekir. Hücre bölünmesinin gerçekleşebilmesi için iki molekül sınıfının mevcut olması icap eder. Bunlar siklinler ve onların aktive ettiği CDK'lardır. Yukarıda belirtildiği gibi CDK ailesinden özellikle hücre bölünmesi ile alakalı olanlar CDK 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 7'dir. Bunlarla ilişkili olan siklinler ise A1, A2, B1, B2, B3, C, D1, D2, D3, E1, E2, F olarak tanımlanmıştır. CDK/siklin komplekslerine substrat spesifikliği ve regülasyonunu (aktivasyon, inaktivasyon, lokalizasyon, alt birimlerin ve diğerlerinin bağlanması) siklinlerin verdiği düşünülmüştür. Bu hipoteze uygun olarak ökaryotik hücrelerde kapsamlı araştırmalar yapılmış ve klasik hücre döngüsü regülasyon modeli oluşturulmuştur (Satyanarayana ve Kaldis, 2009).

Bu modele göre, erken G1 fazında CDK4 ve/veya CDK6 D-tipi siklin ile aktive edilir ve retinoblastoma (Rb) proteini ailesinin fosforilasyonunu başlatırlar (Sherr ve Roberts, 1999). Bu, E2F transkripsiyon faktörlerinin salınmasına yol açar ve hücre döngüsü ilerlemesi için gerekli E2F'ye duyarlı genlerin aktivasyonu ve transkripsiyonu ile sonuçlanır. Erken E2F'ye yanıt veren genler arasında E ve A tipi siklinler bulunur. Geç G1 aşamasında, CDK2 siklin E'ye bağlanarak aktive edilir. Aktive olmuş bu kompleks E2F aracılı transkripsiyonun daha fazla aktivasyonuna yol açan Rb'nin fosforilasyonunu tamamlar. Bu da G fazının sonundaki kontrol noktasının geçirilerek S fazına girilmesini sağlar. A tipi siklinler, S fazının başlangıcında sentezlenir. Daha sonra CDK2, siklin A ile kompleks oluşturarak S fazının ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Son olarak, CDK1/siklin B kompleksleri mitozun tamamlanmasında aktif olarak görev alır (Otto ve Sicinski, 2017).



Şekil 1. Hücre döngüsü ve CDK'lar (Asghar ve ark., 2015).

2.2.2. Karsinogenez ve CDK ilişkisi

Karsinogenez ile ilişkili hücre döngüsü kusurlarının bazılarında CDK aktivitesindeki değişiklikler aracılık eder. Yanlış düzenlenen CDK'lar, plansız çoğalmaya ve ayrıca genomik ve kromozomal kararsızlığa neden olur. Şimdiye kadar olan bilgiler memeli CDK'larının bütün hücrelerde bölünme fazlarının her birini sürdürmek için gerekli olduğu yönündeydi. Bu nedenle CDK aktivitesini bloke eden terapötik stratejilerin, tümör hücrelerini seçici olarak hedeflemesi pek olası görünmüyordu. Çünkü normal doku hücrelerinde de CDK'lar hücre bölünmesinde aktif olarak rol oynamaktaydı. Bununla birlikte, son genetik kanıtlar, CDK1'in bütün hücreler için, interfaz CDK'larının (CDK2, CDK4 ve CDK6) ise yalnızca özelleşmiş bazı hücrelerin proliferasyonu için gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Buna, CDK4'ün meme bezi ve hematopoetik hücreler gibi özelleşmiş hücrelere spesifik olması örnek olarak verilebilir. Bu bilgiler ışığında, tümör hücrelerinin proliferasyon için spesifik interfaz CDK'lara ihtiyaç duyabileceği görülmektedir. Bu da seçici CDK inhibisyonunu, belirli insan neoplazilerine karşı terapötik fayda sağlayabilecek bir hedef haline getirmiştir (Malumbres ve Barbacid, 2009).

Kanserde CDK4 / 6 – rb – p16^{INK4a} yolunun deregülasyonu

Çoğu insan kanserinde G1 fazında ilerlemenin temel düzenleyicileri değişmiştir. Genetik değişiklikler genellikle CDK4 ve CDK6'yı, bunların pozitif (esas olarak siklin D1) ve negatif (p16^{INK4A} ve p16^{INK4B}) düzenleyicilerini ve substratlarını (esas olarak RB) etkiler (Malumbres ve Barbacid, 2001). Örneğin, baş ve boyun kanseri, meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, özofagus kanserleri, melanoma ve glioblastoma hastalarında siklin D'nin amplifikasyonu ve aşırı ifadesi tarif edilmiştir. CDK'ların aşırı ekspresyonu, siklin D-CDK4/6 sinyal ekseninin başka bir potansiyel aktivasyon mekanizmasıdır. CDK4 amplifikasyonları, liposarkomlarda görülürken, CDK6 amplifikasyonları ise skuamöz hücreli özofageal karsinomu olan hastalarda tespit edilmiştir. p16^{INK4A} işlevinin kaybı, kanserde yaygın bir durumdur ve bu CDK4/6 üzerinden olan sinyallemede birincil inhibe edici aktörün olmadığı anlamına gelir. p16^{INK4A}'ı kodlayan genin homozigot delesyonları, pankreas, mesane, meme, prostat tümörleri ve glioblastomada görülür (O'leary ve ark., 2016). CDK'lar siklinler veya CDK'ların endojen inhibitörlerindeki karsinogeneze bağlı değişiklikler, dış mitojenik veya anti-mitojenik sinyallerden bağımsız olarak hücre proliferasyonunu sürdürmeye yardımcı olur (Malumbres, 2007).

2.3. CDK İnhibitörleri

Kanser, hücrelerinin aşırı bölünmesi ile karakterize patolojik bir durumu ifade eder. Kanser patogenezinin ve hücre siklusu düzenleyicilerin rolünün daha iyi anlaşılması, etkili terapötik ajanlarının geliştirilmesi için bir fırsat doğurmuştur. Özellikle, hücre döngüsünün fazlar boyunca ilerlemesini düzenleyen ve birçok kanserin patogenezinde rol aldığı tespit edilen CDK'lar; terapötik strateji açısından önemli hedefler olarak belirlenmiştir. FDA'nın CDK inhibisyonunu hedefleyen ilaçları "Çığır açan tedavi" olarak nitelemesi de, bu stratejinin önemini ortaya koymuştur (Kovatcheva ve ark., 2015).

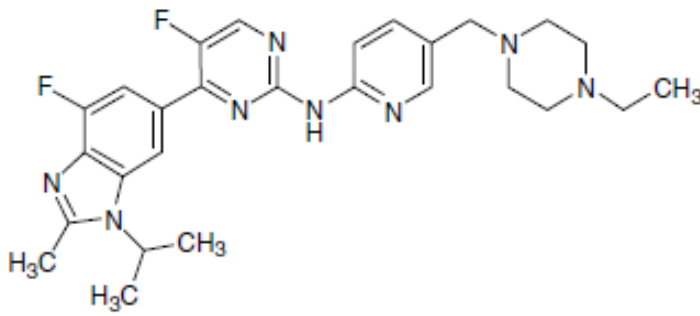
Geçtiğimiz birkaç on yıl içinde, farklı moleküler formlere sahip çok sayıda CDK inhibitörü tasarlanmış ve geliştirilmiştir. Flavopiridol, Olomusin, Roscovitine, SNS-032 ve PHA-793887 gibi birinci nesil CDK inhibitörleri genellikle

linik ortamlarda hayal kırıklığı yaratan sonuçlar göstermiş ve istenmeyen farmakolojik etkiler nedeniyle faz II ve/veya faz III denemeleri sırasında çalışmalar sonlandırılmış veya ilaç geri çekilmiştir (Chohan ve ark., 2018). Özellikle Flavopiridol, kronik lenfositik lösemide ana yan etki olarak tümör lizis sendromu meydana getirmiştir. Bu advers olayın hem tümör hücrelerinde hem de normal hücrelerde *in vitro* ve *in vivo* olarak önemli bir sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Giannone ve ark., 2019). İkinci nesil CDK inhibitörlerinden Dinaciclib, düşük, orta ve yüksek dereceli lenfomalar, özellikle foliküler lenfoma tanısı ile önceden yoğun şekilde tedavi edilmiş kişilerde ve dirençli kronik lenfositik lösemi hastalarında önemli klinik aktivite göstermiştir (Santo ve ark., 2015). Ayrıca Dinaciclib, preklinik çalışmalarda flavopiridole göre daha seçici CDK inhibisyonu yapmış ve daha iyi bir tolere edilebilirlik profili sergilemiştir (Parry ve ark., 2010). Bununla birlikte meme kanseri hastalarının tedavisi için yapılan faz I çalışmasında, hastaların % 60'ı ciddi advers olaylar yaşamıştır ve Dinaciclib'in de terapötik faydası, toksik etkilerinden ötürü sınırlı kalmıştır (Chen ve ark., 2016). Bir diğer sınıf ise seçici CDK4/6 inhibisyonu yapan küçük molekülü, oral kullanımlı ilaçlardan oluşan Palbociclib, Ribociclib ve Abemaciclib grubudur. Bu grup özellikle hormon reseptörü pozitif ileri veya metastatik meme kanserinin tedavisinde faydalı olmuş ve FDA onayı almıştır. Bu CDK4/6 inhibitörleri genellikle hem kombinasyon hem de monoterapide iyi tolere edilmiştir. Bu inhibitörlerin en yaygın yan etkisi nötropenidir. Bundan başka anemi, bulantı, ishal, iştahsızlık ve yorgunluk gibi yan etkileri de sıktır (Lin ve ark., 2018).

2.3.1. Abemaciclib

Abemaciclib, oral yoldan alınan, güçlü, seçici ve küçük molekülü bir pirimidin-benzimidazol inhibitördür. Biyokimyasal testlerde Abemaciclib'in $K_i^{ATP} = 0.6 \text{ nmol / L} \pm 0.3 \text{ nmol / L}$ ile CDK4 / siklin D1 komplekslerinin ve $K_i^{ATP} = 8.2 \pm 1.1 \text{ nmol / L}$ ile CDK6/siklin D3 komplekslerinin kinaz aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür. *In vitro* deneylerde Abemaciclib'in, CDK4/siklin D1 için CDK6/siklin D3 komplekslerine göre yaklaşık 14 kat özgülük gösterdiği tespit edilmiştir. Abemaciclib, CDK 4/6'nın Rb tümör süpresör proteinini fosforile etmesini önler, böylece hücre bölünmesi sürecinin G1 fazında tutulmasına sebep olur ve hücre büyümesini ortadan kaldırır (Sledge Jr ve ark., 2017; Abutorabi ve ark., 2020). Bu inhibisyonu, CDK'ların N-terminal ve C-

terminal lobları arasındaki boşluğa bağlanmak ve bu sayede ATP bağlanmasını inhibe etmek suretiyle yapar. ATP gibi, Abemaciclib de, protein kinazların küçük ve büyük loblarını birbirine bağlayan menteşe kalıntıları ile hidrojen bağları oluşturur (Roskoski Jr, 2019). Abemaciclib 5 metabolit üretir. Bunlar içerisinde plazmada en yoğun bulunan metabolitlerin hidroksiabemaciclib, N- desetilabemaciclib ve hidroksi- N- desetilabemaciclib olduğu rapor edilmiştir. Bu üç metabolit için CDK4 ve CDK6'nın inhibisyonuna yönelik IC₅₀ değerleri, Abemaciclib'in IC₅₀ değerlerine eş değer olacak şekilde 1 ila 3 nM arasındadır ve Abemaciclib'e benzer olarak konsantrasyona bağlı bir şekilde hücre büyümesini ve hücre döngüsü ilerlemesini engellerler. N- desetilabemaciclib ve hidroksiabemaciclib Abemaciclib'e benzer bir kuvvet gösterirken hidroksi- N- desetilabemaciclib Abemaciclib'e göre 20 kat daha düşük bir kuvvet gösterir (Palumbo ve ark., 2019).



Şekil 2. Abemaciclib'in açık molekül yapısı (Kim, 2017)

Farmakokinetik ve farmakodinamik

Sağlıklı bireylerde 200 mg oral dozu takiben Abemaciclib'in mutlak biyoyararlanımı, %45 olarak bulunmuştur. Abemaciclib'in gıda ile birlikte uygulanmasının biyoyararlanımı önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür. Oral uygulamadan sonra, C_{max}'a 4-24 saatte ulaşılır ve günlük uygulandığında kararlı duruma 5 gün sonra ulaşılır. Abemaciclib ve aktif metabolitlerinin taşınması yüksek oranda proteinlere bağlı şekilde gerçekleşir. Bağlı fraksiyonlar % 90'ı aşmaktadır. Abemaciclib esas olarak hepatik metabolizma yoluyla temizlenmektedir ve ana ilacın % 10'undan azı dışkıda değişmeden korunmuştur. Abemaciclib başlıca sitokrom P450 (CYP) 3A tarafından metabolize edilir. Tek bir 200 mg Abemaciclib dozu

uygulandıktan sonra, Abemaciclib ve aktif metabolitlerinin eğri altındaki alanı hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olanlarda 1.2 kat, orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh B) 1.1 kat, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olanlarda 2.4 kat artmıştır. Abemaciclib'in normal karaciğer fonksiyonu olan kişilerde 24 saat olan eliminasyon yarılanma ömrünün, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 55 saate yükseldiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan farmakokinetik analiz, Abemaciclib'e ve aktif metabolitlerine maruz kalmanın hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliğinden etkilenmediğini göstermiştir. Ayrıca Abemaciclib'in bir intrakraniyal glioblastoma ksenograft modelinde gösterildiği üzere kan-beyin bariyerini önemli ölçüde aştığı da rapor edilmiştir (Raub ve ark., 2015).

Güvenlik ve tolere edilebilirlik

Abemaciclib kullanan hastalar üzerinde yapılan bir klinik çalışmada (faz II monarş I çalışması), tüm hastalarda tedaviye bağlı en az bir yan etki olduğu ifade edilmiştir. 32 hastada (tüm hastaların % 24.2'si) ciddi yan etkilerin meydana geldiği rapor edilmiştir. Tedaviye bağlı en yaygın yan etkilerinin ishal, yorgunluk, bulantı ve iştah azalması olduğu ortaya konulmuştur. Artan kan kreatinin düzeylerinin rapor edilen en yaygın laboratuvar anormalliği olduğu ve değerlendirilen hastaların % 97.7'sinde grade 1/2 olay gözlemlendiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, serum kreatinin düzeyindeki artış, ilk döngü sırasında gözlenmiş ve serum kreatinin seviyeleri dozlama süresi boyunca yüksek ve stabil kalmıştır. Çalışma tedavisinin kesilmesinden sonraki 30 gün içinde serum kreatinin seviyelerinin düştüğü gözlenmiş iken, kan üre azotunda ise artışın olmadığı gösterilmiştir (Dickler ve ark., 2017). Başka bir klinik çalışmada ise genel olarak, hastaların tamamına yakınında (%96) tedaviye bağlı ortaya çıkan en az 1 advers olay yaşanmıştır. En sık yan etkiler (hastaların %20'sinden fazlasında görülmüş olanlar) ishal, kabızlık, mide bulantısı, yorgunluk, karın ağrısı, iştah azalması ve nötropeniydi. Tedaviye bağlı derece 3 yan etkiler hastaların %36'sında bildirilmiştir. Hastaların % 5'inden fazlasında bildirilen tedaviye bağlı derece 3 yan etkiler arasında nötropeni (% 9) ve artan aspartat aminotransferaz (% 5) düzeyleri vardı. Tedaviye bağlı derece 4 yan etkiler hastaların % 2'si için rapor edilmiş ve alanin aminotransferaz yükselmesi (% 1), lökopeni (% 0.4) ve aspartat aminotransferaz

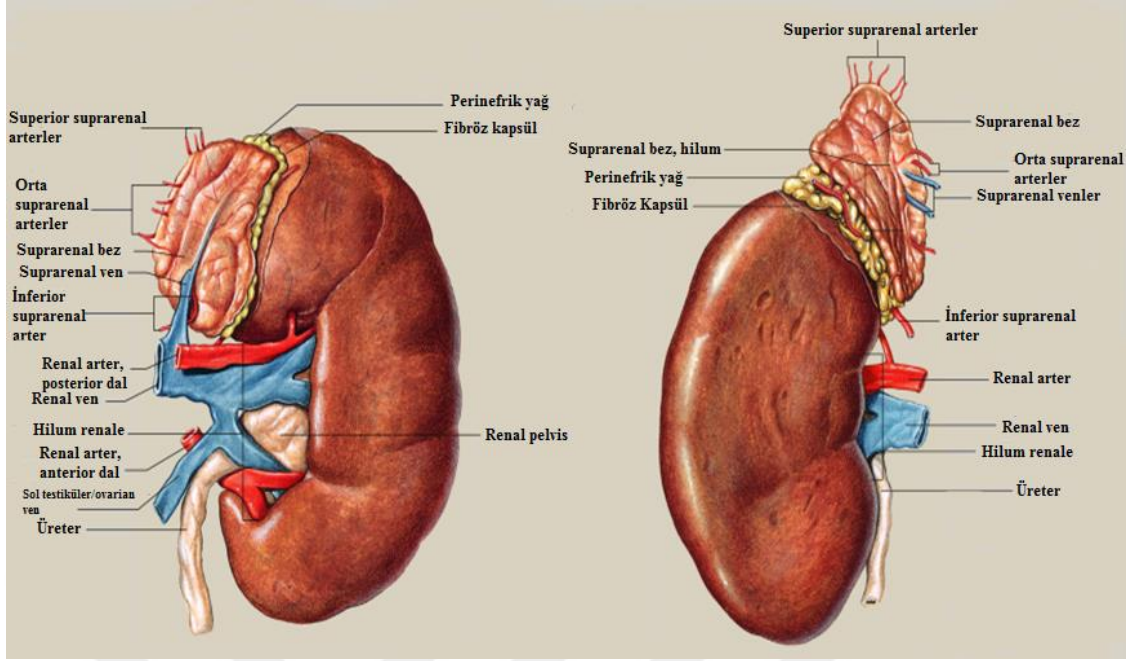
yükselmesi (% 0.4) şeklinde görülmüştür (Hurvitz ve ark., 2020). Abemaciclib'in palbociclib ve ribociclibten farklı olarak indüklediği doz sınırlayıcı en önemli 3. ve 4. derece toksisite, hematolojik toksisiteler değil ishaldir. Onun indüklediği miyelosupresyonun daha düşük dereceli olması CDK/4 için daha seçici inhibisyona sahip olmasına bağlanmıştır (Chong ve ark., 2020). Abemaciclib tarafından oluşturulan toksisitelerin izah edilmesi ve üstesinden gelinmesi, onun terapötik kullanılabilirliğinin daha iyi ortaya konulmasını sağlayabilir (Klein ve ark., 2018).

2.4. Böbrek

2.4.1. Makroskopik anatomi

Böbrekler karmaşık yapılı organlardır ve normal vücut fonksiyonlarının sürdürülmesinde hayati öneme sahiptirler. Bir insanın hayatta kalması, büyük ölçüde, böbrekler tarafından gerçekleştirilen hayati işlevlere bağlıdır. Böbrek sistemi, vücudun sıvı-elektrolit dengesini oluşturmak suretiyle diğer organ ve sistemlerin de normal şekilde çalışmalarını sağlayarak vücudun tüm bölgelerini etkiler. Bu hayati fonksiyonlarından ötürü böbreğe ait patolojiler yakından incelenmesi gereken olgulardır (Wallace, 1998).

Böbrekler, T12-L3 vertebraları hizasında karın arka duvarında retroperitoneal olarak yerleşen yüksek vaskülariteye sahip (kardiyak çıkışın yaklaşık % 20'sini alır) bir çift solid organdır. Ortalama bir yetişkin böbreği 12 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve ön-arka boyutu 3 cm'dir (Mahadevan, 2019). Karaciğer varlığı nedeniyle sağ böbrek soldan daha aşağıda konumlanmıştır. Böbrek koruyucu bir yağ tabakası (perirenal yağ) ile çevrili ince, parlak bir fibromusküler kapsül ile kaplıdır. Renal fasya veya Gerota fasyası olarak adlandırılan bir başka bağ dokusu tabakası, perirenal yağ tabakası ve adrenal bezle birlikte böbreği kapsül içine alır. Böbrek fasyasının dışında ikinci bir pararenal yağ tabakası bulunur. Her bir böbreğin medial kısmında hilum olarak isimlendirilen ve böbreğe ait arter, ven ve sinirlerin girip çıktığı ayrıca lenfatiklerin ve üreterin de yerleştiği çukur bir bölge bulur (Moinuddin ve Dhanda, 2015).



Şekil 3. Böbrek anatomisi (Mahadevan, 2019).

2.4.2. Böbrek fonksiyonları

Böbrekler aşağıdaki fonksiyonları icra ederek vücutta homeostazisin sağlanmasında önemli sorumluluk üstlenir:

Metabolik atıkların idrarla atılımı

Böbreğin en temel görevi organizmanın artık gereksinim duymadığı metabolizma ürünlerini bedenden uzaklaştırmaktır. Bunlardan başlıcaları üre, kreatinin, ürik asit, bilirubin ve hormon yıkım ürünleridir. Böbrekler aynı zamanda çeşitli ksenobiyotiklerin de vücuttan uzaklaştırıldığı merkezdir.

Sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi

Kararlı iç ortamın sürdürülebilmesi için vücuttaki su ve elektrolit miktarının belli sınırlar içerisinde tutulması gerekir. Bu da ancak onların organizma bünyesine girip çıkan miktarları arasında bir denge oluşturulmasıyla mümkündür. Bu dengenin kurulmasında böbrekler aktif olarak rol alır. Örneğin sodyum iyonu yediklerimiz ya da içtiklerimiz vasıtasıyla vücut dâhiline girer. Eğer belli bir periyotta normalde alınması gerekenden fazla miktarda bir sodyum tüketiminde bulunulmuş ise, vücutta sodyum

birikmeye başlar. Böbrek bu birikimden çeşitli fizyolojik mekanizmalar vasıtasıyla haberdar edilir ve cevap olarak idrar yoluyla atılan sodyum miktarını artırır ve bu sayede hem sodyum hem vücut sıvı dengesinin yeniden sağlanmasını gerçekleştirir.

Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi

Böbrek su ve sodyum atılımı vasıtasıyla kan basıncının uzun süreli regülasyonu üzerinde etkili olur. Ayrıca salgıladığı renin isimli madde sayesinde anjiyotensin II gibi damar hacmi üzerinde etkili ürünlerin sentezine sebep olarak kan basıncının ayarlanmasına katkı sunar.

D vitamini metabolizması, eritropoietin üretimi

Karaciğerde sentezlenen 25 (OH) vitamin D3 böbreklerde 1-25 dihidroksi vitamin D3 olan aktif şekline dönüştürülür. Ayrıca böbrekler hipoksiye cevap olarak eritrosit üretimini indükleyen eritropoietin salgılar.

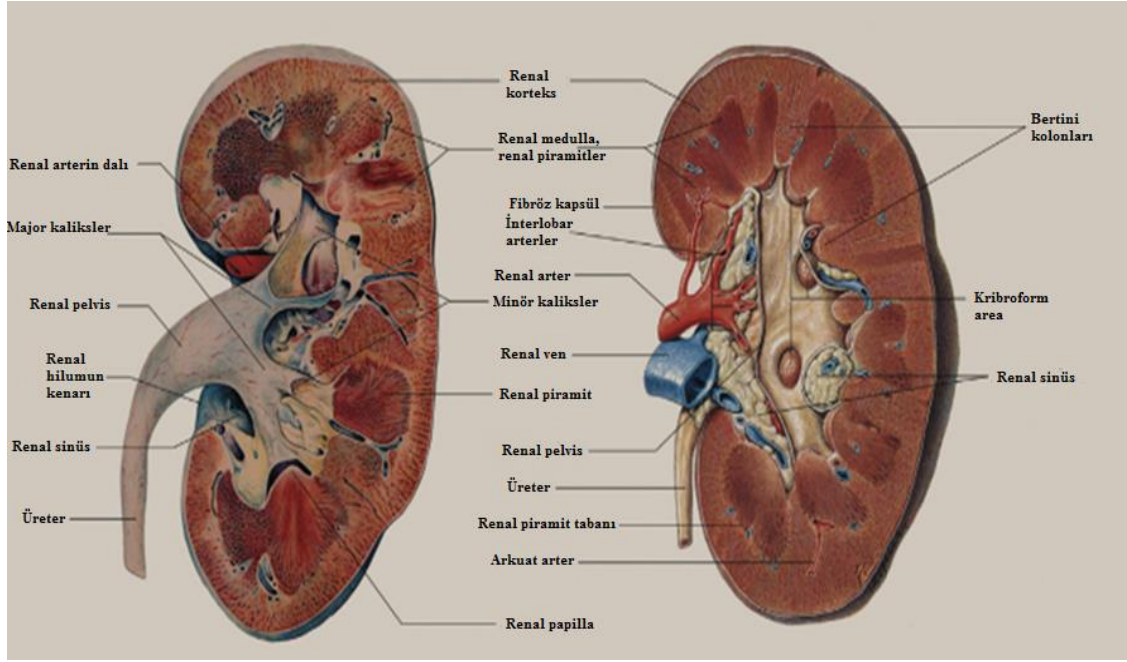
Glukoneogenez

Uzun süreli açlık durumlarında böbrekler, başta aminoasitler olmak üzere diğer organik öncüllerden glukoz sentezleyerek kan şekeri regülasyonuna katkıda bulunur (Anafarta ve ark., 1998; Barrett ve ark., 2015).

2.4.3. Böbrek histolojisi

Böbreğin longitudinal kesiti incelendiğinde farklı özelliklere sahip iki bölge dikkat çeker. Bunlardan ilki kortektir. Korteks, böbrek kapsülünün hemen altında bulunur ve kırmızımsı-kahverengi ve granüler bir görünüme sahiptir. Korteksin granüler yapısı glomerüllerden kaynaklanmaktadır. İkinci bölge ise medulladır. Medulla, böbreğin iç kısmını oluşturur. Medulla sırasıyla bir dış kısım ve bir iç kısımdan oluşur. Dış kısım, korteksten medullaya doğru uzanan birçok tübülden ötürü çizgili bir görünüme sahiptir. Tübüller, böbrek piramitleri adı verilen koni biçimli yapılarda toplanır. Her böbrek tipik olarak bu renal piramitlerden 8-10 tane içerir. Renal piramitlerin yuvarlak şekilli tepesi papilla olarak isimlendirilir ve minör kalikslere açılır, tabanı ise böbreğin dış yüzüne paralel şekilde uzanır. Piramitlerin arasını

dolduran korteks dokusu, Bertini kolonlarını oluşturur. Damarların parankime giriş çıkış yaptığı yer burasıdır. İki veya daha fazla minör kaliks, bir major kaliks oluşturmak için birleşir. İki ya da üç major kaliksin bir araya gelmesiyle pelvis renalis oluşur. Nihayetinde böbrekler mesaneye üreterler vasıtasıyla bağlanır (Ross ve Pawlina, 2006; Feher, 2012).

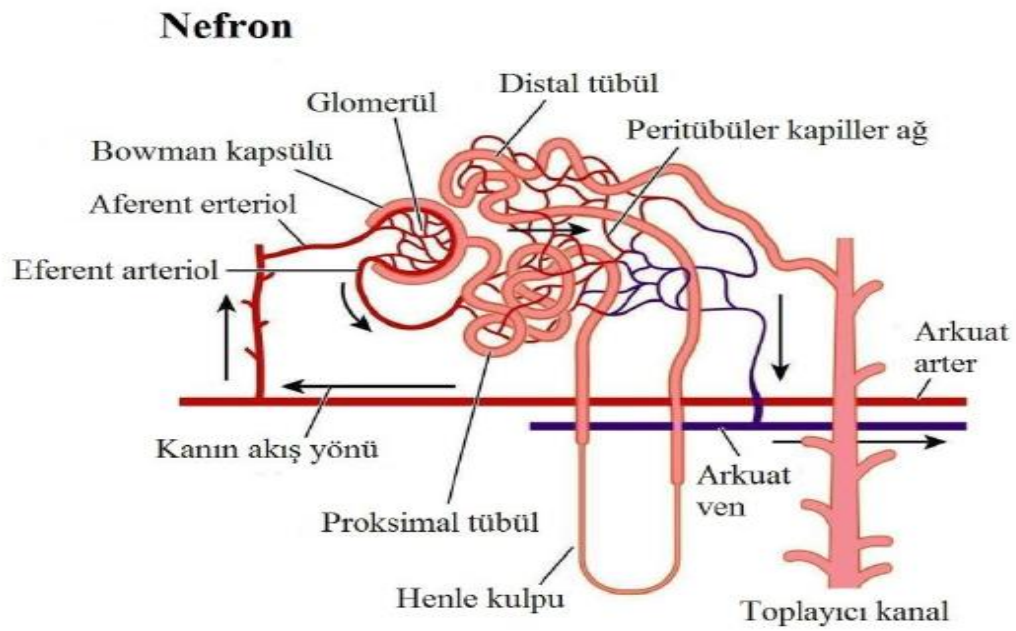


Şekil 4. Böbrek Histolojisi (Mahadevan, 2019).

2.4.4. Nefronun yapısı

Nefron, böbreğin idrarı meydana getiren fonksiyonel birimidir. Bir böbrekte 1-1.2 milyon civarında nefron bulunur. Toplam nefron sayısı yaşla birlikte azalma gösterir. Çünkü kaybedilen nefronun yerine bir yenisi oluşturulamaz. Yaşlanmaya bağlı gelişen böbrek hasarı neticesinde 40 yaşından sonra her dekatta ortalama olarak %10'luk bir nefron azalması olur. Her bir nefron renal korpüskül ve tübüllerden oluşur. Korpüskül kısmı kendisine gelen plazmayı filtre eder, tübüller ise filtre olmuş sıvı içeriğini reabsorbsiyon ve sekresyon işlemleriyle yeniden şekillendirerek idrara son halini verir. Renal korpüskül Bowman kapsülü adı verilen çift katlı epitelden oluşan bir kapsülden ve onun içinde bulunan glomerül denilen özel kılcal damar kümelerinden oluşur. Bu kılcallar vücuttaki benzerlerine göre daha yüksek hidrostatik basınca sahiptir. Bu yüksek basınç büyük miktarda sıvının hızlı bir şekilde filtre olmasına sebep olur.

Kan, glomerüllere afferent arteriyollerden girer ve efferent arteriyollerden ayrılır. İdrar, glomerülden Bowman kapsülü içine akar oradan da kortekste yer alan proksimal tübüle geçer. Proksimal tübül, Henle kulpu ile devam eder. Henle kulpunun bir inen bir de çıkan kolu olmak üzere iki kısmı vardır. İnen kolun ve çıkan kolun başlangıcının duvarları ince, çıkan kolun geri kalan kısmının duvarları ise kalındır. Henle kulpu distal tübül ile devamlıdır. Distal tübülden sonra kortikal ve medüller toplayıcı tübüller gelir. Onlar da toplayıcı kanalları oluşturur. Bu kanallar da birleşerek papilla aracılığıyla renal pelvise açılır (Aktümsek, 2004).



Şekil 5. Nefronun yapısı (Elri, 2013)

Nefronlar böbrekteki konumuna göre ikiye ayrılır. Bunlardan ilki, glomerülleri korteksin dış kısmında yerleşmiş olan kortikal nefronlardır. Kortikal nefronların medullada yer alan Henle kulpları oldukça kısadır. İkincisi ise, glomerülleri korteksin iç kısmında medullaya yakın olacak şekilde yerleşmiş olan jukstamedüller nefronlardır. Tüm nefronların %20 kadarı jukstamedüller nefronudur. Bu nefronlar medullanın içlerine kadar giden uzun Henle kulplarına sahiptirler (Moorthy ve Blichfeldt, 2009; Wood ve Greenwell, 2013).

2.4.5. İdrar oluşumu

İdrar oluşumunda ilk aşama glomerüler filtrasyondur. Filtrasyon işlemi glomerüler kapillerden Bowman kapsülüne doğru gerçekleşir. Arada glomerüler kapiller membran olarak bilinen üç tabakalı bir bariyer vardır. Bu tabakalardan ilki kapiller endotelidir. Endotel tabakası pencereler (fenestre) içerir. Bu onun geçirgenliğini artırır. İkinci tabaka bazal membrandır. Su ve elektrolitlere geçirgendir fakat hem bariyer etkisiyle hem de yapısındaki negatif yüklü proteoglikanlardan ötürü proteinlerin geçişine engel teşkil eder. Son tabaka ise podosit adı verilen ve ayakları çıkıntıları bulunan özelleşmiş hücrelerden oluşan epitelyum katmanıdır. Bu üç katmanlı yapıya rağmen çok fazla miktarda sıvı filtre olur. Bu sıvının içinde eritrositler gibi hücresel yapılar ve proteinler neredeyse hiç bulunmaz. Çünkü glomerüler membran protein veya eritrositlere geçirgen değildir. Solütlerin membrandan filtre olabilirliği, büyüklükleri ve elektriksel yükleriyle yakından ilişkilidir. Moleküler büyüklük ve negatif yüklü olma durumu arttıkça filtre olabilirlik azalır. Hücresel elemanlar ve proteinler dışında kalan bileşenlerin filtrattaki derişimi plazma ile aynıdır. Fakat burada kalsiyum ve yağ asitleri gibi bazı moleküller istisnadır. Çünkü onların bir bölümü proteinlere bağlı olarak taşındığı için filtrata geçiş yapamaz. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) bir dakikada filtrasona uğrayan plazma miktarıdır. GFR 125 mL/dk ya da 180 L/gündür. Bu miktar böbreğe gelen toplam plazmanın %20'sine karşılık gelir. Oysa günlük ortalama idrar miktarı 1.5-2 litre kadardır. Bu filtre edilmiş miktarın çok büyük bir kısmının tekrar reabsorbe edilmesinden kaynaklanır (Guyton ve Hall, 2000; Barrett ve ark., 2015).

GFR'yi etkileyen faktörler glomerüler kapiller sabiti (K_F), glomerüler hidrostatik basınç (P_G), Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç (P_B), glomerüler kapiller kolloid osmotik basıncı (π_G) ve Bowman kapsülü kolloid osmotik basıncı (π_B)'dir. Formül şöyle şekillenir: $GFR = K_F \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$. Bu eşitlikten anlaşılabileceği üzere kapiller sabit, kapiller hidrostatik basınç ve Bowman kapsülü kolloid osmotik basıncını artıran faktörler GFR'yi artırır iken, diğer faktörleri artıran durumlar GFR'yi azaltır (Guyton ve Hall, 2000).

Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine geçtikten sonra idrar şeklinde atılmadan önce bir dizi değişikliğe uğrar. Bu değişiklikleri meydana getiren fizyolojik mekanizmalar tübüler reabsorpsiyon ve sekresyondur. Tübüler reabsorpsiyon seçici bir işlemdir. Bazı maddeler (glukoz ve aminoasitler gibi) neredeyse tamamen geri

emilirken bazıları değişen oranlarda emilebilir ya da hiç emilmez. Örneğin sodyum, potasyum, klor gibi iyonların geri emilimi -dolayısıyla idrarla atılım hızı- vücudun ihtiyaçlarına göre oldukça değişkendir. Bu durum organizmaya, vücut sıvılarının bileşenlerinin çok hassas bir şekilde kontrolü için gerekli olan "solütlerin birbirinden bağımsız şekilde itrahını sağlayabilme" zelliğini kazandırır (Guyton ve Hall, 2000; Barrett ve ark., 2015).

Proksimal tübül önemli bir aktif ve pasif reabsorpsiyon kabiliyetine sahiptir. Filtrata geçmiş olan su, sodyum, potasyum, klor ve bikarbonatın yaklaşık %65'i aminoasit ve glukozun tamamı proksimal tübüllerde reabsorbe edilir. Filtratın sadece %20'si henleye ulaşabilir ve bu da proksimal tübülün geri emilim işlemindeki önemini ortaya koyar. Bu zellik, onun epitel hücrelerinin taşımış olduğu hususiyetlerden kaynaklanır. Proksimal tübüldeki epitel hücreleri lümene bakan yüzlerinde çok sayıda mikrovillus içerir. Bu mikrovilluslar emilim yüzeyini oldukça genişletir. Ayrıca proksimal tübül epitel hücrelerinde mitokondri yoğunluğu fazladır. Bunlar sayesinde solütlerin aktif transportu için lazım olan ATP enerjisi temin edilmiş olur. Filtratın yoğunluğu geri emilim işlemine rağmen, proksimal tübülün sonuna kadar hep aynı kalır. Bunun nedeni sodyumun beraberinde lümenden su çekilmesidir. Safra tuzları, oksalat, rat ve katekolaminler proksimal tübülden idrar içine sekrete edilir. Bunlar organizmadan uzaklaştırılması gereken metabolizma atıklarıdır. Ayrıca birçok ilaç ve toksin de proksimal tübülden sekrete edilmek suretiyle vücuttan uzaklaştırılır (zyurt, 2000).

Henle'nin inen ince kolu ve çıkan kalın kolunun başlangıç kısmında mikrovillus bulunmaz ve mitokondri miktarı azdır. Bu yüzden geri emilimde esas olarak pasif taşıma yöntemleri kullanılır. İnen kol suya oldukça geçirgen iken, solütlerin çoğuna kısmen geçirgendir. Filtrata geçen suyun beşte biri henle kulpunun inen kolunda reabsorbe edilir. Çünkü çıkan kol suya geçirgen değildir. Bununla birlikte çıkan kol soltlere geçirgendir ve sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, magnezyum ve kalsiyum gibi iyonların kayda değer miktarları buradan geri emilir.

Distal tübülün başlangıç bölümü çıkan kalın Henle'yle ortak özellikler gösterir. Soltlere geçirgen, su ve üreye ise geçirgen değildir. Distal tübülün son bölümü ise

kendinden sonra gelen kortikal toplayıcı tübüller ile benzer özellikler gösterir. Bu kısımda iki önemli hücre çeşidi vardır. Bunlardan ilki olan esas hücreler idrara potasyum sekrete eder sodyumu ise geri çeker. İkinci sınıf hücreler olan interkale hücreler ise potasyum ve bikarbonat geri emilimi, hidrojen salgılanması yapar. Distal tübülün bu kısmını etkileyen iki önemli hormon vardır. Vazopressin etkisi altında su geri emilimi yapılırken, aldosteronun varlığında da sodyum ve su tutulumu ile birlikte potasyumun idrarla atılımı artar (Guyton ve Hall, 2000; Kierszenbaum ve Tres, 2015).

2.5. Nefrotoksisite

2.5.1. İlaç yan etkisi

Modern tıp uygulamalarında, hastalar teşhis ya da tedavi amaçlı olarak geniş bir yelpaze içerisinde dağılan sayısız ilaca maruz kalmaktadır. Farmasötik ajanların hasta bakımında merkezi rolü olan çok önemli tanısal ve terapötik faydalar sağladığı ihmal edilemez bir gerçektir. Bununla birlikte, tüm bu ajanlar aynı zamanda olumsuz yan etki profilleri de taşımaktadır. Dünya sağlık örgütü ilaç yan etkisini “bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amaçlı insanlarda kullanımından sonra ortaya çıkabilen zararlı, kasıtsız ve istenmeyen etkisi” olarak tanımlamıştır (Seğer ve ark., 2013). Bu yan etkilerin çoğu, klinik olarak önemsiz olmakla birlikte, bazı ilaçlar morbidite ve mortaliteyi artırıcı kabul edilemez bir toksisiteye neden olabilir. İlaçların yan etki profillerinin tanınması; uygun ilaç dozlarının belirlenmesi, önleyici stratejilerin oluşturulması ve kabul edilemez yan etkilere sahip etkenin toksisite gerekçesiyle piyasadan geri çekilmesi açısından önemlidir (Pazhayattıl ve Shirali, 2014).

2.5.2. Böbreği toksisiteye yatkın hale getiren faktörler

Böbreğin anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri onu birçok toksisiteye karşı özellikle hassas hale getirir. Bu yüzden böbrek, çevresel kimyasallar da dâhil olmak üzere çok sayıda toksik maddenin hedefidir. Böbrek kalp debisinin önemli bir yüzdesini aldığından, böbrekteki güçlü kan akışı yoğun bir şekilde onu ilaçlara ve ilaç metabolitlerine maruz bırakır (Bennett, 2000). Böbreklerin nispeten hipoksik ortamı nefrotoksisite için bir başka hazırlayıcı faktördür (Perazella, 2012). Böbrek tübüler

epitel hücrelerinin lümen zarları boyunca tübüler organik iyon taşıyıcıları tarafından iyonik ilaçların salgılanması ve filtrata geçmiş toksinlerin lümene yeniden emilmesi yoluyla diğer organlara göre daha büyük oranda ve daha yüksek konsantrasyonda ilaç ve toksinlere maruz kalır (Hosohata, 2016). Böbrekte bulunan çeşitli enzim sistemleri tarafından bir kısım ilaçların metabolizmasının gerçekleştirilmesi, bazı toksik metabolitlerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu kolaylaştırır. Oluşan bu ilaç metabolitleri ve ROS lipid peroksidasyonu, protein hasarı, nükleik asit alkilasyonu veya oksidasyonu ve DNA zinciri kırılmaları yoluyla zarara yol açtığı için böbrek hasarı meydana getirebilir (Van Vleet ve Schnellmann, 2003; Izzedine ve Perazella, 2017).

2.5.3. İlaça bağlı nefrotoksisite

Nefrotoksisiteyi böbrek yapısını veya fonksiyonunu olumsuz yönde değiştiren herhangi bir etki olarak tanımlayabiliriz (Uber ve Sutherland, 2019). Nefrotoksisiteden sorumlu toksinler; ilaçlar, eksojen (etilen glikol, metilen) ve endojen (hemoglobin, miyogloblin) maddeler ve hayvansal toksinlerdir (Patzer, 2008). Nefrotoksisite kavramı 80 yıldan uzun bir süredir bilinmesine rağmen, nefrotoksinlere olan ilgi son yirmi yılda dikkat çekici bir şekilde artmıştır. Nefrotoksisiteye yönelik araştırmaların büyük kısmı ise farmasötik ajanlara ve iatrojenik zarara odaklanmıştır. Çünkü nefrotoksisite doğal kaynaklı maddelerle oluşabilse de, sorunun büyük kısmı bahsi geçen iki ana başlıktan kaynaklanmaktadır (Uber ve Sutherland, 2019).

İlaçlar piyasaya sürülmeden önce çok önemli birkaç kontrol fazından geçmektedir. Yine de bir ilacın yan etki profilinin tam olarak ortaya konulması ancak yaygın kullanımdan sonra mümkün olmaktadır (Gastaud ve ark., 2013). Bu durum bilinmeyen toksik potansiyele sahip çok sayıda yeni ilacın klinik uygulamada kullanılmak üzere sürekli olarak piyasaya sürülmesi şeklinde de yorumlanabilir. Nitekim mevcut tabloya bakıldığında ilaca bağlı nefrotoksisitenin, birçok ilaç ve teşhis ajanının ortak bir komplikasyonu olarak karşımıza çıktığı görülecektir (Perazella, 2009). Aminoglikozid antibiyotikler (Shahrbağ ve Assadi, 2015), radyokontrast maddeler (McCullough ve ark., 2006), siklosporin (Filler, 2007), sisplatin, non-steroid antiinflamatuvarlar, amfoterisin B (Mistro ve ark., 2012) ve anjiyotensin dönüştürücü

enzim inhibitörleri nefrotoksisiteye yol açtığı düşünülen ilaçlardan bazılarıdır (Nolin ve Himmelfarb, 2010).

İlaça bağlı nefrotoksisite için tanımlanmış çeşitli risk faktörleri iki ana kategoride incelenebilir. Bunlardan ilacın kendisiyle ilişkili olanlar; uygunsuz doz, uzun süreli tedavi, ilacın uygulama şekli ve hızı, nefrotoksik ajanların kombine kullanımı ve ilaç etkileşimleri iken hastayla ilişkili risk faktörleri ise yaşlılık, önceden var olan böbrek yetmezliği, komorbiditeler (diyabet, kalp yetmezliği, multiple miyelom), hipovolemi oluşturan durumlar, asidoz, hiperürisemi, enfeksiyon, septik şok ve böbrek naklidir (Karie ve ark., 2010).

2.5.4. İlaça bağlı nefrotoksisite mekanizmaları ve çeşitli ilaçların nefrotoksik etkileri

İlaça bağlı nefrotoksisite mekanizmaları, çeşitli ilaçlar veya ilaç sınıfları arasında farklılık göstermektedir (Rivosecchi ve ark., 2016). Bu mekanizmaların başlıcaları vazokonstriksiyon, değişen intraglomerüler hemodinamik, tübüler hücre toksisitesi (Htike ve ark., 2012), interstisyel nefrit (Houghton ve ark., 1988), kristal birikimi (Perazella, 1999), trombotik mikroanjiyopati (Hayman ve ark., 2012) ve ozmotik nefrozdur (Schetz ve ark., 2005; Nomani ve ark., 2014).

Böbrekler, GFR'yi ve idrar çıkışını belli düzeylerde sabit tutmak için, afferent ve efferent arteriyoller üzerinde konstrüksiyon veya dilatasyon oluşturarak intraglomerüler basıncı sabit tutmaya çalışırlar. Örneğin böbreğe gelen kan hacminin azaldığı durumlarda, dolaşımdaki prostoglandinler sayesinde afferent arteriyollerde vazodilatasyon oluşturulur ve bu vesileyle renal perfüzyon artırılmaya çalışılır. Aynı şekilde Anjiyotensin II aracılığıyla efferent arteriyolün kasılması da intraglomerüler basıncı artırır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da non steroid antiinflamatuvarlar gibi bir kısım ilaçlar bu otoregülasyon üzerine etki ederek intralomerüler hemodinamikleri değiştirir ve nefrotoksisiteye sebep olabilir (Naughton, 2008).

Akut tübüler nekroz, nefrotoksin maruziyetinden kaynaklanan böbrek hasarının en yaygın şeklidir (Pannu ve Nadim, 2008). Böbrek tübüler hücreleri, özellikle

proksimal tübül hücreleri, ilaçların toksik etkilerine karşı savunmasızdır. Çünkü glomerüler filtratın konsantre edilmesi ve yeniden emilmesindeki rolleri, onları yüksek seviyelerde dolaşımdaki toksinlere maruz bırakır. Tübüler hücre toksisitesine neden olan ilaçlar bunu mitokondriyal işlevi bozarak, tübüler transporta müdahale ederek, oksidatif stresi artırarak veya serbest radikaller oluşturarak yapar. Bu nefrotoksik mekanizma ile ilişkili ilaçlar arasında aminoglikozitler ve amfoterisin B gibi ajanlar bulunur (Perazella, 2019; Downes ve ark., 2020).

Nefrotoksisite, idrarda çözünmeyen kristaller üreten ilaçların kullanımından kaynaklanabilir. Kristaller, genellikle distal tübüler lümen içinde çöker, idrar akışını engeller ve bir interstisyel reaksiyona neden olur. Kristal üretimi ile ilişkilendirilmekle birlikte yaygın olarak reçete edilen ilaçlar arasında ampisilin, sülfametoksazol gibi antibiyotikler, asiklovir, indinavir gibi antiviraller bulunur. Kristal çökme olasılığı, ilacın idrardaki konsantrasyonuna ve idrar pH'ına bağlıdır (Bartoli, 2016; Mulay ve Anders, 2017).

Akut interstisyel nefrit, sorumlu bir ilaca karşı alerjik bir tepkiden kaynaklanır ve kendine özgü bir şekilde, dozdan bağımsız bir şekilde gelişir. Akut interstisyel nefrite neden olan ilaçların böbrekteki antijenlere bağlandığı veya daha sonra interstisyuma geçerek immün reaksiyonu indükleyen bir antijen görevi gördüğü düşünülmektedir. Özellikle beta laktam antibiyotikler, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve proton pompa inhibitörleri bu şekilde nefrotoksisite oluşturabilir (Bennett, 2000; Moledina ve Perazella, 2017).

Trombotik mikroanjiyopatide organ hasarına, trombotik trombositopenik purpurada olduğu gibi mikro sirkülasyondaki platelet trombüsleri neden olur. İlaça bağlı trombotik mikroanjiyopatiye bağlı gelişen sekonder böbrek hasarının mekanizmaları arasında immün aracılı bir reaksiyon veya doğrudan endotel toksisitesi bulunur. Nefrotoksisitenin bu mekanizması ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasında allopurinol, Mitomisin C gibi ajanlar bulunur (Nolin ve Himmelfarb, 2010).

Nefrotoksisitenin altında yatan başka bir mekanizma ise oksidatif strestir. Örneğin Sisplatin böbrekte, iyi tanınan bir hücresel antioksidan olan glutatyon dâhil tiyol içeren moleküller ile hızlıca reaksiyona girebilen oldukça reaktif bir forma

dönüştürülür. Glutasyon ve ilgili antioksidanların tükenmesi veya inaktivasyonu, hücreler içinde endojen ROS'nin birikmesine, bu da nefrotoksisiteye yol açar (Hosohata, 2016). Aynı şekilde Vankomisine bağlı gelişen nefrotoksisitede ROS'nin önemli bir yeri olduğu ileri sürülmüştür (Öktem ve ark., 2005). Aminoglikozitlerin ise bazolateral membranda ve mitokondride değişikliklere neden olarak renal kortekste serbest radikallerin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Martinez-Salgado ve ark., 2007).

2.5.5. İlaça bağlı nefrotoksisite ve akut böbrek hasarı

İlaça bağlı nefrotoksisite hafif, geri dönüşümlü hasardan ilerlemiş böbrek hastalığına kadar değişen bir yelpazede dağılabilen çeşitli klinik tablolar ortaya çıkarabilmektedir. Bunlar içerisinde en önemlilerinden birisi şüphesiz ki akut böbrek hasarıdır (ABH). ABH hastanede yatan tüm hastaların yaklaşık % 23'ünde gelişir ve kritik hastalarda % 60'a varan oranlarla daha da yaygındır. ABH gelişimi, mortalitede 1.6 ila 6.9 kat artış ile birlikte hastanede kalış süresinin uzaması ve hasta bakımı maliyetlerinin artmasıyla sonuçlanır. ABH için değiştirilemez risk faktörleri yaş, komorbid durumlar, sepsis ve hastalığın ciddiyetidir. Bununla birlikte, ABH için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biri nefrotoksik ilaçlara maruziyettir (Rivosecchi ve ark., 2016). Aynı ayrı çalışmalarda birbirinden çok farklı oranlar bildirilse de akut böbrek hasarı gelişen hastaların yaklaşık %20'sinde altta yatan sebep ilaçla ilişkilendirilebilen nefrotoksisitedir (Kleinknecht ve ark., 1987; Choudhury ve Ahmed, 1997; Nash ve ark., 2002; Uchino ve ark., 2005). Ne yazık ki, akut böbrek hasarı geliştikten sonra kullanılabilecek terapötik seçenekler sınırlıdır. Bu yüzden mevcut stratejiler; farkındalığı artırma, nefrotoksinlerden mümkün olduğunca kaçınma, böbrek hasarının erken tespiti ve hastalık şiddetinin azaltılmasına odaklanmaktadır (Uber ve Sutherland, 2019). Bu açıdan bakıldığında potansiyel nefrotoksik ajanlar üzerinde detaylı araştırmalar yürütmek suretiyle bunların tespiti önem arz etmektedir.

2.5.6. Antikanser ilaçlar ve nefrotoksisite

İlaça bağlı nefrotoksisite yaptığı bilinen ilaç gruplarından birisi de kanser tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Son on yılda ilaç sektörü, kanserli hastalar için,

nefrotoksisiteye sebep olabilen terapötik açıdan etkili çok sayıda ilaç üretmiştir. Bundan ötürü antikanser ilaç toksisitesi, ABH' ın önemli ve artan bir nedeni olmaya devam etmektedir (Izzedine ve Perazella, 2017). ABH, yardımcı ve destekleyici ilaçların ve önlemlerin optimal kullanımını engellemenin yanı sıra antikanser tedavinin devam eden uygulamasını kesintiye uğratabilen önemli bir yan etkidir (Kintzel, 2001). Metotreksat (Widemann ve ark., 2004), gempitabin, siklofosamid, paklitaksel, bleomisin ve vinkristin böbrek hasarına yol açan antikanser ilaçlardan sadece birkaçıdır (Lameire, 2014). Kanser araştırmalarındaki son gelişmeler, geleneksel kemoterapötik ajanlara kıyasla daha az sistemik yan etkiye sahip, efektif kanser tedavisine izin veren hedefe yönelik moleküler terapilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Fakat yine de bu grup içerisinde yer alan ilaçlardan da nefrotoksik etkili olanları görmek mümkündür (Perazella, 2012; Pazhayattil ve Shirali, 2014). Bevacizumab, rituximab ve trastuzumab nefrotoksik etkileri olduğu anlaşılan hedefe yönelik ilaçlardan bazılarıdır (Fukasawa ve ark., 2014).

2.6. Kurkumin

Günümüzde keşfedilen ilaçların geleneksel tıpta asırlardır kullanılan çoğu doğal kaynaklı muadillerinden daha etkili, güvenli ya da uygun maliyetli olup olmadığı sorusu araştırmacıların zihnini meşgul etmektedir. Bu sebeple ki doğal ürünler ve türevleri, geniş terapötik kullanım alanları nedeniyle son birkaç dekattır araştırmacılar için dünya çapında bir cazibe merkezi olmuştur. Doğal ürünlerin tedavi maksatlı kullanılması bazıları için şaşırtıcı olabilir, ancak atalarımız ilgili maddelerin biyoaktif bileşenleri ya da etki mekanizmaları hakkında herhangi bir bilgi sahibi olmadan onları çok eski zamandan beri tedavi maksatlı kullanmıştır. Tıp alanındaki çok önemli gelişmeler neticesinde tedavide kullanılmak üzere aşırı miktarda sentetik ilaç geliştirilmiştir. Fakat bunlardan kaynaklanan yan etkiler ve verimsizlik, araştırmacıları minimum yan etkilere sahip ve çok daha etkili olabilen doğal ürünleri keşfetmeye yöneltmiştir (Moselhy ve ark., 2018).

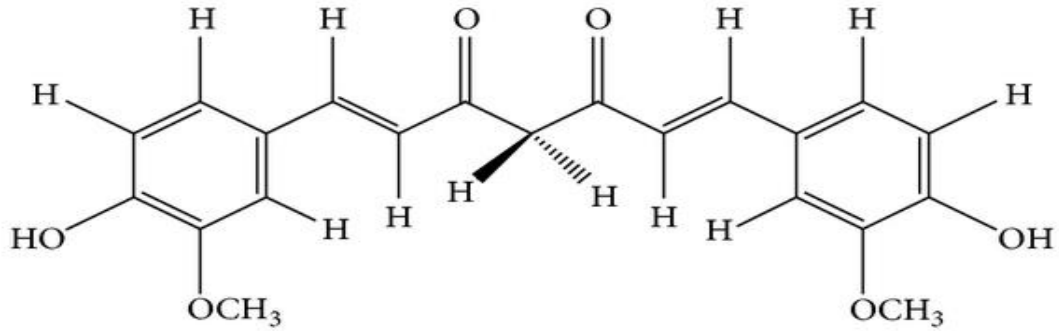
Fitokimyasallar bitkilerde doğal olarak bulunan maddelerdir. Özellikle kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklarla mücadele için diyet bileşenlerinden türetilen fitokimyasalların kullanımına artan bir ilgi söz konusudur (Sharma ve ark., 2005).

Curcuma longa ülkemizde zerdeçal olarak da bilinen çok yıllık bir bitkidir. Zerdeçal; Kurkumin, dimetoksikurkumin, bisdimetoksikurkumin, zingiberene, kurkumenol, kurkumol, eugenol, tetrahidrokurkumin, trietilkurkumin, turmerin, turmerones ve turmeronols dâhil olmak üzere çok çeşitli fitokimyasallar içerir (Chattopadhyay ve ark., 2004). Zerdeçal özellikle uzak doğu Asya ülkelerinde yemeklere ilave edilen sarı renkli bir baharattır. Fakat onu sadece uzak doğu Asya’da kullanılan bir diyet ürünü olarak nitelemek yanlış olur. Bir renklendirici, gıda koruyucu ve aroma verici olarak zerdeçalın çekiciliği küreseldir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne göre, tüketici kullanımı için her yıl ABD'ye 2400 tondan fazla zerdeçal ithal edilmektedir (Sharma ve ark., 2005). Ayrıca Çin, Hindistan ve Nepal gibi ülkelerin geleneksel tıbbında zerdeçal ve türevlerinden safra rahatsızlıkları, anoreksi, öksürük, diyabetik yaralar, hepatik bozukluklar ve sinüzit gibi hastalıkların tedavisinde bir ilaç olarak yararlanılmıştır (Eigner ve Scholz, 1999).

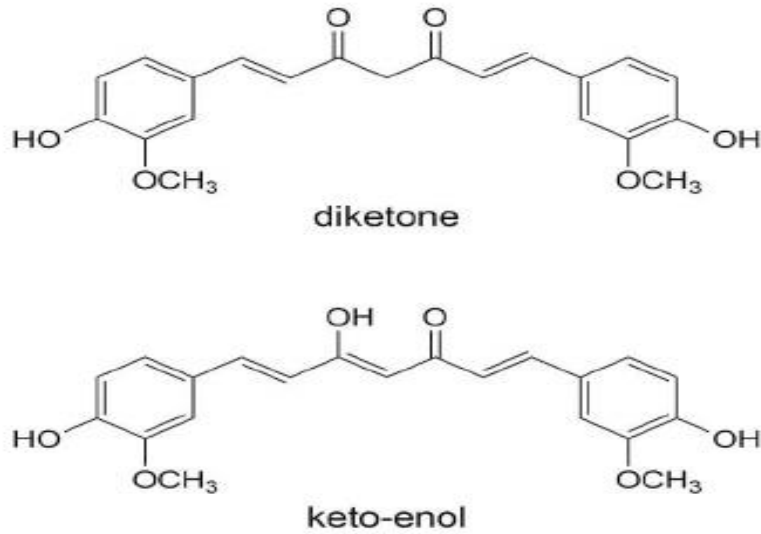
Kurkuminoidler, zerdeçalın köklerinden türetilen fenolik bileşikler olarak tanımlanabilir ve Kurkumin (diferuloylmethane), dimetoksikurkumin, bisdimetoksikurkumin olmak üzere üç çeşidi vardır. Kurkumin doğal kaynaklı terapötik seçeneklerin keşfine yönelik çalışmaların üzerinde yoğunlaştığı en popüler fitokimyasallardan biridir (Ahmad ve ark., 2020). Düşük moleküler ağırlıklı (368.37 g/mol) bir polifenol olan Kurkumin ilk olarak 1910 yılında kimyasal olarak karakterize edilmiştir. Zerdeçal preparatlarının % 2-8'ini oluşturur ve genellikle en aktif bileşen olarak kabul edilir. Kurkumin doğası gereği hidrofobiktir ve dimetilsülfoksit, aseton, etanol ve yağlarda çözünür. Kapalı formülü $C_{21}H_{20}O_6$ 'dır. 183°C'lik bir erime noktasına sahiptir. Asitli koşullara maruz kaldığında, rengi, sarıdan koyu kırmızıya döner. 420 nm civarında maksimum absorpsiyon verir (Aggarwal ve ark., 2007); Goel ve ark., 2008).

Kurkumin (1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dion) bir bis- α , β -doymamış β -diketondur. Bu nedenle, Kurkumin enol tautomeri ile dengede bulunur. Bis-keto formu asidik ve nötr sulu çözeltilerde ve hücre zarında baskındır. pH 3-7'de Kurkumin, olağanüstü güçlü bir hidrojen atomu donörü olarak işlev görür. Bunun nedeni, Kurkumin'in keto formunda, iki metoksifenol halkası arasındaki heptadienon bağlantısının oldukça aktif bir karbon atomu içermesi ve bu karbon üzerindeki C-H bağlarının, bitişik oksijenler üzerindeki eşleşmemiş elektronun yer değiştirmesi

nedeniyle çok zayıf olmasıdır. Tersine, pH:8'in üzerinde, heptadienon zincirinin enolat formu baskındır ve Kurkumin esas itibarıyla bir elektron donörü olarak işlev görür. Bu durum fenolik antioksidanların reaktif oksijen radikallerini temizleyici aktivitesi için daha tipik bir mekanizmadır (Jovanovic ve ark., 1999).



Şekil 6. Kurkumin'in açık moleküler yapısı (Zorofchian Moghadamtousi ve ark., 2014).



Şekil 7. Kurkumin'in keto ve enol formlarının açık molekül yapısı (Zheng ve ark., 2020).

2.6.1. Farmakokinetik ve farmakodinamik

Kanıtlanmış teröpatik etkilerine rağmen, Kurkumin'in sağık üzerine yararları zayıf oral biyoyararlanımından ötürü sınırlıdır (Liu ve ark., 2016). Sıçanlara verilen 40 mg/kg intravenöz Kurkumin dozu, bir saat gibi kısa bir süre sonra tam plazma klirensiyle sonuçlanmıştır. Sıçanlara verilen 500 mg/kg'lık bir oral doz, yalnızca 1.8 ng L'lik bir tepe plazma konsantrasyonuna ulaşabilmiştir. İnsanlarda Kurkumin'in farmakokinetiğı, metabolitleri ve sistemik biyoyararlanımına ilişkin veriler, esas olarak kanser hastalarında yürütölen çalışmalardan elde edilmiştir. Çeşitli prekanseröz lezyonları olan 25 hasta üzerinde yürütölen faz I klinik bir çalışmada, üç ay boyunca günlük 4, 6 ve 8 g şeklinde uygulanan oral dozların sırasıyla sadece 0.51 ± 0.11 , 0.63 ± 0.06 ve $1.77 \pm 1.87 \mu\text{M}$ 'lık serum Kurkumin konsantrasyonları verdiği gösterilmiştir. Ayrıca serum Kurkumin seviyeleri dozu takiben bir iki saat arasında zirveye çıkmış ve hızla düşmüştür (Jurenka, 2009). Bununla birlikte 10 g/gün'e kadar yüksek dozlarda bile Kurkumin'in toksisitesi olmadığına dair insan çalışmalarıdan kapsamlı kanıtlar vardır. Bu da onun artı bir yönüdür (Aggarwal ve ark., 2003). Kurkumin'in metabolize edilmesiyle oluşın ana metabolitler, Kurkumin sülfat ve Kurkumin glukuroniddir. Kurkumin'in düşük plazma ve doku seviyelerine katkıda bulunan başlıca nedenler, zayıf emilim, hızlı metabolizma ve hızlı sistemik eliminasyon gibi görönmektedir. Kurkumin'in biyoyararlanımını iyileştirmek için çok sayıda yaklaşım uygulanmıştır. Bunlardan bazıları glukuronidasyona müdahale eden piperin gibi adjuvanların kullanımı, lipozomal Kurkumin kullanımı, Kurkumin nanopartiköllerinin üretilmesi, Kurkumin fosfolipid kompleksinin kullanımı ve son olarak Kurkumin'in yapısal analoglarının üretilmesidir Buna örneğ olarak EF-24 verilebilir. Düşük biyoyararlanımına rağmen, Kurkumin'in kanser, kardiyovasköler hastalıklar, diyabet, artrit, nörolojik hastalıklar ve Crohn dâhil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı terapötik etkinliğı belgelenmiştir. Yakın gelecekte Kurkumin'in artın biyoyararlanımı, umut verici bu doğağ ürünü sözü edilen hastalıkların tedavisi için kullanılan terapötik ajanların ön saflarına getirmesi ihtimaline olanak sağılayacaktır (Anand ve ark., 2007; Prakash ve ark., 2011).

2.6.2. Kurkumin'in antioksidan etkisi

Hücre yaşamının doğağ bir gereğı olan oksijen tüketimi, bir dizi ROS oluşumuna yol açar. Bunlar vücudun solunum faaliyeti ile oluşabildiğı gibi, makrofajlar tarafından

indüklenen ve hücrel bağışıklıkla alakalı bir kısım reaksiyonlar neticesinde de meydana gelir ve keza stres altında, insan vücudu farklı dokularda önemli miktarda ROS üretebilir. ROS süperoksit anyon radikalleri, hidroksil radikalleri gibi serbest radikalleri ve hidrojen peroksit ve singlet oksijen gibi serbest radikal olmayan türleri içerir. Çoğu durumda ROS üretim hızı enzimatik (Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz vb.) ve non-enzimatik (glutatyon, a-takoferol, askorbik asit karotenoidler vb.) antioksidanların temizleyici aktivitesini aşabilir ve membran lipidlerinin peroksidasyonunu kolayca başlatarak lipid peroksitlerin oluşmasına sebep olur. ROS ayrıca nükleik asitler, lipidler, proteinler ve karbonhidratlar gibi önemli biyomoleküllere zarar verebilir ve DNA hasarı oluşturarak mutasyonlara yol açabilir. ROS hücrel bileşenler tarafından etkili bir şekilde temizlenmezse, çeşitli hastalıkların oluşmasına katkıda bulunabilir. ROS, 100'den fazla hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Antioksidanlar, insan vücudunu serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin olumsuz etkilerinden koruyabilir. Birçok kronik hastalığın ilerlemesini ve ayrıca lipid peroksidasyonunu geciktirirler. Yapılan birçok çalışma Kurkumin'in ROS'ni etkili bir şekilde temizleyen ve lipid peroksidasyonunu inhibe eden güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Ak ve Gülçin, 2008; Barzegar ve Moosavi-Movahedi, 2011; Borra ve ark., 2013).

2.6.3. Kurkumin'in antiinflatuar etkileri

Ağır bir enfeksiyon tablosunda veya ciddi doku hasarlarından sonra, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin (IL)-6 ve IL-1 β dâhil olmak üzere pro-inflatuar sitokinlerin aşırı sentezi, önemli patofizyolojik düzensizliklere veya organ yetmezliğine neden olabilen lokal ve sistemik inflamasyonun gelişiminde önemli bir rol oynar. Birden çok çalışma, Kurkumin'in çeşitli inflamatuvar sitokinlerin üretimini modüle edebildiğini ve böylece güçlü antiinflatuar aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. TNF- α , immün hücrelerin düzenlenmesinde ve sistemik inflamasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynar. TNF- α üretimindeki düzensizlik, kanserin yanı sıra çeşitli inflamatuvar hastalıkların gelişiminde (romatoid artrit, crohn hastalığı, multipl skleroz ve sedef hastalığı gibi) de rol oynamaktadır (Zhou ve ark., 2011). Cho ve ark. (2007) Kurkumin'in TNF- α 'nın sentezinde azalma meydana getirdiğini bulmuşlardı. Bundan başka Kurkumin'in inflamasyon ile ilgili çeşitli moleküler hedefleri de düzenlediği

gösterilmiştir. Özellikle, Kurkumin IL-1, 2, 6, 8, 12, mitojenle aktive edilmiş protein kinaz ve c-Jun N terminal kinaz gibi inflamatuvar sitokinleri inhibe eder ve çeşitli kanser hücrelerinde de indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz-2 ve lipoksijenazı da baskılar (Shehzad ve ark., 2013). Başka bir çalışma Kurkumin'in insan kondrositlerinde IL-1 β /TNF- α tarafından indüklenen nükleer faktör kapa B (NF- κ B) aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Moon ve ark., 2010). Kurkumin'in, nötrofil kemotaksisi ve kemokinezi üzerinde doğrudan bir etkiyle iltihaplı dokulara göçü azaltabildiği gösterilmiştir. Kemotaksisin inhibisyonu, fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) aktivitesinin, süperoksit, iNOS, protein kinaz-B fosforilasyonunun ve NF- κ B aktivasyonunun aşağı regülasyonuna bağlanabilir. Kurkumin, lipopolisakkarit ile uyarılan makrofaj inflamatuvar protein-2, IL-1 β , ve makrofaj inflamatuvar protein 1a'nın nötrofil ve makrofajlarda ekspresyonunu ve salgılanmasını azaltır (Abdollahi ve ark., 2018). Kurkumin, hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre yapışma molekülü-1'in TNF- α ile indüklenen ekspresyonunu ortadan kaldırır (Kim ve ark., 2012).

2.6.4. Kurkumin'in antikanser etkisi

Kurkumin'in antikanser etkilerinin, doğası gereği çok hedefli olduğu, şimdiye kadar yapılmış 250' nin üzerindeki klinik çalışmanın bir neticesi olarak ortaya çıkmaktadır. Kurkumin hücre proliferasyonu, kanser sinyal yolları, transkripsiyon faktörleri, tümör anjiyogenezi ve metastaz dahil olmak üzere her türlü kanser ayırt edici özelliği üzerine olumlu yönde düzenleyici etkiye sahiptir (Kasi ve ark., 2016). Kurkumin'in antikanserojen ve kemopreventif etkilerinin moleküler temeli, transkripsiyon faktörleri, büyüme düzenleyicileri, adezyon molekülleri, apoptotik genler, anjiyogenezi düzenleyicileri ve hücreler arası sinyal molekülleri dahil olmak üzere çeşitli hedefler üzerindeki etkisine atfedilir (Maheshwari ve ark., 2006). Hücre proliferasyonunda, hücre döngüsünü durdurarak CDK2 aktivitesinin aşırı ekspresyonunu hedefler. Ayrıca, birkaç çalışma, Kurkumin'in p21^{WAF1/CIP1}, p27^{KIP1} gibi sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin güçlü bir indükleyicisi olduğunu göstermektedir. Ek olarak, çok sayıda hücre çizgisinde p53'ün tümör baskılayıcı fonksiyonunu destekler. Kurkumin ayrıca tümör sinyal yollarında yer alan birkaç onkoproteini de modüle eder. Özellikle, Kurkumin, PI3K, protein kinaz-B, Ras ve-

katenin yollarını hedefleyerek çok sayıda kanser hücre dizisinin büyümesini baskılar. Dahası, Kurkumin, vasküler endotelyal büyüme faktörü, matriks metalloproteinaz, protein tirozin fosfataz nonreseptör ve kemokin (c-x-c motif) ligant 1 dâhil olmak üzere tümör anjiyogenezinin ve metastazının birkaç anahtar molekülünü inhibe eder. Bunlara ilave olarak klinik çalışmalar Kurkumin'in diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığında da kanser hastalarında herhangi bir yan etkiye neden olmaksızın umut verici antikanser etkiye sahip olduğunu ileri sürmüştür. Son tahlilde Kurkumin, farklı insan kanser türlerinin tedavisi için mükemmel bir diyet molekülü olarak kullanılabilir (Kasi ve ark., 2016).

2.6.5. Kurkumin'in diyabet üzerine etkisi

Bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, Kurkumin özütünün prediyabetik popülasyonda Tip-2 diyabetes mellitus (Tip-2 DM) gelişimini önemli ölçüde önleyebileceği bulunmuştur. Bu çalışmada Kurkumin ile tedavi edilen deneklerin hiçbirinde diyabet gelişmezken, plasebo ile tedavi edilenlerin %16.4'ünün DM geliştirdiği gözlenmiştir. Ek olarak, Kurkumin tedavisinin artmış Homeostatic model assessment- β ve azalmış C-peptid düzeyleri ile ortaya konulan β hücre fonksiyonlarında iyileşme meydana getirdiği anlaşılmıştır. Bu arada, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, Kurkumin müdahalesi proinsülin/insülin oranını düşürme eğiliminde olmuştur. Bu sonuçlar Kurkumin tedavisinin, prediyabetik popülasyonda daha iyi β hücre fonksiyonlarını netice verebileceğini göstermektedir. Adiponektin, DM patogenezinde olumlu bir rol oynadığı bilinen antiinflamatuvar bir sitokindir. Daha yüksek bir adiponektin seviyesinin daha düşük Tip-2 DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chuengsamarn ve ark., 2012). Kurkumin uygulamasının adiponektin düzeylerini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. Kurkumin'in, TNF- α , leptin ve resistin gibi diğer inflamatuvar sitokinleri baskılayarak inflamasyonu azalttığı da gösterilmiştir (Shao-Ling ve ark., 2009; Tang ve ark., 2009; Shehzad ve ark., 2011). İnflamasyon, hücre bozulmasının ana nedenlerinden biri olduğu için Kurkumin'in anti-inflamatuvar aktivitesinin, Kurkumin'in antidiyabetik özelliği için anahtar bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (Aggarwal, 2010). Ayrıca peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama' yı aktive etmesiyle antidiyabetik ilaçların çoğunu taklit ettiği de bildirilmiştir (Xu ve ark., 2003).

2.6.6. Kurkumin'in antimikrobiyal etkisi

Çeşitli çalışmalar, Kurkumin'in antibakteriyel (Izui ve ark., 2016), antiviral (Zandi ve ark., 2010), antifungal (Martins ve ark., 2009) ve antimalaryal (Reddy ve ark., 2005) aktiviteler de dâhil olmak üzere geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir. Kurkumin'in antimikrobiyal aktivitesi, ışığa maruz kalma ile önemli ölçüde artırılabilir (Shlar ve ark., 2017).

2.6.7. Kurkumin'in obezite üzerine etkisi

Bir dizi klinik öncesi ve klinik araştırma, Kurkumin'in obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde, yararlı etkisini göstermiştir (Boccellino ve D'Angelo, 2020) . Kurkumin kullanılarak yapılan hücre kültürü çalışmalarında Kurkumin'in adiposit farklılaşmasını baskıladığı ve antiadipojenik etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur (Zhao ve ark., 2017). Akira Asai ve arkadaşları yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda diyet Kurkuminoidlerinin karaciğer trigliserit birikimini ve epididimal yağ dokusu kilo alımını önlediğini ortaya koydu (Asai ve Miyazawa, 2001). Sepideh Rahmani ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, nonalkolik steatohepatit hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığında, Kurkumin karaciğer yağ içeriğinde önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, Kurkumin grubunda %78.9 iyileşme ve plasebo grubunda %27.5 iyileşme gözlenmiştir. Yine bu çalışmada, vücut kitle indeksi ve total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridlerin serum seviyelerinde de önemli düşüşler gözlenmiştir (Rahmani ve ark., 2016). Yine F. Di Pierro ve arkadaşları Kurkumin'in metabolik sendromdan etkilenen aşırı kilolu kişilerde diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin etkilerini artırabileceğini ileri sürdüler. Ayrıca bu çalışmada günlük Kurkumin uygulamasının, ağırlık kaybını %1.88'den %4.91'e, vücut yağındaki azalma yüzdesini ise %0.70'den %8.43'e ve vücut kitle indeksindeki azalmayı 2.10'dan 6.43'e çıkardığı gösterilmiştir (Di Pierro ve ark., 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Soğutmalı santrifüj	Nüve N1000R, Türkiye
HPLC cihazı	HP Agilent Technologies 1200S, Almanya
ELISA cihazı	BioTek, EL&800, U.S.A
Vorteks	Lab Companion VM-96E, Güney Kore
Su banyosu	Lab Companion BW-20G, Güney Kore
İnkübatör	Lab Companion ON-11E, Güney Kore
Otoanalizör	ABBOTT ARCHITECT ci16000, U.S.A
Derin Dondurucu	Sanyo, Japonya
Mikropipetler	Gilson, U.S.A; Eppendorf, Almanya
Homojenizatör	Ultra Turrax-T25, Almanya
Işık mikroskobu	Nikon Y-IM 7551012, Japonya

3.2. Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışı

50 mM Fosfat Tamponu: K_2HPO_4 (molekül ağırlığı: 174,18 gr)' tan 8,7 gr alınarak saf 900 mL saf suda çözüldü. Ardından pH metre kullanılarak çözeltiye son pH'sı 7.4 oluncaya kadar derişik HCL eklendi. Son hacim saf su ile 1 litreye tamamlandı.

Commassie-Blue-G-250 Çözeltisi: Commassie-Blue-G-250 reaktifinden 25 mg alındı. 12,5 mL saf etanolde çözüldü. Bu çözeltiye 25 mL %85'lik fosforik asit eklendi. Son hacim saf su ile 250 mL'ye tamamlandı.

0,44 M Fosforik Asit Çözeltisi: %85'lik fosforik asit çözeltisinden (d: 1.68, Molekül ağırlığı: 97,9) 10,03 mL alındı son hacim saf su ile 1 litreye tamamlandı.

Alkali Metanol Çözeltisi: 50 mL metanol içerisine 4.5 mL 1 M'lık NaOH çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı.

42 mM TBA çözeltisi: 0,606 g TBA (molekül ağırlığı: 144,15 g) 100 mL suda çözüldü.

1 M NaOH çözeltisi: 4 g NaOH (molekül ağırlığı: 40 g) alınarak 100 mL suda çözüldü.

3.3. Çalışma Protokol Onayı

Bu çalışmanın protokolü, 2000 yılında revize edilen Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmamız Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (Etik kurul onay no: 2020 / 01-06.02.2020) onayından sonra Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi.

3.4. Kimyasallar

Abemaciclib (Verzenio® , Eli Lilly and Company, USA) ticari olarak satın alındı. Kurkumin, Sigma-Aldrich Company'den (Sigma Aldrich, USA, Katalog numarası: BD9137) temin edildi. Serum ve böbrek doku homojenatlarında ölçülen biyokimyasal parametreler için ELISA kitleri (Bioassay Technology Laboratory) Aktif Diagnostik'ten satın alındı.

3.5. Hayvan Materyali

Sıçanlar, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi deney hayvanları ünitesinden temin edildi. Bu çalışmada, 3-4 aylık ağırlıkları 195 ile 278 g arasında değişen toplam 40 dişi Albino Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar, 12 saat ışık ve 12 saat karanlık döngüsüne tabi

tutularak 24 °C 'de standart plastik kafeslerde barındırıldı ve standart pelet rat yemi ile beslendi. Sıçanlar rastgele grup başına sekiz hayvandan oluşan beş gruba ayrıldı.

3.6. Deney Grupları ve Deneysel Çalışmanın Yapılışı

Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar metabolik kafeslere alınarak yirmi dört saatlik idrar numuneleri toplandı ve biyokimyasal parametre ölçümleri için -80 °C'de dondurularak saklandı.

Kullanılan Abemaciclib'in etkin doz ve süresi daha önce Kosovec ve ark.'nın (2017) kullandığı etkin doz ve süresi dikkate alınarak uygulandı. Kurkumin'in etkin dozları için ise Dacosta ve ark. (2017) ile Liu ve ark. (2017)'nin etkin doz miktarları uygulandı. Deneye başlanmadan önce sıçanların ağırlıkları ayrı ayrı ölçülüp her grubun ağırlık ortalaması birbirine yakın olacak şekilde dağıtıldı ve uygulanması gereken Abemaciclib ve Kurkumin dozları belirlendi. Deneyde uygulanacak Abemaciclib ve Kurkumin için çözücü olarak Dimetil sülfoksit (DMSO) kullanıldı.

Gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu;

Sahm Grubu (n=8): 28 gün boyunca oral yoldan günde bir kez boş gavaj uygulandı ve çalışma süresince standart pelet rat yemi ile beslendi.

DMSO grubu (n=8): 28 gün boyunca oral yoldan gavajla günde bir kez 150 µL DMSO uygulandı ve çalışma süresince standart pelet rat yemi ile beslendi.

Abemaciclib grubu (n=8): 28 gün boyunca oral yoldan gavajla günde bir kez 150 µL DMSO içinde çözülmüş 26 mg/kg/gün dozda Abemaciclib uygulaması yapıldı ve çalışma süresince standart pelet rat yemi ile beslendi.

Kurkumin grubu (n=8): 28 gün boyunca oral yoldan gavajla günde bir kez 150 µL DMSO içinde çözülmüş 30 mg/kg/gün Kurkumin uygulaması yapıldı ve çalışma süresince standart pelet rat yemi ile beslendi.

Abemaciclib+Kurkumin grubu (n=8): 28 gün boyunca oral yoldan gavajla günde bir kez 150 µL DMSO içinde çözülmüş 26 mg/kg/gün dozda Abemaciclib ve 30

mg/kg/gün Kurkumin uygulaması yapıldı ve çalışma süresince standart pelet rat yemi ile beslendi.

Çalışmanın son üç gününde hayvanlar tekrar metabolik kafeslere alınarak yirmi dört saatlik idrar numuneleri toplandı. Toplanan numuneler 3000 rpm 'de 5 dk. santrifüj edildikten sonra üst fazda kalan kısım ependorflara alınarak çalışma gününe kadar -80 °C' de muhafaza edildi.

28 gün sonunda hayvanlar ikinci kez ayrı ayrı tartıldı ve ağırlıkları not edildi. Bu işlemin ardından 50 mg/kg ketamin+20 mg/kg ksilazin ile anestezi altında sıçanların abdomen bölgeleri açıldı ve intrakardiyak olarak kanları alındı. Alınan kan örneklerinin 4 mL'si kuru biyokimya tüpüne alındıktan sonra 3500 rpm 'de 10 dk. santrifüj edilip serum örnekleri elde edildi. Serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C' de muhafaza edildi. Çalışmada kullanılacak sağ böbrek dokuları %0.9 luk NaCl ile yıkandıktan sonra -80 °C'de dondurularak biyokimyasal parametre ölçümleri için saklandı. Sol böbrekler ise histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için %10'luk formaldehit çözeltisi içine bırakıldı.

3.7. Böbrek Dokularının Homojenize Edilmesi ve Süpernatant Üretimi

Öncelikle çalışmada kullanılacak sağ böbreklerin ağırlıkları ölçüldü. 250 mg böbrek dokusu için 2.25 mL 50 mM fosfat tamponu (pH 7.4) eklendi (1:10 ağırlık-hacim oranı) ve karışım bir homojenleştirme cihazı (Ultra Turrax-T25) kullanılarak homojenize edildi. Daha sonra 3000 rpm'de ve 4 ° C'de 20 dakika santrifüjlendi. Üst fazda kalan süpernatant yeni bir tüpe aktarıldı. Tüm numuneler analiz edilinceye kadar -80 ° C'de saklandı.

3.8. Kantitatif Protein Tayini

Böbrek dokusu homojenatlarındaki protein miktarları Bradford yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntem Commassie-Blue-G-250'nin proteine bağlanması esasına dayanmaktadır. Oluşan kompleks 595 nm'de maksimum absorbans verir. Bu yöntemin hassasiyeti 1 ile 100 µg arasındadır (Bradford, 1976).

Kantitatif ölçüm işlemlerinde takip edilen prosedür şu şekildedir: 1 mL'sinde 1 mg protein ihtiva eden standart sıgır serum albumini çözeltisinden tüplere sırasıyla 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ve 100 µL alındıktan sonra son hacim saf su ile 0.1 mL'ye tamamlandı. Akabinde her bir tüpe 5 mL Commassie-Blue çözeltisi eklenerek vortekslendi. 10 dakika sonra 595 nm'de okuma yapıldı. Kör olarak 0.1 mL saf su ve 5 mL Commassie-Blue çözeltisinden oluşan karışım kullanıldı. Standart çözeltiler için elde edilen absorbanlardan körün absorbanı çıkarıldı. Protein miktarlarına karşılık gelen absorban değerleri kullanılarak standart eğrisi çizildi. Protein tayini yapılacak numuneler için aynı yöntem uygulanarak standart eğriden miktar tayini yapıldı (Beydemir ve ark., 2002).

3.9. Serum ve Doku Homojenatlarında Sitokinlerin Ölçümü

Serum ve böbrek dokusundaki Akuaporin 1 (Bioassay Technology Laboratory Cat.No: E0565Ra), Akuaporin 7 (Bioassay Technology Laboratory Cat.No: E1421Ra), TNF- α (Bioassay Technology Laboratory Cat.No: E0764Ra), ICAM-1 (Bioassay Technology Laboratory Cat.No: E0623Ra), IL-37 (Bioassay Technology Laboratory Cat.No: E2576Ra), IL-10 (Bioassay Technology Laboratory Cat.No: E0108Ra), IL-1 β (Bioassay Technology Laboratory Cat.No: E0119Ra) seviyeleri kit prosedüründeki talimatlar izlenerek ticari ELISA kitleri ile BioTek EL&800 cihazında çalışıldı. 450 nm' de end-point okuma yapılarak standart eğri yardımıyla sonuçlar tespit edildi.

3.10. Serumda Üre, Kreatinin Ölçümleri

Serum üre, kreatinin düzeyleri biyokimyasal otoanalizörde (Abbott Architect c16000, U.S.A) spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

3.11. İdrarda Protein Ölçümleri

İdrar protein düzeyleri otoanalizörde (Abbott Architect c16000, U.S.A) spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

3.12. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Serum ve Böbrek Dokusunda Malondialdehit (MDA) Ölçümü

MDA, Khoshsorur ve ark.'nın (2000) methoduna göre ölçüldü. 50 µL serum veya böbrek süpernatanı bir tüpe alındı. Numuneye 750 µL fosforik asit (H_3PO_4 , 0.44 M), 250 µL tiyobarbitürik asit (TBA, 42 mM) ve 450 µL distile su ilave edildi. Tüpler sıkıca kapatıldı ve 60 dakika boyunca kaynar su banyosunda inkübe edildi. Ardından musluk suyunda soğutuldu. Alkalın metanol (50 mL metanol + 4.5 mL 1 M NaOH) 1:1 oranında (yani her birine 1.5 mL) ilave edildi. Karışım 2500 rpm'de 3 dakika süreyle santrifüjlendi. Üst fazda kalan süpernatandan 200 µL alındı, bir viale yerleştirildi ve HPLC cihazına yüklendi.

HPLC için ölçüm kolonu olarak bir RP18 kolonu (150 x 4.6 mm, 5 µm partikül boyutu) kullanıldı. Mobil faz, 400 mL'lik 50 mM fosfat tamponu (pH 6.8) ve 600 mL saf metanolden oluştu. Cihazın akış hızı 0.8 mL / dk'ya ayarlandı ve enjeksiyon hacmi 20 µL olarak belirlendi. Örnekler, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standartlara göre 527 nm eksitasyon ve 551 nm emisyon dalga boylarında okutuldu.

3.13. Böbrek Dokusunda Histopatolojik İnceleme

Böbrek dokuları %10 tamponlu formaldehit içerisinde fikse edildikten sonra, rutin histolojik aşamaları takiben parafin bloklara gömüldü. Ardından mikrotom ile alınan 4 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda (Nikon Y-IM 7551012, Japonya) incelendi. Histopatolojik değerlendirmede gruplardaki her bir sıçan için ortalama 15 alan rastgele örnekleme ile değerlendirildi. Bulgular, incelenen bölgelerde gözlenen lezyon sayısına göre semikantitatif olarak değerlendirildi. Buna göre: - (lezyon yok), hafif: + (1-4 lezyon), orta: ++ (5-8 lezyon), şiddetli: +++ (9 ve üzeri lezyon) şeklinde sınıflandırıldı.

3.14. Böbrek Dokusunda İmmunohistokimyasal İnceleme

Dokular %10 tamponlu formaldehit içerisinde fikse edildikten sonra, rutin histolojik aşamaları takiben parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom ile

4 µm kalınlığında lizinli lamlara kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinize ve rehydrate edildi. Endojen peroksidaz enzim aktivitesini önlemek için 10 dk. % 3'lük hidrojen peroksitte (H₂O₂) inkübe edildi. Çekirdekte antijen maskeleyişini önlemek için 2 kez mikrodalga fırında antigen retrieval (sitrat tamponu, pH 6.1) solüsyonu içerisinde ısıtıldı. Daha sonra nonspesifik bağlanmayı önlemek için, protein blok damlatıldı ve 10 dk. inkübe edildi. Primer antikor olarak Kaspaz-3 (Santa Cruz Biotechnology, sc-7272, dilüsyon: 1/50), Bax (Santa Cruz Biotechnology, sc-20067, dilüsyon: 1/50) ve Bcl-2 (Santa Cruz Biotechnology, sc-7382, dilüsyon: 1/50) antikorları kullanıldı. Antikor eklendikten sonra 1 gece boyunca +4 °C humidity chamber içinde inkübe edildi. PBS ile yıkandıktan sonra sırasıyla, Biotinylated Goat Anti-Polyvalent ve Streptavidin-peroxidase conjugate damlatılarak 10'ar dk. inkübe edildi. Kromojen olarak kullanılan Diaminobenzidine (DAB) uygulamasından sonra Mayer's hematoxylin ile boyandı ve immünohistokimyasal değerlendirmede gruplardaki her bir sıçan için rastgele 10 tane alan seçilerek ışık mikroskopunda (Nikon Y-IM 7551012, Japonya) incelendi. İmmünohistokimyasal değerlendirme için, gruplardaki her bir hayvan için rastgele seçilen alanlarda hücreler immünreaktivite derecelerine göre negatif, düşük pozitif, orta pozitif ve yüksek pozitif hücreler olarak sayıldı ve H-skoru ile değerlendirildi. Bunun için şu formül kullanıldı;

H-Score = 3 x yüksek pozitif hücre yüzdesi, + 2 x orta pozitif hücre yüzdesi, + 1 x düşük pozitif hücre yüzdesi. Bu formül sonucunda immünreaktivite oranı 0-300 arasında elde edilmektedir (Ishibashi ve ark., 2003; Parra ve ark., 2018).

3.15. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı version 21 kullanıldı (SPSS, 2012). Biyokimyasal sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için Kruskal-Wallis testi (non parametrik test) ve ardından Duncan's multiple range testi icra edildi. İmmünohistokimyasal incelemeden elde edilen verilerin gruplar arasında farklı olup olmadığını analiz etmek için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Grupları ikili olarak karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi uygulandı. $P \leq 0.05$ olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

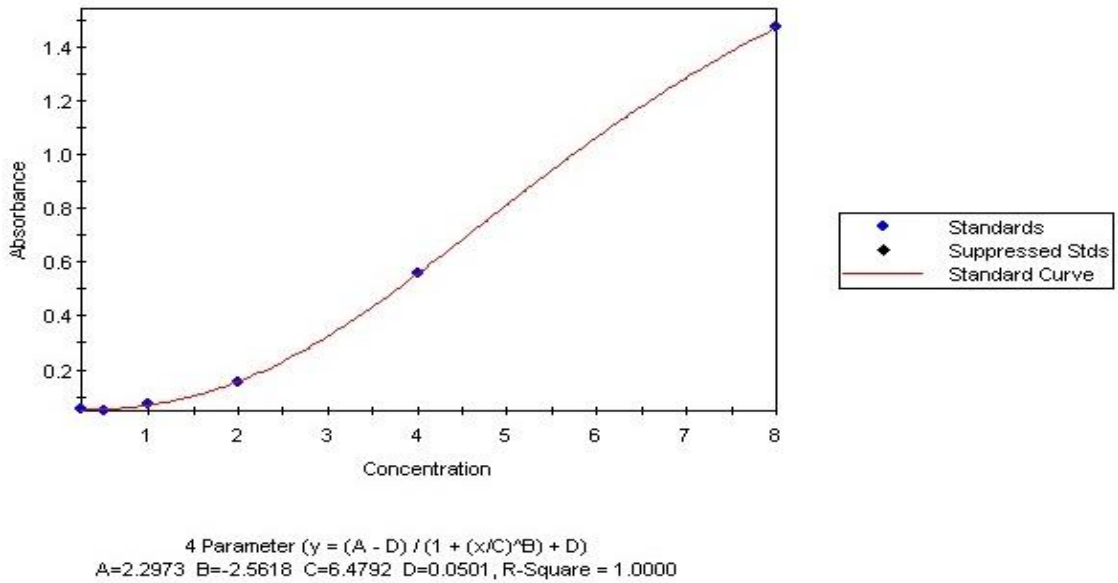
4. BULGULAR

Grupların ağırlık ortalamaları biribiri ile karşılaştırıldığında, çalışma öncesinde tüm grup ağırlık ortalamaları birbirine benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Deney sonrasında grupların ağırlık ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.001$). Buna göre en düşük ağırlık ortalamasına sahip iki grup ABEMA ve ABEMA+KURK gruplarıydı. Sahm, DMSO ve KURK gruplarının ağırlıkları birbirine benzerdi.

4.1. Biyokimyasal Parametrelere Ait Bulgular

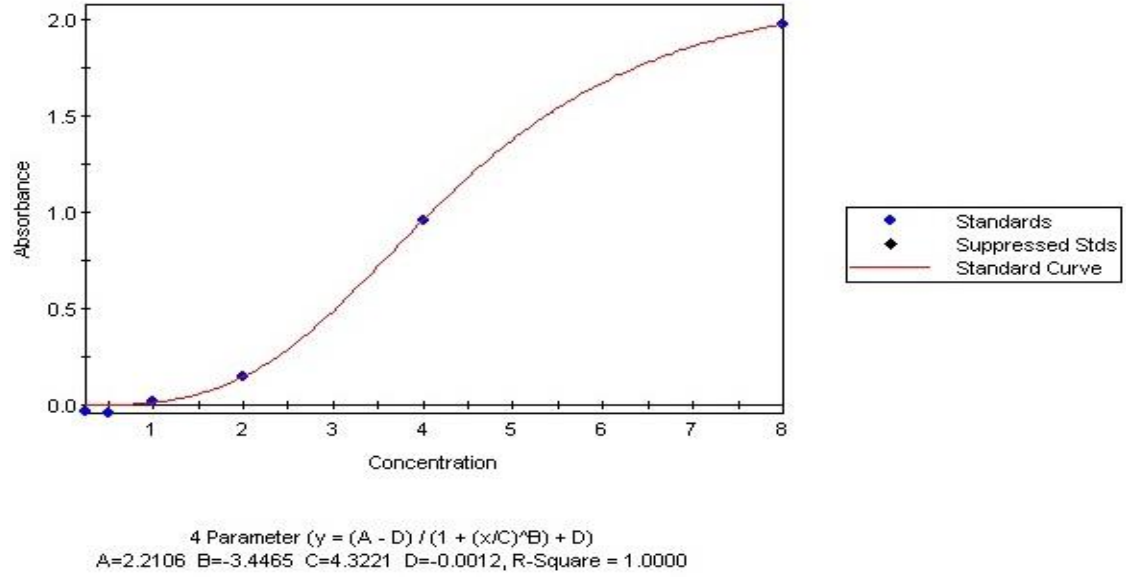
4.1.1. Serum örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar

AQP1 parametresine ait standart grafik şekil 8’de görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 1 olarak bulunmuştur. Serum örneklerinde AQP1 standart grafiği yardımıyla hesaplanan AQP1 değerleri incelendiğinde, ABEMA ve ABEMA+KURK gruplarının AQP1 değerleri Sahm, DMSO ve KURK gruplarına göre oldukça azalmıştı ($p=0.001$). ABEMA+KURK grubunun AQP1 değeri ABEMA grubuna göre daha yüksekti fakat aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



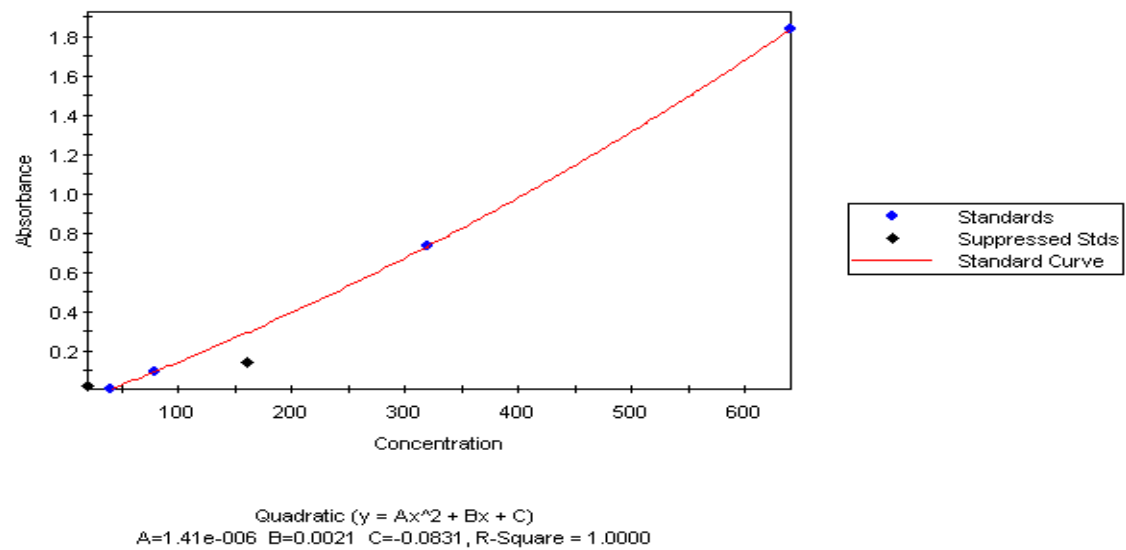
Şekil 8. AQP1 parametresine ait standart grafik ($r^2=1$).

AQP7 parametresine ait standart grafik şekil 9’da görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 1 olarak bulunmuştur. Serum örneklerinde AQP7 standart grafiği yardımıyla hesaplanan AQP7 değerleri incelendiğinde tüm grupların sonuçları birbirine benzerdi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.249$).



Şekil 9. AQP7 parametresine ait standart grafik. ($r^2=1$)

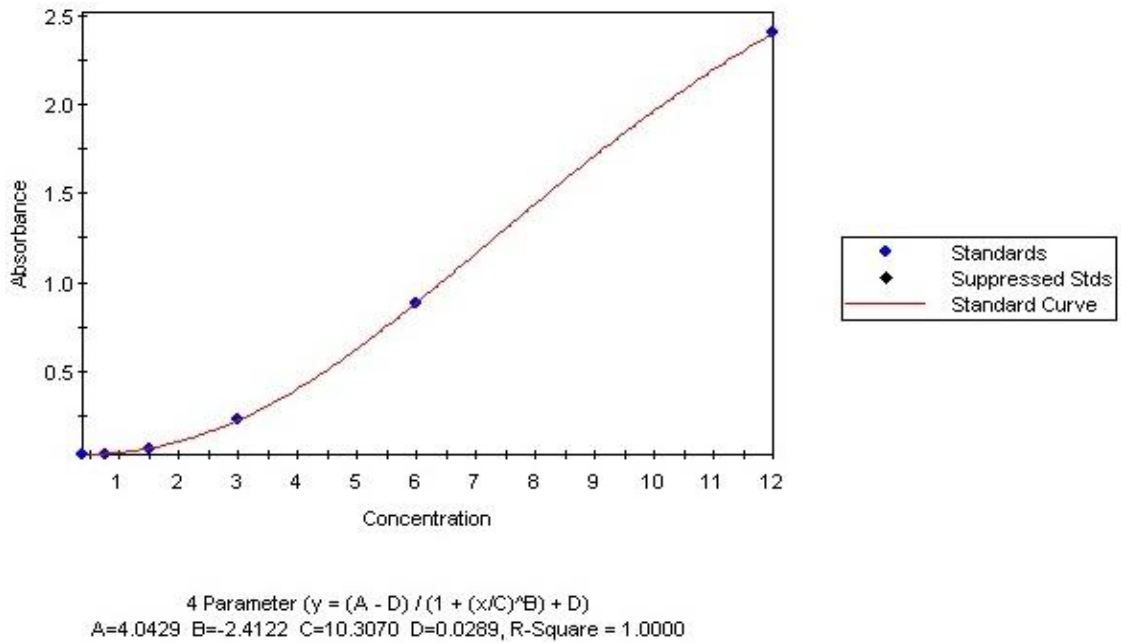
TNF- α parametresine ait standart grafik şekil 10’da görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 1 olarak bulunmuştur.



Şekil 10. TNF- α parametresine ait standart grafik. ($r^2=1$)

Serum örneklerinde TNF- α standart grafiği yardımıyla hesaplanan TNF- α değerleri incelendiğinde ABEMA grubunda Sahm, KURK ve ABEMA+KURK gruplarına göre TNF- α seviyelerinde anlamlı derecede yükselme vardı. Bununla birlikte ABEMA+KURK grubunda TNF- α değerleri Sahm, DMSO ve KURK grubuna göre oldukça azalmıştı ($p=0.001$). Sahm, DMSO ve KURK gruplarındaki TNF- α değerleri birbirine benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

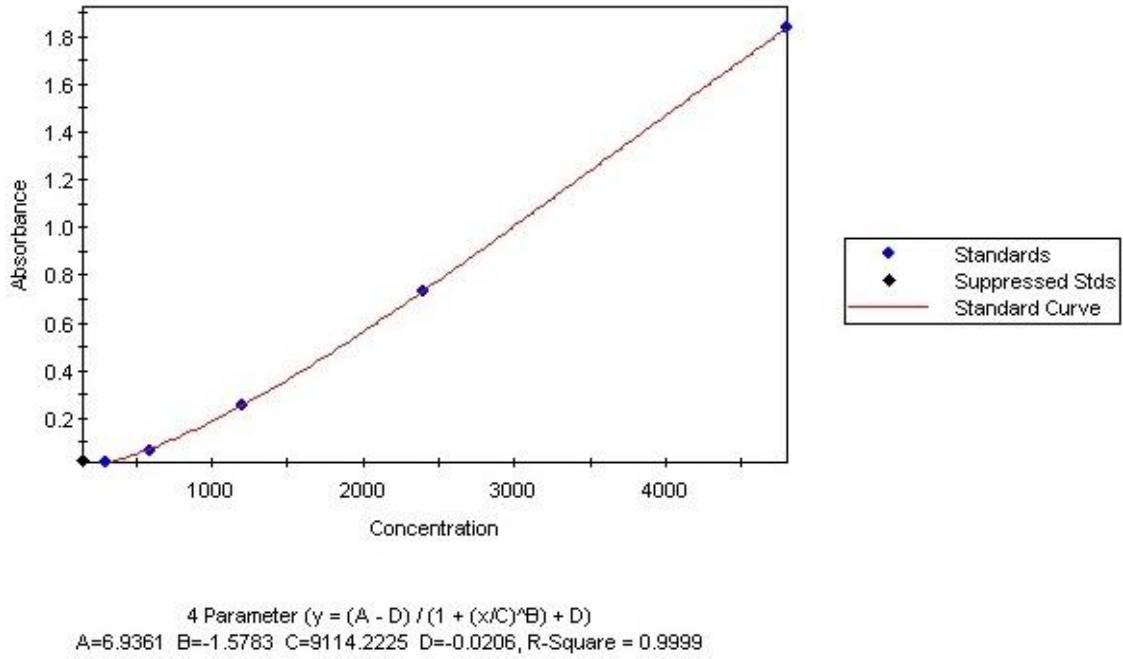
ICAM-1 parametresine ait standart grafik şekil 11’de görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 1 olarak bulunmuştur. Serum örneklerinde ICAM-1 standart grafiği yardımıyla hesaplanan ICAM-1 değerleri incelendiğinde ABEMA ve ABEMA+KURK gruplarındaki ICAM-1 değerleri diğer gruplara göre kısmen düşük olsa da aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Ayrıca ABEMA+KURK grubunun ICAM-1 seviyeleri ABEMA grubuna göre kısmen yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).



Şekil 11. ICAM-1 parametresine ait standart grafik. ($r^2=1$)

IL-1 β parametresine ait standart grafik şekil 12’de görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 0,99 olarak bulunmuştur. Serum örneklerinde IL-1 β standart grafiği yardımıyla hesaplanan IL-1 β değerleri incelendiğinde ABEMA grubunda IL-1 β

seviyelerinin diğer gruplara göre oldukça yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$). Ayrıca DMSO grubunda serum IL-1 β seviyeleri Sahm grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.001$). Ek olarak ABEMA+KURK grubunda serum IL-1 β seviyeleri ise ABEMA ve DMSO grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.001$) ve Sahm grubu değerlerine benzerdi ($p>0.05$).

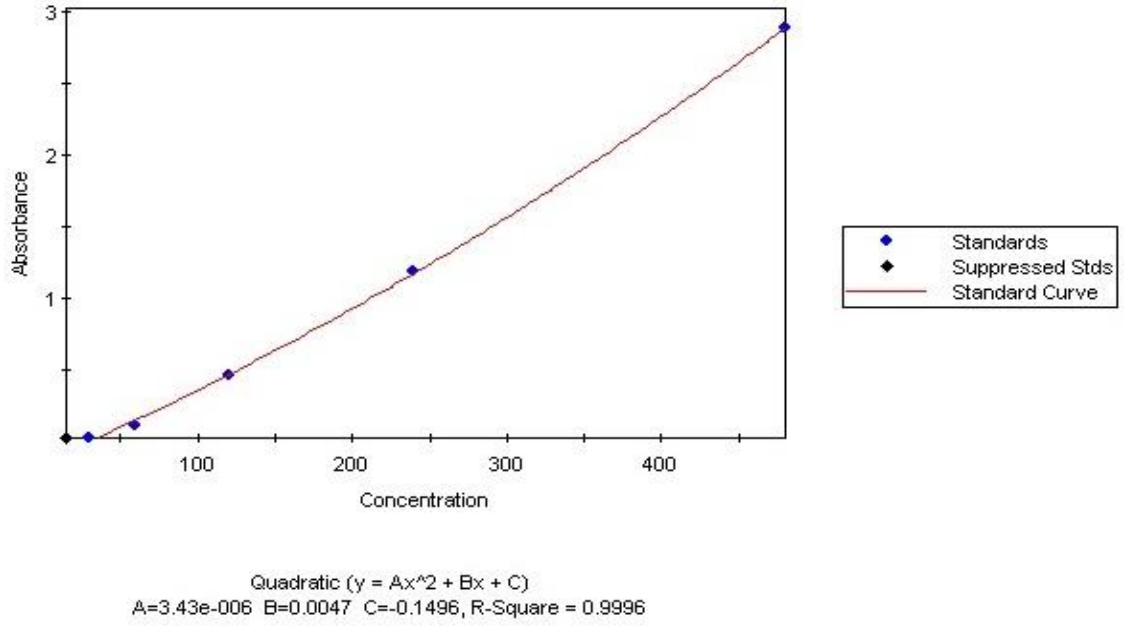


Şekil 12. IL-1 β parametresine ait standart grafik ($r^2=0.99$).

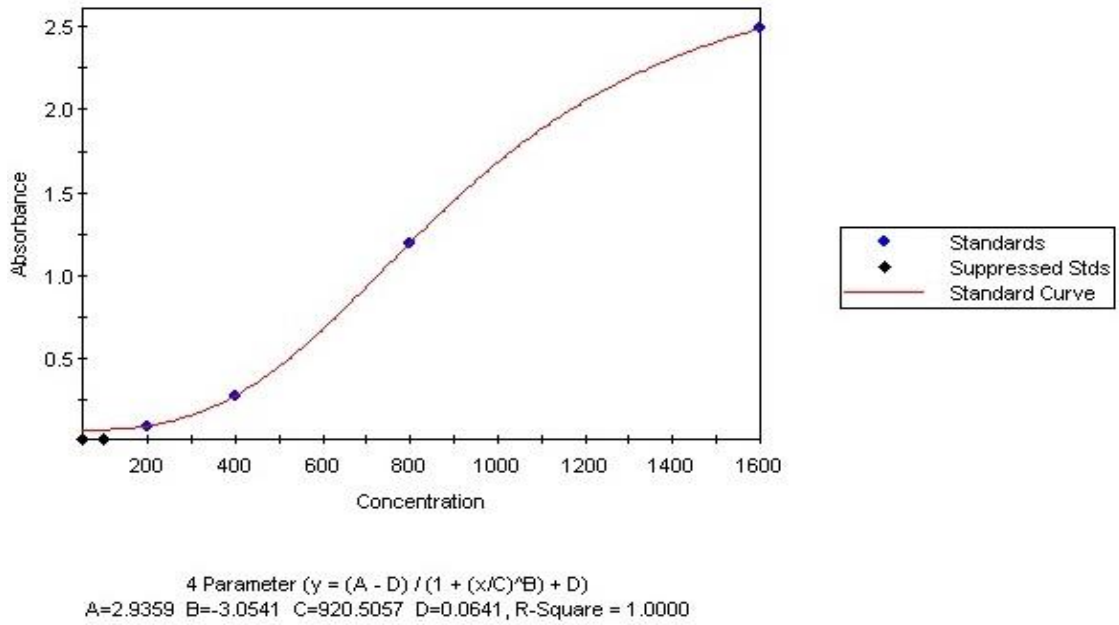
IL-10 parametresine ait standart grafik şekil 13’de görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 0,99 olarak bulunmuştur. Serum örneklerinde IL-10 standart grafiği yardımıyla hesaplanan IL-10 değerleri incelendiğinde DMSO grubunda IL-10 değerlerinin Sahm grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.018$). Ayrıca, ABEMA+KURK grubunda IL-10 seviyeleri ABEMA ve SAHM gruplarına göre kısmen yüksek olsa da aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0.018$). Ancak, ilginç bir şekilde ABEMA ve KURK gruplarında serum IL-10 düzeyleri pek değişmemişti ($p>0.05$).

IL-37 parametresine ait standart grafik şekil 14’de görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 1 olarak bulunmuştur. Serum örneklerinde IL-37 standart grafiği yardımıyla hesaplanan IL-37 değerleri incelendiğinde IL-37 düzeyleri KURK grubunda

diğer bütün gruplara göre oldukça düşüktü ($p=0.006$). Ek olarak ABEMA grubunda Sahm grubuna göre IL-37 düzeylerinde anlamlı olmayan bir yükselme vardı. Bununla birlikte ABEMA+KURK grubunda ABEMA grubuna göre IL-37 seviyelerinde bir düşme söz konusuydu fakat fark yine anlamlı değildi ($p>0.05$).



Şekil 13. IL-10 parametresine ait standart grafiği. ($r^2=0.99$)

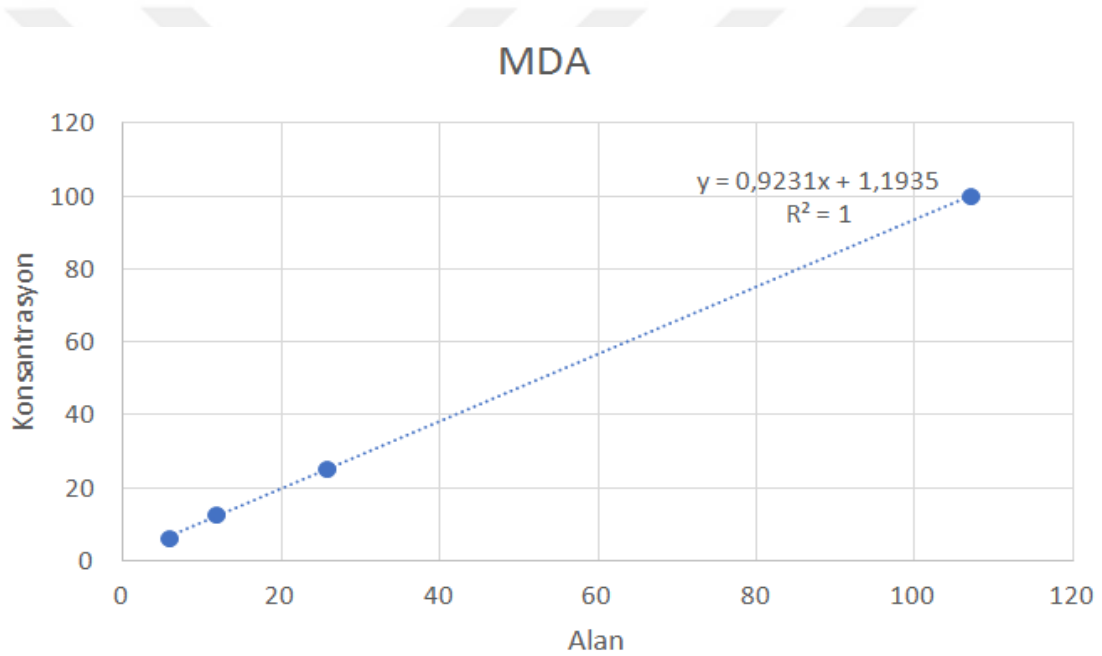


Şekil 14. IL-37 parametresine ait standart grafik. ($r^2=1$)

MDA parametresine ait standart grafik şekil 13’de görülmektedir. Standart grafiğin r^2 değeri 0,99 olarak bulunmuştur. Serum örneklerinde MDA standart grafiği yardımıyla hesaplanan MDA değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

ABEMA grubunda serum Kreatinin değerleri Sahm, DMSO ve KURK grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.021$). ABEMA+KURK grubundaki Kreatinin değerlerinin ise ABEMA grubuna göre düşük olduğu tespit edildi fakat fark anlamlı değildi ($p>0.005$).

Serum üre değerleri arasında ise anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0.005$).

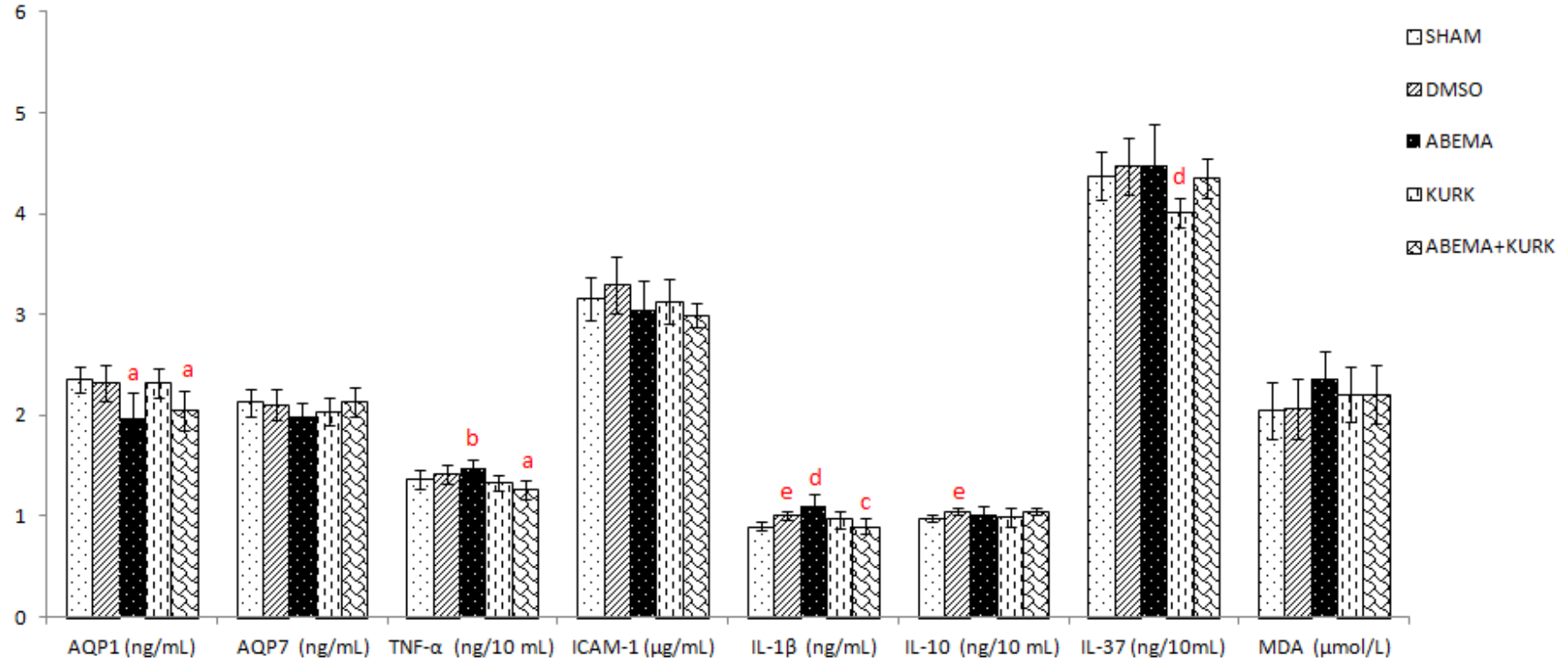


Şekil 15. MDA parametresine ait standart grafik. ($r^2=1$)

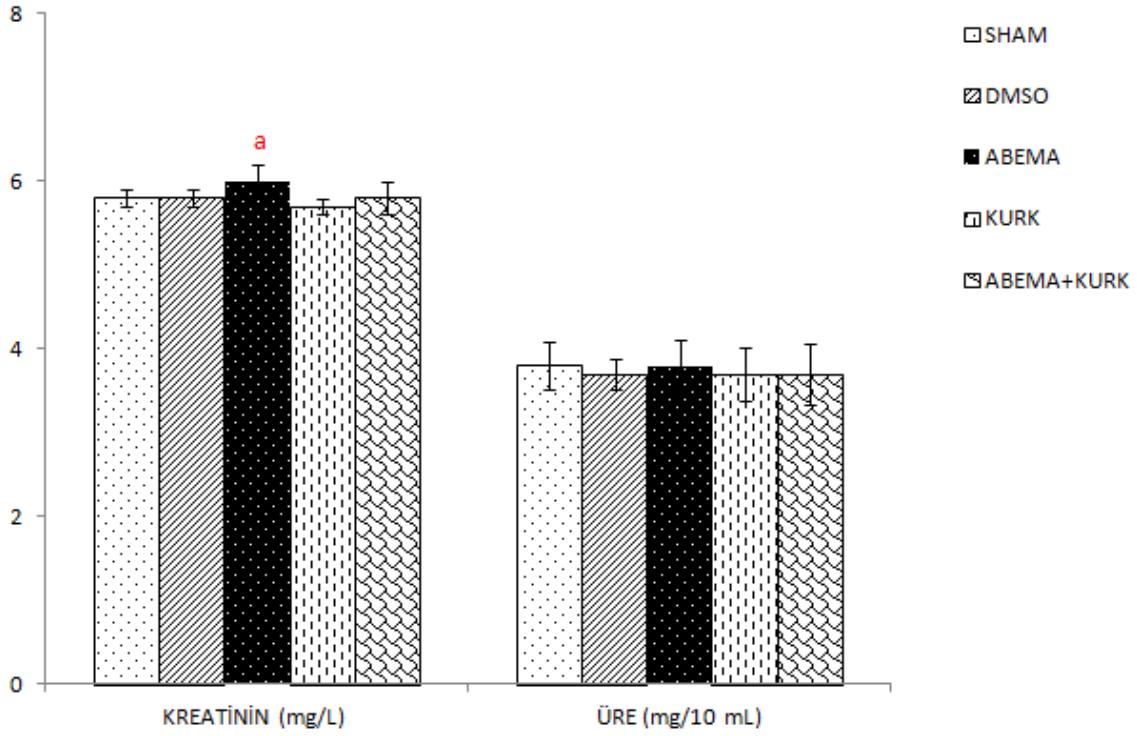
Tablo 1. Serum örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçların ortalama ve standart sapma değerleri.

Gruplar	Sahm	DMSO	ABEMA	KURK	ABEMA+ KURK	P değeri
AQ1 (ng/mL)	2.36±0.13	2.32±0.18	1.97±0.26 ^a	2.32±0.14	2.05±0.19 ^a	0.001
AQ7 (ng/mL)	2.13±0.13	2.11±0.16	1.99±0.14	2.04±0.13	2.13±0.14	0.249
TNF-α (ng/L)	136.45±9.13	141.54±9.47	147.74±8.54 ^b	133.14±7.41	126.29±9.99 ^a	0.001
ICAM-1 (ng/mL)	3.16±0.22	3.29±0.27	3.05±0.28	3.13±0.23	3.00±0.12	0.112
IL-1β (pg/mL)	899.69±41.54	1009.86±42.56 ^e	1110.59±116.69 ^d	969.37±87.25	900.25±75.02 ^c	0.001
IL-10 (pg/ mL)	98.23±4.10	105.30±3.96 ^e	101.22±8.17	99.67±9.59	104.83±3.33	0.018
IL-37 (ng/L)	437.10±23.76	447.05±27.84	448.52±40.34	400.76±14.48 ^d	435.12±19.74	0.006
Kreatinin (mg/dL)	0.58±0.01	0.58±0.01	0.60±0.02 ^a	0.57±0.01	0.58±0.02	0.021
Üre (mg/dL)	38.00±2.82	37.60±1.8	38.00±3.1	37.33±3.2	37.50±3.6	0.775
MDA (μmol/L)	2.05±0.29	2.07±0.30	2.36±0.27	2.20±0.27	2.21±0.29	0.176

^ap: Sahm, DMSO ve KURK gruplarına göre anlamlı (p<0.05), ^bp: Sahm, KURK ve ABEMA+KURK gruplarına göre anlamlı (p<0.05), ^cp: DMSO grubuna göre anlamlı (p<0.05), ^dp: diğer bütün gruplara göre anlamlı (p<0.05), ^ep: Sahm grubuna göre anlamlı (p<0.05)



Şekil 16. Serum örneklerinde ölçülen akuaporin, MDA ve bazı sitokin düzeylerine ait sonuçların karşılaştırılması. ^ap: Sahm, DMSO ve KURK gruplarına göre anlamlı ($p<0.05$), ^bp: Sahm, KURK ve ABEMA+KURK gruplarına göre anlamlı ($p<0.05$), ^cp: DMSO grubuna göre anlamlı ($p<0.05$), ^dp: diğer bütün gruplara göre anlamlı ($p<0.05$), ^ep: Sahm grubuna göre anlamlı ($p<0.05$)



Şekil 17. Serum örneklerinde ölçülen üre, kreatinin düzeylerine ait sonuçların karşılaştırılması. ^ap: Sahm, DMSO ve KURK gruplarına göre anlamlı ($p < 0.05$)

4.1.2. Doku örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar

Böbrek dokusuna ait AQP1 değerleri karşılaştırıldığında, ABEMA grubuna ait AQP1 düzeyinin diğer gruplara göre oldukça azalmış olduğu tespit edildi ($p = 0.001$). KURK grubunun AQP1 değeri ise diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.001$). ABEMA+KURK grubunun AQP1 seviyesi Sahm grubu değerlerine benzerdi ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

KURK grubunun AQP7 seviyesi Sahm, ABEMA ve ABEMA+KURK gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. ABEMA grubunun AQP7 düzeyi ise DMSO grubuna göre önemli ölçüde düşüktü ($p = 0.007$). ABEMA+KURK grubunun AQP7 düzeyi ABEMA grubuna kıyasla yükselmişti, fakat aralarındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tüm grupların TNF- α ve IL-37 değerleri birbirine benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

ICAM-1 değerleri incelendiğinde, tüm gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Bununla birlikte ABEMA grubunun ICAM-1 düzeyi Sahm ve DMSO gruplarına göre daha yüksekti. Ayrıca ABEMA+KURK grubunun ICAM-1 seviyesi ABEMA grubuna göre kısmen düşüktü ve Sahm grubu değerlerine yakındı ($p>0.05$).

Böbrek dokusuna ait IL-1 β seviyeleri tüm gruplarda birbirine benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte ABEMA, KURK ve ABEMA+KURK gruplarının IL-1 β seviyelerinin Sahm ve DMSO gruplarına göre daha düşük olduğu belirlendi ($p>0.05$).

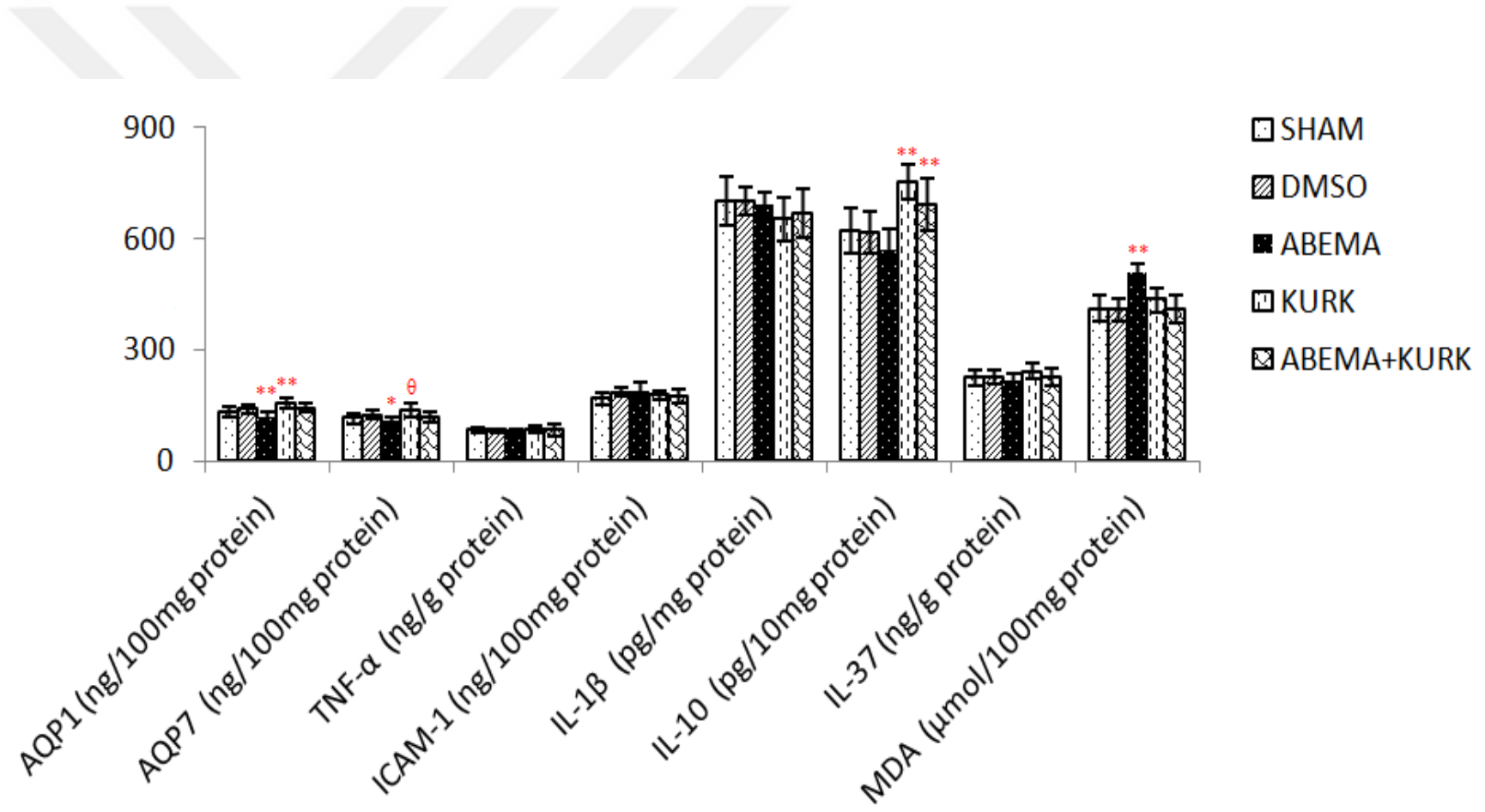
Sahm, DMSO ve ABEMA gruplarında doku IL-10 düzeyleri birbirine benzerdi ve aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). KURK grubunun IL-10 düzeyi ise diğer gruplara göre oldukça yüksekti ($p=0.001$). ABEMA+KURK grubunda llen IL-10 düzeyleri Sahm, DMSO ve ABEMA gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$).

ABEMA grubunun MDA seviyesi diğer bütün gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$). Bununla birlikte ABEMA+KURK grubunun MDA düzeyi ise Sahm ve DMSO gruplarına benzer düzeydeydi ve aralarında anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

Tablo 2. Böbrek dokusu örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçların ortalama ve standart sapma değerleri.

Gruplar	Sahm	DMSO	ABEMA	KURK	ABEMA+ KURK	P değeri
AQ1 (ng/mg protein)	1.32±0.1	1.39±0.11	1.18±0.12**	1.57±0.14**	1.43±0.13	0.001
AQ7 (ng/mg protein)	1.15±0.14	1.24±0.13	1.06±0.12*	1.37±0.18 ^θ	1.17±0.15	0.007
TNF-α (ng/g protein)	83.21±7.54	82.30±4.64	82.40±4.63	83.23±9.02	82.74±14.36	0.994
ICAM-1(ng/mg protein)	1.68±0.16	1.85±0.11	1.89±0.23	1.77±0.11	1.74±0.18	0.091
IL-1β (pg/mg protein)	702.57±66.34	701.69±38.81	691.27±32.64	651.89±60.08	668.18±66.22	0.115
IL-10 (pg/mg protein)	62.26±6.19	61.53±5.59	57.08±5.34	75.36±4.80**	69.28±6.89**	0.001
IL-37 (ng/g protein)	224.25±21.49	224.43±18.50	215.89±19.83	241.85±21.57	227.73±23.76	0.264
MDA (μmol/g protein)	4.10±0.35	4.08±0.29	5.09±0.23**	4.35±0.33	4.10±0.39	0.001

*p: DMSO grubuna göre anlamlı (p<0.05). **p: Diğer gruplara göre anlamlı (p<0.05). ^θ p: Sahm, ABEMA ve ABEMA+KURK gruplarına göre anlamlı (p<0.05).



Şekil 18. Böbrek dokusunda ölçülen akuaporin, MDA ve bazı sitokin düzeylerine ait sonuçların karşılaştırılması. *p: DMSO grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$). **p: Diğer gruplara göre anlamlı ($p < 0.05$). θ p: Sahm, ABEMA ve ABEMA+KURK gruplarına göre anlamlı ($p < 0.05$)

4.1.3. İdrar örneklerinde ölçülen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar

İdrar numunelerine ait fotometrik ölçüm yöntemiyle elde edilen protein değerleri karşılaştırıldığında, ABEMA grubunun protein düzeyinin diğer gruplara göre oldukça yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.001$). ABEMA+KURK grubunun protein seviyesi Sahm grubu değerlerine benzerdi ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tüm grupların idrar dansite ve pH değerleri birbirine benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 3. İdrar örneklerinde ölçülen bazı parametrelere ait sonuçların ortalama ve standart sapma değerleri.

Gruplar	Sahm	DMSO	ABEMA	KURK	ABEMA+ KURK	P değeri
Protein (mg/dL)	7.70±2.01	7.64±1.53	50.52±23.21*	9.93±3.51	16.86±7.64	0.001
İdrar Dansitesi	1025±8.1	1026±7.7	1037.4±17.5	1029.1±14.1	1039.8±10.1	0.09
İdrar pH	7.14±0.48	7.07±0.79	6.71±0.57	7.57±0.73	7.75±0.85	0.085

*p: Diğer gruplara göre anlamlı ($p<0.05$)

İdrar numunelerinde test stripleri ile semikantitatif olarak yapılan kimyasal analiz neticesinde gruplar arasında lökosit, protein ve keton parametreleri açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0.05$)

Tablo 4. İdrar örneklerinde kimyasal analizle ölçülen bazı parametrelere ait semikantitatif sonuçlar

GRUPLAR	LÖKOSİT		PROTEİN				KETON		
	+1	NEGATİF	+1	+2	+3	NEGATİF	+1	ESER	NEGATİF
Sahm (n=7)	0	7	4	0	0	3	0	1	6
DMSO (n=7)	1	6	2	0	0	5	0	1	6
ABEMA (n=7)	0	7	2	2	1	2	1	2	4
KURK (n=7)	0	7	3	1	0	3	0	1	6
ABEMA+KURK (n=8)	0	8	5	2	1	0	0	5	3
	p=0.372		p=0.314				p=0.195		

Tablo 5. İdrar örneklerinde kimyasal analizle ölçülen bazı parametrelere ait semikantitatif sonuçlar

GRUPLAR	NİTRİT		BİLİRUBİN			ÜROBİLİNOJEN		GLUKOZ	ERİTROSİT
	+1	NEGATİF	NEGATİF	+1	+2	+1	NORMAL	NEGATİF	NEGATİF
Sahm (n=7)	1	6	5	2	0	0	7	7	7
DMSO (n=7)	2	5	5	2	0	0	7	7	7
ABEMA (n=7)	1	6	5	0	2	1	6	7	7
KURK (n=7)	2	5	6	1	0	0	7	7	7
ABEMA+KURK (n=8)	5	3	3	5	0	2	6	8	8
	p=0.229		p=0.048			p=0.273			

Bilirubin parametresinin semikantitatif değerlendirme sonuçları incelendiğinde ABEMA+KURK ve ABEMA grupları arasında anlamlı fark görüldü ($p=0.048$). Tüm grupların idrar nitrit, ürobilinojen, glukoz ve eritrosit parametrelerinin semikantitatif değerlendirme sonuçları birbirine benzerdi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

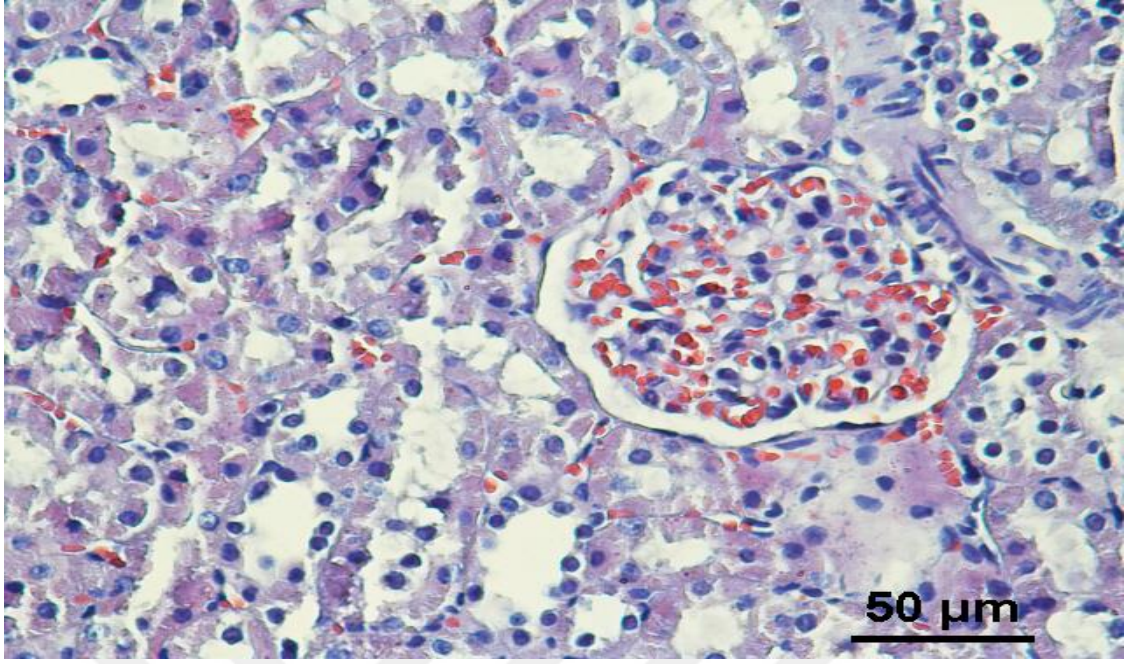
4.2. Böbrek Dokusuna Ait Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

4.2.1. Histopatolojik bulgular

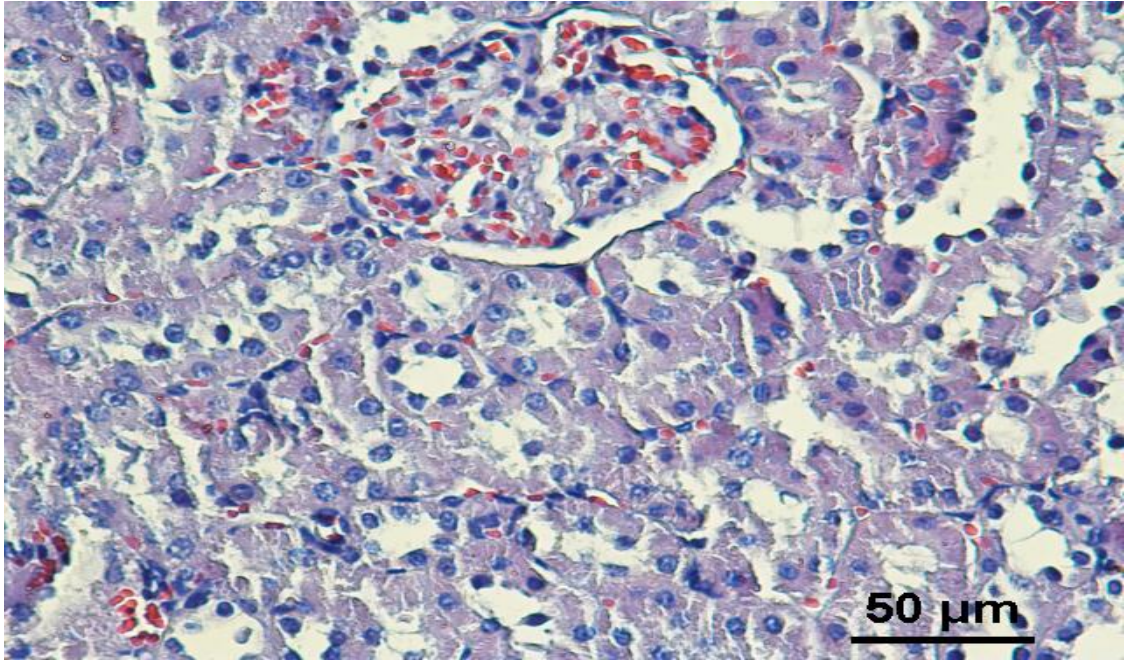
Yapılan ışık mikroskopi incelemesinde, Sahm (Şekil 19), DMSO (Şekil 20) ve KURK (Şekil 22) gruplarının böbrek dokularının normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi. ABEMA (Şekil 21) grubundaki sıçanların böbrek dokusunda şiddetli (+++) glomerüler atrofi, orta düzeyde (++) tübüler epitelde nekroz ve hafif (+) interstisyel lökosit infiltrasyonuna rastlandı. Buna bağlı olarak glomerulus ve tübüller bütünlüğün bozulduğu gözlemlendi. Buna karşın ABEMA+KURK (Şekil 23) grubunda bu patolojik bulguların önemli derecede düzeldiği gözlemlendi.

Tablo 6. Böbrek dokularında yapılan histopatolojik incelemeye ait semikantitatif sonuçlar

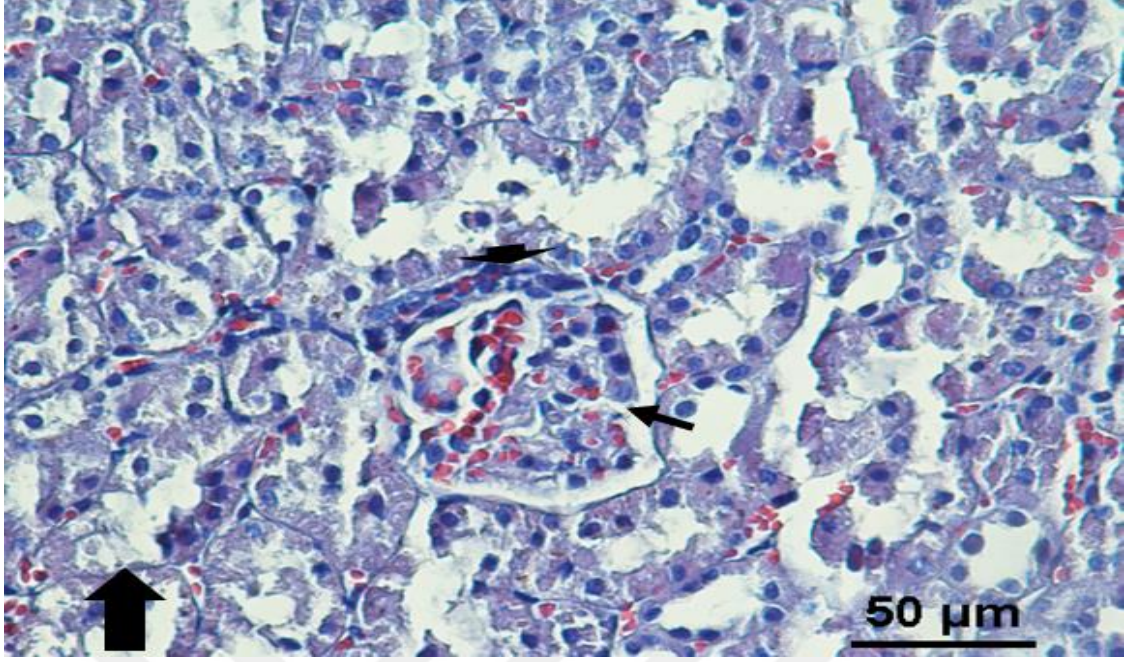
	Glomerüler atrofi	Tübüler epitelde nekroz	İnterstisyel lökosit infiltrasyonu
Sahm	-	-	-
DMSO	-	-	-
ABEMA	+++	++	+
KURK	-	-	-
ABEMA+KURK	+	+	-



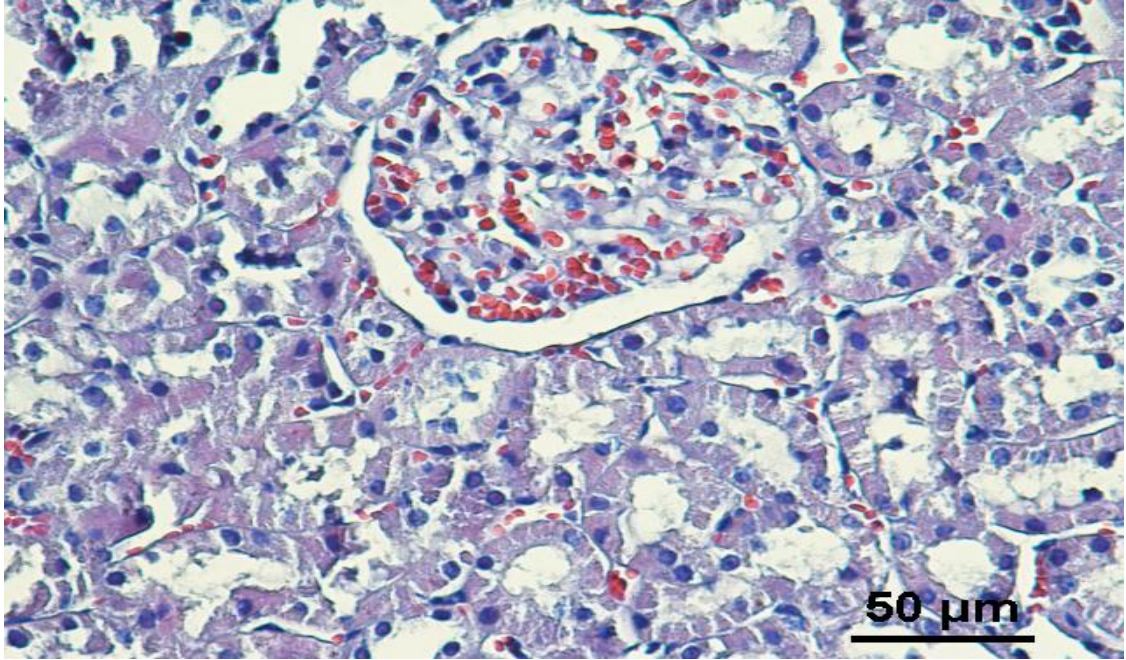
Şekil 19. Sahm grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü. Böbrek dokularının normal histolojik yapıda olduğu izlenmekte (H.E. Bar: 50 µm).



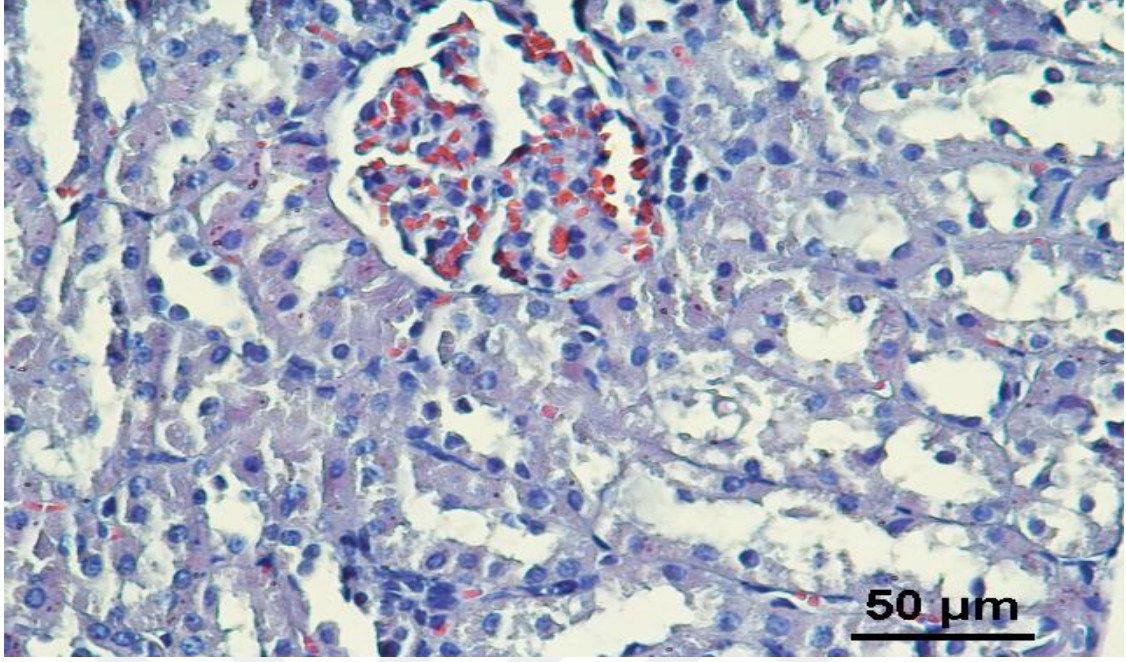
Şekil 20. DMSO grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü. Böbrek dokularının normal histolojik yapıda olduğu izlenmekte (H.E. Bar: 50 µm).



Şekil 21. ABEMA grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü. Bu gruptaki sıçanların böbrek dokusunda şiddetli glomerüler atrofi (ince ok), tübüler epitelde orta düzeyde nekroz (kalın ok) ve hafif düzeyde interstisyel lökosit infiltrasyonu (ok başı) bunlara bağlı olarak glomerulus ve tübüller bütünlüğün bozulduğu gözlenmekte (H.E. Bar: 50 µm).



Şekil 22. KURK grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü. Böbrek dokularının normal histolojik yapıda olduğu izlenmekte (H.E. Bar: 50 µm).

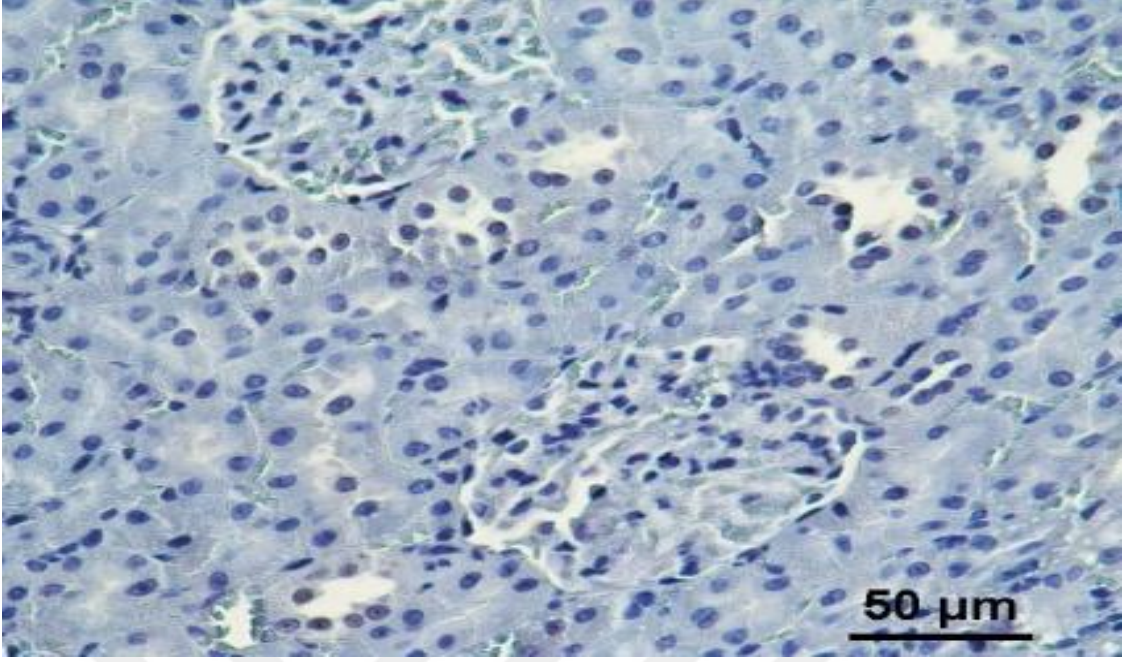


Şekil 23. ABEMA+KURK grubunda böbrek dokusuna ait ışık mikroskobu ile elde edilen görüntü. ABEMA grubuna göre glomerüler atrofi, tübüler epitelde nekrozis ve interstisyel lökosit infiltrasyonu gibi bulguların önemli ölçüde düzeldiği gözlenmekte (H-E. Bar: 50 µm).

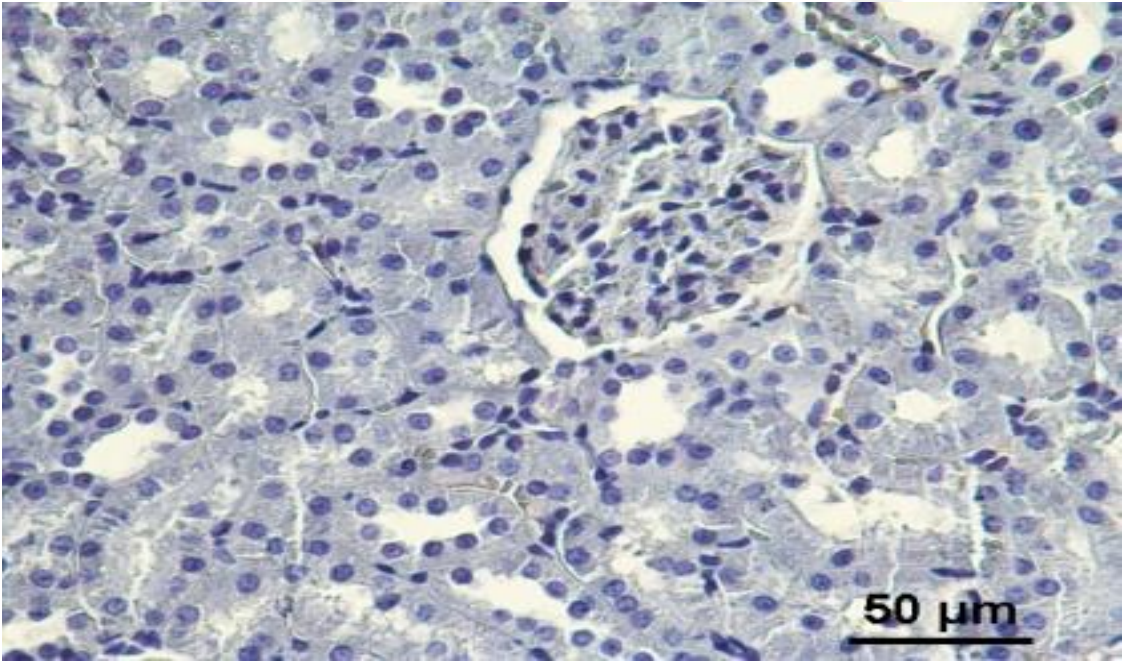
4.2.2. İmmünohistokimyasal bulgular

Kaspaz-3 immünreaktivite bulguları:

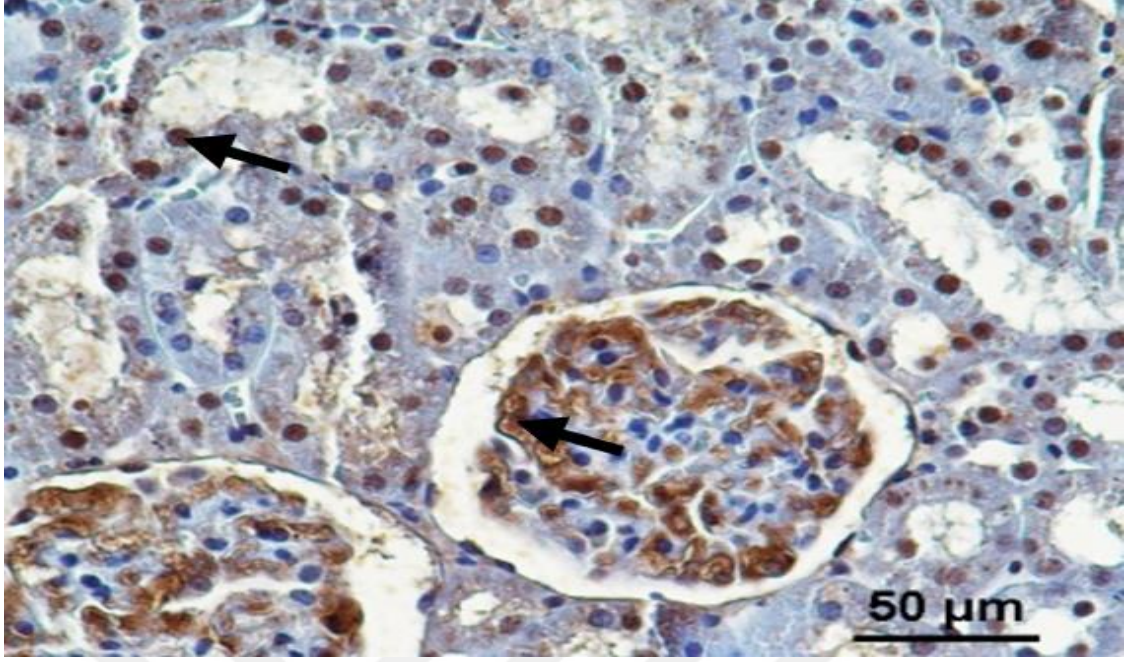
Sahm (Şekil 24), DMSO (Şekil 25) ve KURK (Şekil 27) gruplarında Kaspaz-3 ekspresyonu tespit edilmedi. Sahm grubu ile karşılaştırıldığında ABEMA (Şekil 26) grubunda yoğun Kaspaz-3 ekspresyonu gözlemlendi. ABEMA grubu ile karşılaştırıldığında ABEMA+KURK (Şekil 28) grubunda daha az kaspaz -3 ekspresyonu tespit edildi.



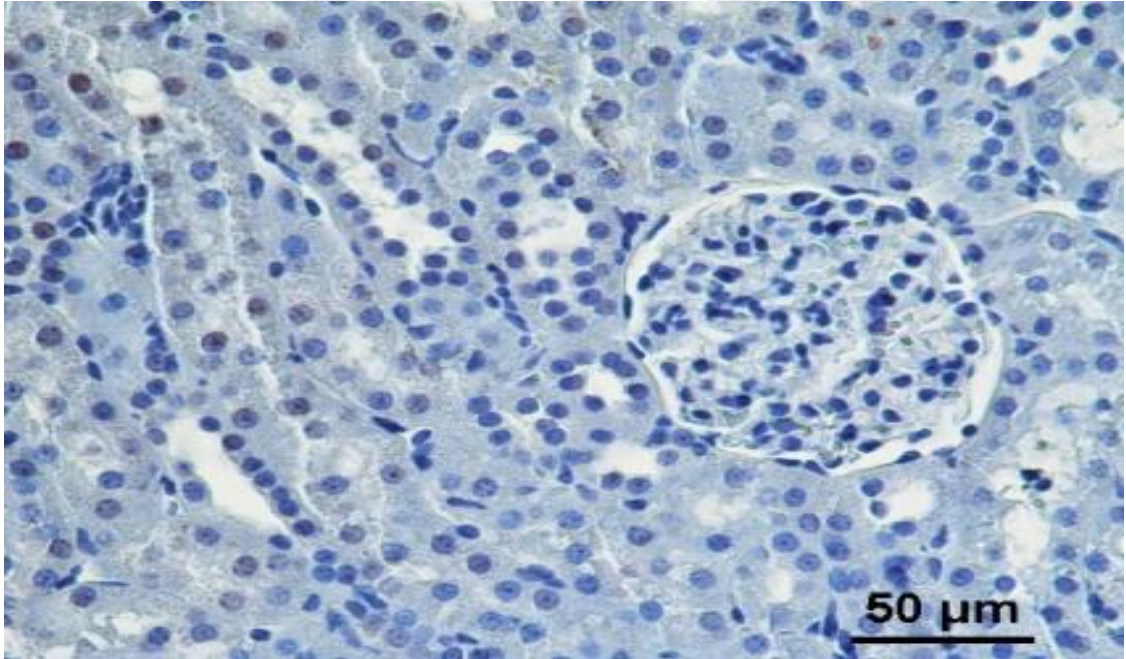
Şekil 24. Sahm grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Kaspaz-3 ekspresyonu gözlenmemekte (Bar: 50 µm).



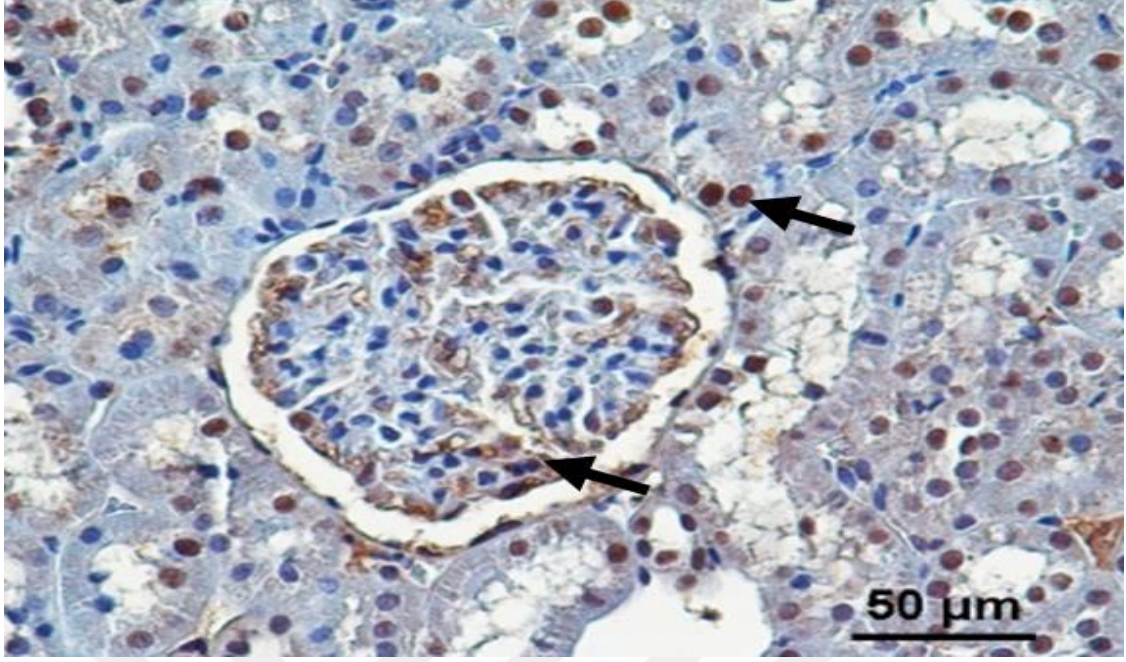
Şekil 25. DMSO grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Kaspaz-3 ekspresyonu gözlenmemekte (Bar: 50 µm).



Şekil 26. ABEMA grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Sahm grubuna göre yoğun Kaspaz-3 ekspresyonuna rastlanmakta (Bar: 50 µm).



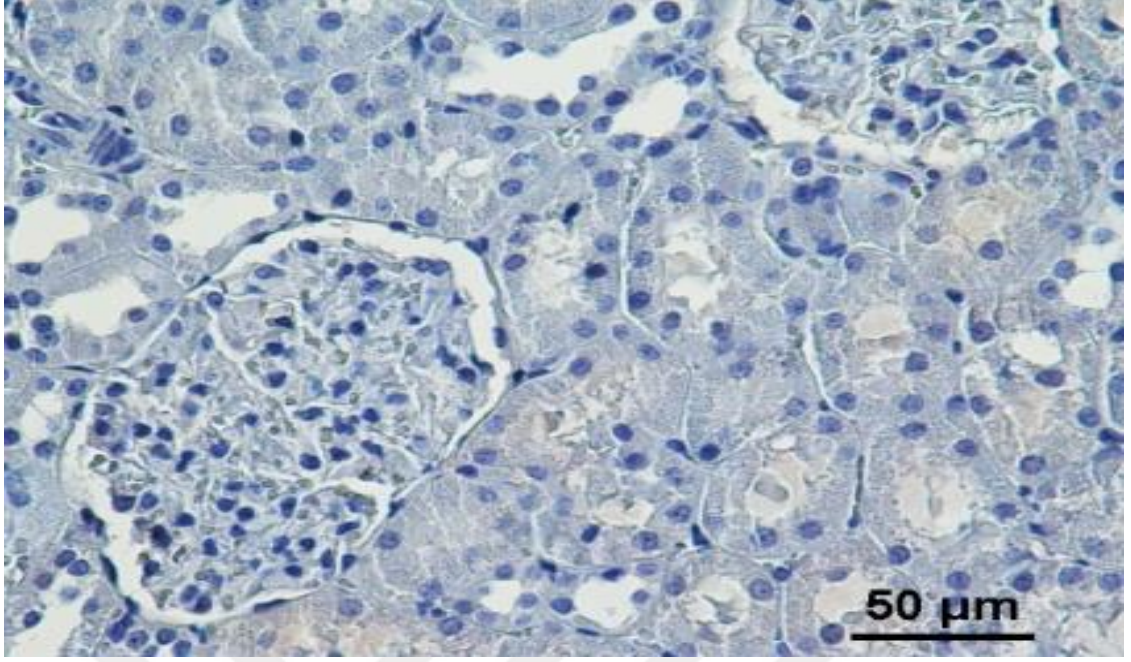
Şekil 27. KURK grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Kaspaz-3 ekspresyonu gözlenmemekte (Bar: 50 µm).



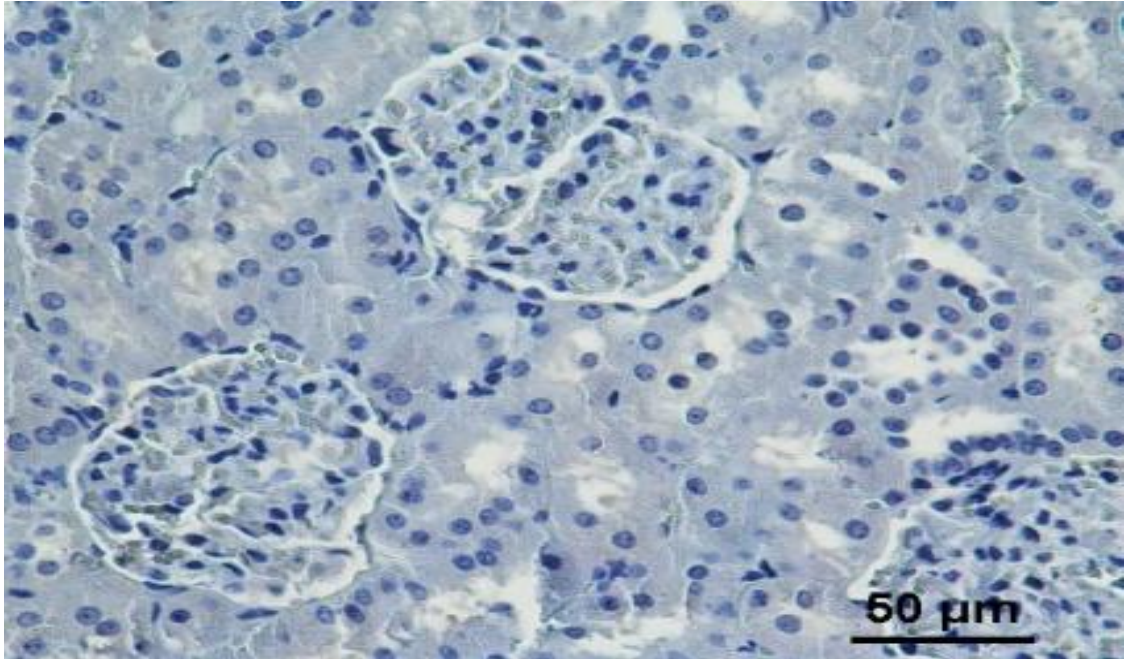
Şekil 28. ABEMA+KURK grubunda primer antikor olarak Kaspaz-3 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. ABEMA grubuna göre çok daha az kaspaz -3 ekspresyonuna rastlanmakta (Bar: 50 µm).

Bax immünreaktivite bulguları

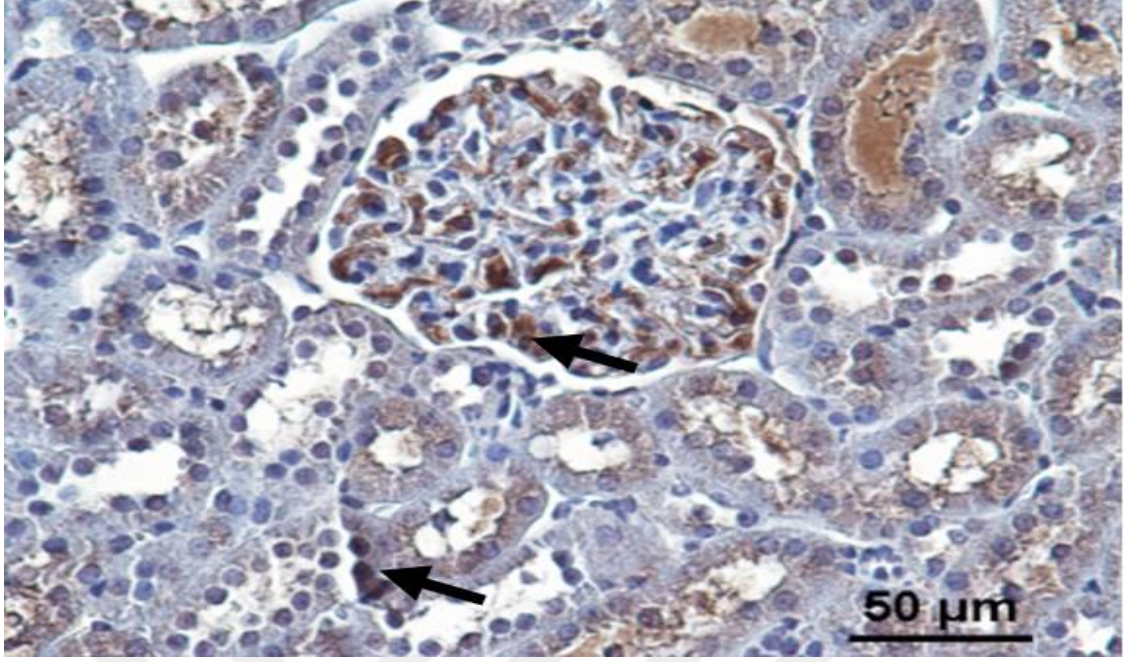
Sahm (Şekil 29), DMSO (Şekil 30) ve KURK (Şekil 32) gruplarında Bax ekspresyonuna rastlanmazken. Sahm grubu ile karşılaştırıldığında ABEMA (Şekil 31) grubunda yoğun Bax ekspresyonu tespit edildi. Buna karşın ABEMA grubu ile karşılaştırıldığında ABEMA+KURK (Şekil 33) grubunda daha az Bax ekspresyonu gözlemlendi.



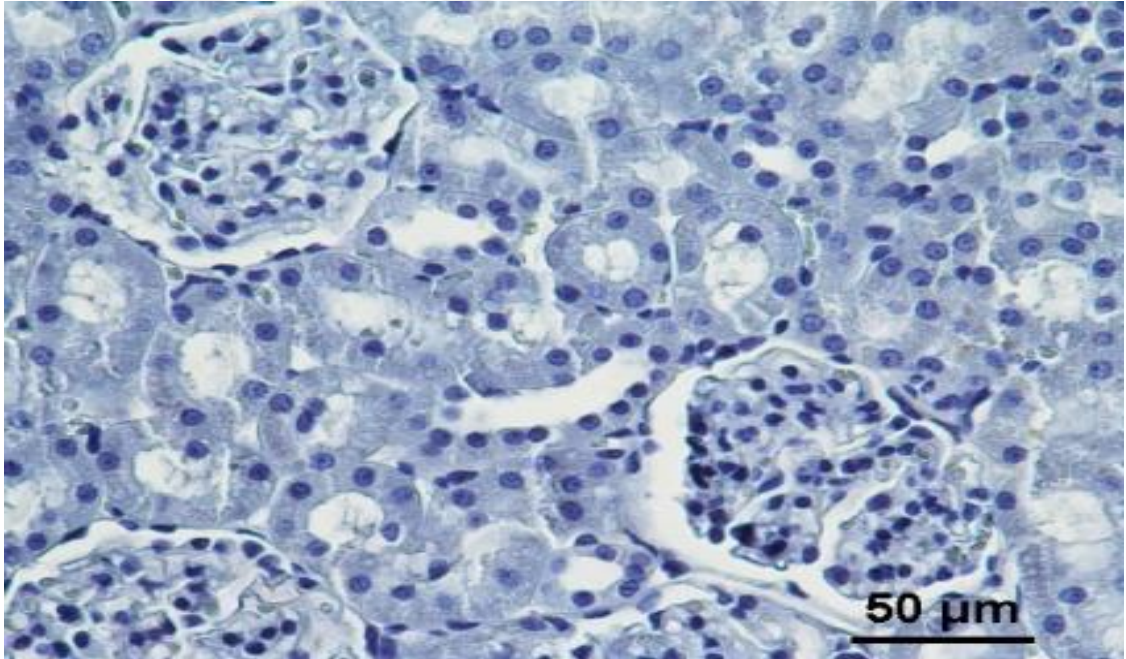
Şekil 29. Sahm grubunda primer antikor olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Bax ekspresyonuna rastlanmamakta (Bar: 50 µm).



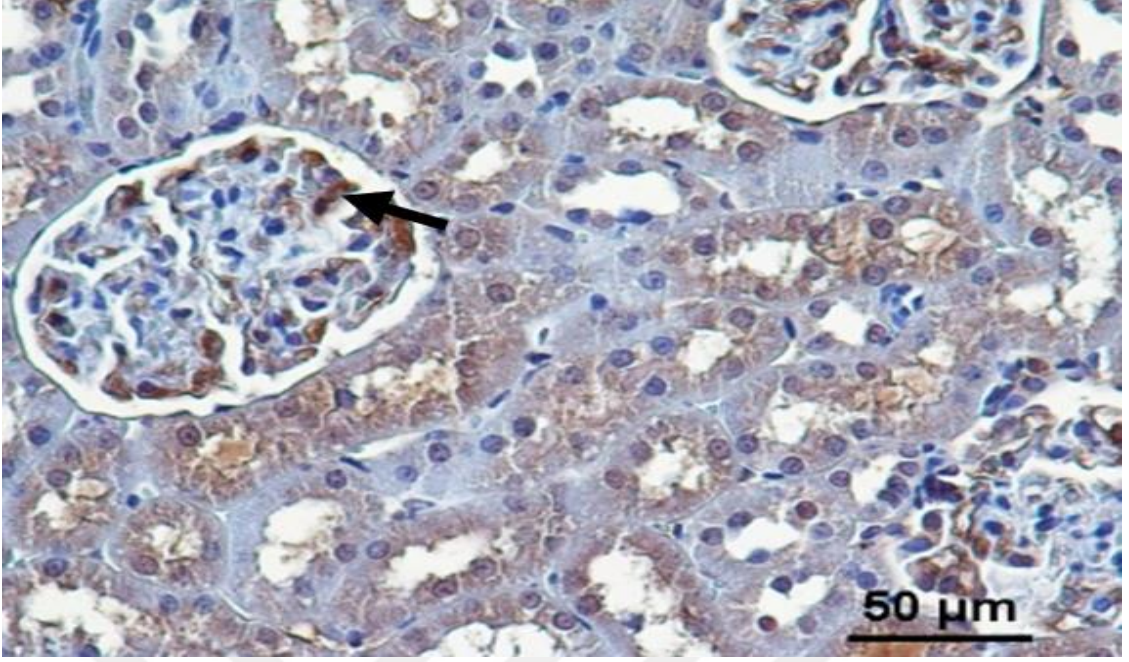
Şekil 30. DMSO grubunda primer antikor olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Bax ekspresyonuna rastlanmamakta (Bar: 50 µm).



Şekil 31. ABEMA grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Yoğun Bax ekspresyonu gözlenmekte (Bar: 50 µm).



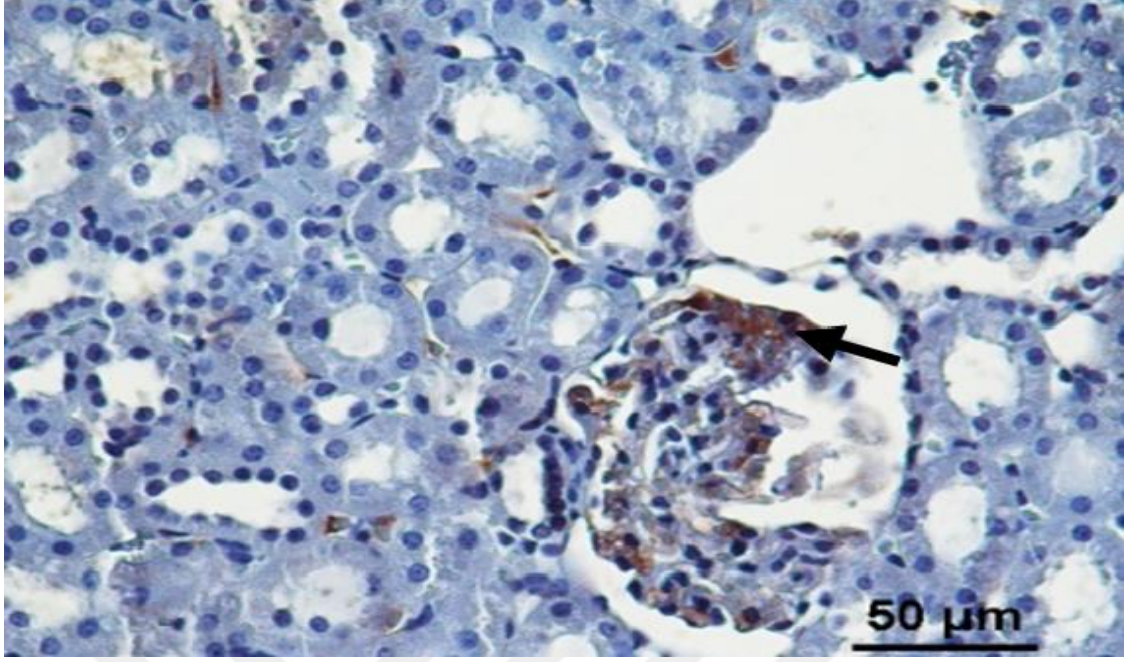
Şekil 32. KURK grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Bax ekspresyonuna rastlanmamakta (Bar: 50 µm).



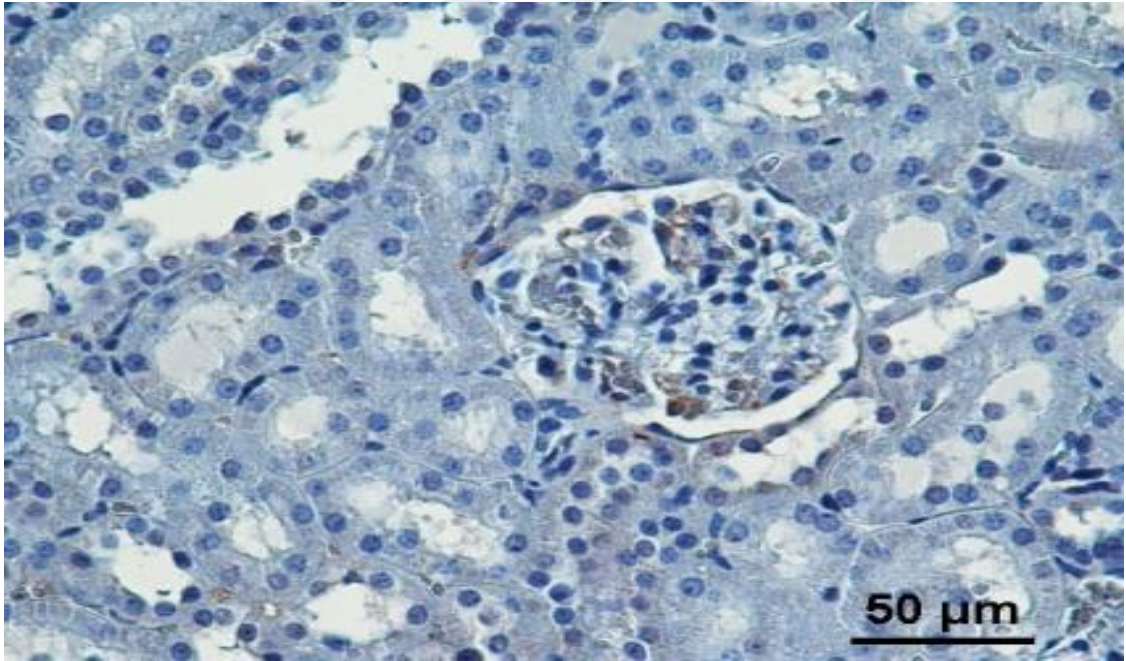
Şekil 33. ABEMA+KURK grubunda primer antikör olarak Bax kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. ABEMA grubu ile karşılaştırıldığında daha az Bax ekspresyonu gözlenmekte (Bar: 50 µm).

Bcl-2 immünreaktivite bulguları:

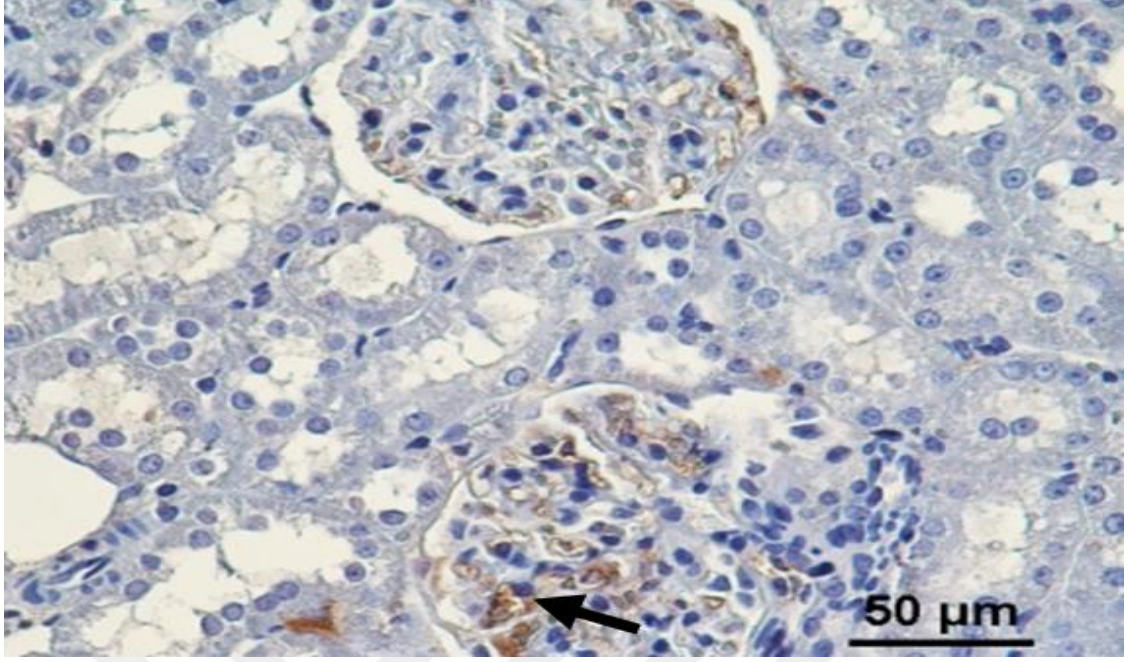
Sahm (Şekil 34), DMSO (Şekil 35) ve ABEMA (Şekil 36) gruplarında düşük derecede Bcl-2 ekspresyonu tespit edilirken, ABEMA+KURK (Şekil 38) grubunda orta derecede Bcl-2 ekspresyonu, KURK (Şekil 37) grubunda ise yoğun derecede Bcl-2 ekspresyonu gözlemlendi.



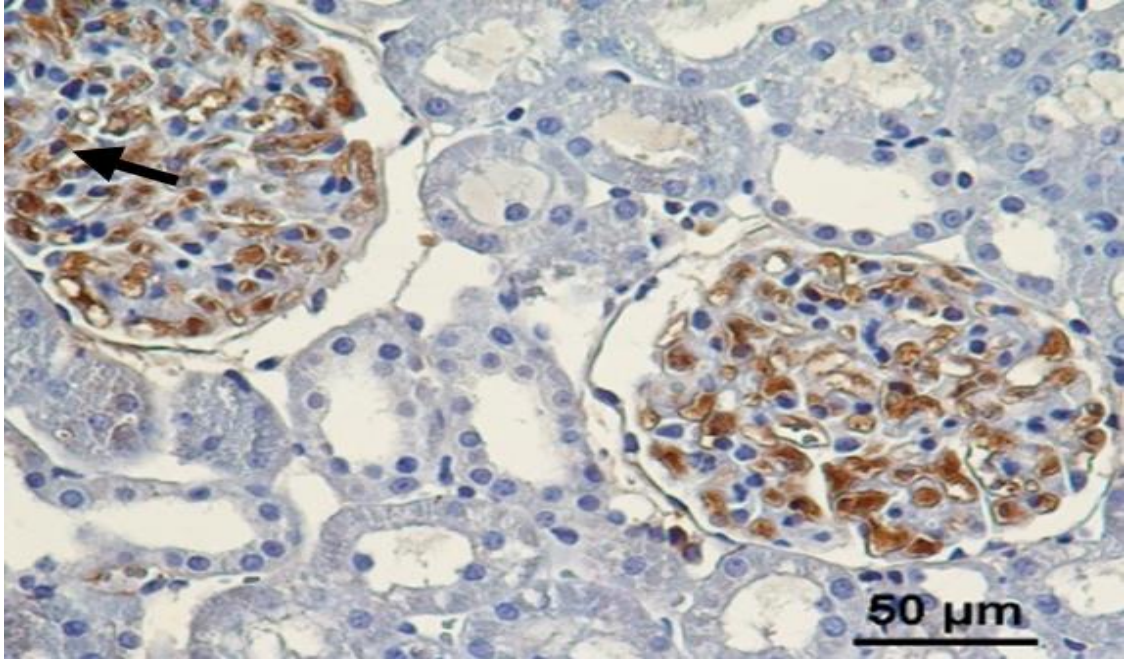
Şekil 34. Sahm grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Düşük derecede Bcl-2 ekspresyonu gözlenmekte (Bar: 50 µm).



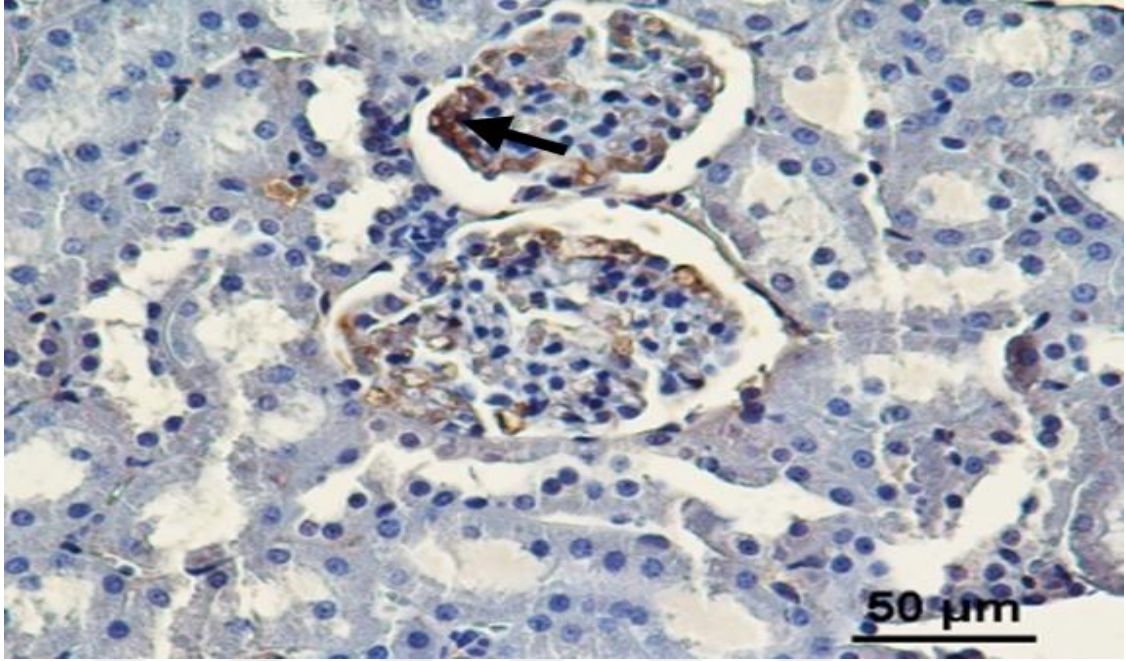
Şekil 35. DMSO grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Düşük derecede Bcl-2 ekspresyonu gözlenmekte (Bar: 50 µm).



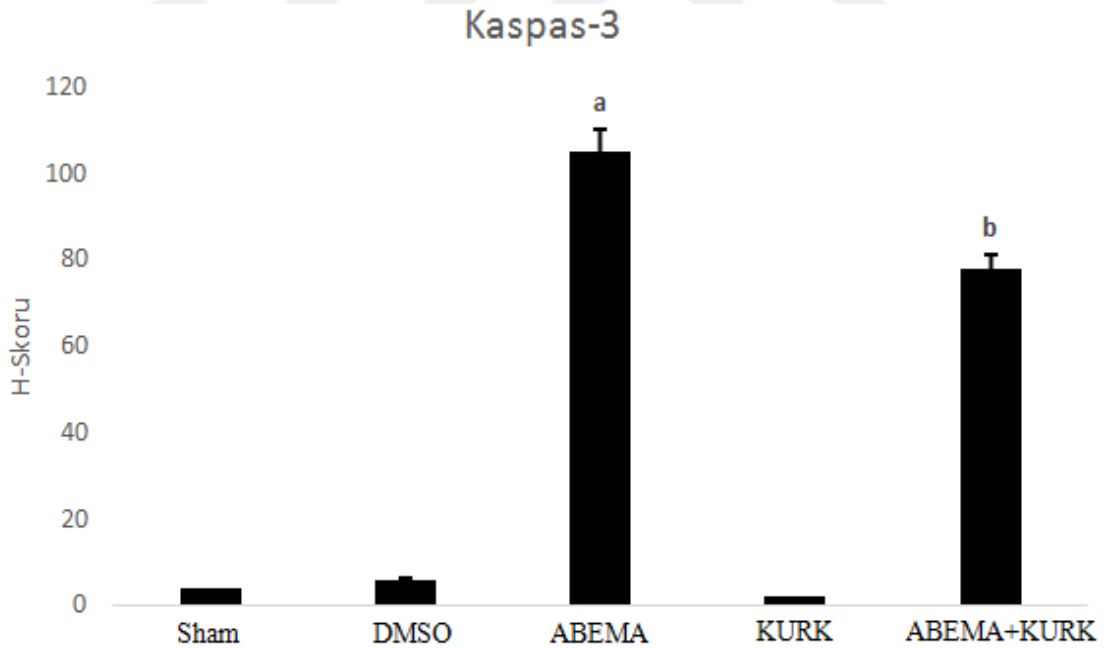
Şekil 36. ABEMA grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Düşük derecede Bcl-2 ekspresyonu gözlenmekte (Bar: 50 µm).



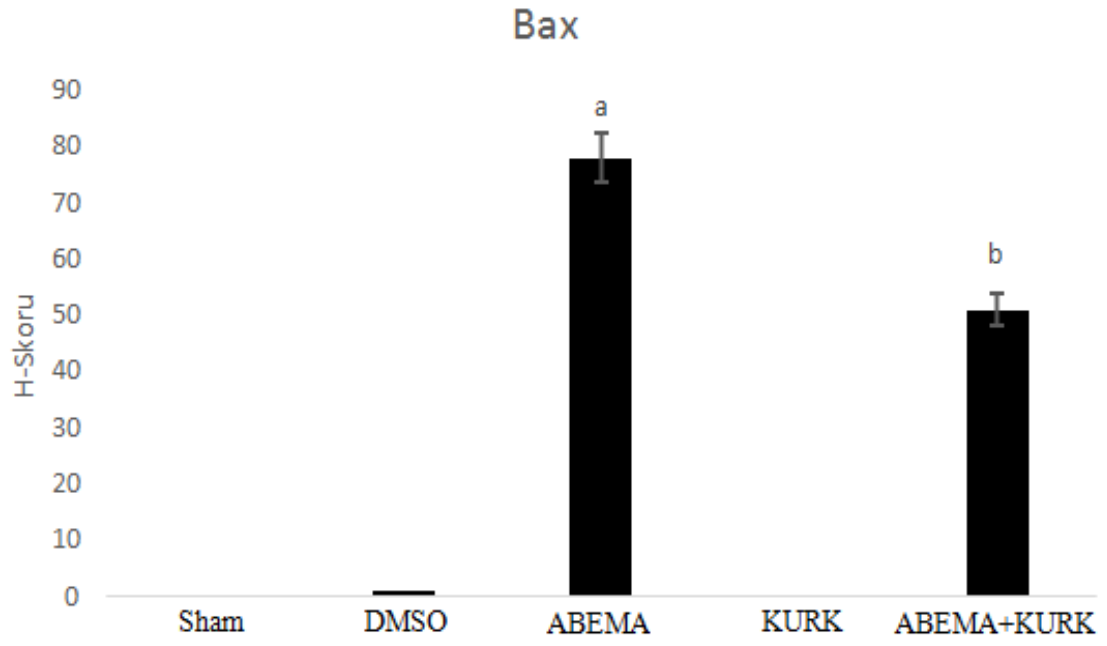
Şekil 37. KURK grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Yoğun derecede Bcl-2 ekspresyonu gözlenmekte (Bar: 50 µm).



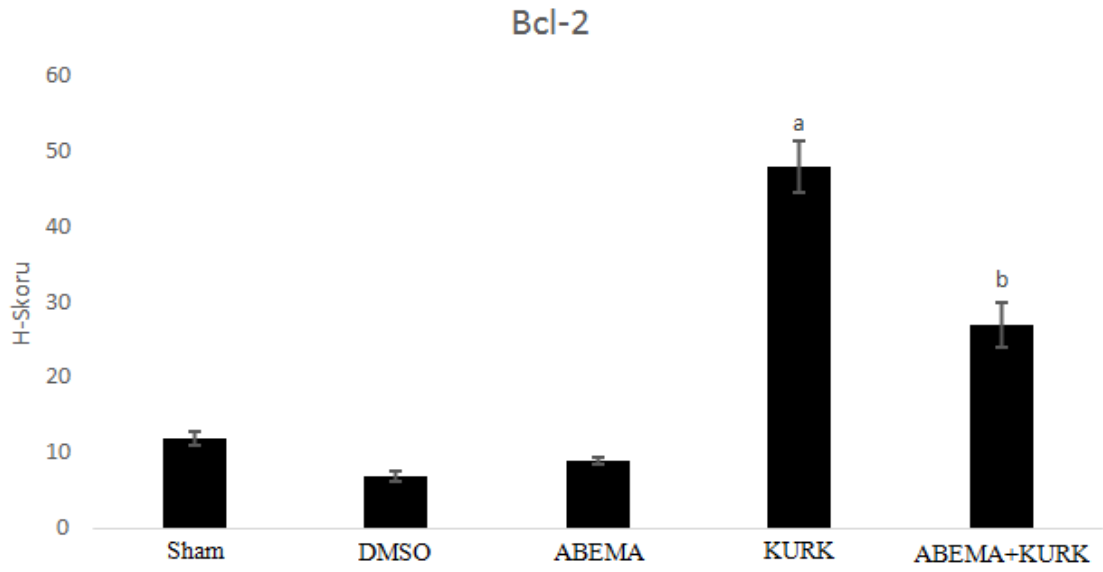
Şekil 38. ABEMA+KURK grubunda primer antikor olarak Bcl-2 kullanılarak yapılan immünohistokimyasal değerlendirilmede ışık mikroskopunda elde edilen görüntü. Orta derecede Bcl-2 ekspresyonu gözlenmekte (Bar: 50 µm).



Şekil 39: Böbrekte Kaspaz-3 immünoaktivitesinin H-Skoru ile karşılaştırılması.



Şekil 40: Böbrekte Bax immünoreaktivitesinin H-Skoru ile karşılaştırılması.



Şekil 41. Böbrekte Bcl-2 immünoreaktivitesinin H-Skoru ile karşılaştırılması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda, hormon reseptörü (+) ve İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü-2 (-) metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisi için, CDK inhibitörleri ortaya çıkmıştır. 2017 yılının eylül ayında, en yeni CDK inhibitörlerinden biri olan Abemaciclib, FDA tarafından onaylanmış ve pazara sunulmuştur. Abemaciclib meme kanseri tedavisinde oldukça başarılı olunca, araştırmacılar kolon kanseri, maling melanom, glioblastom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve özefagus adenokarsinomu gibi diğer kanser türleri üzerinde de tedavi edici etkileri olup olmadığını araştırmaya yönelmişlerdir. Ancak, ilaçlar çoğu zaman mutlak surette faydalı ajanlar değildir ve birçoğu hasta sağlığını ve tedavi sürecini olumsuz yönde etkileyen yan etkilere sahiptir. Aynı şekilde piyasaya sürülmeden önce yapılan faz çalışmalarında Abemaciclib'in de bir kısım yan etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bunlar içinde en yaygın olanlarının diyare, nötropeni, yorgunluk, karın ağrısı, iştah azalması ve artmış serum kreatinin düzeyleri olduğu görülmüştür. Tedavide aktif olarak kullanılan ilaçların yan etkilerinin hangi mekanizmalarla gerçekleştiğinin aydınlatılması, bu yan etkilerin önlenmesi ya da tedavi edilmesi açısından son derece önemlidir. Örneğin bir başka antineoplastik ilaç olan sisplatinin, nefrotoksik etkilerinin izah edilmesi ve uygun ajanlarla tedavi edilmesi için birçok araştırma yürütülmüştür. Daha başka birçok ilaç ismi de bu duruma örnek olarak verilebilir. Abemaciclib klinik kullanıma girdikten sonra karın ağrısı ve diyare yapıcı etkisinin araştırılması maksadıyla Thibault ve ark. (2019) tarafından bir araştırma tasarlanmış ve bu çalışmanın sonunda onun gastrointestinal toksisiteye sebep olduğu ortaya konulmuştur. Klinik kullanımda olmasına rağmen nefrotoksik etkiler gösteren birçok ilaç bulunmaktadır. Üstelik bunlardan bazılarının yan etkileri piyasaya sürüldükten ve tedavide aktif olarak kullanılmaya başlandıktan sonra netlik kazanmıştır. Bu çalışmanın amacı, antineoplastik ilaç olarak kullanılan Abemaciclib'in nefrotoksisite ile ilişkisi ve doğal bir terapötik ajan olan Kurkumin'in koruyucu etkilerini araştırmaktır.

Akuaporinler, hücrelerin plazma zarlarında eksprese edilen su kanalı proteinleridir ve osmotik değişikliklere bağlı olarak plazma membranı boyunca suyun pasif taşınmasını kolaylaştırma fonksiyonu üstlenirler. Böbrek su dengesi, epitelyal sıvı sekresyonu, hücre göçü ve adiposit metabolizması dâhil olmak üzere birçok fizyolojik

olayda aktiftirler (Verkman ve ark., 2014). Bu su kanalı proteinlerinin nefrotoksik ilaçlar tarafından inhibe edilmesi böbrek su dengesini olumsuz yönde etkiler. Bae ve ark. (2009) sisplatine bağlı gelişen nefrotoksisitede AQP 1 ve 3 düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Lim ve ark. (2004) ise bir başka nefrotoksik ilaç olan siklosporin uygulamasının ratlarda akuaporin AQP 1 ve 4 miktarını azalttığını bulmuşlardır. Literatürde Abemaciclib'in AQP kanalları üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Abemaciclib uygulamasının böbrek dokusu ve serumda AQP1 düzeylerini diğer gruplara göre önemli ölçüde azalttığı belirlendi. Ayrıca, ABEMA grubunun böbrek dokusunda AQP7 seviyeleri diğer gruplara göre daha düşüktü. Bununla birlikte Abemaciclib ile birlikte Kurkumin uygulaması AQP1 ve 7 düzeylerini ABEMA grubuna göre kısmen restore etti. Nitekim, Foxley ve ark. (2013) lupus modeli oluşturulmuş farelerde Kurkumin uygulamasının AQP4 seviyelerini artırdığını bulmuşlardır. Bununla birlikte literatürde Kurkumin'in AQP3 ve 4 üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu öne süren araştırmalar da bulunmaktadır (Ji ve ark., 2008; Liu ve ark., 2015). Bu sonuçlar, sıçanlarda Abemaciclib uygulamasının böbrek AQP1 ve AQP7 düzeylerinde azalmaya neden olarak böbreklerde suyun geri emiliminin bozulmasına ve böbrek fonksiyonunun olumsuz etkilenmesine yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca Kurkumin'in AQP1 ve AQP7 seviyelerinde bir miktar yükselmeye sebep olması, Abemaciclib'in AQP1 ve 7 üzerine olumsuz etkisini önleyebileceğine işaret etmektedir.

TNF- α ; enfeksiyon, otoimmün hastalık, alerji ve tümör gelişimi dâhil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesi ile ilişkili olan bir pleiotropik pro-inflamatuar sitokindir (Su ve Frohman, 2010). Sisplatin nefrotoksisitesinde pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin aktivasyonu ile karakterize sitokin yanıtının önemli bir yeri vardır. TNF- α düzeylerindeki artışın bu sitokin yanıtının aktivasyonunda ve sisplatin kaynaklı böbrek hasarının patogenezinde merkezi bir rol oynadığı rapor edilmiştir (Ramesh ve Reeves, 2002). Benzer şekilde iskemi/reperfüzyon (Okusa, 2002), siklosporin (El-Gowilly, 2011), gentamisin (Rodrigues ve ark., 2014), ve doksorubisin (Benzer ve ark., 2018) kaynaklı nefrotoksisitenin patogenezinde de TNF- α düzeylerindeki yükselmenin rolü vardır. Yaptığımız çalışmada Abemaciclib uygulanan grupta serum TNF- α düzeylerinin Sahm grbuna göre dramatik şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Benzer şekilde, Goel ve ark. (2017) yaptıkları bir çalışmayla Abemaciclib

uygulamasının insan meme kanseri hücre dizilerinde TNF- α yapımını indükleyebileceğini göstermişlerdir. Sahebkar ve ark. (2016) Kurkumin'in TNF- α düzeylerini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu sonuç, çalışmamızdaki TNF- α değerlerinin ABEMA+KURK grubunda ABEMA grubuna göre belirgin bir şekilde düşük olması ile örtüşmektedir. Böbrek dokusunda ölçülen TNF- α düzeyleri arasında bir fark tespit edilmemesi, Abemaciclib'in TNF- α üzerinden gösterdiği pro-inflamatuvar etkinin böbrek dışı dokulardan kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Yoğun olarak makrofajlar, B-lenfositler, monositler, naturel killer ve dendritik hücrelerden salınan bir pro-inflamatuvar sitokin olan IL-1 β seviyelerinin belirlenmesi, ilaca bağlı nefrotoksisitenin tespitine yönelik araştırmalarda kullanılmaktadır (Topçu-Tarladaçalışır ve ark., 2016; Kandemir ve ark., 2017). Bu çalışmada, ABEMA grubunda serum IL-1 β seviyelerinin diğer gruplara göre oldukça yüksek olduğu tespit edildi. Literatürde Abemaciclib'in böbrek dokusunda IL-1 β üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulamadık. Bununla birlikte FDA, Abemaciclib, palbociclib ve ribociclib gibi CDK4/6 inhibitörleriyle tedavi edilen hastaların akciğerlerinde nadiren (% 1-3) fakat yaşamı tehdit edecek boyutta inflamasyon, yani interstisyel akciğer hastalığı gelişebileceğine dair güncel bir uyarı yayınladı (Zhang ve ark., 2021). Bu gelişme CDK inhibitörleri ile inflamasyon arasındaki ilişkinin daha yakından incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmada ABEMA+KURK grubunda serum IL-1 β seviyeleri ise ABEMA göre anlamlı derecede düşüktü ve Sahm grubu değerlerine benzerdi. Bu durum Kurkumin'in IL-1 β seviyelerini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterdiği önceki çalışmalar ile uyumludur (Mito ve ark., 2011; Yin ve ark., 2018). Böbrek dokusunda ölçülen IL-1 β düzeyleri arasında bir fark tespit edilmemesi Abemaciclib'in IL-1 β üzerinden gösterdiği pro-inflamatuvar etkinin böbrek dışı dokulardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda DMSO grubunda IL-1 β değerlerinin Sahm grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi. DMSO hayvan deneylerinde sık kullanılan iyi bir çözücüdür. Bu sebeple biz de çalışmamızda Kurkumin'i en iyi çözebilen çözücülerden biri olan DMSO'yu kullandık. Bununla birlikte Xiang ve ark. (2018) DMSO uygulamasının IL-1 β yüksekliğine sebep olabileceğini ifade etmişlerdir.

IL-10 antiinflatuar özellik gösteren bir sitokindir ve ABH'ye neden olan inflamatuvar ve sitotoksik yolları güçlü bir şekilde inhibe eder (Deng ve ark., 2001). Bu çalışmada böbrek dokusunda yapılan ölçümlerde ABEMA grubunun IL-10 değerleri Sahm ve DMSO grubuna göre azalmıştı fakat aralarındaki fark anlamlı değildi. Bununla birlikte KURK grubunun IL-10 değerleri diğer gruplara göre önemli derece yüksekti. Bu sonuç Kurkumin'in IL-10 düzeylerini artırarak antiinflatuar etkiler gösterdiği önceki çalışmalar ile uyumludur (Epstein ve ark., 2010; Mollazadeh ve ark., 2019). Yine böbrek dokusuna ait sonuçlara göre ABEMA+KURK grubunda KURK grubuna göre IL-10 düzeyleri anlamlı derecede azalmıştı. Zhang ve ark. (2020) Abemaciclib'in over kanseri üzerindeki etkilerini inceledikleri bir çalışmada, Abemaciclib uygulamasının B lenfositlerde IL-10 düzeylerini baskıladığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar da Abemaciclib uygulamasının böbrek dokusunda IL-10 düzeyleri üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olabileceğini ortaya koymuştur. Bu da Abemaciclib'in inflamasyonu artırıcı yönde etkiler gösterebileceğine işaret etmektedir.

IL-1 ailesinin yeni bir üyesi olan IL-37, son yıllarda artan bir ilgi görmüştür. Geçtiğimiz on yılda, IL-37'nin çeşitli normal hücrelerde ve dokularda eksprese edildiği ve farklı sinyal iletim yolları aracılığıyla inflamatuvar uyaranlar ve pro-sitokinler tarafından düzenlendiği belirlenmiştir. IL-37'nin çeşitli kanserlerde, kronik inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarda eksprese edildiği ve antiinflatuar etkiler sergilediği bulunmuştur (Wang ve ark., 2018). Literatürde Kurkumin'in ya da Abemaciclib'in IL-37 üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda serum IL-37 düzeyleri KURK grubunda diğer bütün gruplara göre oldukça düşük tespit edildi. Aynı şekilde anlamlı fark olmamakla birlikte böbrek dokusunda yapılan ölçümlerde de en düşük IL-37 seviyesi KURK grubuna aitti. Ek olarak ABEMA grubunda Sahm grubuna göre IL-37 düzeylerinde anlamlı olmayan bir yükselme vardı. Bununla birlikte ABEMA+KURK grubunda KURK grubuna göre IL-37 seviyelerinde belirgin bir yükselme vardı. Bu verilerden Abemaciclib uygulamasının IL-37 seviyelerini yükseltebileceği, Kurkumin uygulamasının ise IL-37 düzeyleri üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olabileceği sonucuna ulaşılabilir. Çalışmamız, Abemaciclib'in IL-1 β , TNF- α ve IL-37 seviyeleri üzerine indükleyici, IL-10 seviyeleri üzerine ise baskılayıcı etkisi, onun pro-inflatuar etkilere aracılık edebileceğine işaret etmektedir.

Ancak, Abemaciclib'in IL-37 seviyeleri üzerine artırıcı etkisi ilginçtir ve bu durum IL-1 β ve TNF- α artışına karşı fizyolojik cevaptan kaynaklanmış olabilir.

Artmış oksidatif stres ilaca bağlı nefrotoksisiteninin önemli bir moleküler mekanizmasıdır (Hosohata, 2016). Nitekim üzerinde en fazla çalışma yürütülen nefrotoksik ilaçlardan birisi olan Sisplatin'in nefrotoksik etkilerinin temelinde, ROS üretimi, antioksidan sistemin tükenmesi ve böbrek dokusunda lipit peroksidasyon ürünlerinin birikmesi vardır (Kuhlmann ve ark., 1997). Bu durum bir başka nefrotoksik madde olan kadmiyum için de geçerlidir ve kadmiyum tarafından oluşturulan nefrotoksisitenin en kabul görmüş mekanizmalarından birisi artmış oksidatif strese bağlı oluşan hasardır (Joardar ve ark., 2019). MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve ROS tarafından oluşturulan lipit hasarını tespit etmek için yaygın olarak kullanılır (Koyuncu, 2018). Biz de çalışmamızda oksidatif stresin göstergesi olarak serumda ve böbrek dokusunda MDA düzeylerini ölçtük. Yapılan çalışmada böbrek dokusunda ABEMA grubunun MDA seviyesi diğer gruplara göre önemli derecede yüksek bulundu. Serumda yapılan ölçümlerde ise en yüksek MDA sonuçları ABEMA grubuna aitti. Bu sonuçlar, sıçanlarda Abemaciclib uygulamasının lipit peroksidasyonuna sebep olarak MDA düzeylerini artırabileceği ve bu yolla nefrotoksik etkiler gösterebileceğine önemli bir işarettir. Literatürde Abemaciclib uygulamasının MDA düzeyleri üzerine etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bununla birlikte Franco ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada Abemaciclib'in pankreatik duktal adenokarsinom hücre dizisinde oksidatif metabolizmayı değiştirerek ROS'ta artışa sebep olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, Klein ve ark. (2018) T hücreli akut lenfoblastik lösemide CDK6 inhibisyonun hücrel metabolizmayı değiştirerek, antioksidanları tüketebileceğini ve ROS'u artırarak apoptozu indükleyebileceğini ifade etmiştir. Çalışmamızda ABEMA+KURK grubunun MDA düzeyi ise Sahm ve DMSO gruplarına benzer seviyedeydi. Bu bulgulardan Abemaciclib'e maruz kalan sıçanların böbreklerinde MDA düzeylerinin arttığını ve Kurkumin tedavisinin antioksidan özelliğiyle oksidatif stresin oluşturabileceği böbrek hasarı üzerinde tedavi edici etkiler gösterebileceği sonucu çıkarılabilir. Kurkumin'in antioksidan özelliği sayesinde renoprotektif etki göstermesi şeklindeki bulgumuz önceki çalışmalar ile uyumludur (Uğur ve ark., 2015; Momeni ve Eskandari 2017).

Kreatinin kas dokusundaki kreatin fosfat yapısında bulunan Kreatin'in dehidratasyonu ile oluşur ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede en sık başvuru testlerden birisidir (Açıkgöz ve ark., 2013). Bu çalışmada ABEMA grubunda serum kreatinin değerlerinin Sahm, DMSO ve KURK gruplarına göre önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgu Abemaciclib piyasaya sürülmeden önce yapılan faz çalışmalarında tespit edilen yüksek kreatinin sonuçları ile uyumludur (Palumbo ve ark., 2019). Bu durum Abemaciclib uygulamasının böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir. Yaptığımız çalışmada ABEMA+KURK grubundaki kreatinin değerlerinin ise ABEMA grubuna göre kısmen düşük olduğu tespit edildi. Rutinde kreatinin ile birlikte böbrek fonksiyonlarının izleminde sıkça başvuru bir diğer test ise serum üre düzeylerinin ölçülmesidir (Duman ve Erden, 2004). Bu çalışmada serum üre değerleri arasında anlamlı fark tespit edilemedi.

Proteinüri ilaca bağlı nefrotoksisitenin önemli göstergelerinden birisidir ve miktarının büyüklüğüne göre doz azaltımı ya da ilacın tamamen kesilmesi gibi önemli kararların verilmesine sebep olabilir (Westin ve ark., 2018). Çalışmamızda idrar numunelerine ait protein değerleri karşılaştırıldığında, ABEMA grubunun protein düzeyinin diğer gruplara göre oldukça yüksek olduğu görüldü. Goldman ve ark. (2017) yaptıkları klinik bir çalışmada Pembrolizumab ile kombine Abemaciclib uygulamasının hastaların %33'ünde proteinüriye sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca Omarini ve ark. (2020) Abemaciclib tedavisi gören bir hastada proteinüri geliştiğini, fakat bunun Henoch Schönlein purpurasına bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, ABEMA+KURK grubunun idrar protein seviyesi Sahm grubu değerlerine benzerdi. Trujillo ve ark. (2013) Kurkumin'in renoprotektif özelliklerini anlattıkları bir derlemede, onun proteinüriyi azalttığını ifade etmişlerdir. Bu sonuçlar sıçanlarda Abemaciclib uygulamasının böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek proteinüriye sebep olabileceğini ve bu olumsuz etkinin Kurkumin tarafından restore edilebileceğini düşündürmektedir.

İlaçlara bağlı gelişen nefrotoksisitenin önemli bir subselüler mekanizması artmış apoptozdur (Pingili ve ark., 2019). Kaspaz-3, kaspaz ailesinin en çok çalışılan üyesidir ve apoptozun anahtar yürütücülerinden biridir. Kaspaz-3, nükleer laminler, fodrin ve çoklu nükleer enzim ve polimerazlar (PARP) gibi birçok temel proteini parçalayabilme

veya bozabilme yeteneğine sahip apoptozun kritik uygulayıcılarından biridir. Kaspaz-3'ün aktivasyonu, iskemik beyin hasarlarını takiben apoptozun önemli bir işaretidir (Aboutaleb ve ark., 2015). Ayrıca sisplatin nefrotoksitesinde tetiklenen apoptotik yolda da önemli bir yeri vardır (Humanes ve ark., 2012). Yaptığımız çalışmada Sahm, DMSO ve KURK gruplarında Kaspaz-3 ekspresyonu gözlenmedi. Sahm grubu ile karşılaştırıldığında ABEMA grubunda yoğun Kaspaz-3 ekspresyonu tespit edildi. Anlaşıldığı üzere Abemaciclib Kaspaz-3 ekspresyon düzeylerini artırarak apoptozu indükleyebilmektedir. Bu bulgu Zhou ve ark.'nın (2020) Abemaciclib'in kardiyomyositler üzerindeki apoptotik etkilerini inceledikleri güncel bir çalışmanın verileriyle de uyumludur. Bu çalışmada ABEMA grubu ile karşılaştırıldığında ABEMA+KURK grubunda daha az Kaspaz-3 ekspresyonuna rastlandı. Bu durum Kurkumin'in Kaspaz-3 ekspresyonunu baskılayarak antiapoptotik etki gösterdiğine işaret etmektedir ve önceki çalışmalar ile uyumludur (Zhao ve ark., 2010; Li ve ark., 2017)

Proapoptotik Bax ve antiapoptotik Bcl-2, hücre ölümünde rol oynayan iki kritik moleküldür ve Bax / Bcl-2 oranı, hücrelerin apoptoza girip girmeyeceğini yansıtan önemli bir göstergedir (Zhao ve ark., 2017). Bcl-2 proteinleri, sitokrom c'nin mitokondriden stoplazmaya salınmasını önler, buna karşın Bax, mitokondriyal zarın boşluklarına (porlarına) saldırarak hasar vermek suretiyle sitokrom c sızıntısına neden olabilir. Bcl-2 ve Bax arasındaki denge bozulduğunda, kaspaz-bağımlı apoptotik yol aktive olur (Peng ve ark., 2016). Hücre apoptozu, Bax geni ekspresyonunu ve serbest radikal üretimini inhibe edebilen Bcl-2 ile önlenebilmektedir. Bax, hücre apoptozunu belirleyen önemli bir proteindir (Liu ve ark., 2015). Bax'ın Bcl-2'ye oranı, Kaspaz-3'ün aşağı doğru aktivasyonunu (hücresinin ölüme gidişi) belirler (Ding ve ark., 2018). Bax'ın proapoptotik mekanizması, Kaspaz-3'ü aktive edebilen ve Bcl-2 ile bir diplopolimer oluşturabilen sitokrom c'nin salınımını hızlandırmak suretiyle gerçekleşmektedir. Mitokondri hasarından sonra sitokrom c'nin salınması, kaspaz aracılı yolun aktive edilmesiyle birlikte, DNA hasarına ve apoptoza yol açar (Liu ve ark., 2015). Humanes ve ark. (2012) sisplatinin nefrotoksik etkilerini ortaya koymak için yaptıkları bir çalışmada, sıçanlarda Sisplatin uygulamasının Bax düzeylerini artırdığını, Bcl-2 düzeylerinde ise önemli bir değişiklik göstermediğini ve Bax/Bcl2 oranını artırarak nefrotoksik etki gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada, Sahm, DMSO ve KURK

gruplarında Bax ekspresyonu gözlenmedi. Sahm grubu ile karşılaştırıldığında ABEMA grubunda yoğun Bax ekspresyonu tespit edilir iken, ABEMA+KURK grubunda ABEMA grubu ile karşılaştırıldığında daha az Bax ekspresyonu tespit edildi. Ayrıca, Sahm, DMSO ve ABEMA gruplarında ölçülen Bcl-2 ekspresyon düzeyleri birbirine benzer ve düşük düzeyde iken, ABEMA+KURK grubunda orta derecede ve KURK grubunda ise yoğun Bcl-2 ekspresyonu gözlemlendi. Bu bulgular, sıçanlarda Abemaciclib uygulamasının Bax/Bcl2 oranını artırarak böbrek dokusunda apoptozu indükleyebileceğini, ancak Kurkumin uygulamasının ise antiapoptotik etkiyle bu durumu tersine çevirerek nefroprotektif etki ortaya koyabileceğini göstermektedir. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Cao ve ark. (2020), insan glioma hücre hatlarında Abemaciclib uygulamasının Bax/Bcl2 oranını artırarak apoptozu indüklediğini bulmuşlardır. Fakat literatürde normal böbrek dokusunda durumun nasıl şekillenebileceğine dair herhangi bir çalışmayı bulamadık. Zhao ve ark. (2017) Kurkumin uygulamasının streptozosine maruz kalan diyabetik sıçanların testislerinde Bax/Bcl2 oranını azaltarak antiapoptotik etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu sonuç, Kurkumin'in böbrek dokusunda ölçülen Bax/Bcl2 oranlarını azaltarak apoptozu baskıladığı şeklindeki bulgumuz ile benzerdir.

Çalışmamızda, Sahm, DMSO ve KURK gruplarının böbrek dokularının normal histolojik yapıda olduğu gözlenir iken, ABEMA grubundaki sıçanların böbrek dokusunda şiddetli glomerüler atrofi, tübüler epitelde orta düzeyde nekroz ve hafif düzeyde interstisyel lökosit infiltrasyonuna rastlandı. Buna bağlı olarak glomerulus ve tübüller bütünlüğün bozulduğu tespit edildi. Saptanan bu histopatolojik değişiklikler Sepehri ve ark. (2013)'nin gentamisin sebep olduğu nefrotoksisitenin böbrekte oluşturduğu histopatolojik değişimleri inceledikleri çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Sepehri ve arkadaşları gentamisin verilen sıçan grubunda kontrol grubuna göre belirgin glomerüler atrofi, akut tübüler nekroz, kortekste lenfositik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve interstisyel nefrit ile karakterize ciddi böbrek hasarı oluştuğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca çalışmamızda ABEMA+KURK grubunda ABEMA grubunda gözlenen patolojik bulguların önemli derecede azaldığı görüldü. Bu bulgumuz Mahmoud ve ark. (2014) gentamisin nefrotoksisitesinin Kurkumin vasıtasıyla tedavi edilip edilmeyeceğini araştırdıkları çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Bu sonuçlar Abemaciclib uygulamasının böbreğin histolojik yapısı üzerinde olumsuz etkilere sahip

olabileceğini ve Kurkumin'in antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleriyle bu olumsuz etkileri önemli ölçüde restore edebileceğini ve renoprotektif etkili olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışma ratlarda Abemaciclib uygulamasının pro-inflamatuvar sitokinlerde artış, artmış oksidatif stres ve apoptozun indüklenmesi yoluyla böbrek fonksiyonlarını ve morfolojisini olumsuz etkileyebileceğini buna karşın Kurkumin terapisinin Abemaciclib'in nefrotoksik etkilerine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte Abemaciclib'in nefrotoksisite üzerine etkilerini daha iyi anlamak ve Kurkumin'in muhtemel koruyucu etkileri araştırmak için, farklı inflamatuvar sitokinler, apoptoz markırları ve oksidatif stres göstergelerinin moleküler düzeyde de araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca Abemaciclib ve Abemaciclib ile birlikte Kurkumin uygulamasının değişikliğe sebep olduğu parametreler üzerine etkisini hangi mekanizmalar aracılığı ile yaptığının anlaşılması için hücre kültürü ve moleküler düzeyde yeni araştırmaların yapılması literatüre yeni bilgiler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdollahi E, Momtazi AA, Johnston TP, Sahebkar A. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(2):830-848.
- Aboutaleb N, Sahmsaei N, Khaksari M, Erfani S, Rajabi H, Nikbakht F. Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. *The Journal of Physiological Sciences*. 2015;65(5):435-443.
- Abutorabi ES, Irani S, Yaghmaie M, Ghaffari SH. Abemaciclib (CDK4/6 Inhibitor) Blockade Induces Cytotoxicity in Human Anaplastic Thyroid Carcinoma Cells. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*. 2020;8(4):438.
- Açıkgöz HE, Tüysüz Ö, Sarandöl E, Dirican M. Glomerüler filtrasyon hızı tahmininde MDRD formülünün kreatinin klirensi ile karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2013;11(1):21-29.
- Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annual Review of Nutrition*. 2010;30:173-199.
- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*. 2003;23(1/A):363-398.
- Ahmad RS, Hussain MB, Sultan MT, Arshad MS, Waheed M, Shariati MA, ve ark. Biochemistry, Safety, Pharmacological Activities, and Clinical Applications of Turmeric: A Mechanistic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020
- Ak T, Gülçin İ. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-biological Interactions*. 2008;174(1):27-37.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*. 2007;4(6):807-818.
- Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. *The Journal of Nutrition*. 2001;131(11):2932-2935.
- Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015;14(2):130-146.

- Bae EH, Lee J, Ma SK, Kim IJ, Frøkiær J, Nielsen S, ve ark. α -Lipoic acid prevents cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(9):2692-2700.
- Balakrishnan A, Vyas A, Deshpande K, Vyas D. Pharmacological cyclin dependent kinase inhibitors: Implications for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(7):2159.
- Bartoli E. Adverse effects of drugs on the kidney. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;28:1-8.
- Barzegar A, Moosavi-Movahedi AA. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *PLoS One*. 2011;6(10):e26012.
- Bennett WM. Drug-related renal dysfunction in the elderly. Oreopoulos D.G., Hazzard W.R., Luke R, editörs. *Nephrology and Geriatrics Integrated*. Springer; 2000
- Benzer F, Kandemir FM, Kucukler S, Comaklı S, Caglayan C. Chemoprotective effects of curcumin on doxorubicin-induced nephrotoxicity in wistar rats: by modulating inflammatory cytokines, apoptosis, oxidative stress and oxidative DNA damage. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2018;124(5):448-457.
- Beydemir S, Ciftci M, Küfrelioğlu ÖI, Büyükokuroğlu ME. Effects of gentamicin sulfate on enzyme activities of carbonic anhydrase from human erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2002;25(8):966-969.
- Boccellino M, D'Angelo S. Anti-obesity effects of polyphenol intake: current status and future possibilities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5642.
- Borra SK, Gurumurthy P, Mahendra J. Antioxidant and free radical scavenging activity of curcumin determined by using different in vitro and ex vivo models. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2013;7(36):2680-2690.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*. 1976;72(1-2):248-254.
- Cabadak H. Hücre siklusu ve kanser. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;9(3):51-61.
- Cao Y, Li X, Kong S, Shang S, Qi Y. CDK4/6 inhibition suppresses tumour growth and enhances the effect of temozolomide in glioma cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020; 24(9):5135-5145.
- Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*. 2004;87(1):44-53.
- Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H. ve ark. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2016;15(10):2273-2281.
- Cho JW, Lee KS, Kim CW. Curcumin attenuates the expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α as well as cyclin E in TNF- α -treated HaCaT cells; NF- κ B and MAPKs as potential upstream targets. *International Journal of Molecular Medicine*. 2007;19(3):469-474.

- Chohan TA, Qayyum A, Rehman K, Tariq M, Akash MSH. An insight into the emerging role of cyclin-dependent kinase inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of advanced cancers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;107:1326-1341.
- Chong QY, Kok ZH, Xiang X, Wong ALA, Yong WP, Sethi G. ve ark. A unique CDK4/6 inhibitor: Current and future therapeutic strategies of Abemaciclib. *Pharmacological Research*. 2020;156:104686.
- Choudhury D, Ahmed Z. Drug-induced nephrotoxicity. *Medical Clinics of North America*. 1997;81(3):705-717.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2121-2127.
- da Costa P, Gonçalves J.F, Baldissarelli J, Mann TR, Abdalla FH, Fiorenza AM. ve ark. Curcumin attenuates memory deficits and the impairment of cholinergic and purinergic signaling in rats chronically exposed to cadmium. *Environmental Toxicology*. 2017;32(1):70-83.
- Deng J, Kohda Y, Chiao H, Wang Y, Hu X, Hewitt SM. ve ark. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury. *Kidney International*. 2001;60(6):2118-2128.
- Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D, Rapacioli G, Giacomelli L, Bertuccioli A. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(21):4195-4202.
- Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D. ve ark. MONARCH 1, a phase II study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(17):5218-5224.
- Dickson MA. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(13):3379-3383.
- Ding HG, Deng YY, Yang Rq, Wang QS, Jiang WQ, Han YL. ve ark. Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15(1):1-16.
- Downes KJ, Hayes M, Fitzgerald JC, Pais GM, Liu J, Zane NR. ve ark. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(1):1-13.
- Duman C, Erden BF. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumu. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2004;13(7):256-262.
- Eigner D, Scholz D. Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999;67(1):1-6.
- El-Gowilly SM. Metoprolol Ameliorates Cyclosporine A-induced Hypertension and Nephrotoxicity in Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011;58(6):639-646.

- Elri T. Sisplatine Nefrotoksisitesine Karşı Agmatine'nin Koruyucu Etkisinin Tc-99m DMSA Uptake'i ve Serum Sistatin c ile Değerlendirilmesi [Tıpıta Uzmanlık Tezi]. Zonguldak: Bülent Ecevit Üniversitesi; 2013.
- Epstein J, Docena G, MacDonald TT, Sanderson IR. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1 β and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(6):824-832.
- Feher J. Quantitative Human Physiology. second ed. Chennai: Elsevier; 2017. 7.2, Functional anatomy of the kidneys and overview of kidney function;p.698
- Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Drugs*. 2007;9(3):165-174.
- Foxley S, Zamora M, Hack B, Alexander RR, Roman B, Quigg RJ. ve ark. Curcumin aggravates CNS pathology in experimental systemic lupus erythematosus. *Brain Research*. 2013;1504:85-96.
- Franco J, Balaji U, Freinkman E, Witkiewicz AK, Knudsen ES. Metabolic reprogramming of pancreatic cancer mediated by CDK4/6 inhibition elicits unique vulnerabilities. *Cell Reports*. 2016;14(5):979-990.
- Fukasawa H, Furuya R, Yasuda H, Yamamoto T, Hishida A, Kitagawa M. Anti-cancer agent-induced nephrotoxicity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2014;14(7):921-927.
- Gastaud L, Ambrosetti D, Otto J, Marquette CH, Coutts M, Hofman P. ve ark. Acute kidney injury following crizotinib administration for non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2013;82(2):362-364.
- Giannone G, Tuninetti V, Ghisoni E, Genta S, Scotto G, Mittica G. ve ark. Role of cyclin-dependent kinase inhibitors in endometrial cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2353.
- Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*. 2008;75(4):787-809.
- Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, BrinJones H, Sceneay, J, Li BB. ve ark. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*. 2017;548(7668):471-475.
- Goldman JW, Provencio M, Jalal S, Kelly K, Kim E, Vanderwalde A. ve ark. P3. 02c-102 Safety and Tolerability of Abemaciclib Combined with LY3023414 or with Pembrolizumab in Patients with Stage IV NSCLC: Topic: IT Clinical. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):1341-1342.
- Green DR, Evan GI. A matter of life and death. *Cancer Cell*. 2002;1(1):19-30.
- Guyton AC, Hall J.E. Medical physiology.10th ed.Pennsylvania: Saunders; 2000
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
- Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Current Oncology Reports*. 2012;14(4):285-294.

- Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(11):1826.
- Houghton DC, English J, Benett WM. Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long-term “subtherapeutic” gentamicin. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1988;112(6):694-703.
- Htike NL, Santoro J, Gilbert B, Elfenbein IB, Teehan G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2012;16(2):320-324.
- Humanes B, Lazaro A, Camano S, Moreno-Gordaliza E, Lazaro JA, Blanco-Codecido M. ve ark. Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats. *Kidney international*. 2012;82(6):652-663.
- Hurvitz S, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E. ve ark. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2– Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(3):566-580.
- Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S, Moriya T, Kaneko C, Takizawa T. ve ark. Sex steroid hormone receptors in human thymoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(5):2309-2317.
- Izui S, Sekine S, Maeda K, Kuboniwa M, Takada A, Amano A. ve ark. Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontology*. 2016;87(1):83-90.
- Izzedine H, Perazella M. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney International Reports*. 2017;2(4):504-514.
- Ji C, Cao C, Lu S, Kivlin R, Amaral A, Kouttab N. ve ark. Curcumin attenuates EGF-induced AQP3 up-regulation and cell migration in human ovarian cancer cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2008;62(5):857-865.
- Joardar S, Dewanjee S, Bhowmick S, Dua TK, Das S, Saha A. ve ark. Rosmarinic acid attenuates cadmium-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress, apoptosis, inflammation and fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(8):2027.
- Jovanovic SV, Steenken S, Boone CW, Simic MG. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *Journal of the American Chemical Society*. 1999;121(41):9677-9681.
- Jurenka J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*. 2009;14(2):141-153
- Kahkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, Mohammadi A, Mousavi MJ, Haftcheshmeh SM. ve ark. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*. 2019;27(5):885-900.

- Kandemir FM, Kucukler S, Eldutar E, Caglayan C, Gülçin İ. Chrysin protects rat kidney from paracetamol-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy: a multi-biomarker approach. *Scientia Pharmaceutica*. 2017; 85(1):4.
- Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2010;6(1):58-74.
- Kasi PD, Tamilselvam R, Skalicka-Woźniak K, Nabavi SF, Daglia M, Bishayee A. ve ark. Molecular targets of curcumin for cancer therapy: an updated review. *Tumor Biology*. 2016;37(10):13017-13028.
- Kawamori T, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Kaskey RB, Rao CV. ve ark. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Research*. 1999;59(3):597-601.
- Khoschror G, Winklhofer-Roob B, Rabl H, Auer T, Peng Z, Schaur R. Evaluation of a sensitive HPLC method for the determination of malondialdehyde, and application of the method to different biological materials. *Chromatographia*. 2000;52(3-4):181-184.
- Kim ES. Abemaciclib: first global approval. *Drugs*. 2017;77(18):2063-2070.
- Kim KH, Lee EN, Park JK, Lee JR, Kim JH, Choi HJ. ve ark. Curcumin attenuates TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells. *Phytotherapy Research*. 2012;26(7):1037-1047.
- Kintzel PE. Anticancer drug—induced kidney disorders. *Drug Safety*. 2001;24(1):19-38.
- Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD, Koff A. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell*. 2018;34(1):9-20.
- Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Drug-Associated Acute Renal Failure. A Prospective Collaborative Study of 81 Biopsied Patients. Amerio A, Coratelli P, Campese VM, Massry SG (editors). *Acute Renal Failure*. Boston: Springer; 1987.
- Kohlmeyer JL, Gordon DJ., Tanas MR, Monga V, Dodd RD. , Quelle DE. CDKs in Sarcoma: Mediators of Disease and Emerging Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):3018.
- Kosovec JE, Zaidi AH, Omstead AN, Matsui D, Biedka MJ, Cox EJ. ve ark. CDK4/6 dual inhibitor Abemaciclib demonstrates compelling preclinical activity against esophageal adenocarcinoma: a novel therapeutic option for a deadly disease. *Oncotarget*. 2017;8(59):100421-100432.
- Kovatcheva M, Liu DD, Dickson MA, Klein ME, O'Connor R, Wilder FO. ve ark. MDM2 turnover and expression of ATRX determine the choice between quiescence and senescence in response to CDK4 inhibition. *Oncotarget*. 2015;6(10):8226-8243.
- Koyuncu İ. Ratlarda Sisplatin Kaynaklı Nefrotoksisite Üzerine Naringenin Koruyucu Etkisinin İncelenmesi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2018;7(1):119-125.

- Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1991; 12(12): 2478-2480.
- Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clinical Kidney Journal*. 2014;7(1):11-22.
- Li W, Suwanwela NC, Patumraj S. Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF- κ B, ICAM-1, MMP-9 and caspase-3 expression. *Molecular Medicine Reports*. 2017;16(4):4710-4720.
- Lim SW, Li C, Sun BK, Han KH, Kim WY, Oh YW. ve ark. Long-term treatment with cyclosporine decreases aquaporins and urea transporters in the rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2004;287(1):139-151.
- Lin ZP, Zhu YL, Ratner ES. Targeting cyclin-dependent kinases for treatment of gynecologic cancers. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:303.
- Liu H, Wang C, Qiao Z, Xu Y. Protective effect of curcumin against myocardium injury in ischemia reperfusion rats. *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):1144-1148.
- Liu Q, Si T, Xu X, Liang F, Wang L, Pan S. Electromagnetic radiation at 900 MHz induces sperm apoptosis through Bcl-2, Bax and caspase-3 signaling pathways in rats. *Reproductive Health*. 2015;12(1):1-9.
- Liu W, Zhai Y, Heng X, Che FY, Chen W, Sun D .ve ark. Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *Journal of Drug Targeting*. 2016;24(8):694-702.
- Mahadevan V. Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(7):359-364.
- Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sciences*. 2006;78(18):2081-2087.
- Mahmoud AM, Ahmed OM, Galaly SR. Thymoquinone and curcumin attenuate gentamicin-induced renal oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *EXCLI Journal*. 2014;13:98-110.
- Malumbres M. Cyclins and related kinases in cancer cells. *Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2007;12:45-52.
- Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2001;1(3):222-231.
- Malumbres M, Barbacid M. Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends in Biochemical Sciences*. 2005;30(11):630-641.
- Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(3):153-166.
- Manikandan R, Beulaja M, Thiagarajan R, Priyadarsini A, Saravanan R, Arumugam M. Ameliorative effects of curcumin against renal injuries mediated by inducible nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B during gentamicin-induced toxicity in Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*. 2011;670(2-3):578-585.

- Martinez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa J. M. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2007;223(1):86-98.
- Martins C, Da Silva D, Neres A, Magalhaes T, Watanabe G, Modolo L. ve ark. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63(2):337-339.
- McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F. ve ark. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(6):27-36.
- Mistro S, Maciel IdM, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaró R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):1774-1777.
- Mito S, Watanabe K, Harima M, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, Sukumaran V. ve ark. Curcumin ameliorates cardiac inflammation in rats with autoimmune myocarditis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2011;34(7):974-979.
- Moinuddin Z, Dhanda R. Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2015;16(6):247-252.
- Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(12):2046-2049.
- Mollazadeh H, Cicero AF, Blesso CN, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(1):89-101.
- Momeni HR, Eskandari N. Effect of curcumin on kidney histopathological changes, lipid peroxidation and total antioxidant capacity of serum in sodium arsenite-treated mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2017;69(2):93-97.
- Moon DO, Kim MO, Choi YH, Park YM, Kim GY. Curcumin attenuates inflammatory response in IL-1 β -induced human synovial fibroblasts and collagen-induced arthritis in mouse model. *International Immunopharmacology*. 2010;10(5):605-610.
- Moorthy AV, Blichfeldt TC. *Anatomy and Physiology of the Kidney. Pathophysiology of Kidney Disease and Hypertension*. WB Saunders; 2009
- Moselhy S, Razvi S, Hasan N, Balamash K, Abulnaja K, Yaghmoor S. ve ark. Multifaceted role of a marvel golden molecule, curcumin: a review. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;80(3):400-411.
- Motaharinia J, Panahi Y, Barreto GE, Beiraghdar F, Sahebkar A. Efficacy of curcumin on prevention of drug-induced nephrotoxicity: A review of animal studies. *Biofactors*. 2019;45(5):690-702.
- Mulay SR, Anders HJ. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(4):226-240.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(5):930-936.

- Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *American Family Physician*. 2008;78(6):743-750.
- Nolin TD, Himmelfarb J. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. Uetrecht J. (editör). *Adverse drug reactions*. Berlin: Springer; 2010
- Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, Janjua J, Nomani H., Majeed A.ve ark. Osmotic nephrosis with mannitol. *Renal Failure*. 2014;36(7):1169-1176.
- O'leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016;13(7):417-430.
- Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron*. 2002;90(2):133-138.
- Omarini C, Molinaro E, Barbolini M, Dominici M, Piacentini F. Henoch-schönlein Purpura (HSP) in a patient on Abemaciclib. *The Breast*. 2020;52(132-133).
- World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all, Switzerland: WHO; 2020.
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(2):93.
- Öktem F, Arslan MK, Ozguner F, Candir Ö, Yilmaz HR, Ciris M. ve ark. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology*. 2005;215(3):227-233.
- Palumbo A, Lau G, Saraceni M. Abemaciclib: the newest CDK4/6 inhibitor for the treatment of breast cancer. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(2):178-185.
- Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: a review of cellular and metabolic mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(1):141-152.
- Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2008;36(4):216-223.
- Parra ER, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J. Comparison of different antibody clones for immunohistochemistry detection of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) on non-small cell lung carcinoma. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2018;26(2):83.
- Parry D, Guzi T, Shanahan F, Davis N, Prabhavalkar D, Wiswell D. ve ark. Dinaciclib (SCH 727965), a novel and potent cyclin-dependent kinase inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2010;9(8):2344-2353.
- Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(12):2159-2173.
- Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;7:457.
- Peng X, Chen K, Chen J, Fang J, Cui H, Zuo Z. ve ark. Aflatoxin B 1 affects apoptosis and expression of B ax, B cl-2, and C aspase-3 in thymus and bursa of fabricius in broiler chickens. *Environmental Toxicology*. 2016;31(9):1113-1120.

- Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *The American Journal of Medicine*. 1999;106(4):459-465.
- Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(7):1275-1283.
- Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(10):1713-1721.
- Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury. *Current Opinion in Critical Care*. 2019;25(6):550-557.
- Pingili RB, Pawar AK, Challa SR, Kodali T, Koppula S, Toleti V. A comprehensive review on hepatoprotective and nephroprotective activities of chrysin against various drugs and toxic agents. *Chemico-biological Interactions*. 2019;308:51-60.
- Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO open*. 2016;1(6): e000093
- Prakash P, Misra A, Surin WR, Jain M, Bhatta RS, Pal R. ve ark. Anti-platelet effects of Curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. *Thrombosis Research*. 2011;127(2):111-118.
- Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A. ve ark. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2016;30(9):1540-1548.
- Ramesh G, Reeves WB. TNF- α mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;110(6):835-842.
- Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA. ve ark. Brain exposure of two selective dual CDK4 and CDK6 inhibitors and the antitumor activity of CDK4 and CDK6 inhibition in combination with temozolomide in an intracranial glioblastoma xenograft. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(9):1360-1371.
- Reddy RC, Vatsala PG, KeSahmouni VG, Padmanaban G, Rangarajan PN. Curcumin for malaria therapy. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;326(2):472-474.
- Rivosecchi RM, Kellum JA, Dasta JF, Armahizer MJ, Bolesta S, Buckley M. S.ve ark. Drug class combination-associated acute kidney injury. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(11):953-972.
- Rodrigues FA, Prata MM, Oliveira IC, Alves NT, Freitas RE, Monteiro HS. ve ark. Gingerol fraction from *Zingiber officinale* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(4):1872-1878.
- Roskoski Jr R. Cyclin-dependent protein serine/threonine kinase inhibitors as anticancer drugs. *Pharmacological Research*. 2019;139:471-488.
- Sahebkar A, Cicero AF, Simental-Mendía LE, Aggarwal BB, Gupta SC. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2016;107:234-242.

- Sánchez-Martínez C, Lallena MJ, Sanfeliciano SG, de Dios A. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs: Recent advances (2015–2019). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019;29(20):126637.
- Satyanarayana A, Kaldis P. Mammalian cell-cycle regulation: several Cdks, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms. *Oncogene*. 2009;28(33):2925-2939.
- Schettini F, De Santo I, Rea CG, De Placido P, Formisano L, Giuliano M. ve ark. CDK 4/6 inhibitors as single agent in advanced solid tumors. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:608.
- Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*. 2005;11(6):555-565.
- Sepehri G, Derakhshanfar A, Saburi L. Does propylthiouracil increase the gentamicin-induced nephrotoxicity in rat?. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013;16(11):1190.2013
- Shahid H, Shahzad M, Shabbir A, Saghir G. Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potential of Curcumin for the Treatment of Allergic Asthma: Effects on Expression Levels of Pro-inflammatory Cytokines and Aquaporins. *Inflammation*. 2019;42(6):2037-2047.
- Shahrbaf FG, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2015;4(3):57.
- Shao-Ling W, Ying L, Ying W, Yan-Feng C, Li-Xin N, Song-Tao L. ve ark. Curcumin, a potential inhibitor of up-regulation of TNF-alpha and IL-6 induced by palmitate in 3T3-L1 adipocytes through NF-kappaB and JNK pathway. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2009;22(1):32-39.
- Sharma R, Gescher A, Steward W. Curcumin: the story so far. *European Journal of Cancer*. 2005;41(13):1955-1968.
- Shehzad A, Ha T, Subhan F, Lee YS. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *European Journal of Nutrition*. 2011;50(3):151-161.
- Shehzad A, Rehman G, Lee YS. Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors*. 2013;39(1):69-77.
- Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & Development*. 1999;13(12):1501-1512.
- Shlar I, Droby S, Choudhary R, Rodov V. The mode of antimicrobial action of curcumin depends on the delivery system: monolithic nanoparticles vs. supramolecular inclusion complex. *RSC Advances*. 2017;7(67):42559-42569.
- Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC. ve ark. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair and Regeneration*. 1998;6(2):167-177.
- Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X. ve ark. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875-2884.

- Sonnenschein C, Soto AM, Rangarajan A, Kulkarni P. Competing views on cancer. *Journal of Biosciences*. 2014;39(2):281-302.
- SPSS I. SPSS version 21.0. IBM SPSS, Chicago, Illinois, USA. 2012
- Su W, Frohman MA. Phospholipase D. Bradshaw R.A., Dennis E.A., editors. *Handbook of Cell Signaling*. 2th ed. Academic Press; 2010
- Tang Y, Zheng S, Chen A. Curcumin eliminates leptin's effects on hepatic stellate cell activation via interrupting leptin signaling. *Endocrinology*. 2009;150(7):3011-3020.
- Topcu-Tarlacalisir Y, Sapmaz-Metin M, Karaca T. Curcumin counteracts cisplatin-induced nephrotoxicity by preventing renal tubular cell apoptosis. *Renal Failure*. 2016;38(10):1741-1748.
- Thibault S, Hu W, Hirakawa B, Kalabat D, Franks T, Sung T. ve ark. Intestinal toxicity in rats following administration of CDK4/6 inhibitors is independent of primary pharmacology. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2019;18(2):257-266.
- Tirkey N, Kaur G, Vij G, Chopra K. Curcumin, a diferuloylmethane, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rat kidneys. *BMC Pharmacology*. 2005;5(1):15.
- Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverrí J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biology*. 2013;1(1):448-456.
- Uber AM, Sutherland SM. Nephrotoxins and nephrotoxic acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*. 2019;35:1825-1833
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S. ve ark. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-818.
- Ugur S, Ulu R, Dogukan A, Gurel A, Yigit IP, Gozel N. ve ark. The renoprotective effect of curcumin in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Renal Failure*. 2015;37(2):332-336.
- Venkatesan N, Punithavathi D, Arumugam V. Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. *British Journal of Pharmacology*. 2000;129(2):231-234.
- Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;13(4):259-277.
- Wallace MA. Anatomy and physiology of the kidney. *AORN journal*. 1998;68(5):799-820.
- Wang L, Quan Y, Yue Y, Heng X, Che F. Interleukin-37: A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncology Letters*. 2018;15(4):4711-4719.
- Waseem M, Kaushik P, Parvez S. Mitochondria-mediated mitigatory role of curcumin in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cell Biochemistry and Function*. 2013;31(8):678-684.
- Westin SN, Sood AK, Coleman RL. *Clinical Gynecologic Oncology*. Elsevier Inc; 2018. Targeted therapy and molecular genetics; 470-492.

- Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S. ve ark. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma: Incidence, treatment, and outcome. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;100(10):2222-2232.
- Wood D, Greenwell T. Surgical anatomy of the kidney and ureters. *Surgery (Oxford)*. 2013;31(7):326-328.
- Xiang Y, Zhao M, Sun S, Guo XL, Wang Q, Li SA. ve ark. A high concentration of DMSO activates caspase-1 by increasing the cell membrane permeability of potassium. *Cytotechnology*. 2018;70(1):313-320.
- Xu J, Fu Y, Chen A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003;285(1):20-30.
- Yin H, Guo Q, Li X, Tang T, Li C, Wang H. ve ark. Curcumin suppresses IL-1 β secretion and prevents inflammation through inhibition of the NLRP3 inflammasome. *The Journal of Immunology*. 2018;200(8):2835-2846.
- Zandi K, Ramedani E, Mohammadi K, Tajbakhsh S, Deilami I, Rastian Z. ve ark. Evaluation of antiviral activities of curcumin derivatives against HSV-1 in Vero cell line. *Natural Product Communications*. 2010;5(12):1934578X1000501220.
- Zhang QF, Li J, Jiang K, Wang R, Ge J, Yang H. ve ark. CDK4/6 inhibition promotes immune infiltration in ovarian cancer and synergizes with PD-1 blockade in a B cell-dependent manner. *Theranostics*. 2020;10(23):10619.
- Zhang Y, Jin B, Miller HD, Ge D, Zhang X, You Z. CDK4/6 inhibitor palbociclib reduces inflammation in lupus-prone mice. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*. 2021;9(1):32.
- Zhao J, Yu S, Zheng W, Feng G, Luo G, Wang L. ve ark. Curcumin improves outcomes and attenuates focal cerebral ischemic injury via antiapoptotic mechanisms in rats. *Neurochemical Research*. 2010;35(3):374-379.
- Zhao L, Gu Q, Xiang L, Dong X, Li H, Ni J. ve ark. Curcumin inhibits apoptosis by modulating Bax/Bcl-2 expression and alleviates oxidative stress in testes of streptozotocin-induced diabetic rats. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017 13:1099-1105.
- Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T. ve ark. The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017: 1459497
- Zheng D, Huang C, Huang H, Zhao Y, Khan MRU, Zhao H. ve ark. Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chemistry & Biodiversity*. 2020;17(8):e2000171.
- Zhou H, S Beevers C, Huang S. The targets of curcumin. *Current Drug Targets*. 2011;12(3):332-347.
- Zhou Y, Li Y, Shen J, Li J, Li X. Abemaciclib induces apoptosis in cardiomyocytes by activating the Hippo signaling pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2020;52(8):875-882.

Zorofchian Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. BioMed Research International. 2014;2014: 186864



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 13/02/2020-13026



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 27552122-604.01.02-E.13026
Konu : Doç. Dr. Zübeyir HUYUT'a ait
Araştırma Başvuru Onay Belgesi

13/02/2020

Sayın Doç. Dr. Zübeyir HUYUT

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06.02.2020 tarih ve 01 sayılı kararı gereği; Yürütücülüğünü yapmayı tasarladığımız, "Sıçanlarda Abemacilib Uygulamasının Nefrotoksosite ile İlişkisi: Kurkumin'in Koruyucu Etkisi" adlı projeye, raportör değerlendirme sonucuna göre Van YUHADYEK tarafından 01.08.2021 tarihine kadar izin verilmiştir. Çalışmaya başlamadan en az 3 gün önce irtibata geçmeniz gerekmektedir.

Projeye denetleyici olarak Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Sıddık KESKİN ve Deney Hayvanları Merkezi'nden Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN görevlendirilmiştir.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Semiha DEDE
Etik Kurulu Başkanı

Ek: Doç. Dr. Zübeyir HUYUT (1 sayfa)