



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI

**SOLİTER BÖBREKLİ RATLARDA PARSİYEL
NEFREKTOMİ SIRASINDA RENAL ARTER VEN
KLEMPLEMENİN VE SADECE RENAL ARTER
KLEMPLEMENİN ETKİLERİNİN BİYOKİMYASAL VE
HİSTOPATOLOJİK DÜZEYDE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tunahan ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr.Mutlu DEĞER

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez danışmanlığı boyunca desteklerini esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Mutlu DEĞER'e,

İhtisas eğitimimde, bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkıda bulunan hocalarım; Prof. Dr. Nihat Satar'a, Prof. Dr. Yıldırım Bayazıt'a, Prof. Dr. İ. Atilla Arıdoğan'a, Prof. Dr. Erkan Demir'e, Prof. Dr. Volkan İzol'e ve Öğr. Üyesi. Dr. Nebil Akdoğan'a,

Uzun süre çalışmaktan keyif duyduğum, mesleki bilgi ve tecrübe edindiğim birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personellerine,

Tezimin deney aşamasında, bana her türlü yardımda bulunan, özverili bir şekilde deneyimlerini paylaşan Veteriner Hekim Dr. Çağrı Avcı'ya,

Tezimde büyük katkıları olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Şeyda Erdoğan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Toyran'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Özlem Görüroğlu Öztürk'e ve Arş. Gör. Dr. Yusuf Döğüş'e,

Projemizi maddi olarak destekleyen Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu'na,

Arkamda her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük rol sahibi olan annem Teslime Ateş'e, babam Hüseyin Ateş'e ve kardeşim Batuhan Ateş'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tunahan Ateş

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Böbrek Embriyolojisi	2
2.1.1. Pronefroz	2
2.1.2. Mezonefroz.....	3
2.1.3. Metanefroz	3
2.2. Böbrek Anatomisi.....	5
2.2.1. Böbrekleri Yerleşimi ve Şekli	5
2.2.2. Böbreği Dıştan Saran Yapılar	5
2.2.3. Böbreğin İç Yapısı	6
2.2.4. Böbreğin Damarları.....	7
2.2.5. Böbreğin Sinir ve Lenfatikleri.....	8
2.2.6. Böbreğin İşlevleri.....	8
2.2.7. Nefron.....	9
2.2.8. Kreatinin.....	10
2.3. Oksidatif Stres	10
2.3.1. Serbest Radikaller	11
2.3.2. Serbest Radikal Türleri.....	12
2.3.3. Serbest Radikal Kaynakları	12
2.3.4. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri.....	13
2.3.5. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri	13

2.3.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri	13
2.3.7. Antioksidan Savunma Mekanizmaları	14
2.3.8. Süperoksit Dismutaz	14
2.3.9. Malondialdehit (MDA)	15
2.3.10. Nitrik Oksit (NO)	15
2.3.11. 8-İzoprostan.....	16
2.3.12. Total Antioksidan Durum (TAS) / Total Oksidan Durum (TOS).....	16
2.3.13. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	17
2.3.14. Tirozin Hidroksilaz (TH)	17
2.3.15. İnterlökin 6 (IL-6)	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Anestezi, Analjezi ve Ötenazi	18
3.2. Sağ Total Nefrektomi	18
3.3. Sol Parsiyel Nefrektomi	20
3.4. Deney Sonlanımı	22
3.5. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Testi.....	22
3.6. Patoloji.....	23
3.7. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR	39

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Biyokimyasal Sonuçların Dağılımı (Ortalama \pm Standart Sapma)	26
Tablo 2. Biyokimyasal Sonuçların Dağılımı Median (Min-Max).....	27
Tablo 3. Bowman Kapsül Genişlemesinin Gruplar Arasında Dağılımı	28
Tablo 4. Tübüler Nekrozun Gruplar Arasında Dağılımı	29
Tablo 5. Vasa Rekta Lökosit İnfiltrasyonunun Gruplar Arasında Dağılımı.....	30
Tablo 6. Tübüler Rejenerasyonun Gruplar Arasında Dağılımı	31
Tablo 7. Mitozun Gruplar Arasında Dağılımı	32
Tablo 8. İntertisyel İnflamasyonun Gruplar Arasında Dağılımı	32
Tablo 9. Tübüler Dilatasyonun Gruplar Arasında Dağılımı.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Böbreğin gelişim aşamaları	2
Şekil 2. Glomerüler yapının oluşumu	3
Şekil 3. Fötal böbreklerin lobulasyonu.....	4
Şekil 4. Böbreklerin yükselişi ve yükseliş sırasındaki anomalileri.....	4
Şekil 5. Böbreklerin yerleşimi, arkadan (a) ve önden (b-c) görünümü.....	5
Şekil 6. Pelvis, major-minör kaliksler ve üreteroplevik bileşkenin anatomik görünümü	6
Şekil 7. Böbreğin enine kesiti.....	7
Şekil 8. Nefron yapısı	10
Şekil 9. Oksidatif denge	11

RESİM LİSTESİ

<u>Resim No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Resim 1. Batına Sağ Paramedian İnsizyonla Girilmesi	19
Resim 2. Sağ Böbreğe Nefrektomi Yapılması.....	19
Resim 3. Sol Renal Arter Klemplenmesi.....	20
Resim 4. Sol Parsiyel Nefrektomi Uygulanması	21
Resim 5. Sol Renal Arter-Ven Klemplenmesi.....	21
Resim 6. Kalpten Görerek Kan Alınması	22
Resim 7. K-4 normal sınırlarda izlenen böbrek parankiminde patolojik bulguya rastlanmadı. (Hematoksilen&Eozin x100).....	24
Resim 8. AV-4 Bowman aralığında genişlemeler (derece 3) mevcuttur. (Hematoksilen&Eozin x100).....	28
Resim 9. SA-6 Hipoksiye bağlı izlenen tübül nekrozla (derece 4) birlikte çevre parankimde rejenerasyon gösteren tübül (derece 4) yapılar dikkati çekiyor. (Hematoksilen&Eozin x100).....	29
Resim 10. SA-8 Vasa rektadaki lökosit infiltrasyonu belirgindir (derece 4). (Hematoksilen&Eozin x200).....	30
Resim 11. AV-7 Rejenerasyon gösteren tübül epitelinde mitoz varlığı görülmektedir. (Hematoksilen&Eozin x400).....	31
Resim 12. SA-8 Parankimde izlenen inflamasyon çok belirgin. (Hematoksilen&Eozin x200)	32
Resim 13. SA-2 Tübül dilatasyon alanları (derece 3) görülüyor. (Hematoksilen&Eozin x200)	33

KISALTMALAR LİSTESİ

RN	: Radikal Nefrektomi
PN	: Parsiyel Nefrektomi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
SA	: Sadece Arter
AV	: Arter-Ven
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SR	: Serbest Radikaller
SOD	: Süperoksit Dismutaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
mg	: Miligram
XO	: Ksantin Oksidaz
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
CAT	: Katalaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
GSH	: Glutasyon
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
nNOS/NOS1	: Nöronal NOS
iNOS/NOS2	: İndüklenebilir NOS
eNOS/NOS3	: Endotelyal NOS
sGC	: Guanilat Siklaz
COX	: Siklooksijenaz
TAS	: Toplam Antioksidan Durum
TOS	: Toplam Oksidan Durum
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
TH	: Tirozin Hidroksilaz
IL-6	: İnterlökin 6
Cr	: Kreatinin
Grup K	: Kontrol Grubu
Grup SA	: Sadece Arter Grubu

Grup AV	: Arter-Ven Grubu
VLRİ	: Vasa Rekta Lökosit İnfiltrasyonu
8-izo	: 8-İzoprostan
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı



ÖZET

Soliter Böbrekli Ratlarda Parsiyel Nefrektomi Sırasında Renal Arter Ven Klemplemenin ve Sadece Renal Arter Klemplemenin Etkilerinin Biyokimyasal ve Histopatolojik Düzeyde Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Renal kitlelerin standart cerrahi tedavisi, radikal nefrektomi (RN) veya parsiyel nefrektomidir (PN). PN, iskemili (vasküler klempleme) veya iskemisiz olarak yapılmaktadır. Literatürde, sadece arter (SA) klemplemenin, arter-ven (AV) klemplemeye üstünlüğü araştırılmıştır. Hayvan deneyi yaparak, SA klemplemenin mi yoksa AV klemplemenin üstün olduğunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 24 hayvan toplam 3 gruba ayrılmıştır: Kontrol (K) grubu, sadece arter (SA) grubu ve arter-ven (AV) grubu. Bütün sıçanlara önce sağ nefrektomi yapıldı. Ardından; kontrol grubuna 6 gün sonra sol nefrektomi, SA grubuna 3 gün sonra SA klempleyerek sol PN, AV grubuna 3 gün sonra AV klempleyerek sol PN yapılmıştır. Gruplar arasında; inflamatuvar, oksidan, antioksidan belirteçler ve histopatolojik incelemeler karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher testi; Sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve post-hoc karşılaştırmalarda Mann Whitney U Testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada gruplar arasında biyokimyasallar ölçümler açısından istatistik anlamlı olarak bir fark saptanmamıştır. Bowman kapsülünde genişleme, tübüler nekroz, tübüler rejenerasyon, mitoz, interstisyel inflamasyon ve tübüler dilatasyon karşılaştırılmasında; Grup SA ve Grup AV arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmada SA ve AV klemplemenin benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Mevcut duruma göre, SA ya da AV klemplemenin uygunluğunun kararı cerraha bırakılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: parsiyel nefrektomi, soliter böbrek, renal arter klempleme, renal arter-ven klempleme, sıçan

ABSTRACT

Biochemical and Histopathological Comparison of the Effects of Renal Artery Vein Clamping and Renal Artery Clamping Only During Partial Nephrectomy in Rats with Solitary Kidney

Introduction and Objective: The standard surgical treatment of renal masses is radical nephrectomy (RN) or partial nephrectomy (PN). PN is performed with (vascular clamping) or without ischemia. In the literature, the superiority of artery only (AO) clamping over artery-vein (AV) clamping has been investigated. We aimed to investigate whether AO clamping or AV clamping is superior by performing an animal experiment.

Materials and Methods: A total of 24 animals were divided into 3 groups: Control (K) group, artery only (AO) group and artery-vein (AV) group. All rats underwent right nephrectomy first. Then, left nephrectomy was performed 6 days later in the control group, left PN was performed 3 days later in the AO group by clamping the AO, and left PN was performed 3 days later in the AV group by clamping the AV. Inflammatory, oxidant, antioxidant markers and histopathologic examinations were compared between the groups. Chi-square test or Fisher's test was used to compare categorical variables, Kruskal Wallis test was used to compare continuous measurements and Mann Whitney U Test was used for post-hoc comparisons.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of biochemical measurements. Bowman's capsule enlargement, tubular necrosis, tubular regeneration, mitosis, interstitial inflammation and tubular dilatation were not statistically different between Group AO and Group AV.

Conclusions: This study demonstrated that AO and AV clamping yielded similar results. According to the current situation, the decision of the appropriateness of AO or AV clamping should be left to the surgeon.

Keywords: partial nephrectomy, solitary kidney, renal artery clamping, renal artery-vein clamping, rat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Abdominal görüntüleme birçok farklı tıbbi rahatsızlıkta (örn. hipertansiyon, diyabet) kullanılmaktadır ve bu nedenle renal kitlelerin tesadüfen saptanması giderek yaygınlaşmaktadır ¹. Renal kitlelerin standart cerrahi tedavisi, radikal nefrektomi (RN) veya parsiyel nefrektomidir (PN). PN, RN ile karşılaştırıldığında; eşdeğer onkolojik sonuçlar, daha iyi postoperatif böbrek fonksiyonu ve daha iyi genel sağkalım sağlar; bu nedenle, lokalize küçük renal tümörlerin tedavisi için önerilir ²⁻⁴.

Lokalize böbrek kanseri olan hastaların %25'inden fazlasında önceden kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır. Böbrek yetmezliğine ilerleme riskini ve artan ölüm oranını en aza indirmek için PN'nin optimize edilmiş yönlerinden faydalanılabilir ⁵. Günümüzde PN, iskemili (vasküler klempleme) veya iskemisiz olarak yapılmaktadır. Vasküler klempleme, cerrahın nispeten kansız bir alanda çalışmasına izin vererek tümör rezeksiyonunu ve parankimal defektin kapatılmasını kolaylaştırır; ancak arteriyel akışın geçici olarak kesilmesi, sağlıklı renal parankimde iskemik hasara yol açabilir ⁶. İskeminin şiddeti ne kadar fazla ise ilerleyen dönemlerde böbreğin fonksiyonel kapasitesi o kadar azalacaktır.

İskemi, tarihsel olarak PN sonrası renal fonksiyonun azalmasında majör bir faktör olarak kabul edilmiştir ⁶. Literatürde sadece arter (SA) klemplemenin, arter-ven (AV) klemplemeye üstünlüğünü araştırılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda, sıcak iskemi sırasında renal arter ve venin eş zamanlı oklüzyonunun, yalnızca arterin oklüzyonundan daha zararlı olduğunu gösterilmiştir ⁷. Venöz kan akışının engellenmediği yani SA klemplemenin, AV klemplemeye kıyasla iskemik böbrek hasarını minimum düzeye indirdiği öne sürülmüştür ⁸⁻¹².

Literatürde, sonuçları farklı çalışmalar olması nedeniyle hayvan deneyi yaparak SA klemplemenin mi yoksa AV klemplemenin üstün olduğunu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

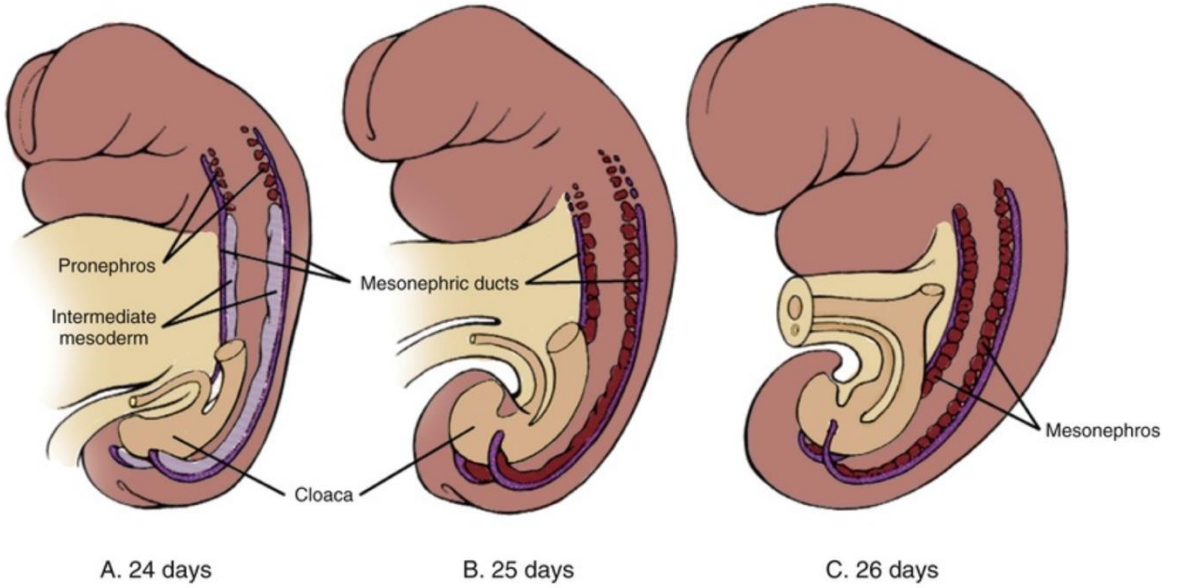
2.1. Böbrek Embriyolojisi

Üriner sistem ve genital sistem hem anatomik hem embriyolojik olarak birbirleriyle çok yakın bir ilişki içerisindedirler. Bütün gelişim, ortak bir mezodermden olmaktadır. Gelişimin başlangıç döneminde her iki sistem de kloakaya açılmaktadır ¹³.

Böbrekler, gelişim aşamasında 3 farklı şekilde karşımıza çıkarlar (Şekil 1):

1. Pronefroz
2. Mezonefroz
3. Metanefroz

Metanefroz, kalıcı böbrekleri oluştururken; pronefroz ve mezonefroz ise kaybolmaktadır ¹⁴.



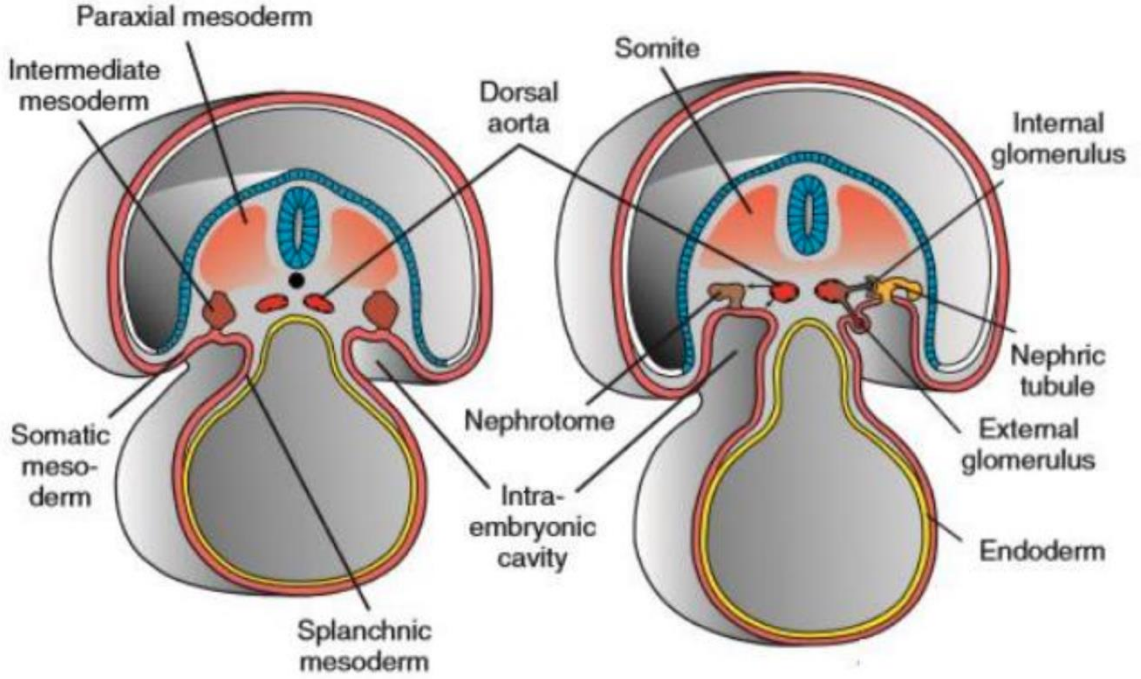
Şekil 1. Böbreğin gelişim aşamaları ¹⁵

2.1.1. Pronefroz

Pronefroz, ilk olarak üçüncü haftanın sonlarında görülür ve beşinci haftanın başında tamamen regrese olur. Pronefrik tübüllerin gelişimi torasik bölgede nefrojenik kordonun kranial ucunda başlayıp kaudale doğru ilerler ¹⁶.

2.1.2. Mezonefroz

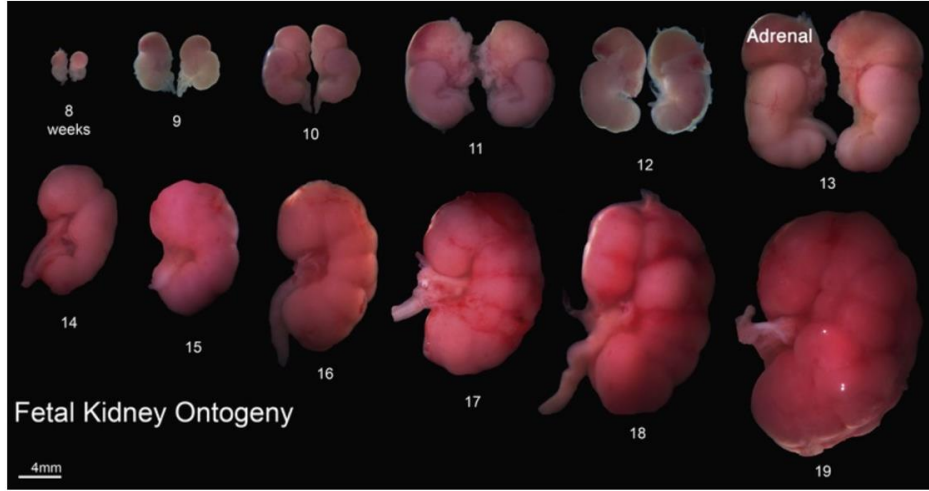
Dördüncü haftanın sonlarına doğru rudimenter olan pronefrozların kaudal kısmındaki üst torasik ve lumbar segmentlerinden gelişir¹⁴. Mezonefrotik tübüller, bükülerek ve medial uzantılarıyla glomerülü oluşturur (Şekil 2)¹⁷. Kalıcı böbrekler oluşana kadar, yaklaşık 4 hafta boyunca boşaltım organı olarak fonksiyon görürler¹⁴.



Şekil 2. Glomerüler yapının oluşumu¹³

2.1.3. Metanefroz

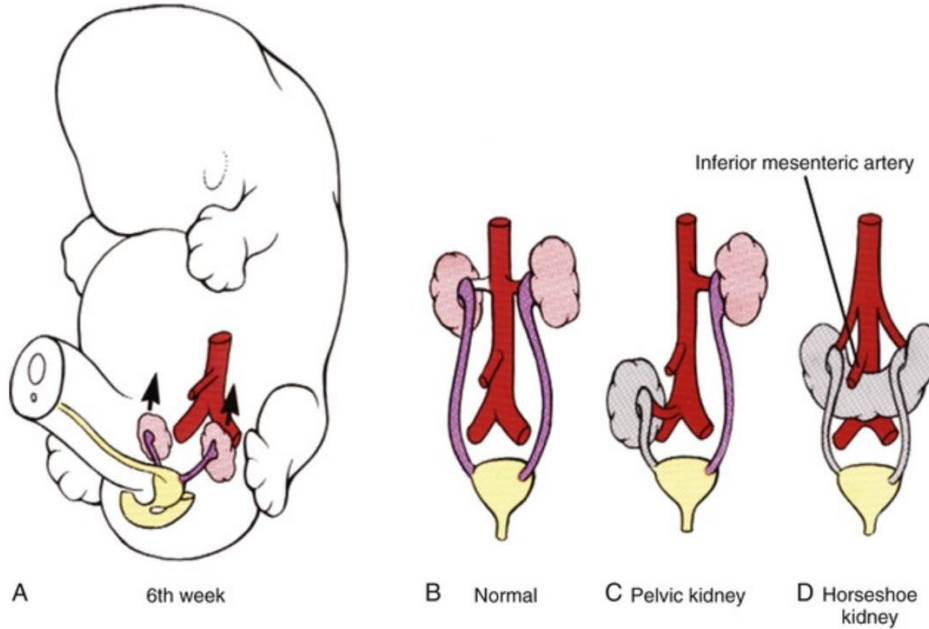
Kalıcı böbrekler, iki kaynaktan gelişirler: Metanefrik Divertikül (üreter tomurcuğu) ve ara mezodermin metanefrik kısmı (metanefrik blastem)^{17,18}. Üreter tomurcuğundan; üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişmektedir^{13,14}. Her bir toplayıcı tübülün sonu, metanefrik mezoderm içindeki mezodermal hücreleri uyararak küçük metanefrik vezikülleri meydana getirir. Bunlar büyüyerek metanefrik tübüllerini oluşturur. Metanefrik veziküller nefronların kökenidir^{14,17}. Nefronlar, doğuma kadar olan süreçte oluşurlar¹³. Fötal böbrekler lobludurlar (Şekil 3).



Şekil 3. Fötal böbreklerin lobulasyonu ¹⁶

Böbrekler, gelişimlerinin başlangıcında pelviste, yani sakrumun ventralinde iken ilerleyen dönemde karın boşluğuna doğru yer değiştirirler ^{13,14,17}. Pelvisteyken birbirlerine yakın olarak dururken, karın boşluğu büyüdükçe böbrekler yavaş yavaş yayılarak birbirlerinden uzaklaşırlar ¹⁴ (Şekil 4).

Böbrek yükselirken yaklaşık 90 derece medial yönde döner ¹⁸. Başlangıçta böbrek hilusu ventrale bakarken, 9. haftada böbrekler son yerini aldıklarında suprarenal bezlerle temas hâlinde ve retroperitoneal yerleşimlidirler ^{14,17,18}.

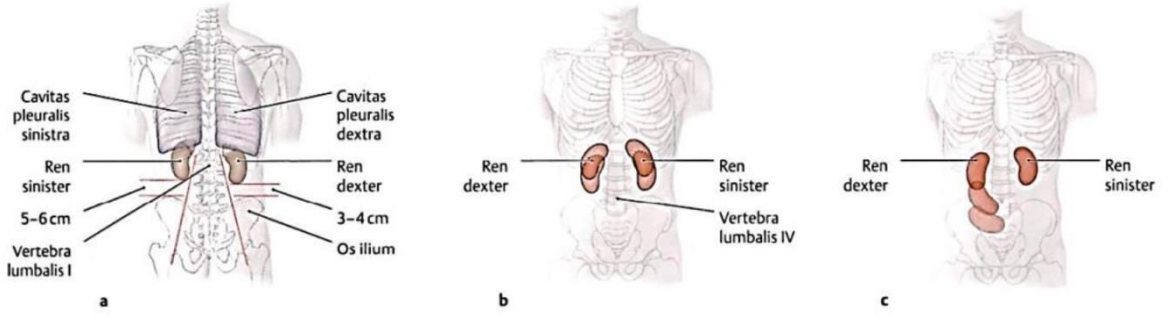


Şekil 4. Böbreklerin yükselişi ve yükseliş sırasındaki anomalileri ¹⁵

2.2. Böbrek Anatomisi

2.2.1. Böbrekleri Yerleşimi ve Şekli

Karın boşluğunun arka üst tarafında periton gerisinde (retroperitoneal) yerleşmiş olan böbrekler, sağ ve sol olmak üzere iki tanedir. Fasulyeye benzeyen koyu kahve renginde ve gevşek (karaciğerden daha sertçe) bir organdır ¹⁹. Ortalama ağırlığı erkeklerde 150 gram, kadında 135 gramdır. Sağ böbreğin süperior ucu, T12 vertebra seviyesinde iken; sol böbreğin süperior ucu ise T11 vertebra seviyesindedir. İnférieur uçları ise L3 vertebra seviyesinde olup crista iliaca'dan yaklaşık 2.5 cm yukarıdadır ²⁰ (Şekil 5).



Şekil 5. Böbreklerin yerleşimi, arkadan (a) ve önden (b-c) görünümü ²⁰

Karaciğer nedeni ile sağ böbrek, soldakinden yaklaşık 2 cm aşağıdadır ²¹. Ayakta iken her iki böbrekte 1-2 cm kadar aşağı inerler ^{19,22}.

Sağ böbreğin ventral yüzü; adrenal bez, karaciğerin sağ lobu, çıkan kolon, duodenumun ikinci parçası (pars descendens) ve jejunum kıvrımları ile komşudur. Sol böbreğin ventral yüzü; adrenal bez, dalak, mide, pankreas gövdesi, splenik damarlar, flexura coli sinistra, inen kolonun başlangıcı ve jejunum kıvrımları ile komşuluk yapar. Böbreklerin üst-iç yüzleri glandula suprarenalisle komşudur ²¹. Arka yüz; diyafragma, m. quadratus lumborum, m. transversus abdominis, m. psoas major, n. iliohypogastricus, n. ilioinguinalis ve v.a.n. subcostalis'le komşudur ^{21,22}.

2.2.2. Böbreği Dıştan Saran Yapılar

Böbrekler, üç tabakadan oluşan bir destek dokusu ile sarılmıştır. Bu oluşumlar içten dışa doğru fibröz kapsül, adipoz kapsül ve renal fasyadır ^{19,22,23}.

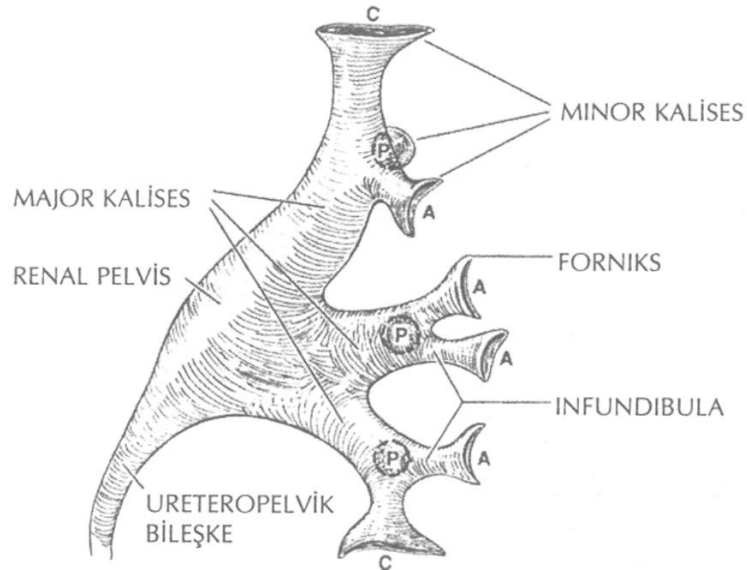
Fibröz kapsül: Böbreği dıştan çevreler ¹⁹. Genişleme yeteneği az, bağ dokusundan yapılmış ve sadece böbreğe ait bir fibröz doku tabakadır ^{22,23}. Her böbreğin, ön ve arka yüzlerini hilum da dahil olmak üzere tamamen sarar. Ancak böbrek dokusuna tamamen yapışmadığından kolayca alttaki yapıdan sıyrılabilir ¹⁹.

Adipoz kapsül: Fibröz kapsülün dışında bulunan yağ tabakasıdır ¹⁹. Böbreği darbelere karşı korur ²³. Yağ dokusu, hilus renalisin içerisine girerek sinus renalis'de bulunan yapıların arasını doldurur ²².

Renal fasya'nın, karın duvarındaki ekstraparitoneal yağ dokusundan oluştuğu düşünülür ²³. Adipoz kapsülün dış tarafındadır. Renal fasya, adipoz kapsül ile birlikte; böbreği ve adrenal bezi beraber sarmıştır ¹⁹.

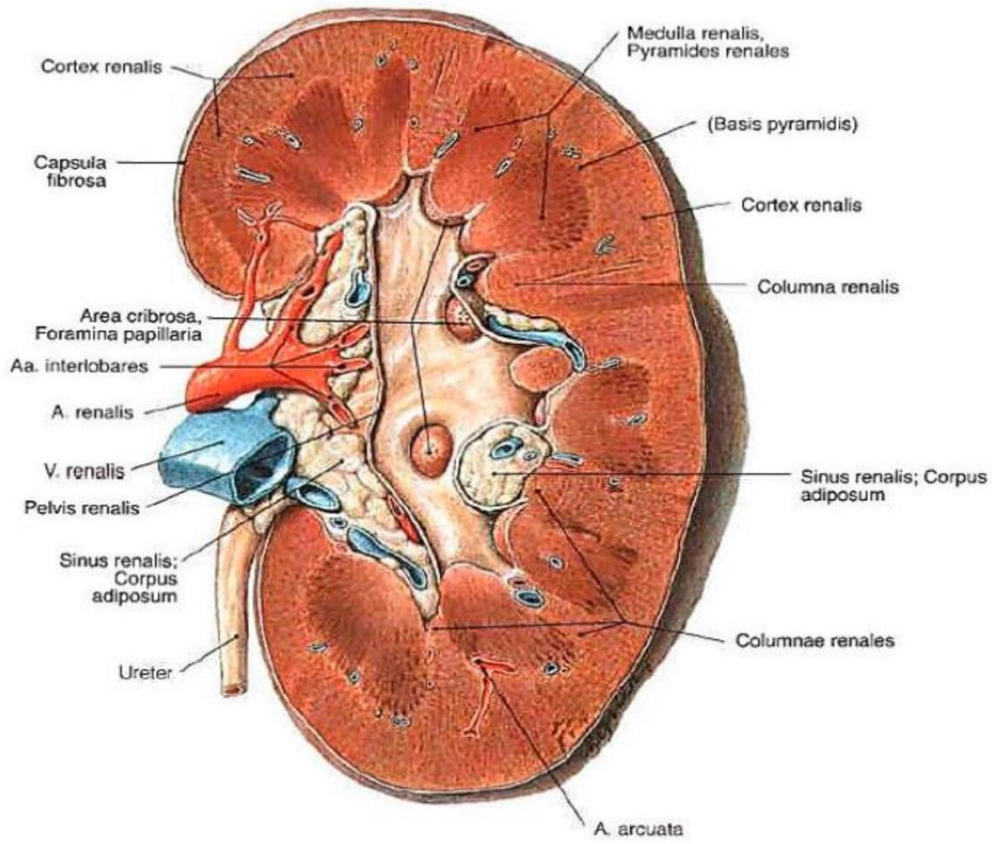
2.2.3. Böbreğin İç Yapısı

Böbrek papilla sayıları 4–18 arasında değişebilir, ortalama 7-9 adettir. Her bir papilla minör kalikse açılırken, minör kaliksler daralarak bir boyun ya da infundibulum oluşturarak diğer minor kalikslerle birleşir ve major kaliksi oluştururlar. 2-3 majör kaliks, bir böbrek pelvisi olarak sonlanır. Pelvis, küçük ve tümüyle renal sinüs içinde olabileceği gibi hacimli ve kısmen de ekstrarenal olarak karşımıza çıkabilmektedir. Böbrek pelvisi üreter ile devam eder. Birleşim yeri üreteropelvik bileşke olarak tanımlanır ²⁴ (Şekil 6).



Şekil 6. Pelvis, major-minör kaliksler ve üreteropelvik bileşkenin anatomik görünümü ²⁴

Bir böbreğin koyu renkli dış korteksi ve açık renkli iç medullası vardır. Medulla renalis, pyramis renalis denilen 7-10 adet koni şeklinde yapılardan oluşur ve bu piramitlerin basis pyramidis denilen taban kısımları, böbreğin dış yüzüne; papilla renalis denilen tepe kısımları ise sinus renali'ye yönelmiştir. Pyramis renalis, sinus renalis etrafına dizilmiştir ve aralarında columna renalis denilen kortikal uzantıları bulunur. Bir pyramis renalis ve etrafını saran kortikal cevher bölümüne ise lobus renalis denir ²⁵ (Şekil 7).



Şekil 7. Böbreğin enine kesiti ²⁶

2.2.4. Böbreğin Damarları

Böbreğin beslenmesini sağlayan renal arterler, lumbal 1.-2. intravertebral seviyede aorta'dan ayrılır ve 4-5 cm uzunluğunda, 5-6 mm çapındadır. Böbreklerin konumundan dolayı sol renal arter sağ renal arterden biraz yukarıda bulunur. Renal arter renal hilusa ulaştıktan hemen sonra, böbrek segmenti sayısı kadar segmental arterlere ayrılır ^{27,28}. Bu segmental arterler, lobar dallara; lobar dallar ise interlober dallara ayrılır. İnterlober arter, kortikomedüller bileşke boyunca arkuat arter olarak devam eder. Arkuat

arterlerden, interlobuler arterler çıkar. İnterlobuler arterlerden çıkan afferent arterler, glomerülleri besler²⁹.

Vena renalis subkapsüler alandan başlar. Buradaki stellat damar perirenal ve kortikal venöz kanallarla bağlantılıdır. Vena interlobularis de arterlerin seyrini takip ederek v. arcuata, v. interlobaris, v. segmentalis ve v. renalis olarak v. cava inferior'a açılır³⁰.

2.2.5. Böbreğin Sinir ve Lenfatikleri

Böbrek, lenfatik drenaj bakımından zengindir. Sinüsten çıkan damarları takip eder ve renal sinüste birkaç adet lenfatik trunkus meydana gelir. Sol böbreğin lenfatik drenajı, ilk olarak sol paraaortik lenf nodlarına drene olur. Sağ böbreğin lenfatikleri ise interaortokaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olmaktadır. Sağ böbrekten çıkan bazı lenfatik damarlar, sağdan sola geçerek sol böbrek hilusu civarındaki sol paraaortik lenf nodlarına primer olarak açılabilir²⁴.

Böbreğe; n. splanchnicus ve truncus sympathicus'un lumbal kısmından sempatik lifleri gelmektedir. Parasempatik lifler ise n. vagus'tan gelir²⁵.

2.2.6. Böbreğin İşlevleri

Böbreklerin önemli fonksiyonlarından biri, vücuda dışarıdan alınan ve vücutta metabolizma sonucu oluşan atıkları uzaklaştırmaktır. Oldukça önemli olan ikinci görevi ise, vücut sıvılarının hacim ve bileşimini düzenlemektir. Su ve bütün elektrolitlerin vücuda giren ve vücutta açığa çıkan miktarları arasındaki bu dengeyi, önemli ölçüde böbrekler sağlamaktadır. Böbreklerin bu düzenleyici görevi, hücrelerin işlevlerini gerçekleştirebilmeleri için gerekli ortamı sağlamaktadır.

Böbrekler; önemli görevlerinden olan bu durumu, plazmayı filtre ederek ve filtrattan vücudun gereksinimine göre bileşenleri değişik hızda vücuttan uzaklaştırarak yaparlar. Son olarak da; gerekli bileşenleri kana geri kazandırırken, istenmeyen maddeleri idrarla atarak filtrattan ve dolayısıyla kandan uzaklaştırırlar.

Bunlar dışında böbrekler, aşağıdakiler de dahil birçok görev üstlenmiştir:

- Yabancı maddelerin ve metabolik atıkların vücuttan temizlenmesi
- Sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi

- Vücut sıvılarının ozmolalitesinin ve elektrolit konsantrasyonlarının ayarlanması
- Arteryel kan basıncının düzenlenmesi
- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi
- Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve vücuttan uzaklaştırılması
- Glikoneojenez³¹

2.2.7. Nefron

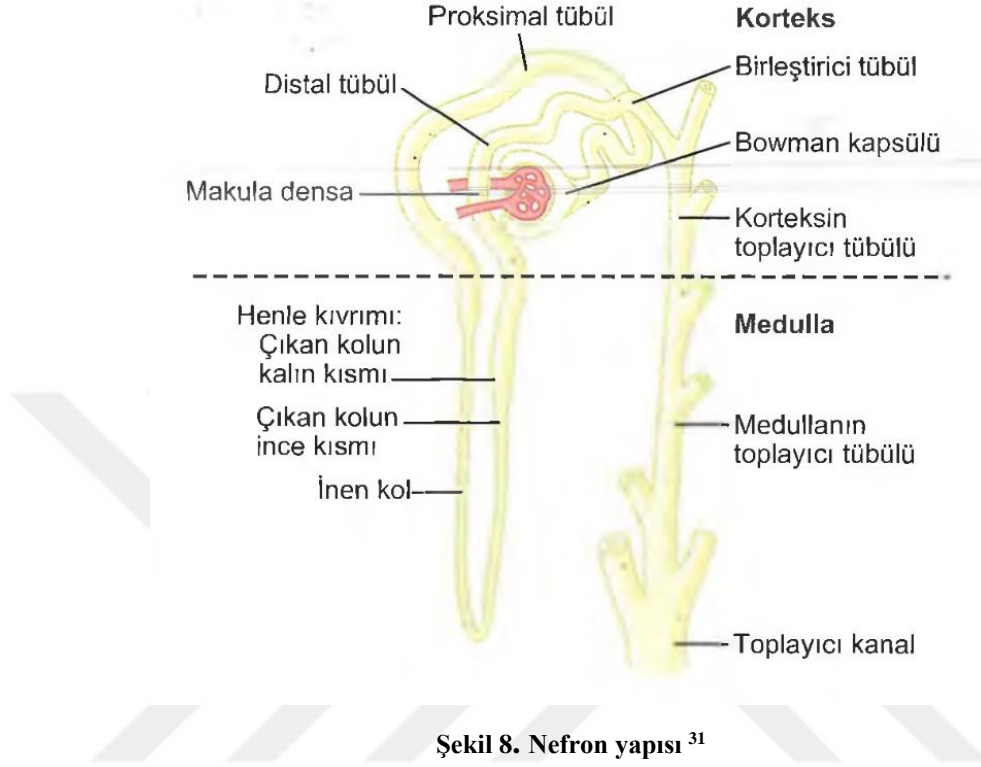
İnsanda her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip 800.000 ile 1.000.000 kadar nefrondan oluşur. Böbrekler, nefronları yenileyemezler. Bu yüzden; böbrek harabiyeti, hastalığı ya da yaşlanmayla beraber böbreklerdeki nefron sayısı gittikçe azalmaktadır. Her bir nefron, kandan büyük miktarda sıvının filtre edildiği glomerül adı verilen bir glomerül kapiller yumak ve böbrek pelvisinde, filtre edilen sıvının idrara dönüştürüldüğü uzun bir tübül barındırır.

Glomerüler yumak, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, yüksek bir hidrostatik basınca sahip (60 mm Hg), anastomoz yapan bir ağıdır. Glomerül kapillerleri, epitel hücreleri ile döşelidir ve tüm kapiller boyunca Bowman kapsülüyle sarılmıştır.

Glomerül yumaktan filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine, ardından böbrek korteksindeki proksimal tübüle akar. Sıvı, proksimal tübülden böbrek medullasına doğru inen Henle kıvrımına geçer. Her kıvrımın bir inen, bir de çıkan kolu vardır. İnen kolun ve çıkan kolun alt uç duvarları incedir; bu yüzden Henle kıvrımının ince kısmı diye adlandırılır. Henle kıvrımının inen kolu, kortekse doğru dönüş yapar. Ardından tübülün diğer kısımları gibi kalınlaşır; bu yüzden Henle kıvrımının kalın kolu adı verilir (Şekil 8).

Çıkan kolun sonunda, duvarında özelleşmiş epitel hücrelerini içeren kısa bölümü, makula densa'dır. Makula densa, nefron fonksiyonunun kontrolünde kilit bir noktadadır. Sıvı, böbreğin korteksinde yerleşmiş olan distal tübüle ulaşır. Distal tübül, birleştirici ve korteksin toplayıcı tübülü olarak devam eder, bu da korteksin toplayıcı kanalı ile devam etmektedir. Bu toplayıcı kanallardan 8-10 tanesinin başlangıç kısımları birleşir ve medullanın toplayıcı kanalı denilen bir toplayıcı kanal oluştururlar. Toplayıcı kanallar birleşir ve gittikçe genişleyen kanalları oluştururlar. Sonunda ise böbrek

papillası vasıtası ile böbrek pelvisine dökülürler. Her böbrekte her biri 4000 nefrondan idrar toplayan ortalama 250 civarında çok geniş toplayıcı kanal bulunmaktadır ³¹.



Şekil 8. Nefron yapısı ³¹

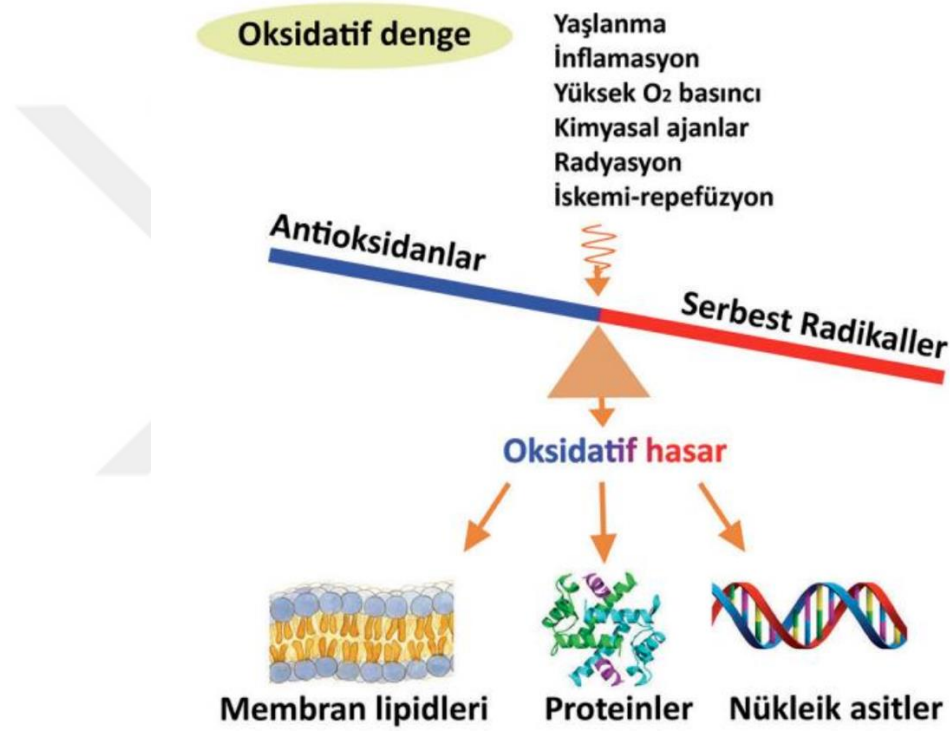
2.2.8. Kreatinin

Kreatinin, doğal yollardan oluşan protein olmayan bir bileşiktir. Hücre içinde ATP'yi yeniden üretmek için kullanılan fosfokreatinin birincil bileşenidir. İnsan vücudundaki toplam kreatin ve fosfokreatin depolarının yaklaşık %95'i iskelet kasında yer alırken, geri kalanı ise kan, beyin ve diğer dokularda yer almaktadır ^{32,33}. Kreatinin, normal şartlarda iskelet kası dokusundan sabit bir oranda üretilen (toplam kreatin havuzunun günde yaklaşık %2'si) kreatin ve fosfokreatinin enzimatik olmayan metabolik bir yan ürünüdür. Küçük bir moleküldür (113 Dalton) ve serbest olarak dolaşır. Bu nedenle glomerüler düzeyde serbestçe filtre edilir ³⁴.

2.3. Oksidatif Stres

Normal koşullarda canlıların metabolizmasında antioksidanlar ile serbest radikaller denge halindedir. Ancak bu denge serbest radikaller lehine değiştiği zaman, oksidatif stres artar ³⁵ (Şekil 9). Canlılarda, serbest oksijen radikalleri (SOR); reaktif

olarak, enerjiyle ve metabolik olarak üç farklı mekanizma ile oluşur. En çok SOR, metabolik olarak ortaya çıkmaktadır. Oluşan SOR, yüksek derecede reaktif olduğu için hücrelerde zararlı etkiler ortaya çıkarır³⁶. Oksidatif stres sebebiyle enzimler, lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve DNA hasara uğrayıp; membranlarda oluşan yıkım sonucunda, DNA zincirinde rastgele kırılmalar ve yeni bağlar oluşmaktadır. Enzim ve yapısal proteinlerin hasar görmesi hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Oksidatif stres, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, diyabet ve otoimmün bozuklukların meydana gelmesinde de rol oynamaktadır³⁷⁻³⁹.



Şekil 9. Oksidatif denge⁴⁰

2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller (SR), bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküller veya molekül parçaları olarak tanımlanabilir. Eşleşmemiş elektronların varlığı genellikle bir serbest radikale önemli derecede reaktivite kazandırır. Oksijenden türetilen bu radikaller, canlı sistemlerde üretilen bu türlerin en önemli sınıfını temsil eder⁴¹.

2.3.2. Serbest Radikal Türleri

SR'yi; hidroksil, nitrik oksit, süperoksit ve lipid peroksit radikalleri gibi kimyasal yapılar oluştururlar⁴². Organizmadaki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşur. Oksijenin, süperoksit grubuna indirgenmesi bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin aracılığıyla olmaktadır. Etkinliği oldukça yüksek ve hücre hasara sebep olabilen süperoksit grubu, bakır içeren bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) yardımı ile hidrojen peroksit (H₂O₂) ve oksijene dönüştürülür. H₂O₂, süperoksit gruplarına göre daha az etkilidir. Su ve oksijen gibi ürünlere çevirilerek etkisiz hale getirilmeleri; dokulardaki katalaz, peroksidaz, glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle sağlanmaktadır⁴³.

2.3.3. Serbest Radikal Kaynakları

SOR, hem endojen hem de eksojen maddelerden üretilir. Potansiyel endojen kaynaklar arasında mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksidazlar ve enflamatuar hücre aktivasyonu yer alır.

Mitokondri, mg (miligram) protein başına yaklaşık 2-3 nmol/dak süperoksit üretir ve bunun her yerde bulunması, canlı organizmalarda bu radikalın en önemli fizyolojik kaynağı olduğunu gösterir⁴⁴. Mitokondrinin yanı sıra, süperoksit radikalının başka hücre kaynakları da vardır. Örneğin; ksantin oksidaz (XO), türler arasında (bakterilerden insana) ve memelilerin çeşitli dokularında yaygın olarak dağılmış çok yönlü bir enzimdir⁴⁵. XO, oksijensiz radikallerin önemli bir kaynağıdır⁴¹. Hücrede reaktif oksijen türlerinin ek endojen kaynakları nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlardır. Aktive olmuş makrofajlar, süperoksit anyonu, nitrik oksit ve hidrojen peroksit dahil olmak üzere çeşitli reaktif oksijen türlerine yol açan oksijen alımında bir artış başlatır⁴⁶.

Reaktif oksijen türleri bir dizi eksojen süreç tarafından üretilir. Genotoksik olmayan çevresel ajanlar doğrudan hücrelerde reaktif oksijen türlerini oluşturabilir veya dolaylı olarak indükleyebilir. Bunlar arasında klorlu bileşikler, metal (redoks ve redoks olmayan) iyonları, radyasyon ve barbitüratlar yer almaktadır⁴⁷.

2.3.4. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri

Hücre zarı, serbest radikallerin etkilediği ana yerlerden biridir ⁴⁸. Hücrede zarının yapısının bozulmasıyla, hücre içindeki yapılar oksidatif hasara karşı savunmasız kalırlar. Hücre zarında bulunan, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif olarak yıkımına lipid peroksidasyonu denir ⁴⁹. Lipit peroksidasyonu ile ortaya çıkan, lipit hidroperoksitleri ve aldehitler, Thio Barbituric Acid Reactive Substances (TBARS) olarak isimlendirilirler ⁴⁸. Lipid radikallerinin hidrofobik doğası sebebiyle, reaksiyonların büyük bir kısmı membrana bağlı moleküllerle gerçekleşir. Membran yağ asitlerinin peroksidasyonu takiben ortamda kısa zincirli yağ asitlerinin bulunması, membran geçirgenliğini ve mikroviskoziteyi bozarak hücre ölümüne yol açabilir ⁵⁰.

2.3.5. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler üç şekilde oksidatif olarak modifiye edilebilir; spesifik amino asidin oksidatif modifikasyonu, serbest radikal aracılı peptid bölünmesi ve lipid peroksidasyon ürünleri ile reaksiyona bağlı olarak protein çapraz bağının oluşması. Metiyonin, sistein, arginin ve histidin gibi amino asitleri içeren proteinler oksidasyona karşı en savunmasız olanlar görünmektedir ⁵¹. Protein ürünlerindeki oksidatif hasar enzimlerin, reseptörlerin ve membran transportunun aktivitesini etkileyebilir. SOR, proteinlere zarar verebilir; metiyonin sülfoksit, protein karbonilleri, metiyonin sülfoksit ve protein peroksit oluşumu dahil üzere diğer amino asit modifikasyonlarını üretebilir. Protein oksidasyonu, sinyal iletim mekanizmasının, enzim aktivitesinin, ısı stabilitesinin ve proteoliz duyarlılığının değişmesini etkileyerek yaşlanmaya yol açar ⁵².

2.3.6. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri

DNA'nın özellikle yaşlanma ve kanserde önemli bir hedef olduğu bildirilmiştir ⁵³. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyon ürünleri; DNA oksidasyonu ile baz modifikasyonlarına, zincirlerde kırılmalara, DNA-protein çapraz bağında ve deoksiriboz şekerinde hasara neden olabilirler. Hidrojen peroksit, membrandan geçerek DNA hasarına neden olabilir ve bu da hücre işlevinin kaybına, hücre ölümüne yol açabilir. İyonizan radyasyon vasıtasıyla oluşan serbest radikaller ise DNA'ya hasar vererek, hücrede mutasyona ve ölüme neden olabilir. Hidroksil radikali ise hücrenin bütün yapılarında hasar oluşturabilir ⁵⁴. UV radyasyonu veya serbest radikal hasarı altında

DNA'nın oksidatif hasarı sırasında; glikol ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin gibi oksidatif nükleotidleri artırmaktadır. Mitokondriyal DNA'nın oksidatif hasara daha duyarlı olduğu ve bunun kanser dahil birçok hastalıkta rol oynadığı bildirilmiştir. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, oksidatif stres için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir ⁵⁵.

2.3.7. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Reaktif oksijen türleri (ROT), çeşitli insan hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Düşük konsantrasyonlarda ROS, hücre içi sinyalleşmeyi ve homeostazı düzenleyerek yararlı etkiler sergiler; ancak yüksek seviyelerde ROS, proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın zarar görmesinde önemli bir rol oynar ⁵⁶. İnsan vücudundaki antioksidan savunma sistemleri (ROS üretimi ve nötralizasyonu arasındaki dengeyi korur): süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon S-transferaz (GST), ve glutatyon (GSH)'dır ⁵⁷.

2.3.8. Süperoksit Dismutaz

SOD'lar, ROS'a ve özellikle süperoksit anyon radikallerine karşı antioksidan enzim savunma sistemlerinin ilk ve en önemli serisidir ⁵⁸. O_2^- anyonunun H_2O_2 'e dönüşümünü sağlayan enzimidir ⁴¹.

Vücut yaşlandıkça vücuttaki doğal SOD seviyeleri düşer ⁵⁹ ve dolayısıyla bir yaş olarak, kişi oksidatif stresle ilişkili hastalıklara daha yatkın hale gelir. SOD, ciltteki serbest radikal hasarını azaltma, dolayısıyla kırışıklıkları, ince çizgileri ve yaşlılık lekelerini önleme yeteneği nedeniyle kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde yaşlanma karşıtı bir bileşen ve antioksidan olarak kullanılır ve ayrıca yara iyileşmesine yardımcı olur, yara dokusunu yumuşatır, UV ışınlarına karşı korur ve diğer yaşlanma belirtilerini azaltır ⁶⁰.

SOD'un; kırmızı kan hücresi (RBC) ile ilişkili bozukluklar, kistik fibroz (KF), postkolesistektomi ağrı sendromu, malign meme hastalığı, steroid duyarlı nefrotik sendrom, amiyotrofik lateral skleroz, nöronal apoptoz, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda önemli bir bağlantıya sahip olduğu bildirilmiştir ⁶¹⁻⁶⁷.

2.3.9. Malondialdehit (MDA)

Çoklu doymamış yağ asitlerinden, lipid peroksidasyonu ile meydana gelir ve oksidatif stresin göstergesidir ⁶⁸.

MDA sadece oksidatif stresin bir biyobelirteç değil, aynı zamanda çeşitli biyolojik rollere sahip biyolojik olarak aktif bir bileşiktir ^{69,70}. Çeşitli biyolojik işlevleri nedeniyle MDA, enzimatik işleme üretildiğinde hücre zarı yağ asitlerinin peroksidasyonunun bir biyobelirteci olarak da kabul edilebilir ⁷⁰. MDA, insülin sekresyonunda bir sinyal habercisi görevi ⁷¹ ve hepatik hücrelerde kollajen gen ekspresyonunun indükleyicisi olarak ⁷² bulunur. Bununla birlikte, enzimatik olmayan bir süreçle üretilen MDA; proteinler, amino grupları ve DNA gibi diğer biyomoleküllerle etkileşime girer ⁷³, sonuçta genotoksik bir etki ile sonuçlanan çok sayıda molekül üretilmiş olur.

2.3.10. Nitrik Oksit (NO)

Serbest radikal olarak NO, potansiyel bir antioksidan gibi görünmektedir. Lipit peroksidasyon reaksiyonlarının sonlandırılmasında görev alır. Ayrıca, özellikle oksijen molekülleri veya süperoksit anyonu ile dolaylı reaksiyonlarda bir oksidan olabilir ⁷⁴.

Endojen NO, büyük ölçüde enzimatik yollardan türetilir, ancak enzimatik olmayan bir yol da mevcuttur. Enzimatik NO oluşumu, L-arginin'in L-sitrülin ve NO'ya bozunmasıyla ve oksijen ve NADPH varlığında bir dizi redoks reaksiyonu yoluyla NO sentaz (NOS) tarafından katalize edilir ^{75,76}. Üç NOS izoformu tanınır: endotelial NOS (eNOS veya NOS3), nöronal NOS (nNOS veya NOS1) ve indüklenebilir NOS (iNOS veya NOS2). NOS1 ve NOS3, hücre içi Ca²⁺/kalmodulin tarafından kontrol edilen kurucu enzimlerdir. NOS2, gen transkripsiyonu düzeyinde indüklenebilir, Ca²⁺ bağımsızdır ve (pro)inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak makrofajlar ve diğer dokular tarafından eksprese edilir ^{77,78}.

NO, tüm vücutta çeşitli biyolojik işlevlerde rol oynayan önemli bir moleküldür ⁷⁶. Vasküler yapılarda NO (NOS3'ün büyük bir kısmı, ancak NOS1 arteriyollerin etrafında bulunur), vasküler düz kastaki çözünür guanilat siklazı (sGC) aktive ederek vasküler tonusu ve kan akışını düzenler. Ayrıca, lökosit adezyonu ve trombosit agregasyonu için gereklidir ve sitokrom c oksidaz'ı inhibe ederek mitokondriyal oksijen tüketimini kontrol eder. Vasküler NO üretimi ve taşınmasındaki anormallikler;

hipertansiyon, ateroskleroz ve anjiyogenez ilişkili bozukluklar gibi çeşitli kardiyovasküler patolojilerde endotel disfonksiyonuna neden olur. İlginç bir şekilde, L-arginin veya BH4 konsantrasyonları düşük olduğunda NOS3, süperoksit üretebilir. NOS3'ün bu "birleşmemesi" diyabet, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi çeşitli patolojilerde ortaya çıkar ⁷⁹. NO üretimi, insülin duyarlılığının önemli bir kalıtsal faktörü olarak da önerildi ⁸⁰. Son zamanlarda, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) olan hamile Hintli kadınlarda daha yüksek bir NO üretimi bildirilmiştir ⁸¹. Beyindeki NO, sinaptik plastisite de dahil olmak üzere davranışı ve bilişsel işlevi etkileyen birçok fizyolojik süreci düzenler. Ayrıca beyin kan akışını da kontrol eder, anjiyogenez teşvik eder, hücrel redoks durumunu, hücre bağışıklığını ve nöronal sağkalımı korur. Aşırı NO üretimi nörodejenerasyona yol açabilir ⁸².

NOS2 tarafından vasküler yapılarda üretilen NO, septik şokun derin vazodilatasyonunda rol oynar ⁷⁶. Ayrıca, oksidatif stresin bir sonucu olarak, hücrel solunumu inhibe eder ve dokular metabolik hipoksi adı verilen mevcut oksijeni kullanamaz hale gelir. Bu, septik şoka özel olmayabilir, ancak diğer enflamatuar ve dejeneratif koşullara da katkıda bulunabilir ⁸³.

2.3.11. 8-İzoprostan

8-İzoprostan, siklooksijenazın (COX) etkisinden bağımsız olarak araşidonik asidin serbest radikal peroksidasyonu ile oluşan bir kararlı PGF2a izomerleri grubu olan F2-izoprostanlara ait en iyi karakterize edilen bileşiktir ⁸⁴. Bu nedenle 8-izoprostan, oksidatif hasarın patofizyolojisini araştırmak için ideal bir belirteç olarak kabul edilmiştir. 8-İzoprostan, bazı hücre ve dokularda COX-1 ve COX-2 aktivitesi ile de üretilir ^{85,86}. Akut miyokard enfarktüsü ⁸⁷, akciğer hastalıkları, tip 2 diyabet (T2DM), enflamatuar bozukluklar, enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği ^{88,89} dahil olmak üzere koroner arter hastalığı olan hastalarda ⁹⁰ plazma 8-izoprostan düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

2.3.12. Total Antioksidan Durum (TAS) / Total Oksidan Durum (TOS)

Oksidatif dengeyi değerlendirmek için kullanılan parametrelerdir. Bu parametreler, farklı oksidan ve antioksidan molekülleri ayrı ayrı ölçmek yerine oksidatif denge üzerindeki toplam etkisini ortaya çıkarmak amacıyla kullanılırlar ⁹¹⁻⁹³.

2.3.13. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar ve sinerjistik etkileri serum toplam antioksidan kapasitesi (TAS) ile değerlendirilebilirken, oksidasyon süreçlerinin yoğunluğu toplam oksidan kapasitesi (TOS) ile ölçülebilir. TAS ve TOS değerlerinin yanı sıra TOS/TAS oranını, hastaların serumundaki oksidan/antioksidan dengesindeki değişiklikleri değerlendirme aracı olarak oksidatif stres indeksi (OSİ) kullanılabilir⁹⁴.

2.3.14. Tirozin Hidroksilaz (TH)

TH veya tirozin 3-monooksijenaz, amino asit L-tirozinin L-3,4-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüşümünü katalize etmekten sorumlu enzimdir^{95,96}. TH aktivitesi, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilidir^{97,98}.

2.3.15. İnterlökin 6 (IL-6)

İnterlökin 6 (IL-6), hem proinflamatuvar bir sitokin hem de antiinflamatuvar bir miyokin görevi gören bir interlökindir. İnsanlarda IL6 geni tarafından kodlanır⁹⁹.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (SABİDAM)'nde yetiştirilen toplam 24 adet dişi albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanların ağırlıkları 250-300 gramdı. SABİDAM'da yapılan 03.06.2022 tarihli toplantıda 6 numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

24 hayvan toplam 3 gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu (Grup K), sadece arter grubu (Grup SA) ve arter-ven grubu (Grup AV). Her grupta 8 hayvan vardı. Her gruptaki sıçanlar 1'den 8'e kadar numaralandırılmıştır (K-1, K-2, K-3, K-4, K-5, K-6, K-7, K-8, / SA-1, SA -2, SA -3, SA-4, AO-5, SA-6, SA -7, SA -8 / AV-1, AV-2, AV-3, AV-4, AV-5, AV-6, AV-7, AV-8). Bütün sıçanlara önce sağ nefrektomi yapılmıştır. Böylece bütün sıçanlarda sol soliter böbrek modeli oluşturulmuştur. Sol renovasküler yapılar, sağ taraftaki renovasküler yapılardan daha uzun olduğu için sol tarafa PN uygulamayı tercih ettik. Böylece sol renovasküler yapıların diseksiyonu daha kolay olacaktı.

Sağ nefrektomi ardından; kontrol grubuna 6 gün sonra sol nefrektomi, SA grubuna 3 gün sonra SA klempleyerek sol PN, AV grubuna ise yine 3 gün sonra AV klempleyerek sol PN yapılmıştır. PN'lerden 3 gün sonra, hem SA hem AV grubuna sol nefrektomi yapılmıştır. Bütün sıçanlar, ötenazi uygulanana kadar 6 gün soliter böbrekli yaşamıştır.

Sıçanların kanından bakılan inflamatuar, oksidan ve antioksidan belirteçleri ile PN uygulanan böbreklerin histopatolojik incelemeleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

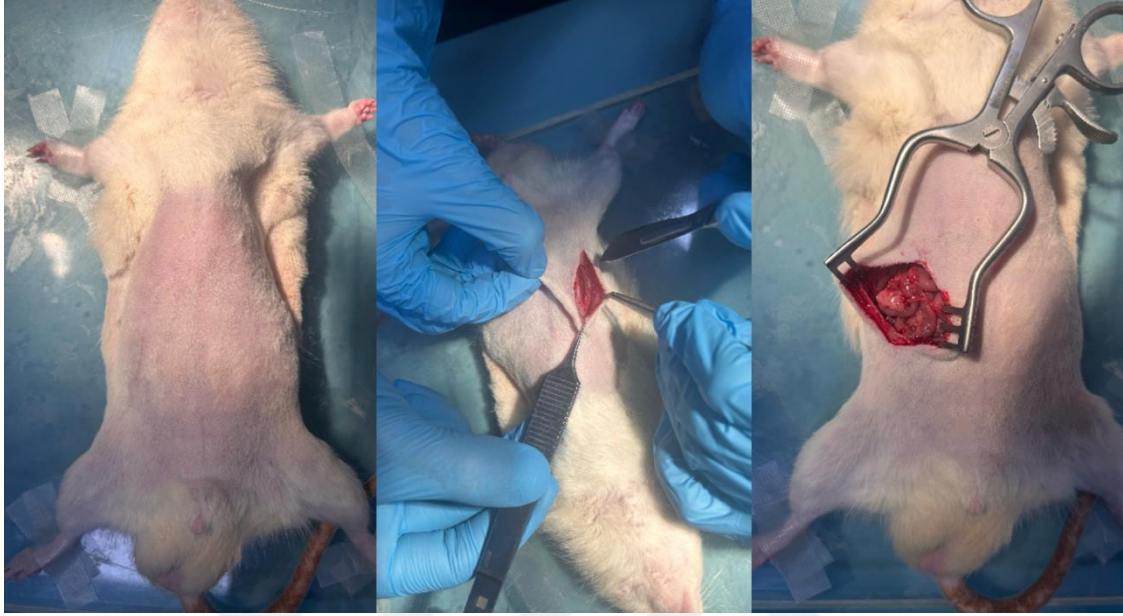
3.1. Anestezi, Analjezi ve Ötenazi

Trankizilan (intraperitoneal) 20 mg/kg ve ketamin (intraperitoneal) 50 mg/kg, 1x1 dozlarında verilerek sıçanlara genel anestezi uygulanmıştır. Trankizilan, analjezik etki de sağlamaktadır. Deney bitiminde, bütün sıçanlara genel anestezi altında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanmıştır.

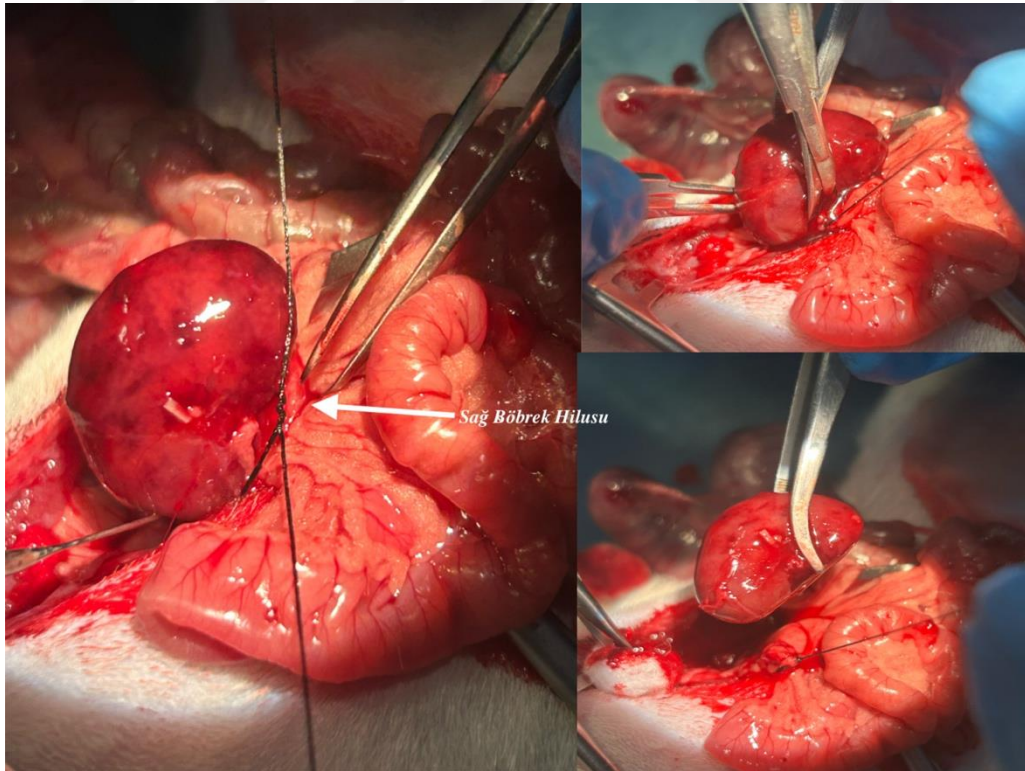
3.2. Sağ Total Nefrektomi

Genel anesteziyi takiben bütün sıçanların sağ paramedian batın insizyonu (Resim 1) ile sağ böbreği bulunarak, böbrek kapsülü tamamen soyuldu. Sağ böbrek

hilusu 4/0 poliflaman sturla bağlanarak, sağ nefrektomi uygulandı (Resim 2). Ardından katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.



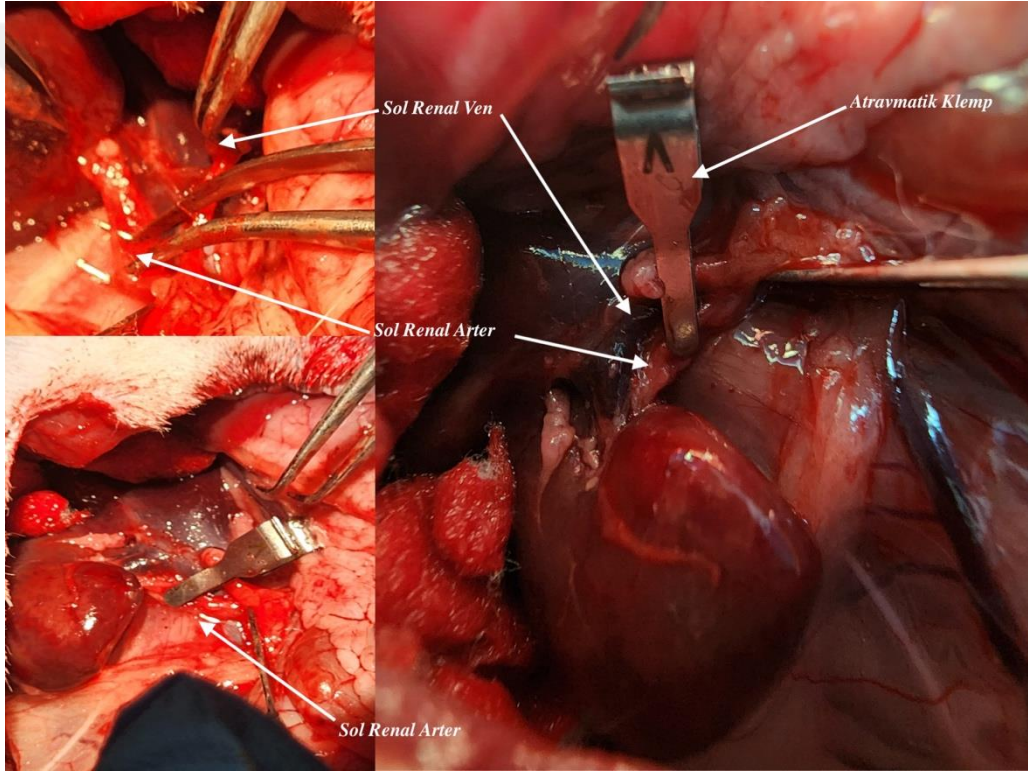
Resim 1. Batına Sağ Paramedian İnsizyonla Girilmesi



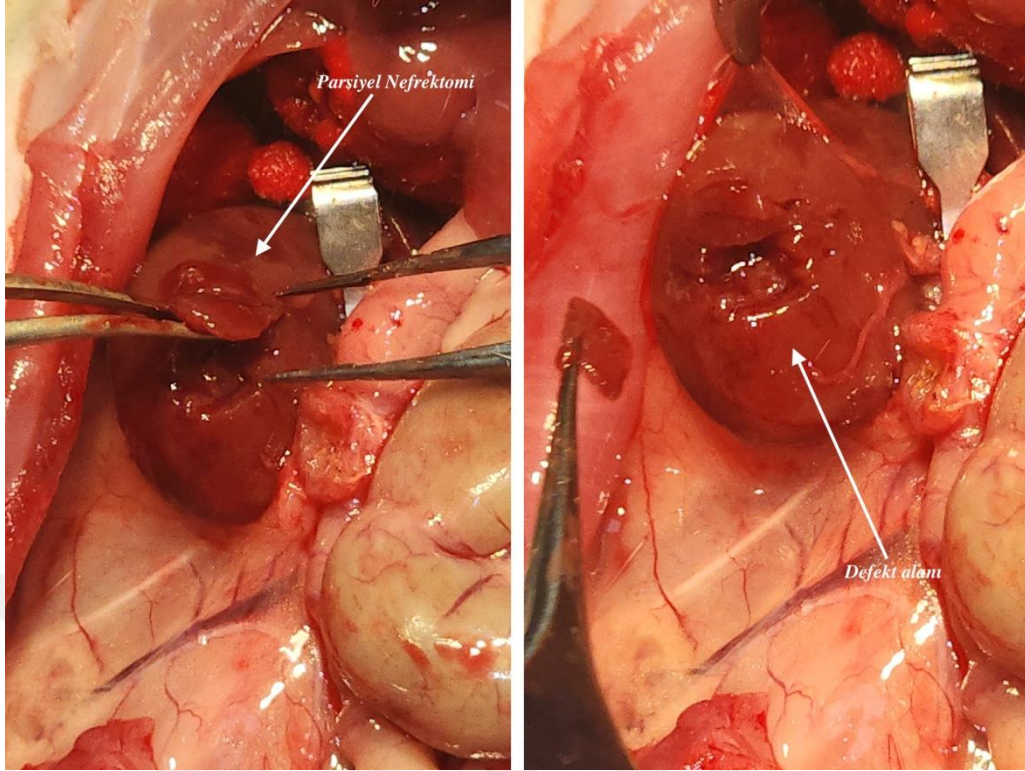
Resim 2. Sağ Böbreğe Nefrektomi Yapılması

3.3. Sol Parsiyel Nefrektomi

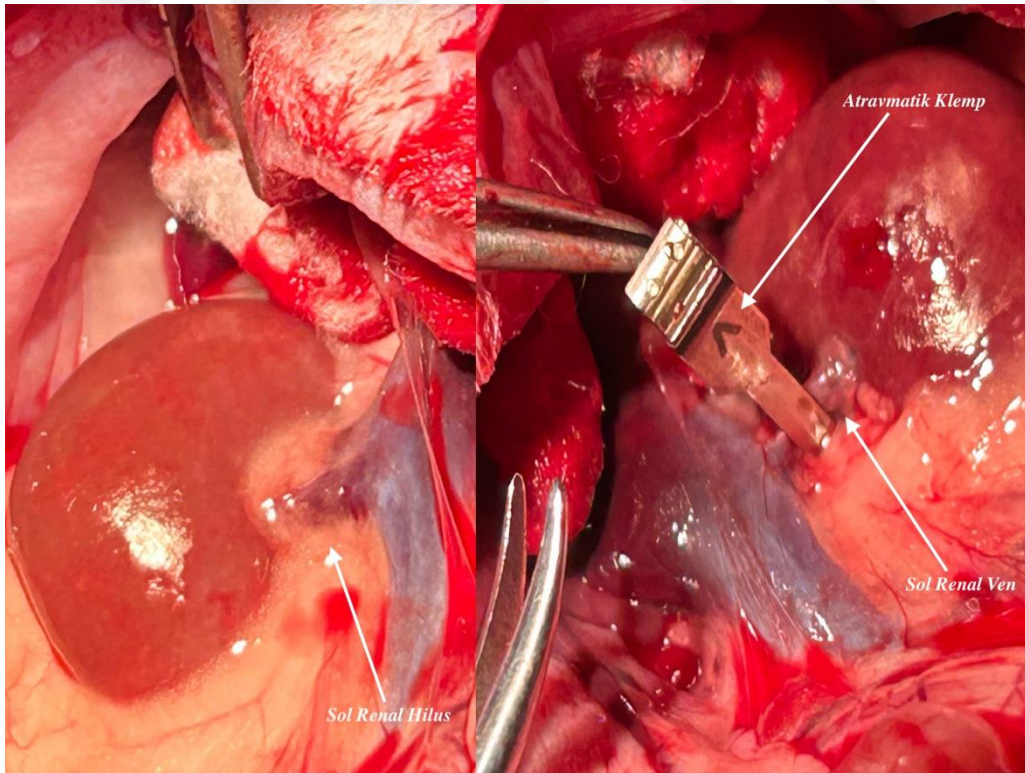
Sağ nefrektomiyi takiben 3 gün sonra genel anestezi altında, SA ve AV grubunda sol paramedian insizyon ile sol renal hilus bulundu. Mikroskop ve mikro pensetler yardımıyla sol renal arter ve ven diseksiyonu yapıldı. SA grubunda sadece arter, 8 dk boyunca kleplendi (Resim 3) ve böbrekte iskemi yaratıldı. Bu süre zarfında sol böbrek anterior yüzünde yaklaşık 25 mm²'lik bir alana parsiyel nefrektomi uygulandı (Resim 4). Kanama kontrolü sağlandı. Klemp açılarak katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Aynı işlem AV grubunda, arter ve ven birlikte 8 dakika kleplenerek yapıldı (Resim 5). Kleplleme esnasında atravmatik klemp kullanıldı.



Resim 3. Sol Renal Arter Klemlenmesi



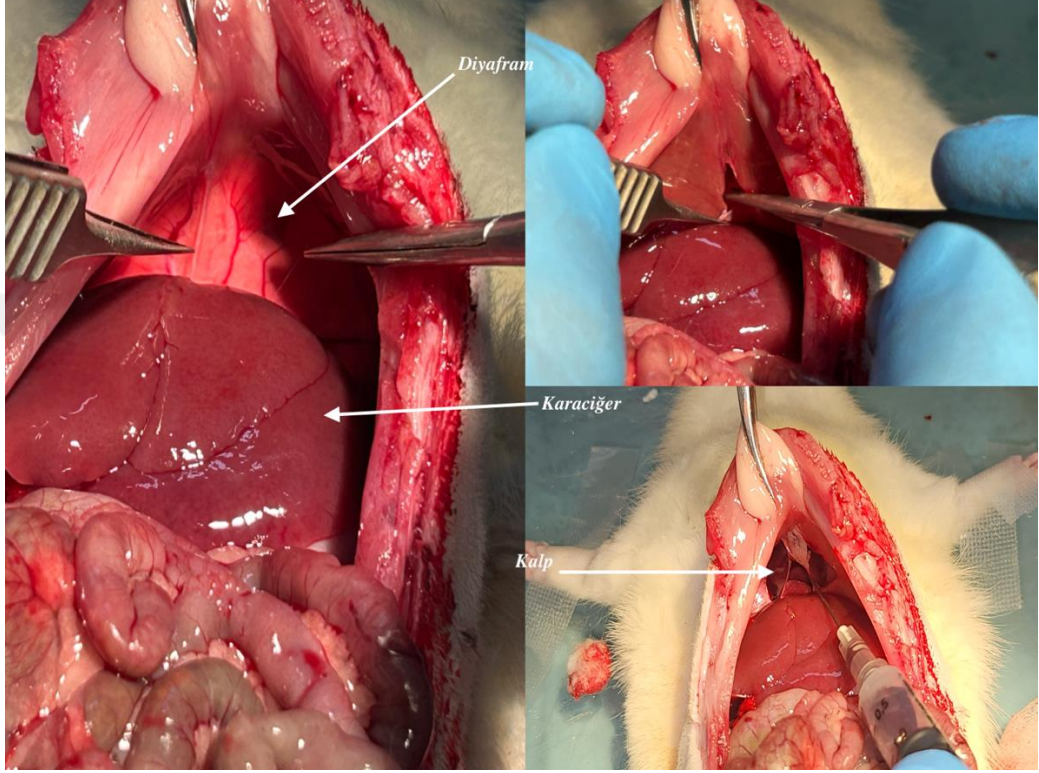
Resim 4. Sol Parsiyel Nefrektomi Uygulanması



Resim 5. Sol Renal Arter-Ven Klemplenmesi

3.4. Deney Sonlanımı

Deney sonunda, bütün sıçanlarını batını medial insizyonla açıldı, diyafram kesilerek kalbe ulaşıldı. Kalpten görererek kan alınmıştır (Resim 6). Sol böbreğe nefrektomi yapıldı, ardından servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanmıştır. Kadavrular, SABİDAM tarafından imha edildi.



Resim 6. Kalpten Görererek Kan Alınması

Alınan kanlar, jelli biyokimya tüpüne koyularak kan pıhtılaşp serum üste çıkıp ayrılana kadar beklendi. Ardından santrifüj edilerek, serumları pipet yardımıyla alınarak eppendorf tüplerine koyuldu. Eppendorf tüplerde -20 °C’de saklandı.

3.5. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Testi

ELISA kitleri, üretici firmaların talimatlarına uyularak kullanıldı. Kitler yardımıyla serumdan; rat total antioksidan durum (TAS) (Rel Assay, Türkiye, mmol/L, Lot No: MT23137A), total oksidan durum (TOS) (Rel Assay, Türkiye, µmol/L, Lot No: MT2311510), malondialdehit asit (MDA) (Otto Scientific, Türkiye, mmol/L, LOTNO: OS03MD23), süper oksit dismutaz (SOD) (Otto scientific, Türkiye, U/ml, Lot No:

OS05SD23) , nitrik oksit (NO) (Elabscience, ABD, $\mu\text{mol/L}$, Lot No: AK1422ZD8651) çalışıldı.

Tyrosine hydroxylase (BT-LAB, Çin, Cat No:E1316Ra), 8-isoprostane (BT-LAB, Çin, Cat No:E1351Ra), creatinine (BT-LAB, Çin, Cat No:E0307Ra), interleukin-6 (BT-LAB, Çin, Cat No:E0135Ra) düzeyleri BT-LAB marka ELİSA kiti ile enzime bağlı İmmünosorbent deneyi ile kit protokollerine uygun şekilde ölçülmüştür. Örnekler dilüsyon yapılmadı. Standartların kit prosedürüne göre seri şekilde dilüsyonu gerçekleştirildi. Her belirlenen standart kuyucuğuna 50'şer mikrolitre standart ve belirlenen örnek kuyucuğuna ise 40'ar mikrolitre numune ve 10'ar mikrolitre kitlerin içerisindeki antibodyler eklendi. Daha sonra blank hariç standart ve örnek kuyucuklarına 50 mikrolitre Streptavidin-HRP konjugat eklendi. 37 °C'de 60 dakika prosedüre uygun olarak inkübasyonları yapıldı. Daha sonra yıkama işlemi yapıldı. Kromojen A ve kromojen B sırası ile tüm kuyucuklara eklendi. 10 dakika 37 °C'de karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 50 mikrolitre stop solüsyonu eklendi. Hemen 450 nm'de okundu. Serum rat tyrosine hydroxylase, 8-isoprostane, creatinine, interleukin-6 konsantrasyonları Curve Expert Pro yazılımı ile hesaplandı.

3.6. Patoloji

Sol nefrektomi işlem sonunda çıkarılan böbrek dokuları bütünlükleri bozulmadan, ikiye bölünerek 24 saat %10'luk formalin solüsyonunda fikse edildi. Makroskopik olarak bazı böbrek dokularında kapsül altında küçük fokal odaklarda gri-beyaz renkli nekrotik odaklar dikkati çekti. Böbrek dokuları ortalama 0,5 gr ağırlığında olup 1,5x1x0,8 cm boyutlarındaydı (Resim 7). Dokular 5 mm kalınlıkta kesilerek bloklandı ve rutin takip işlemine sokuldu. Rutin takip işleminde böbrek dokuları, belirli derecelerde alkol, ksilol ve parafin solüsyonlarında bekletildi. Parafine gömülmüş dokular 4 mikron (μm) ince kesitlerle kesilip rutin hematoksilin eozin boyası ile boyandı.

Histopatolojik inceleme iki patolog tarafından, hangi doku örneğinin hangi gruba dahil olduğu bilinmeden Çukurova Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında, Hematoksilin&Eozin ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus marka) farklı büyütmelemlerde x10, x20, x40 değerlendirilmiştir.

Böbrek dokularından hazırlanan hematoksilin eozin kesitlerde bowman kapsülünde genişleme,

tübüler nekroz, vasa rekta lökosit infiltrasyonu (VLRI), tübüler rejenerasyon, intertisyel inflamasyon, tübüler dilatasyon gibi değişiklikler 0-4 arasında derecelendirildi. Derecelendirme sistemi literatürdeki çalışmalar baz alınarak yapıldı.^{100,101}. Mitoz varlığı var/yok olarak belirtildi.

0: Hiç bulgu yok

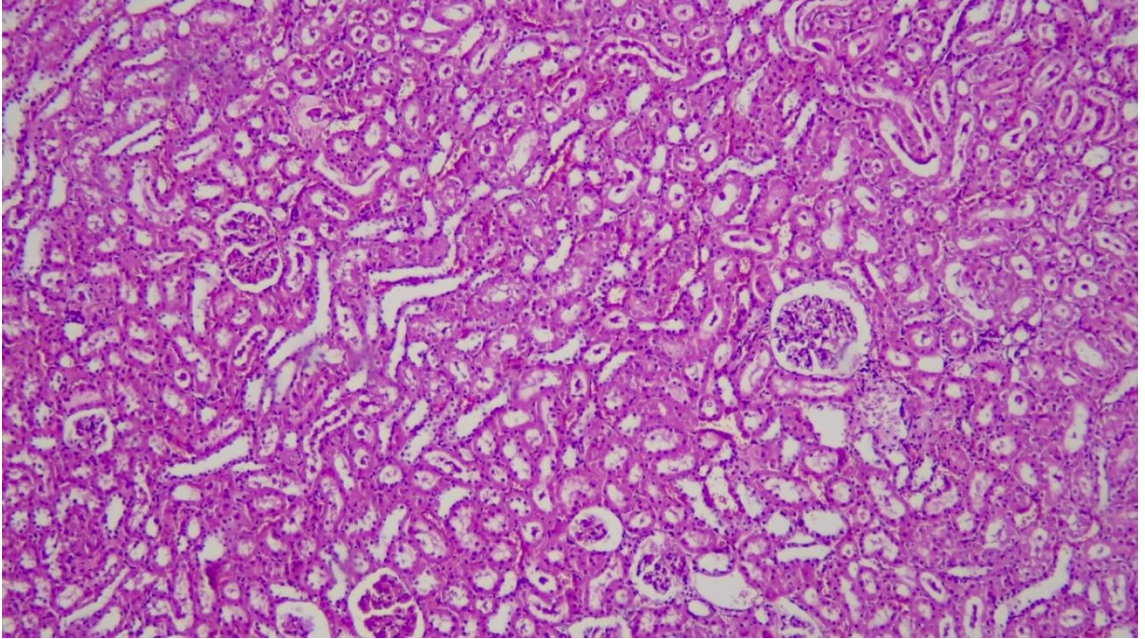
1:Minimal

2:Hafif

3:Orta

4:Belirgin

Mitoz için 0: yok, 1: var



Resim 7. K-4 normal sınırlarda izlenen böbrek parankiminde patolojik bulguya rastlanmadı.

(Hematoksilen&Eozin x100)

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi ve değişkenler non-parametrik dağılım gösterdiğinden Kruskal Wallis testi ve post-hoc karşılaştırmalarda Mann Whitney U Testi kullanıldı. Çalışmada p değeri için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.017 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmada gruplar arasında biyokimyasallar ölçümler açısından istatistik anlamlı olarak bir fark saptanmamıştır (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Biyokimyasal Sonuçların Dağılımı (Ortalama ± Standart Sapma)

	Grup SA	Grup AV	Grup K	
	Ortalama± Standart Sapma	Ortalama± Standart Sapma	Ortalama± Standart Sapma	p
TAS(mmol/L)	1,45±0,2	1,57±0,4	1,58±0,3	0,645
TOS (µmol/L)	14,07±12,2	26,55±25,9	12,80±15,1	0,181
OSI (Oxidative Stress Index)	0,59±0,1	0,55±0,1	0,68±0,1	0,165
SOD (U/ml)	137,1±18,5	121,54±46,3	119,95±21,6	0,365
NO (µmol/L)	9,2±1,9	7,79±2,7	7,54±3,9	0,226
MDA(nmol/L)	7,8±3,1	8,62±6,6	9,56±6,5	0,898
Tirozin Hidroksilaz (TH) (ng/L)	632,3±202,3	753,34±63,7	669,20±92,4	0,178
Kreatinin (Cr) (ug/mL)	14,10±3,7	14,92±3,2	13,82±2,7	0,893
IL-6 (ng/L)	2,79±0,3	2,97±0,5	2,75±0,4	0,665
8-izoprostan (8-izo) (FGF2a) (ng/L)	16,36±2,6	16,24±3,0	18,21±2,3	0,281

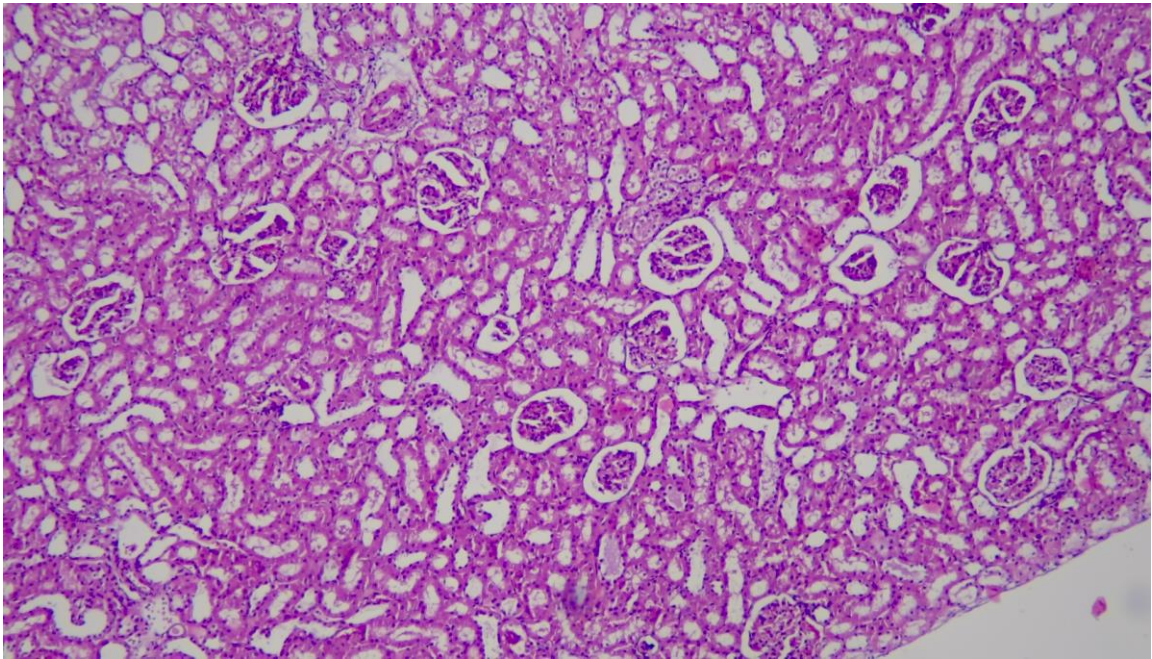
Tablo 2. Biyokimyasal Sonuçların Dağılımı Median (Min-Max)

	Grup SA	Grup AV	Grup K	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	p
TAS(mmol/L)	1,41 (1,2-1,8)	1,59 (1,1-2,3)	1,49 (1,2-2,3)	0,645
TOS (µmol/L)	8,31(5,1-36,2)	14,60 (5,2-82,8)	7,73 (5,9-50,1)	0,181
OSI (Oxidative Stress Index)	0,62 (0,5-0,7)	0,54 (0,5-0,7)	0,68 (0,5-0,9)	0,165
SOD (U/ml)	129,5 (120,1-173,9)	127,55 (25,1-164,9)	116,15 (80,7-150,8)	0,365
NO (µmol/L)	9,18 (6,6-11,8)	7,21 (4,6-13,1)	7,21 (3,3-15,7)	0,226
MDA(nmol/L)	7,10 (5,2-14,8)	6,50 (4,2-24,3)	6,80 (4,0-22,9)	0,898
Tirozin Hidroksilaz (TH) (ng/L)	683,63 (218,5-863,8)	747,86 (683,6-847,6)	641,06 (533,0-848,7)	0,178
Kreatinin (Cr) (ug/mL)	14,41 (9,3-21,2)	14,31 (10,9-20,6)	14,01 (8,5-17,4)	0,893
IL-6 (ng/L)	2,91 (2,3-3,1)	3,06 (2,3-3,8)	2,68 (2,3-3,5)	0,665
8-izoprostan (8-izo) (FGF2a) (ng/L)	16,95 (11,3-19,3)	16,63 (12,1-20,3)	18,78 (14,9-21,1)	0,281

Bowman kapsülünde genişleme (Resim 8) ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. İstatistik olarak, Grup SA ile AV arasında fark saptanmazken, farkın K grubundan olduğu saptanmıştır (**p:0,003**) (Tablo 3).

Tablo 3. Bowman Kapsül Genişlemesinin Gruplar Arasında Dağılımı

Bowman Kapsülünde Genişleme	Grup SA		Grup AV		Grup K		p
	n	%	n	%	n	%	
0	0	0,0	1	12,5	7	87,5	0,003
1	4	50,0	6	75,0	1	12,5	
2	2	25,0	0	0,0	0	0,0	
3	2	25,0	1	12,5	0	0,0	

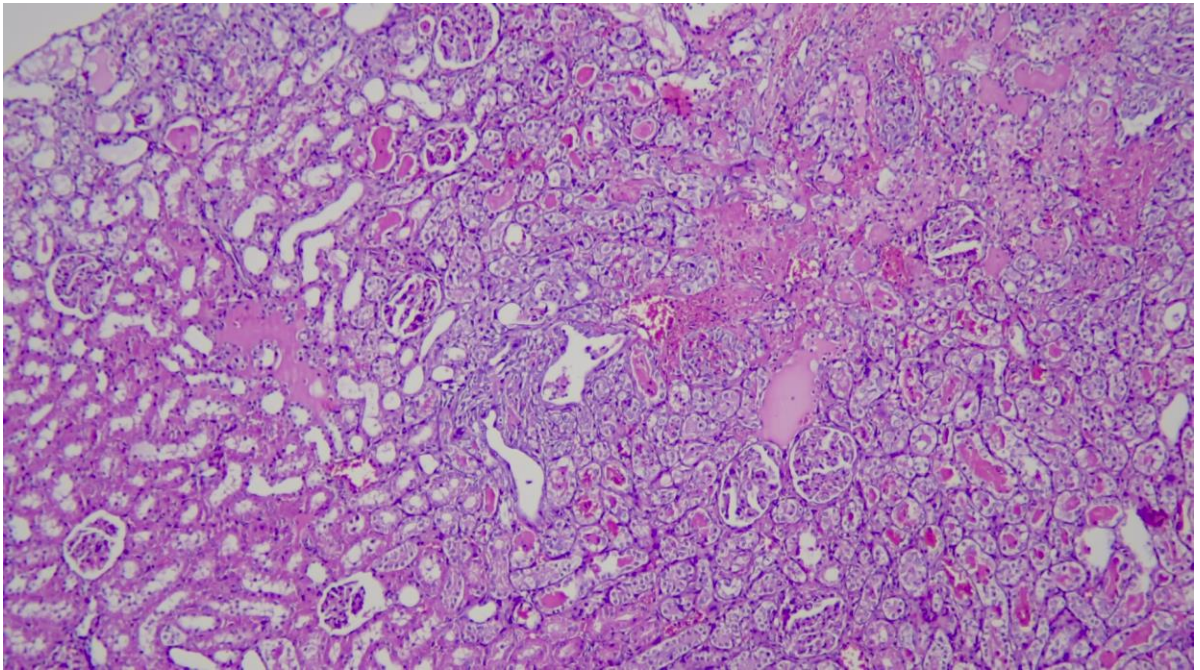


Resim 8. AV-4 Bowman aralığında genişlemeler (derece 3) mevcuttur. (Hematoksilen&Eozin x100)

Tübüler nekroz (Resim 9) ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. İstatistik olarak Grup SA ile AV arasında fark saptanmazken, farkın K grubundan olduğu saptanmıştır (**p:0,016**) (Tablo 4).

Tablo 4. Tübüler Nekrozun Gruplar Arasında Dağılımı

Tübüler Nekroz	Grup SA		Grup AV		Grup K		p
	n	%	n	%	n	%	
0	2	25,0	3	37,5	8	100,0	0,016
1	0	0,0	1	12,5	0	0,0	
2	0	0,0	2	25,0	0	0,0	
3	4	50,0	2	25,0	0	0,0	
4	2	25,0	0	0,0	0	0,0	

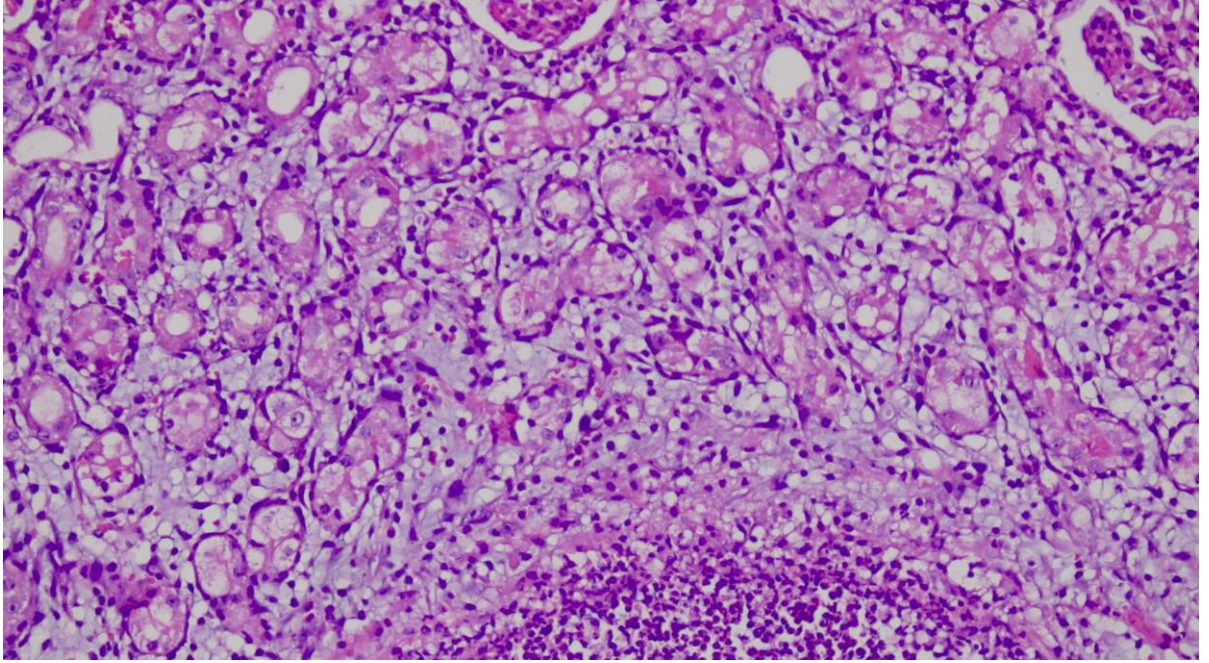


Resim 9. SA-6 Hipoksiye bağlı izlenen tübüler nekrozla (derece 4) birlikte çevre parankimde rejenerasyon gösteren tübüler (derece 4) yapılar dikkati çekiyor. (Hematoksilen&Eozin x100)

VLRİ (Resim 10) ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. SA grubundaki deneklerin VLRİ en sık 3, AV grubundaki deneklerin VLRİ en sık 1 ve K grubundaki deneklerin VLRİ'nin 0 olduğu saptanmıştır. Üç grubun dağılımı da istatistik anlamlı olarak birbirinden farklı olduğu gözlenmiştir (**p:0,003**) (Tablo 5).

Tablo 5. Vasa Rekta Lökosit İnfiltrasyonunun Gruplar Arasında Dağılımı

Vasa Rekta Lökosit İnfiltrasyonu	Grup SA		Grup AV		Grup K		p
	n	%	n	%	n	%	
0	0	0,0	2	25,0	8	100,0	0,003
1	2	25,0	3	37,5	0	0,0	
2	0	0,0	1	12,5	0	0,0	
3	4	50,0	2	25,0	0	0,0	
4	2	25,0	0	0,0	0	0,0	

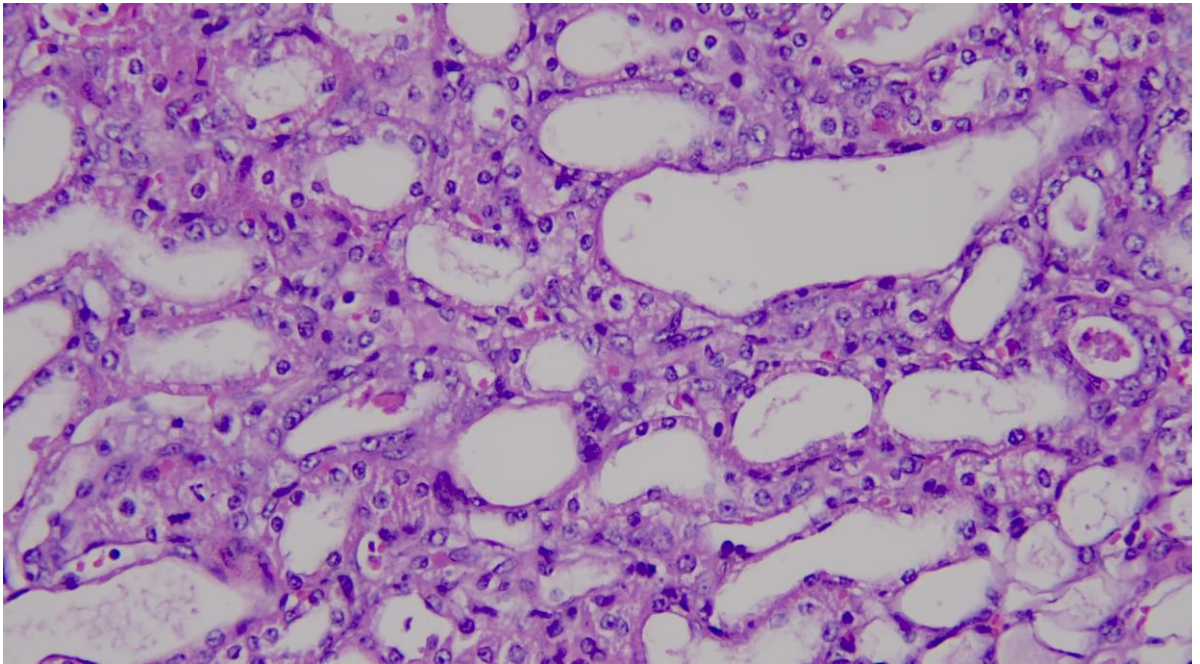


Resim 10. SA-8 Vasa rektadaki lökosit infiltrasyonu belirgindir (derece 4). (Hematoksilen&Eozin x200)

Tübüler rejenerasyon (Resim 11) ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p:0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Tübüler Rejenerasyonun Gruplar Arasında Dağılımı

Tübüler Rejenerasyon	Grup SA		Grup AV		Grup K		p
	n	%	n	%	n	%	
0	1	12,5	1	12,5	7	87,5	0,050
1	1	12,5	2	25,0	1	12,5	
2	1	12,5	0	0,0	0	0,0	
3	4	50,0	4	50,0	0	0,0	
4	1	12,5	1	12,5	0	0,0	



**Resim 11. AV-7 Rejenerasyon gösteren tübül epitelinde mitoz varlığı görülmektedir.
(Hematoksilen&Eozin x400)**

Mitoz (Resim 11) ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. İstatistik olarak Grup SA ile AV arasında fark saptanmazken, farkın K grubundan olduğu saptanmıştır (**p:0,014**) (Tablo 7).

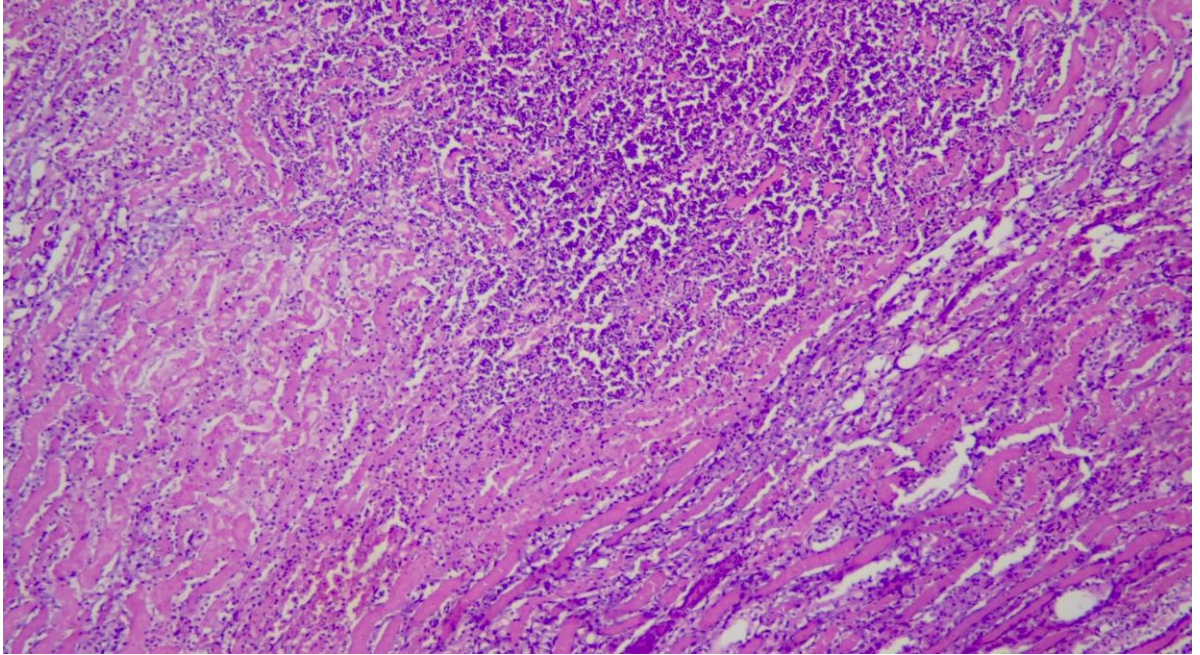
Tablo 7. Mitozun Gruplar Arasında Dağılımı

Mitoz	Grup SA		Grup AV		Grup K		p
	n	%	n	%	n	%	
0	3	37,5	3	37,5	8	100,0	0,014
1	5	62,5	5	62,5	0	0,0	

İnterstisyel inflamasyon (Resim 12) ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p:0,022) (Tablo 8).

Tablo 8. İnterstisyel İnflamasyonun Gruplar Arasında Dağılımı

İnterstisyel İnflamasyon	Grup SA		Grup AV		Grup K		p
	n	%	n	%	n	%	
0	0	0,0	1	12,5	5	62,5	0,022
1	2	25,0	3	37,5	3	37,5	
2	1	12,5	3	37,5	0	0,0	
3	4	50,0	1	12,5	0	0,0	
4	1	12,5	0	0,0	0	0,0	

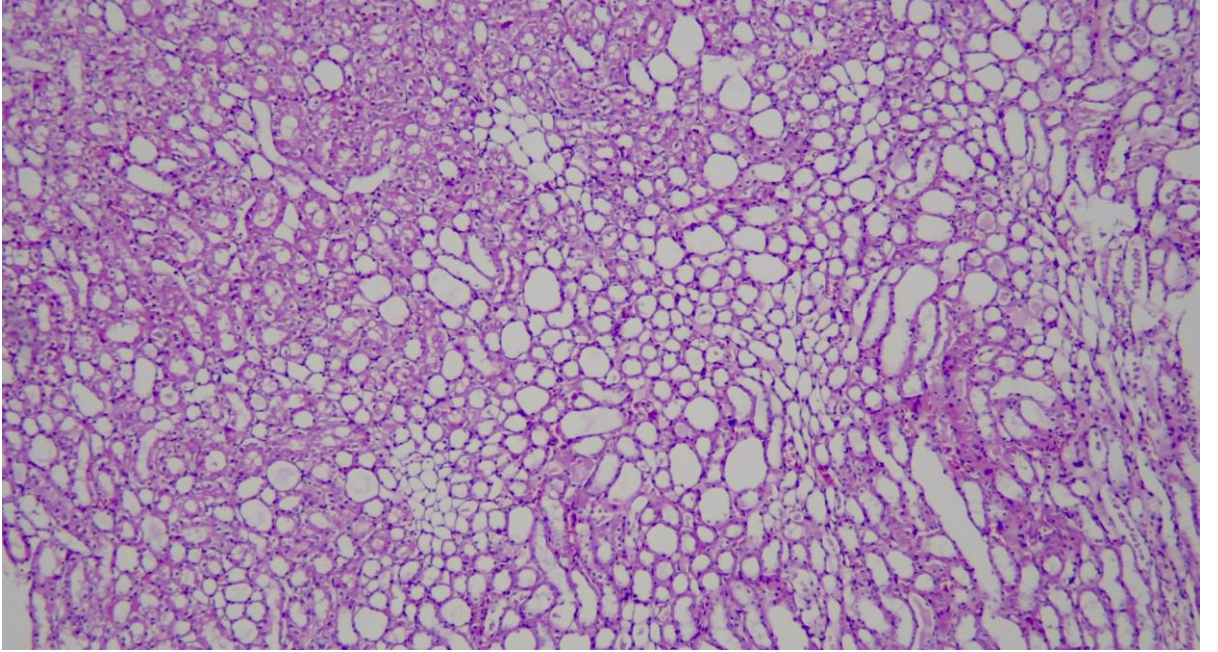


Resim 12. SA-8 Parankimde izlenen inflamasyon çok belirgin. (Hematoksilen&Eozin x200)

Tübüler dilatasyon (Resim 13) ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. İstatistik olarak Grup SA ile AV arasında fark saptanmazken, farkın K grubundan olduğu saptanmıştır (**p:0,0001**) (Tablo 9).

Tablo 9. Tübüler Dilatasyonun Gruplar Arasında Dağılımı

Tübüler Dilatasyon	Grup SA		Grup AV		Grup K		p
	n	%	n	%	n	%	
0	0	0,0	0	0,0	7	87,5	0,0001
1	2	25,0	5	62,5	1	12,5	
2	3	37,5	3	37,5	0	0,0	
3	3	37,5	0	0,0	0	0,0	



Resim 13. SA-2 Tübüler dilatasyon alanları (derece 3) görülüyor. (Hematoksilen&Eozin x200)

5. TARTIŞMA

Küçük renal kitlelerde önerilen cerrahi yöntem mümkünse PN'dir ^{102,103}. PN yaparken, cerrahi sınırların negatif olduğu iyi bir onkolojik sonuç sağlamak birincil hedeftir. İkincil hedef ise böbreğin fonksiyonel kapasitesini korumaktır. PN sırasında vasküler klemplemenin tartışılmaz yararları olduğu gibi, dezavantajları da vardır. Doku oksijenizasyonun bozulması, ilerleyen dönemlerde böbreğin nihai fonksiyonel sonucunu mutlaka etkileyecektir. Bu etkiyi minimuma indiren yöntemin hangisi olduğu merak konusu uyandırmış ve literatürde, PN sırasında SA klemplemenin mi yoksa AV klemplemenin mi daha fonksiyonel sonuçlar verdiğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Çalışmanın temeli, SA klemplemenin daha iyi fonksiyonel sonuç verdiği üzerine kurulmuştur. Literatürde kullanılan biyokimyasal belirteçler dışında belirteçler kullanmaya çalıştık.

Çalışmamızın bir önemli noktası ise soliter böbrek modeli oluşturmamız olmuştur. Literatürde soliter böbrek modeli kullanılarak yapılmış sadece bir çalışma vardır. Ancak bu çalışma sıçanlarda değil, domuzlarda yapılmıştır. Marcelo ve ark. ⁹ soliter bir böbrek domuz modelinde SA ve AV klempmeden sonra böbrek fonksiyonunun iyileşmesi üzerinde laparoskopik ve açık cerrahinin etkisini değerlendirdi. Açık cerrahi sırasında SA klemplemenin, AV klemplemeye kıyasla böbrek fonksiyonunu sıcak iskemiden korumada daha iyi etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Öncelikle soliter böbrek modeli oluşturduğumuz bu çalışmanın sonuçlarının daha güvenilir olduğu kanaatindeyiz. Bilindiği üzere birçok parametre, diğer sağlıklı böbrekten etkilenmektedir. Özellikle kreatinin seviyelerinin diğer böbrekten etkileneceği ortadadır. Bunun yanı sıra patolojik incelemeler de soliter böbrek modelinde daha sağlıklı bir veri sunmaktadır.

SOD ve NO, antioksidan belirteçler olup; beklenildiği gibi en yüksek SA grubunda, en düşük ise K grubunda bulundu. Diğer antioksidan belirteç olan TAS'ın, AV grubunda yüksek bulunması, beklenen bir sonuç değildi. Bunun sebebi olarak olarak, TAS'ın diğer antioksidan bileşiklerden daha fazla etkilenmesi olabilir.

TOS, MDA ve TH oksidan belirteçler olup, çalışmamızın hipotezine uygun bir şekilde AV grupta daha yüksek bulundu. Böbrek fonksiyonunu gösteren Cr ve inflamatuvar belirteç olan IL-6'nın da AV grupta yüksek bulunması beklediğimiz

sonuçu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. OSI ve 8-izo ise, SA grubunda beklenmeyecek şekilde yüksek bulunan oksidan belirteçlerdi. 2013 yılında arter klempleme ile arter-ven klemplemeyi karşılaştırılan bir çalışmada ⁷ 8-izo düzeyi sadece arter klemplenen grupta düşük bulunmuş ve böbrek hasarının sadece arter klemplemeyle azaltılabileceği öne sürülmüştür. 8-izo, hem COX-1 hem de COX-2 aktiviteleriyle üretilebildiği için; enfeksiyon, böbrek hasarı, akciğer bozuklukları ve inflamatuvar hastalıklar gibi geniş bir spektrumdan etkilenebilmektedir. OSI ise TOS/TAS formülüyle elde edildiği için, hassasiyetinin daha düşük olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamızda belirteçlerin çoğunlukla beklenen gruplarda yüksek bulunması, parsiyel nefrektomi sırasında sadece arter klemplemenin etkili bir teknik olabileceğini destekler nitelikteydi.

Patolojik verilere baktığımız zaman, glomerüller hiperfiltrasyon ve tübüler kast oluşumuyla sonuçlanan ¹⁰⁴ bowman kapsülünde genişleme SA grubunda ve AV grubunda benzerdi. Ancak K grubunda önemli ölçüde azdı. Diğer patolojik parametreler olan tübüler nekroz, tübüler rejenerasyon, mitoz, interstisyel inflamasyon ve tübüler dilatasyonda da durum benzerdi. Ancak VRLİ ise SA grubunda önemli ölçüde daha sık görülmüştür. Sadece bir histopatolojik veri ile değerlendirmek sağlıklı olmayacaktır. Patolojik veriler ışığında PN sırasında SA ya da AV klemplemenin fark yaratmadığı görülmüştür.

2021 yılında Akpınar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SA ile AV klempleme karşılaştırılmış; hemoglobulin düşüş miktarları ve komplikasyon oranları benzer bulunmuş. Uzun dönem böbreğin fonksiyonel sonucu açısından da istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir ¹⁰. Bizim çalışmamızda da parametreler arasında kayda değer bir fark görülmemekteydi. Bunun gibi literatürdeki bazı veriler bizi her iki klempleme arasında fark olmadığını düşündürmektedir.

Kyle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ¹⁰⁵ fonksiyonel sonuçlar benzer bulunmuştur. Ancak ilginç bir şekilde anlamlı olarak, AV klemplemede anlamlı uzun iskemi süresi gözlenmiştir. Kanamanın daha çok olması cerrahları operasyonu daha hızlı bitirmeye yönlendiriyor olabilir. 2011 ⁸ ve 2013 ¹¹ yıllarında yapılan çalışmalarda da sadece arter grubunda anlamlı olarak uzun iskemi süresi bulunmuştur. Kanlı bir alanda çalışmak, iskemi süresini uzatmaktadır.

İskemi süresi literatür taramalarıyla standardize edildi. İskemi süresi konusunda literatürde net veriler olmamakla birlikte, mevcut literatür verileri baz alınarak süre belirlendi ^{100,106-108}. Soliter böbrek modeli ile çalıştığımız için daha kısa bir iskemi süresini tercih ettik. Bütün hayvanlara eşit iskemi süresi uygulandı. İskemi süresini belirlerken, hasar oluşturacak kadar uzun ancak fonksiyon kaybını da engellemeyecek kadar kısa iskemi süresi uygulandı. Doğru iskemi süresini belirlemek için literatüre daha fazla katkı sağlanması gerektiği aşikardır.

Imbeault ve ark. ⁸ ve 2014 ¹¹ yılındaki çalışmalarda kontralateral böbreğin etkisini ihmal etmek amacıyla renal sintigrafiyi kullandılar. Diğer böbreğin etkisi her zaman akıllarda soru işareti olarak bulunmaktadır. Bunu sağlıklı bir şekilde değerlendirmek için sintigrafi yapmak makul bir seçenektir. Biz de aynı amaçla soliter böbrek modeli oluşturduk.

Biz biliyoruz ki, PN öncesi böbrek fonksiyonunun durumu operasyon sonrası nihâi böbrek kapasitesini etkileyecektir. Godoy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da bunu desteklemektedir ¹⁰⁹. Biz işlem öncesi sıçanların böbrek fonksiyonlarını değerlendirmedik. Çalışmamızda kreatinin seviyelerinin istediğimiz gibi çıkmamasının bir nedeni olarak hayvanların önceki kreatinin seviyeleri hakkında bilgi sahibi olmamız olabilir. Bazal parametrelerin değerlendirilmesi için sıçandan alınması gereken kan yaklaşık 1,5 ml'dir. Bu hacimde kan alınması hayvanın hemodinamik stabilizasyonunu bozacağından bu işlemde kaçınılmış, bazal değerlendirme yapılmamıştır. Farklı bir hayvan grubundan örnekleme yapılması deney grubunu tam olarak temsil etmeyeceğinden uygun bulunmamıştır. Bu tür değerlendirmelerin yapılması için kobay, tavşan vb. daha büyük deneklerle çalışılması önerilmektedir. Kullandığımız biyokimyasal parametrelerden hiçbiri organ spesifik değildir. Hayvanların birçok organik rahatsızlıklarından etkilenebilmektedir. Amacımız sadece organa özgü fonksiyonu belirlemek değildir. Bilindiği üzere böbrek fonksiyonlarının bozulması, ilerleyen dönemlerde hastaların diğer hastalıklara yakalanma ihtimalini de artıracaktır. Yaşam kalitesi etkilenecek ve hastaların sağkalımını da azalatacaktır. Bu yüzden operasyon tekniklerini benimsenmesi birçok faktörü de etkileyecektir.

Imbeault ve ark. yaptığı çalışmada ⁸, 2013 ¹² ve 2014 ¹¹ yılında yapılan çalışmalarda da her iki teknik için benzer sonuçlar verilmiş ve AV grubunda sıcak iskemi süresinin daha kısa olması böbreğin fonksiyonu açısından daha iyi olacağı

sonucuna varılmış. Ancak her iki çalışma da laparoskopi ile yapılmıştır. Dolayısıyla laparoskopinin avantajlarından yararlanılmıştır. Marcelo ve ark.⁹ yaptığı çalışmanın laparoskopi kolunda her iki teknik arasında fayda bulunmadı. Sebebi de laparoskopi sırasında yüksek karın içi basıncı nedeniyle venöz dönüşü sınırlandırması olabilir. Dolayısıyla, daha iyi bir fonksiyonel sonuç beraberinde gelecektir.

SA klempleme, belki de kısa vadede fark yaratmayabilir. Ancak kabul olan görüş uzun vadede daha iyi fonksiyonel sağladığı yönünde olmuştur¹¹⁰. Operasyon sırasında venöz geri dönüşün engellenmesi, cerrah açısından daha konforlu bir alan sağlayabilir. Cerrahi sınırları net değerlendirirken, kanamanın olmaması sebebiyle daha hızlı ve güvenli çalışılabilmektedir.

Bütün literatür değerlendirildiğinde, genellikle benzer sonuçlar elde edilmiş. Hiçbir çalışma kesin bir dille, SA klemplemenin üstün olduğunu söylememektedir. Aksine, çalışmalarda AV klempleme ile sıcak iskemi süresinin anlamlı olarak kısalması gösterilmiş^{11,12} ve bu kısalmanın renoprotektif etkisinin olduğu ortadadır. SA klempleme için hilus diseksiyonunun yapılması, hem operasyon süresini uzatacağı hem de hiler yaralanma ihtimalini artırması da olasıdır.

Günümüzde açık, laparoskopik ve robot yardımcı laparoskopi ile PN yapılmaktadır. Cerrah, elindeki imkanlar dahilinde hangi tekniği uygulayacağına karar verebilmektedir. Robot yardımcı laparoskopide, hilus diseksiyonun nispeten kolay olması cerrahı SA klemplemeye yönlendirebilmektedir. Bunun yanı sıra, bazı olgularda renal kitlenin beslenmesini sağlayan arteryal yapı seçilebilmektedir. Cerrah, bunun gibi seçilmiş vakalarda SA klemplemeyi tercih edebilir. Klempleme tekniği; cerrahın tecrübesine, bilgisine, olgunun durumuna ve olanaklara bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Bizim kullandığımız belirteçler dışında, en güvenilir böbrek fonksiyon belirtecinin glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olduğunu düşünüyoruz. Biz çalışmamızda GFR'yi kullanamadık. Sıçanlarda GFR'yi hesaplamak için fruktoz filtrasyon hızı baz alınan çalışmalar mevcut olmakla beraber¹¹¹ tüm önemli parametreleri temsil edecek standardize edilmiş bir formül henüz mevcut değildir. Kullandığımız parametrelerin GFR ile eşdeğer olduğunu da düşünmenin yanlış olduğunu biliyoruz. GFR'yi kullanamamış olmamız çalışmamızın limitasyonudur.

6. SONUÇLAR

Parsiyel nefrektominin asıl amacı, iyi bir onkolojik sonuçla beraber böbrek fonksiyonlarını mümkün olduğunca korumaktır. Sıcak iskemi süresinin azaltılması böbrek fonksiyonları koruma açısından uygun bir yaklaşım olacaktır. Bu çalışmada SA ve AV klemplemenin benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Mevcut duruma göre, SA ya da AV klemplemenin uygunluğunun kararı cerraha bırakılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. **Capitanio U, Montorsi F.** Renal cancer. *Lancet*. **2016**;387(10021):894-906. doi:10.1016/S0140-6736(15)00046-X
2. **Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al.** Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*. **2009**;115(7):1465-1471. doi:10.1002/cncr.24035
3. **Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al.** Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. **2008**;179(2):468-471; discussion 472-473. doi:10.1016/j.juro.2007.09.077
4. **Tan HJ, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC.** Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA*. **2012**;307(15):1629-1635. doi:10.1001/jama.2012.475
5. **Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al.** Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. **2006**;7(9):735-740. doi:10.1016/S1470-2045(06)70803-8
6. **Volpe A, Blute ML, Ficarra V, et al.** Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: A Collaborative Review of the Literature. *Eur Urol*. **2015**;68(1):61-74. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.025
7. **Colli JL, Wang Z, Johnsen N, Grossman L, Lee BR.** Clamping renal artery alone produces less ischemic damage compared to clamping renal artery and vein together in two animal models: near-infrared tissue oximetry and quantitation of 8-isoprostane levels. *Int Urol Nephrol*. **2013**;45(2):421-428. doi:10.1007/s11255-012-0297-7
8. **Imbeault A, Pouliot F, Finley DS, Shuch B, Dujardin T.** Prospective study comparing two techniques of renal clamping in laparoscopic partial nephrectomy: impact on perioperative parameters. *J Endourol*. **2012**;26(5):509-514. doi:10.1089/end.2011.0088
9. **Orvieto MA, Zorn KC, Mendiola F, et al.** Recovery of renal function after complete renal hilar versus artery alone clamping during open and laparoscopic surgery. *J Urol*. **2007**;177(6):2371-2374. doi:10.1016/j.juro.2007.01.115
10. **Akpınar C, Suer E, Baklaci U, et al.** The effect of renal artery-only or renal artery-vein clamping during partial nephrectomy on short and long-term functional results: Is clamping technique important? *Int Urol Nephrol*. **2021**;53(7):1317-1323. doi:10.1007/s11255-021-02812-y
11. **Funahashi Y, Kato M, Yoshino Y, Fujita T, Sassa N, Gotoh M.** Comparison of renal ischemic damage during laparoscopic partial nephrectomy with artery-vein and artery-only clamping. *J Endourol*. **2014**;28(3):306-311. doi:10.1089/end.2013.0446
12. **Liu ZW, Faddegon S, Olweny EO, et al.** Renal oxygenation during partial nephrectomy: a comparison between artery-only occlusion versus artery and vein occlusion. *J Endourol*. **2013**;27(4):470-474. doi:10.1089/end.2012.0466
13. **Sadler TW, Langman J.** *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; **2012**.
14. **Moore Keith L** PTVN. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. Nobel tıp Kitabevi; **2009**.
15. **Larsen WJ.** *Human Embryology*. Churchill Livingstone; **1998**.
16. **Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, eds.** *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed. Elsevier; **2020**.
17. **Aysel Şeftalioğlu.** *Medikal Embriyoloji*. 3. Tıp & Teknik; **1998**.

18. **Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG.** *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects*. 9th edition. Elsevier; **2016**.
19. **Mustafa Sarsılmaz.** *ANATOMİ*. Nobel; **2000**.
20. **Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K.** *Prometheus Anatomi Atlası*. 3rd ed. Palme Yayınevi; **2021**.
21. **Ozan H.** *Ozan Anatomi*. Nobel Tıp Kitabevi; **2004**.
22. **Kuran O.** *Sistemik Anatomi*. Filiz Kitabevi; **1983**.
23. **Yıldırım M.** *İnsan Anatomisi*. 5th ed. Nobel Tıp Kitabevi; **2000**.
24. **Walsh RC, Retik AB, Vaughan AB, et al.** *Study Guide Campbell's Urology 8th Edition*. 8th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, Pa., **2002**; 2002.
25. **Erhan A, Arıncı K.** *Anatomi*. Vol 1. 7th ed. Güneş Tıp Kitabevi; **2020**.
26. **Paulsen F, Waschke J.** *Sobotta İnsan Anatomi Atlası*. Vol 2. Beta Basım; **2010**.
27. **Arıncı K, Elhan A.** *Anatomi*. Vol 1. 4th ed. Güneş Tıp Kitabevi; **2006**.
28. **Hazırolan T, Öz M, Türkbey B, Karaosmanoğlu AD, Oğuz BS, Canyiğit M.** CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy and variants. *Diagn Interv Radiol*. **2011**;17(1):67-73. doi:10.4261/1305-3825.DIR.2902-09.1
29. **Leslie S, Sharma s.** Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Artery. In: ; **2018**.
30. **Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds.** *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Saunders/Elsevier; **2010**.
31. **Hall JE, Guyton AC.** *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Saunders/Elsevier; **2011**.
32. **Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A.** Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr*. **2012**;9(1):33. doi:10.1186/1550-2783-9-33
33. **Brosnan ME, Brosnan JT.** The role of dietary creatine. *Amino Acids*. **2016**;48(8):1785-1791. doi:10.1007/s00726-016-2188-1
34. **Wyss M, Kaddurah-Daouk R.** Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*. **2000**;80(3):1107-1213. doi:10.1152/physrev.2000.80.3.1107
35. 227284.pdf. Accessed June 6, **2023**. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/227284>
36. **Yılmaz İ.** Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres.
37. **Pellegrini N, Miglio C, Del Rio D, Salvatore S, Serafini M, Brighenti F.** Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables. *Int J Food Sci Nutr*. **2009**;60 Suppl 2:12-22. doi:10.1080/09637480802175212
38. **Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MNVR.** Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*. **2006**;113(3):189-207. doi:10.1016/j.jconrel.2006.04.015
39. **Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D.** Antioxidants and the Comet assay. *Mutat Res*. **2009**;681(1):51-67. doi:10.1016/j.mrrev.2008.05.002
40. **Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z.** Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*. **2015**;6(3). doi:10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545

41. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* **2004**;266(1-2):37-56. doi:10.1023/b:mcbi.0000049134.69131.89
42. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med.* **1991**;91(3C):23S-30S. doi:10.1016/0002-9343(91)90280-b
43. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. Published online **2004**.
44. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med Chem.* **2003**;10(23):2495-2505. doi:10.2174/0929867033456477
45. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol.* **2002**;282(2):C227-241. doi:10.1152/ajpcell.00112.2001
46. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition.* **1996**;12(4):274-277. doi:10.1016/s0899-9007(96)00000-8
47. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* **2006**;160(1):1-40. doi:10.1016/j.cbi.2005.12.009
48. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* **2008**;4(2):89-96.
49. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* Published online **2002**.
50. Kavas GÖ. Serbest Radikaller Ve Organizma Üzerine Etkileri. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* **1989**;9.
51. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* **1982**;47(5):412-426.
52. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* **2010**;4(8):118-126. doi:10.4103/0973-7847.70902
53. Woo RA, McLure KG, Lees-Miller SP, Rancourt DE, Lee PW. DNA-dependent protein kinase acts upstream of p53 in response to DNA damage. *Nature.* **1998**;394(6694):700-704. doi:10.1038/29343
54. Croteau DL, Bohr VA. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *J Biol Chem.* **1997**;272(41):25409-25412. doi:10.1074/jbc.272.41.25409
55. Hattori Y, Nishigori C, Tanaka T, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is increased in epidermal cells of hairless mice after chronic ultraviolet B exposure. *J Invest Dermatol.* **1996**;107(5):733-737. doi:10.1111/1523-1747.ep12365625
56. Acharya A, Das I, Chandhok D, Saha T. Redox regulation in cancer: a double-edged sword with therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev.* **2010**;3(1):23-34. doi:10.4161/oxim.3.1.10095
57. Paulsen CE, Carroll KS. Cysteine-mediated redox signaling: chemistry, biology, and tools for discovery. *Chem Rev.* **2013**;113(7):4633-4679. doi:10.1021/cr300163e
58. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* **2002**;33(3):337-349. doi:10.1016/s0891-5849(02)00905-x
59. Inal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta.* **2001**;305(1-2):75-80. doi:10.1016/s0009-8981(00)00422-8
60. Luisa Corvo M, Jorge JCS, van't Hof R, Cruz MEM, Crommelin DJA, Storm G. Superoxide dismutase entrapped in long-circulating liposomes: formulation design and therapeutic activity in rat adjuvant arthritis. *Biochim Biophys Acta.* **2002**;1564(1):227-236. doi:10.1016/s0005-2736(02)00457-1

61. **Noor R, Mittal S, Iqbal J.** Superoxide dismutase--applications and relevance to human diseases. *Med Sci Monit.* **2002**;8(9):RA210-215.
62. **Bravard A, Sabatier L, Hoffschir F, Ricoul M, Luccioni C, Dutrillaux B.** SOD2: a new type of tumor-suppressor gene? *Int J Cancer.* **1992**;51(3):476-480. doi:10.1002/ijc.2910510323
63. **Church SL, Grant JW, Ridnour LA, et al.** Increased manganese superoxide dismutase expression suppresses the malignant phenotype of human melanoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1993**;90(7):3113-3117. doi:10.1073/pnas.90.7.3113
64. **St Clair DK, Oberley TD, Muse KE, St Clair WH.** Expression of manganese superoxide dismutase promotes cellular differentiation. *Free Radic Biol Med.* **1994**;16(2):275-282. doi:10.1016/0891-5849(94)90153-8
65. **Greenlund LJ, Deckwerth TL, Johnson EM.** Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death. *Neuron.* **1995**;14(2):303-315. doi:10.1016/0896-6273(95)90287-2
66. **Riley DP.** Functional mimics of superoxide dismutase enzymes as therapeutic agents. *Chem Rev.* **1999**;99(9):2573-2588. doi:10.1021/cr980432g
67. **Troy CM, Shelanski ML.** Down-regulation of copper/zinc superoxide dismutase causes apoptotic death in PC12 neuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1994**;91(14):6384-6387. doi:10.1073/pnas.91.14.6384
68. **Davey MW, Stals E, Panis B, Keulemans J, Swennen RL.** High-throughput determination of malondialdehyde in plant tissues. *Anal Biochem.* **2005**;347(2):201-207. doi:10.1016/j.ab.2005.09.041
69. **Jové M, Mota-Martorell N, Pradas I, Martín-Gari M, Ayala V, Pamplona R.** The Advanced Lipoxidation End-Product Malondialdehyde-Lysine in Aging and Longevity. *Antioxidants (Basel).* **2020**;9(11):1132. doi:10.3390/antiox9111132
70. **Tsikas D.** Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem.* **2017**;524:13-30. doi:10.1016/j.ab.2016.10.021
71. **Wang JP, Maddalena R, Zheng B, Zai C, Liu F, Ng JC.** Arsenicosis status and urinary malondialdehyde (MDA) in people exposed to arsenic contaminated-coal in China. *Environ Int.* **2009**;35(3):502-506. doi:10.1016/j.envint.2008.07.016
72. **García-Ruiz I, de la Torre P, Díaz T, et al.** Sp1 and Sp3 transcription factors mediate malondialdehyde-induced collagen alpha 1(I) gene expression in cultured hepatic stellate cells. *J Biol Chem.* **2002**;277(34):30551-30558. doi:10.1074/jbc.M203368200
73. **Onyango AN, Baba N.** New hypotheses on the pathways of formation of malondialdehyde and isofurans. *Free Radic Biol Med.* **2010**;49(10):1594-1600. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.012
74. **Kowalczyk E, Kopff A, Kopff M, Fijałkowski P, Błaszczuk J.** [Nitric oxide--oxidant or antioxidant?]. *Wiad Lek.* **2005**;58(9-10):540-542.
75. **Wu G, Morris SM.** Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.* **1998**;336 (Pt 1)(Pt 1):1-17. doi:10.1042/bj3360001
76. **Moncada S, Higgs A.** The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* **1993**;329(27):2002-2012. doi:10.1056/NEJM199312303292706
77. **Chen K, Pittman RN, Popel AS.** Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal.* **2008**;10(7):1185-1198. doi:10.1089/ars.2007.1959
78. **Chen K, Popel AS.** Nitric oxide production pathways in erythrocytes and plasma. *Biorheology.* **2009**;46(2):107-119. doi:10.3233/BIR-2009-0531

79. **Cai H, Harrison DG.** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* **2000**;87(10):840-844. doi:10.1161/01.res.87.10.840
80. **Blouet C, Mariotti F, Mathe V, Tome D, Huneau JF.** Nitric oxide bioavailability and not production is first altered during the onset of insulin resistance in sucrose-fed rats. *Exp Biol Med (Maywood).* **2007**;232(11):1458-1464. doi:10.3181/0703-RM-64
81. **Kurpad AV, Kao C, Dwarkanath P, et al.** In vivo arginine production and nitric oxide synthesis in pregnant Indian women with normal and low body mass indices. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(9):1091-1097. doi:10.1038/ejcn.2009.24
82. **Moncada S, Bolaños JP.** Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. *J Neurochem.* **2006**;97(6):1676-1689. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03988.x
83. **Moncada S, Erusalimsky JD.** Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol.* **2002**;3(3):214-220. doi:10.1038/nrm762
84. **Roberts LJ, Morrow JD.** The generation and actions of isoprostanes. *Biochim Biophys Acta.* **1997**;1345(2):121-135. doi:10.1016/s0005-2760(96)00162-2
85. **Praticó D, FitzGerald GA.** Generation of 8-epiprostaglandin F2alpha by human monocytes. Discriminate production by reactive oxygen species and prostaglandin endoperoxide synthase-2. *J Biol Chem.* **1996**;271(15):8919-8924. doi:10.1074/jbc.271.15.8919
86. **Praticó D, Lawson JA, FitzGerald GA.** Cyclooxygenase-dependent formation of the isoprostane, 8-epi prostaglandin F2 alpha. *J Biol Chem.* **1995**;270(17):9800-9808. doi:10.1074/jbc.270.17.9800
87. **Elesber AA, Best PJ, Lennon RJ, et al.** Plasma 8-iso-prostaglandin F2alpha, a marker of oxidative stress, is increased in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Res.* **2006**;40(4):385-391. doi:10.1080/10715760500539154
88. **Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME.** Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes.* **2008**;57(6):1446-1454. doi:10.2337/db08-0057
89. **Seddon M, Looi YH, Shah AM.** Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart.* **2007**;93(8):903-907. doi:10.1136/hrt.2005.068270
90. **Vassalle C, Botto N, Andreassi MG, Berti S, Biagini A.** Evidence for enhanced 8-isoprostane plasma levels, as index of oxidative stress in vivo, in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* **2003**;14(3):213-218. doi:10.1097/01.mca.0000063504.13456.c3
91. **Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB.** Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **2004**;286(3):R431-444. doi:10.1152/ajpregu.00361.2003
92. **Erel O.** A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-1111. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
93. **Erel O.** A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
94. **Gajewska J, Chelchowska M, Rychłowska-Pruszyńska M, Klepacka T, Ambroszkiewicz J.** Oxidative and Antioxidative Status Expressed as OSI Index and GSH/GSSG Ratio in Children with Bone Tumors after Anticancer Therapy Completion. *Journal of Clinical Medicine.* **2022**;11(6):1663. doi:10.3390/jcm11061663
95. **Cañes L, Alonso J, Ballester-Servera C, et al.** Targeting Tyrosine Hydroxylase for Abdominal Aortic Aneurysm: Impact on Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Remodeling. *Hypertension.* **2021**;78(3):681-692. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17517
96. **Nagatsu T.** Tyrosine hydroxylase: human isoforms, structure and regulation in physiology and pathology. *Essays Biochem.* **1995**;30:15-35.

97. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal*. **2013**;11(1):34. doi:10.1186/1478-811X-11-34
98. Tolleson C, Claassen D. The function of tyrosine hydroxylase in the normal and Parkinsonian brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. **2012**;11(4):381-386. doi:10.2174/187152712800792794
99. Ferguson-Smith AC, Chen YF, Newman MS, May LT, Sehgal PB, Ruddle FH. Regional localization of the interferon-beta 2/B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. *Genomics*. **1988**;2(3):203-208. doi:10.1016/0888-7543(88)90003-1
100. Harwood R, Bridge J, Ressel L, et al. Murine models of renal ischemia reperfusion injury: An opportunity for refinement using noninvasive monitoring methods. *Physiol Rep*. **2022**;10(5):e15211. doi:10.14814/phy2.15211
101. Ideura T, Yoshimura A, Shirai M, Taira T, Koshikawa S. Endotoxin-induced acute tubular necrosis in cirrhotic rats. *Scand J Urol Nephrol*. **1993**;27(4):433-439. doi:10.3109/00365599309182274
102. EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2023.pdf. Accessed August 4, 2023. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2023.pdf>
103. Miyazono Y, Gao F, Horie T. Oxidative stress contributes to methotrexate-induced small intestinal toxicity in rats. *Scand J Gastroenterol*. **2004**;39(11):1119-1127. doi:10.1080/00365520410003605
104. Kotyk T, Dey N, Ashour AS, et al. Measurement of glomerulus diameter and Bowman's space width of renal albino rats. *Comput Methods Programs Biomed*. **2016**;126:143-153. doi:10.1016/j.cmpb.2015.10.023
105. Blum KA, Paulucci DJ, Abaza R, et al. Main Renal Artery Clamping With or Without Renal Vein Clamping During Robotic Partial Nephrectomy for Clinical T1 Renal Masses: Perioperative and Long-term Functional Outcomes. *Urology*. **2016**;97:118-123. doi:10.1016/j.urology.2016.08.028
106. Saito M, Miyagawa I. Real-time monitoring of nitric oxide in ischemia-reperfusion rat kidney. *Urol Res*. **2000**;28(2):141-146. doi:10.1007/s002400050153
107. Erkiş E, Kesimci E, Alaybeyoğlu F, et al. Does remifentanil attenuate renal ischemia-reperfusion injury better than dexmedetomidine in rat kidney? *Drug Des Devel Ther*. **2017**;11:677-683. doi:10.2147/DDDT.S126701
108. Huijink TM, Venema LH, Pasma RA, et al. Metformin Preconditioning and Postconditioning to Reduce Ischemia Reperfusion Injury in an Isolated Ex Vivo Rat and Porcine Kidney Normothermic Machine Perfusion Model. *Clin Transl Sci*. **2021**;14(1):222-230. doi:10.1111/cts.12846
109. Godoy G, Ramanathan V, Kanofsky JA, et al. Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early postoperative glomerular filtration rate. *J Urol*. 2009;181(6):2438-2443; discussion 2443-2445. doi:10.1016/j.juro.2009.02.026
110. Cao J, Zhu S, Ye M, et al. Comparison of Renal Artery vs Renal Artery-Vein Clamping During Partial Nephrectomy: A System Review and Meta-Analysis. *J Endourol*. **2020**;34(4):523-530. doi:10.1089/end.2019.0580
111. Hinojosa-Laborde C, Jespersen B, Shade R. Physiology Lab Demonstration: Glomerular Filtration Rate in a Rat. *J Vis Exp*. **2015**;(101):e52425. doi:10.3791/52425