

DENEYSEL TEK TARAFLI ÜRETER OBSTRÜKSİYONU OLUŞTURULAN RATLARDA DİMETİLSÜLFOKSİT VE PİRASETAM'IN BÖBREK HASARINA ETKİSİ

*The Effect of Dimethyl Sulfoxide and Piracetam on Kidney Damage in the Rats of Experimental
Unilateral Ureteral Obstruction*

Ercan YUVANÇ¹, Devrim TUĞLU¹, Üçler KISA², Önder BOZDOĞAN³, Bülent BAKAR⁴,
Ertan BATİSLAM¹, Erdal YILMAZ¹

¹Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

³Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

⁴Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirurji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Dimetil Sülfoksit (DMSO) ve Pirasetam'ın deneysel unilateral üreter obstrüksiyonu (UÜO) oluşturulan ratlarda böbrek hasarını azaltıcı etkilerinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışma her biri 6 Sprague-Dawley rattan oluşan 4 deney grubunda yürütüldü. Grup 1: sham, Grup 2: UÜO (kontrol grubu), Grup 3: UÜO + DMSO 3.8 g/kg grubu, Grup 4: UÜO + Piracetam 500 mg/kg grubu olarak tanımlandı. Total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan seviye (TOS) ölçümleri ve histopatolojik inceleme için doku ve kan örnekleri alındı. Doku örnekleri histopatolojik olarak da incelendi.

Bulgular: Biyokimyasal ve histopatolojik böbrek hasarı incelendi. Doku Total Antioksidan Kapasite (TAK) düzeyleri değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 2'ye göre Grup 3 ve 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü. Grup 3 ve Grup 4 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı (p<0.001). Doku Total Oksidan Seviye (TOS) değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2'ye göre Grup 3 ve Grup 4'de oksidan düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu; aynı zamanda Grup 3 ve Grup 4 arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı (p<0.001). Doku Oksidatif Stres İndeksi (OSI) parametresi incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2'ye göre Grup 3 ve 4'de OSI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi. Histopatolojik inceleme de böbrek dokusunda Grup 2'ye göre Grup 3 ve 4'te histopatolojik olarak istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Sonuç: Dokuda biyokimyasal düzeyde DMSO ve Pirasetam'ın antioksidan etkili olduğu aynı etkinin histolojik olarak koruyucu etkinlik oluşturmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte bu ilaçların farklı doz ve sürelerle yapılacak çalışmalar ile doku antioksidan özelliklerinin saptanabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dimetil sülfoksit, pirasetam, oksidatif stres, üreter obstrüksiyonu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) and Piracetam on experimental renal injury in a rat model of unilateral urethral obstruction (UUO).

Material and Methods: A total of 24 Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups with 6 rats each as Group 1: sham group, Group 2: UUO (control group), Group 3: UUO + DMSO 3.8 g/kg, Group 4: UUO + Piracetam 500 mg/kg. Total antioxidant capacity (TAC), and total oxidant status (TOS) were analyzed biochemically in tissue and blood samples. Tissue samples were also examined histopathologically.

Results: Biochemical and histopathological renal injury were evaluated. When the tissue total antioxidant capacity was measured, there was a statistically significant increase in Group 3 and 4 compared to Group 1 and Group 2. There was a statistically significant increase (p<0.001) between Group 3 and Group 4. When the tissue total oxidant status was examined, the oxidant level in Group 3 and Group 4 was significantly decreased compared to Group 1 and Group 2. Also, there was a significant decrease between Group 3 and Group 4. A statistically significant decrease in OSI values was observed in Group 3 and 4 when compared to Group 1 and Group 2. Histopathologic examination showed no significant difference in Group 3 and 4 when compared with Group 2 in kidney tissue.

Conclusion: Antioxidant effects of DMSO and piracetam were determined on biochemical level of tissue. However, it has not been found to be protective histologically. Therefore, it is thought that antioxidant properties of tissues can be determined by studies to be performed with different doses and durations of these drugs.

Keywords: Ureter Obstruction, Dimethyl sulphoxide, Pyacetam, Oxidative Stress, Antioxidation



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AnaBilim

Telefon: 0318 3335000

Geliş Tarihi / Received: 18.09.2017

Dr. Ercan YUVANÇ

Dalı, Yahşihan, 71100, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta: ercanyuvanc@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 01.12.2017

GİRİŞ

Üst üriner sistem obstrüksiyonları, üriner sistemde herhangi bir seviyede tıkanıklık oluşması nedeniyle idrar çıkışının sağlanamaması ve bu vesileyle, obstrüksiyon seviyesinin proksimalinde basıncın yükseldiği durumları ifade eder. Yüksek basınç, doğrudan ve dolaylı olarak böbrek parankimine zarar verir ve son dönem böbrek hastalığının önemli bir nedeni olan obstrüktif nefropati yol açar (1). Akut unilateral üreter obstrüksiyonunun oluşmasından (UÜO) sonra ortaya çıkan renal hemodinamik değişiklikler ve geri dönüşümsüz böbrek hasarı iyi bilinen ve iyi araştırılmış süreçlerdir (2,3). Bu süreç, tubulointerstisyel inflamasyon, apoptozis, epitel mezenkimal transformasyon ve interstisyel fibrozisi içerir ve sonuç olarak böbrek fonksiyonlarının kalıcı olarak kaybına neden olur. Doku hasarı, hücre zarı içerisinde lipid radikallerinin oluşması ile başlar ve lipidlerin hidroperoksitlere dönüşümü sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri gibi toksik ürünlerin oluşmasıyla biter (4,5). Dokular bu toksik oksijen radikallerine karşı antioksidan bir savunma mekanizmasına sahip olsa da bu mekanizma yetersiz ise, serbest oksijen radikallerinin sadece lipitlere değil aynı zamanda hücre DNA'sına da zarar verebilir (6).

Pirasetam (2-oksopirolidinasetamid), endojen aktif nörotransmitter olan gamma aminobütirikasid (GABA)'in düşük molekül ağırlıklı türevidir. GABA'dan bir molekül su çıkmasını takiben bir halka oluşumu ile meydana gelir (7,8). Pirasetamın etkileri organ veya hücreye spesifik değildir. Pirasetam'ın kan hücrelerinin membranlarını etkilediği ve mikrosirkülasyonu düzeltici yönde etkileri olduğu gösterilmiştir (9). Ayrıca pirasetamın serbest radikal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, aerobik ve anaerobik glikolizi hızlandırdığı ve ATP seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (10,11).

Dimetil Sülfoksit (DMSO) iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir anti-inflamatuar ajandır. DMSO hidroksil radikali ile reaksiyona girdiğinde, metil kökleri ve

metilperoksi kökleri üretilebilir. Bu serbest radikaller, hidroksil radikalinden daha az etkilidir. Böylece DMSO hidroksil radikallerini temizler ve artmış mikrovasküler geçirgenliği ve artmış nötrofil yapışkanlığını hafiflettiği gösterilmiştir (12).

Bu çalışmanın amacı deneysel akut unilateral üreter obstrüksiyonu modelinde obstrüktif hasara karşı şimdiye kadar çalışılmamış olan pirasetam ve DMSO'nun antioksidatif özelliklerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sprague-Dawley cinsi, erkek, 240-300 gr ağırlığında, 24 rat 4 gruba ayrıldı. Bu deneysel çalışma, Lokal Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun izni alındıktan sonra, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi (Tarih ve no: 27.12.2013/248). Hayvanlara uygulanan tüm işlemlerde "Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals" kurallarına uyuldu. Sıçanlar tel kafeslerde 12 saat'lik karanlık-aydınlık döngüsünde tutuldu, standart yiyecek ve suyla beslendi. Sıçanları hipotermiden korumak için çalışma süresince ısıtıcı bir lamba kullanılarak vücut sıcaklıkları korundu. Deneysel gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ile şehir içme suyu kullanıldı. Anestezi, kas içine, 50 mg/kg ketamin (Ketalar®, Pfizer Pharma GMBH, Germany) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorit (Alfazyn®, %2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland) uygulanarak sağlandı; gerektiğinde sıçanların hareketsizliğini sürdürmek için anestezik ajanların aynı dozları tekrarlandı.

Gruplar ve Deneysel Prosedürü

Birinci grup (Sham); Altı rattan oluştu ve abdomen duvarı orta hatta %10'luk povidon iyot çözeltisi ile temizlik yapıldı. Ratlara abdomen orta hattan, iki cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi uygulandı. Abdominal boşlukta sağ böbrek üreteri bulunduktan sonra tabakalar tekrar usulüne uygun şekilde kapatıldı ve insizyon ılık ve ıslak gaz kompres ile kapatıldı.

Bahsedilen cerrahi işlemler sonrasında 15. günde sağ nefrektomi uygulandı.

İkinci grup; Altı rattan oluştu ve abdomen duvarı orta hatta %10'luk povidon iyot çözeltilisi ile temizlik yapıldı. Deneklere abdomen orta hattın, iki cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi uygulandı. Abdominal boşlukta sağ böbrek üreteri bulunduğundan sonra üreter 2.0 ipek ile tam obstrüksiyon oluşturacak şekilde bağlandı. Ardından tabakalar anatomik şekilde kapatıldı ve bu ratlara herhangi bir etken madde verilmedi. 15. günde ratlara aynı yöntemle abdomen insizyonlarından girildi ve sağ nefrektomi uygulandı.

Üçüncü grup; Altı rattan oluşan gruba, abdomen duvarı orta hatta %10'luk povidon iyot çözeltilisi ile temizlik yapıldı. Ratlara abdomen orta hattın, iki cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi uygulandı. Abdominal boşlukta sağ böbrek üreteri bulunduğundan sonra üreter 2.0 ipek ile tam obstrüksiyon oluşturacak şekilde bağlandı. Ardından tabakalar anatomik şekilde kapatıldı ve bu ratlara 14 gün boyunca DMSO i.p 3,8 g/kg (ortalama ölümcül doz: 5.2–8.2 g/kg) (DMSO, MicroTherapeutics Inc., Irvine, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) uygulandı. 15. günde ratlara aynı yöntemle abdomen insizyonlarından girildi ve sağ nefrektomi uygulandı.

Dördüncü grup; Altı rattan oluşan gruba, abdomen duvarı orta hatta %10'luk povidon iyot çözeltilisi ile temizlik yapıldı. Ratlara abdomen orta hattın, iki cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi uygulandı. Abdominal boşlukta sağ böbrek üreteri bulunduğundan sonra üreter 2.0 ipek ile tam obstrüksiyon oluşturacak şekilde bağlandı. Ardından tabakalar anatomik şekilde kapatıldı ve bu ratlara 14 gün boyunca Pirasetam 500 mg/kg i.p şeklinde uygulandı. 15.günde ratlara aynı yöntemle abdomen insizyonlarından girildi ve sağ nefrektomi uygulandı.

Deney prosedürünün başlangıcından 15. gün sonunda tüm gruplardan sağ böbrekler histopatolojik ve kan örnekleri kardiyak yolla biyokimyasal değerlendirme için alındı.

Biyokimyasal Değerlendirme

Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Total antioksidan durum ölçümünde, TAK kiti kullanıldı. Tüm dokuların TAK seviyeleri, Erel tarafından geliştirilen otomatik kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanılarak ölçüldü. Serumlardaki TAK düzeyleri (mmol Trolox Eq/L) kitte belirtilen aşağıdaki formülle hesaplandı (13).

$$TAK = \frac{[(\Delta Abs \text{ standart 1}) - (\Delta Abs \text{ numune})]}{[(\Delta Abs \text{ standart 1}) - (\Delta Abs \text{ standart 2})]}$$

Total Oksidan Seviye (TOS)

Total oksidan durum ölçümünde, TOS kiti kullanıldı. Tüm dokuların TOS seviyeleri, Erel tarafından geliştirilen otomatik kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanılarak ölçüldü. Serumlardaki TOS düzeyleri (mmol H₂O₂Eq/L) kitte belirtilen aşağıdaki formülle hesaplandı (14).

$$TOS = \frac{(\Delta Abs \text{ serum})}{(\Delta Abs \text{ standart})} \times 20$$

Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri TAK ve TOK değerlerinin yüzde oranı olarak kabul edildi. Öncelikle TAK değerleri mmol/L 'ye çevrildi. OSI değeri Formula yöntemine göre hesaplandı (14).

$$OSI (\text{Arbitrary Unit}) = \frac{TOK (\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L})}{TAK (\text{mmol Trolox Equiv./L})}$$

Histopatolojik Değerlendirme

Alınan materyaller bir gün süre ile %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Daha sonra rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4 µm kalınlığında hazırlanan kesitler Hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi. Claesson ve ark.'nın tanımlandığı şekliyle papillada deformasyon, toplayıcı kanallarda dilatasyon, toplayıcı kanallarda granülosit birikimi, interstisyel lenfosit infiltrasyonu, kortekste lenfosit infiltrasyonu, medüller ödem veya kalsifikasyonsuz nekroz, medüller kalsifikasyon, medüller kanama veya demir pigmenti birikimi, pelvik epitelde mikrokistik hiperplazi kriterlerine bakıldı (15).

İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılımı (Windows için SPSS, sürüm 16.0) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm veriler, ortalama \pm standart sapmalarla (SD) sunulmuştur. Ölçülen parametrelerdeki dört grup arasındaki farklar nonparametrik test (Kruskal-Wallis) ile analiz edildi. Önemli değerler sergileyen gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar bir Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Biyokimyasal Sonuçlar

Doku TAK düzeyleri değerlendirildiğinde; Grup 1 ve Grup 2'ye göre Grup 3 ve 4'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$). Grup 3 ve Grup 4 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1).

Doku TOS değerleri incelendiğinde; Grup 1 ve Grup 2'ye göre Grup 3 ve Grup 4'de oksidan düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturduğu, yine

Grup 3 ve Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1).

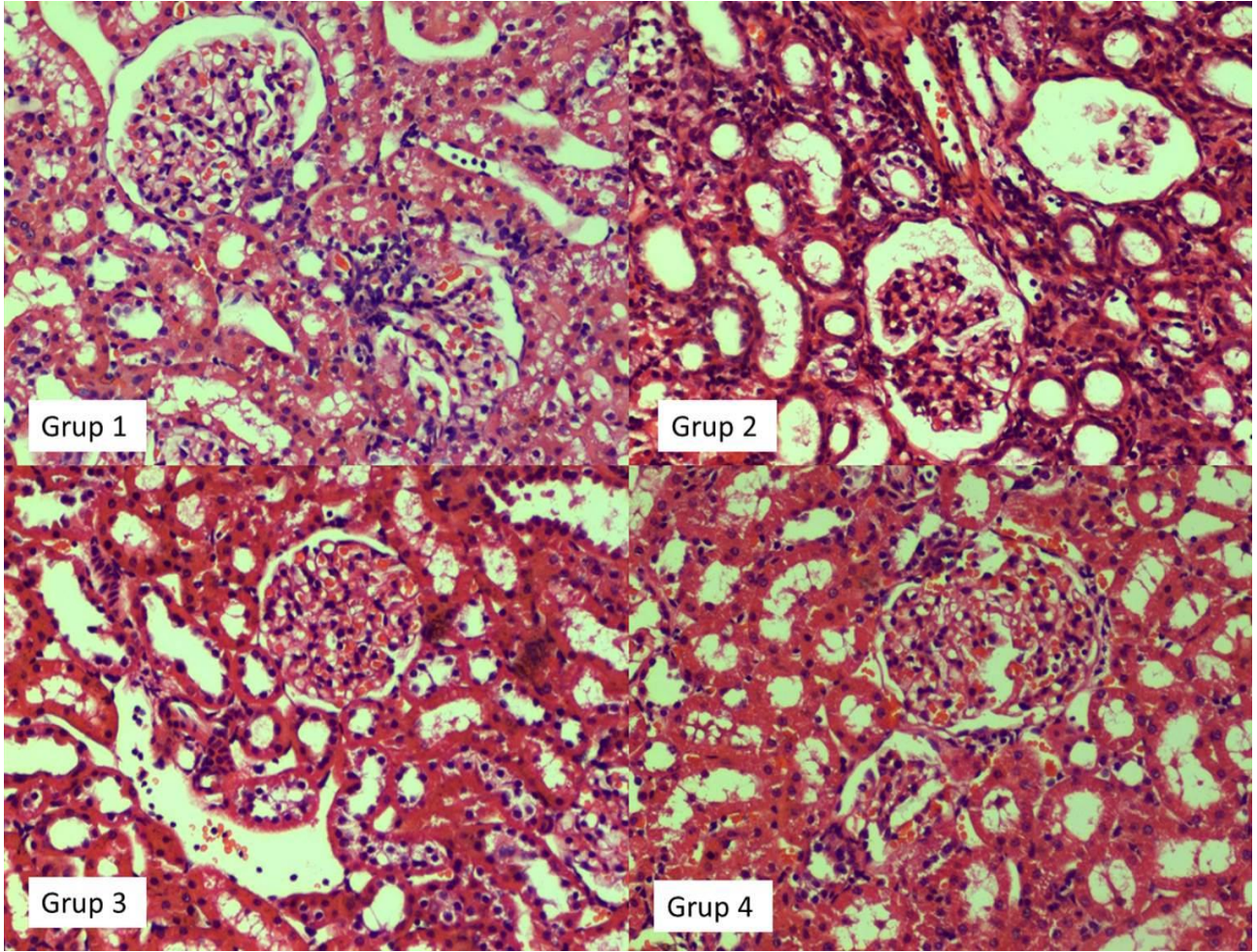
Doku OSI parametresi incelendiğinde; Grup 1'e ve Grup 2'ye göre Grup 3 ve 4'de OSI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1). Ek olarak Grup 3 ve Grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1).

Histopatolojik Sonuçlar

Gruplardaki histopatolojik sonuçlar incelendiğinde; Grup 2 UÜO oluşturulan grupta oluşan papillada deformasyon, toplayıcı kanallarda dilatasyon, toplayıcı kanallarda granülosit birikimi, interstisyel lenfosit infiltrasyonu, kortekste lenfosit infiltrasyonu, medüller ödem veya kalsifikasyonsuz nekroz, medüller kalsifikasyon, medüller kanama veya demir pigmenti birikimi, pelvik epitelde mikrokistik hiperplazi gibi kriterlerin, Grup 3 ve Grup 4'te (antioksidatif verilen gruplar) azalmış olmakla birlikte bu histopatolojik değişikliklerin istatistiksel bir anlamlılık oluşturmadığı gözlemlendi (Şekil 1).

Tablo 1. Biyokimyasal sonuçlar OSİ, oksidatif stres indeksi; TAK, total antioksidan kapasitesi; TOS, total oksidatif seviye. Unilateral Üreter Obstrüksiyonu (UÜO), Dimethyl Sülfoksit (DMSO),

	Grup 1 (n=6) Sham	Grup 2 (n=6) UÜO	Grup 3 (n=6) (UÜO+DMSO)	Grup 4 (n=6) (UÜO+Pirasetam)
TAK (nmol Trolox Equiv. Per mg protein)	0,68 \pm 0,22	1,03 \pm 0,08	1,33 \pm 0,06	1,38 \pm 0,12
TOS (nmol H2O2 Equiv. per mg protein)	21,69 \pm 1,65	28,15 \pm 2,72	16,25 \pm 1,18	15,43 \pm 2,02
OSI (arbitrary unit)	24,70 \pm 2,58	27,86 \pm 2,45	13,84 \pm 1,43	12,23 \pm 3,86



Şekil 1. Grup 1: Sham, Grup 2: Unilateral Üreteral Obstrüksiyon(UÜO), Grup 3: UÜO +Dimetilsülfoksit, Grup 4: UÜO+Pirasetam. (X200, Hemotoxilen-Eosin Boyama)

TARTIŞMA

Üriner sistem obstrüksiyonları üroloji pratiğinde sık görülen bir durumdur ve üriner sistem boyunca herhangi bir yerde oluşabilir. Obstrüktif üropati, böbrekte işlevsel ve morfolojik değişikliğe neden olabilir. Üreteral obstrüksiyon devam ederse, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, iskemi ve nekroz ortaya çıkabilir. Üriner sistem obstrüksiyonlarının patogeneğinde basınç artışları ve iskemik atrofi rol oynamasına rağmen, vazokonstrüksiyon ve renal kan akımı azalması da üreteral tıkanıklıklarda böbrek hasarının patogeneğinde rol alan diğer önemli faktörlerdir (16,17). Bu durumla ilişkili olarak, oksidatif stres de dahil olmak üzere pek çok moleküler ve biyokimyasal faktörün, üreteral tıkanıklıkta

parankimal böbrek hasarının patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (16,18-20). Oksidatif stres, yaygın olarak serbest oksijen radikalleri (SOR) olarak bilinen oksijen ve oksijen türevi oksidanlardan kaynaklanan hüresel hasar oranının artması ile ilişkili bir durumdur (21). SOR'un aşırı ekspresyonu proteinler, lipidler, nükleik asitler, karbohidratlar ve diğer molekülleri hevesle reaksiyona sokar ve denatüre edebilir, ayrıca iltihap, apoptozis, fibrozis ve hücre çoğalmasına neden olabilir (22). SOR, lipid peroksidasyon reaksiyonu ile hücre zarının fonksiyonel durumunu ve bütünlüğünü bozabilir ve yapılan son araştırmalarda, UÜO sırasında antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı ve üreteral tıkanıklık sırasında SOR üretiminin arttığı gösterilmiştir (23). Bütün bu değişiklikler UÜO'ya sekonder olarak gerçekleşir ve

tubulointerstisyel hasar ve fibrozise katkıda bulunabilir. SOR'lerini azaltmanın en önemli stratejisi antioksidan kullanımdır. Hem biyolojik hem de kimyasal antioksidanlar SOR'u süpüren ve/veya üretim ve eylemlerini bastıran bileşiklerdir. Oksidatif stres koşullarındaki oksidatif stres parametreleri ve farklı dokular üzerindeki antioksidanların yararlı etkileri çok sayıda önceki çalışmada bildirilmiştir (24,25).

Ağaç endüstrisinin bir yan ürünü olan DMSO, hem sulu hem de organik ortamda çözünür hale getiren oldukça polar bir alana ve iki apolar gruba sahip bir amfipatik moleküldür. Bu fiziko-kimyasal özellikleri nedeniyle, hidrofobik ilaçlar için bir solvent olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. DMSO'nun çeşitli biyolojik faaliyetleri vardır. Antioksidan, süpürücü ve sitoprotektif etkileri nedeniyle birçok çalışma konusu olmuştur (26). DMSO verimli bir hidrojene bağlı parçalayıcıdır (27). DMSO'nun birçok antioksidan gibi iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarının nihai sonucu olan mikrovasküler geçirgenlikteki değişiklikleri zayıflatmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (28,29). Köksal ve ark., arka ekstremite I/R sıçan modelinde DMSO'nun koruyucu etkilerini göstermiştir (30). Bizim çalışmamızda da DMSO, oksidatif stresi gösteren OSI ve TOS düzeylerini önemli ölçüde düşürürken ve böbrek serumunda antioksidan kapasite gösteren TAK düzeylerini arttırmıştır.

Pirasetamın sitoprotektif, antihipoksik, mikrosirkülasyonu düzeltici etkileri ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği çalışmalarda gösterilmiştir. Stockmans ve ark., ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada pirasetamın trombosit agregasyonunu ve eritrosit deformabilitesini azaltarak hem santral hem de periferik mikrosirkülasyonu iyileştirdiğini göstermişlerdir (31). Pirasetamın ratlarda hipoksinin amnestik etkisini azaltabileceği ve hipoksik tavşanlarda yeniden oksijenlenme sonrası beyni iyileştirebileceği gösterilmiştir (7). Gabryel ve ark., invitro astrosit hücre kültürlerine hipoksi oluşturduktan sonra sitoprotektif ve apopitozisi önlemede etkisini göstermek amacıyla pirasetam vermişler ve sonuçta

pirasetamın ölen ve apopitoza uğrayan hücrelerin sayısını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (9). Grassler ve ark, hemorajik şok oluşturarak hipoksiye maruz bıraktıkları ratlarda, pirasetamın antihipoksik etkilerini araştırmışlardır. Pirasetamı 200 mg/kg intraperitoneal vererek antihipoksik etkilerini göstermişlerdir (32). Gukasov ve ark., pirasetamın serbest radikal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini ve karaciğer mitokondrisinde oksijen tüketimini yavaşlattığını göstermişlerdir (10). Tuncer ve ark.'ı da sistemik pirasetam verilmesinin flap yaşamını artırdığını, nekroz alanlarını azalttığını ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunu artırdığını tesbit etmişlerdir (33). Çalışmamızda da pirasetam, oksidatif stresi gösteren OSI ve TOS düzeylerini önemli ölçüde düşürürken ve böbrek serumunda antioksidan kapasite gösteren TAK düzeylerini arttırmıştır.

Bu çalışmaya ilgili veriler, DMSO ve pirasetamın iltihaplanmayı, lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi biyokimyasal parametreler düzeyinde azaltarak normal böbrek dokusunu korumada faydalı etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir. Grup 1 ile grup 2 arasındaki oksidatif stres parametrelerinin istatistiksel olarak artışı, UÜO'dan sonra oksidatif stresin arttığını doğrulamaktadır; bu etki sadece direkt doku hasarına neden olmakla kalmamakta, aynı zamanda iltihaplanma ve lökosit infiltrasyonuna yol açan sitokinlerin üretimini düzenlemektedir. Diğer yandan DMSO ve pirasetam tedavisinin histopatolojik düzeyde istatistiksel bir fark oluşturmadığını tesbit ettik. Bu ROS'un, obstrüksiyon sonrası endotoksemisinin indüklediği inflamatuvar cevaba ve patofizyolojik bilinmeyen başka yolların aktive olmasından kaynaklanabilir. Dolayısıyla çalışmamızdaki histolojik olarak düzelme olmaması, UÜO'dan sonra antioksidan tedavi de kullanılan ajanların etki mekanizmasından kaynaklanan veya patofizyolojik bilinmeyen yollara bu ajanların etki edememesinden dolayı doku iyileşmesini sağlayamamış olabilir. Bununla birlikte biyokimyasal parametrelerde düzelmenin doku düzeyinde de

sağlanabilmesi için kullanılan ajanların farklı doz ve sürelerini içeren çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız UÜO modelinde DMSO ve Pirasetam'ın antioksidatif özelliklerini gösteren ilk çalışmadır. Histopatolojik düzeyde olmasa da biyokimyasal düzeyde DMSO ve Pirasetam'ın üreter obstrüksiyonlu böbrek parankimini korumada faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanılarak yapılan daha ileri çalışmalar, üreter obstrüksiyonunda böbrek hasarını önlemek için gelecek vaat eden ilaçların değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Moosavi SM, Ashtiyani SC, Hosseinkhani S, Shirazi M. Comparison of the effects of L-carnitine and alpha-tocopherol on acute ureteral obstruction-induced renal oxidative imbalance and altered energy metabolism in rats. *Urol Res.* 2010;38:187-94.
2. Felsen D, Loo MH, Vaughan ED Jr. Effect of ureteral obstruction on renal hemodynamics. *Semin Urol.* 1987;5:160-6.
3. Fink RL, Caridis DT, Chmiel R, Ryan G. Renal impairment and its reversibility following variable periods of complete ureteric obstruction. *Aust N Z J Surg.* 1980;50:77-83.
4. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci.* 1998;43:30-4.
5. Anderson D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutat Res.* 1996;350:103-8.
6. Grollman AP, Moriya M. Mutagenesis by 8-oxoguanine: an enemy within. *Trends Genet.* 1993;9:246-9.
7. Tortiglione A, Minale M, Pignataro G, Amoroso S, DiRenzo G, Annunziato L. The 2-oxopyrrolidinacetamid piracetam reduces infarct brain volume induced by permanent middle cerebral artery occlusion in male rats. *Neuropharmacology.* 2002;43:427-33.
8. Rameis H, Hitzengerger G, Kutscher R, Manigley C. Pharmacokinetics of piracetam: a study on the bioavailability with special regard to renal and non-renal elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994;32(9):458-65.
9. Gabryel B, Adamek M, Pudelko A, Malecki A, Trzeciak HI. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology.* 2002;23(1):19-31.
10. Gukasov VM, Rasulov MM, Efuni SN, Kaplan EIa, Smiriagina VI. Characteristics of the antihypoxic action of piracetam. *Biull Eksp Biol Med.* 1987;103(6):683-5.
11. Ertok E, Guven H, Erman M. Effect of piracetam on postoperative time of recovery in elderly. *The Medical Journal of Akdeniz University.* 1995;12:1300-9.
12. Rowe EL, White NA. Reperfusion injury in the equine intestine. *Clin Tech Equine Pract.* 2002;1:148-62.
13. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
14. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1103-11.
15. Claesson G, Svensson L, Robertson B, Josephson S, Cederlund T. Experimental obstructive hydronephrosis in newborn rats. A one-year follow-up study of renal function and morphology. *J Urol.* 1989;142:1602-7.
16. Capelouto CC, Saltzman B. The pathophysiology of ureteral obstruction. *J Endourol.* 1993;7:93-103.
17. Gillenwater JY. The pathophysiology of urinary tract obstruction. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey

- TA, Vaughn Jr ED, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002:499-505.
18. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: the role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int Suppl.* 2003;87:105-12.
19. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. *Lancet.* 1974;2:1114.
20. Huland H, Leichtweiss HP, Augustin HJ. Changes in renal hemodynamics in experimental hydronephrosis. *Invest Urol.* 1981;18:274-7.
21. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1995: 3-12.
22. Lu JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med.* 2010;14:840-60.
23. Young MR, Young IS, Johnston SR, Rowlands BJ. Lipid peroxidation assessment of free radical production following release of obstructive uropathy. *J Urol.* 1996;156:1828-32.
24. Chevalier RL, Chung KH, Smith CD, Ficeneç M, Gomez RA. Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. *J Urol.* 1996;156:1474-9.
25. Yasar A, Erdemir F, Parlaktas BS, Atilgan D, Koseoglu RD, Saylan O, et al. The effect of carvedilol on serum and tissue oxidative stress parameters in partial ureteral obstruction induced rat model. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2013;29:19-25.
26. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *Cornell Vet.* 1986;76(1):61-90.
27. Santos NC, Figueira-Coelho J, Martins-Silva J, Saldanha C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem Pharmacol.* 2003;65:1035-41.
28. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg.* 1991;161(4):488-503.
29. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg.* 2001;136:1201-7.
30. Köksal C, Bozkurt AK, Cangel U, Ustundag N, Konukoglu D, Musellim N, et al. Attenuation of ischemia/reperfusion injury by n-acetylcysteine in a rat hind limb model. *J Surg Res.* 2003;111:236-9.
31. Stockmans F, Deberdt W, Nystrom A. Inhibitor effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model. *Thromb Haemost.* 1998;79:222-7.
32. Grassler J, Wustmann C, Fischer HD, Schmidt J, Scheuch DW. Inhibition of stimulated dopamine release from striatum slices after hemorrhagic shock in the rat. Protective effect of piracetam. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol.* 1987;9:489-91.
33. Tuncer S, Ayhan S, Findikcioglu K, Ergun H, Tuncer I. Effect of systemic piracetam treatment on flap survival and vascular endothelial growth factor expression after ischemia-reperfusion injury. *J Reconstr Microsurg.* 2011;27:409-18.