

**T.C**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA DOKSORUBİSİNİN BÖBREKTEKİ HASARINA KARŞI**  
**QUERSETİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN**  
**İŞIK MİKROSKOPİK DÜZEYDE İNCELENMESİ**

**Zeliha YAŞAR**

**HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç.Dr. Murat YAĞMURCA**

**Tez No : 2010-003**  
**2010 - AFYONKARAHİSAR**

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA DOKSORUBİSİNİN BÖBREKTEKİ HASARINA  
KARŞI QUERSETİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN IŞIK  
MİKROSKOPİK DÜZEYDE İNCELENMESİ**

**Zeliha YAŞAR**

**HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Murat YAĞMURCA**

**Bu tez Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından  
08.TIP.01 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2010-003**

**2010 – AFYONKARAHİSAR**

**KABUL ve ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.01.2010



Doç.Dr. Kağan ÜÇOK

ÜYE



Doç.Dr. Hakan MOLLAOĞLU

ÜYE



Doç.Dr. Murat YAĞMURCA

ÜYE

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Zeliha YAŞAR'ın "Ratlarda Doksorubisinin Böbrekteki Hasarına Karşı Quersetinin Koruyucu Etkisinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi" başlıklı tezi 29.01/2010 günü saat 11.00'de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof.Dr. Zehra BOZKURT  
Enstitü Müdürü

**ÖNSÖZ**

Yüksek Lisans eğitimim sırasında yetişmemde büyük emeği olan ve tez çalışmamın sonuçlanmasında değerli fikir ve önerileriyle çalışmama katkıda bulunan yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli Tez Danışman Hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç.Dr. Murat YAĞMURCA'ya, öneri ve eleştirileriyle desteğini aldığım Sayın Yrd.Doç.Dr. Murat TOSUN'a, tezimi tamamlamamda büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, değerli hocam Doç.Dr. Ahmet SONGUR'a, Doç.Dr. Kaan ÜÇÖK'a ve Doç.Dr. Hakan MOLLAOĞLU'na saygı ve içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim süresince büyük özveri ve desteğini esirgemeyen beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan eşime, maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim anneme, kardeşlerim İmran ve Hatice'ye sevgi ve saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında karşılaştığım sorunların çözümünde bana destek olan kayınbiraderim Ahmet YAŞAR'a teşekkürlerimi sunarım.

**İÇİNDEKİLER**

Kabul ve Onay	II
Önsöz	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller ve Resimler	VII
Tablolar	VIII
	<b>Sayfa No</b>
<b>ÖZET</b>	IX
<b>SUMMARY</b>	X
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Böbrek Anatomisi	3
2.1.1. Böbreğin Yerleşimi, Şekil ve Büyüklüğü	3
2.1.2. Böbreği Dıştan Saran Yapılar	3
2.1.3. Böbreklerin İç Yapısı	4
2.1.4. Böbreklerin Damarları ve Sinirleri	5
2.2. Böbrek Embriyolojisi	7
2.2.1. Pronefroz	7
2.2.2. Mezonefroz	8
2.2.3. Metanefroz	8
2.3. Böbrek Histolojisi	10
2.3.1. Nefron	10

2.3.1.a. Böbrek cisimcikleri ve kanın süzülmesi	11
2.3.1.b. Proksimal kıvrıntılı tübül	12
2.3.1.c. Proksimal düz tübül	13
2.3.1.d. Henle kulbu	13
2.3.1.e. Distal kıvrıntılı tübül	13
2.3.1.f. Toplayıcı Tübül	14
2.3.2. Böbreklerin İç Yapısı	15
2.4. Böbrek Fizyolojisi	15
2.4.1. Böbreğin Fonksiyonları	15
2.4.2. İdrar Oluşması	16
2.4.3. Kan Basıncının Düzenlenmesi	18
2.4.4. Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi	20
2.4.5. Böbreklerin Asit Baz Dengesine Etkisi	20
2.4.6. Elektrolitlerin Plazma Konsantrasyonlarının Düzenlenmesi	21
2.4.7. Glikoz Sentezi	21
2.5. Doksorubisin	21
2.6. Quersetin	24
<b>3. MATERYAL ve METOD</b>	28
3.1. Histolojik yöntemler	30
3.2. İstatistiksel Yöntemler	32
<b>4. BULGULAR</b>	33
4.1. Işık mikroskopik bulgular	35
<b>5. TARTIŞMA</b>	41
<b>6. KAYNAKLAR</b>	52

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ATP:	Adenozintrifosfat.
Ca :	Kalsiyum
CAT:	Katalaz
Cl :	Klor
DNA :	Deoksiribonükleik asit
GFR:	Glomerul kapillerlerindeki filtrasyon hızı.
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
GST:	Glutasyon-S-transferaz
HCO <sub>3</sub> :	Bikarbonat
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hidrojen peroksit
K <sup>+</sup> :	Potasyum iyonu
SOD:	Süperoksit dismutaz
MDA:	Malondialdehit
Mg <sup>+2</sup> :	Mağnezyum iyonu
Na <sup>+</sup> :	Sodyum iyonu
NaCl :	Sodyum klorür
NO:	Nitrik oksit
ROM:	Reaktif oksijen metabolitleri

**ŞEKİLLER VE RESİMLER**

**Şekil 1:** Böbreğin bölümleri.

**Şekil 2:** Renal kan akımı.

**Şekil 3:** Böbreğin damarları.

**Şekil 4:** Nefronun yapısı

**Şekil 5:** Glomerüler kapiller membran

**Şekil 6:** İdrar oluşumu

**Şekil 7:** Jukstaglomeruler aparat

**Şekil 8:** Quersetin'in kimyasal yapısı.

**Resim 1:** Kontrol grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Glomerüller (G) ve tübüller normal yapıda izlenmekte. H-E X 20

**Resim 2:** Doksorubisin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte glomerüler hasar, bowman mesafesinde azalma, interstisyel lökosit infiltrasyonu H-E X 20

**Resim 3:** Doksorubisin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte glomerüler vakuolizasyon, bowman boşluğunda azalma, bowman kapsülünde kalınlaşma, tübül lümeninde eozinofilik materyal. H-E X 20

**Resim 4:** Doksorubisin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte tübüller dilatasyon, tübüller vakuoler değişiklikler, glomerüler vakuolizasyon ve bowman boşluğunda azalma. H-E X 20

**Resim 5:** Doksorubisin + Quersetin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. H-E X 20

**Resim 6:** Quersetin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. H-E X 20

**Grafik 1:** Kontrol (Grup 1), Doksorubisin (Grup 2) ve Doksorubisin+Quersetin (Grup 3) gruplarındaki doku hasarlarının karşılaştırılması.



**TABLULAR**

**Tablo 1:** Deneysel Çalışma Grupları

**Tablo 2:** Doku Takibi Metodu

**Tablo 3:** Hematoksilen-Eozin Boya Prosedürü

**Tablo 4:** Skorlama Tablosu

**Tablo 5:** Gruplara ait histolojik değişiklikleri gösteren tablo. Değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Grup I: Kontrol, Grup II: Doksorubisin, Grup III: Doksorubisin+Quersetin, Grup IV: Quersetin

**ÖZET****RATLARDA DOKSORUBİSİNİN BÖBREKTEKİ HASARINA KARŞI  
QUERSETİNİN KORUYUCU ETKİSİNİN IŞIK MİKROSKOPİK  
DÜZEYDE İNCELENMESİ**

**Amaç:** Antrasiklin grubundan antitümör ajanlardan olan doksorubisin, çeşitli deney hayvanlarında böbrek toksisitesine neden olmakta ve insanlarda da nefrotoksik olabilmektedir. Bu etki oksidatif stresin bir sonucu olabilir. Bu çalışmada doksorubisin uygulaması ile böbrek dokusunda meydana gelen yapısal/histolojik değişiklikler ve doksorubisin ile birlikte ekzojen uygulanan quersetinin' in koruyucu etkilerinin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Erkek Wistar Albino ratlar dört gruba ayrıldı: I, kontrol (n=10); II, doksorubisin hidroklorid, (n=10); III, doksorubisin hidroklorid + quersetin, (n=10); IV, quersetin (n=10). Doksorubisin grubuna tek doz doksorubisin 20 mg/kg/i.p. olarak verildi. İlaçların uygulanmasını takiben kesilen ratlardan alınan böbrek kesitleri %10'luk nötral tamponlanmış formalinde tespit edildi. Alınan doku örnekleri Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında incelendi.

**Bulgular:** Yapılan ışık mikroskopik incelemede doksorubisin uygulanan ratların böbreklerinde tübüler dilatasyon, tübüler vakuoler değişiklikler, glomerüler vakuolizasyon, bowman boşluğunda azalma, bowman kapsülünde kalınlaşma ve interstisyel infiltrasyon bulgularına rastlandı.

**Sonuç:** Bu çalışma ile doksorubisin ile meydana gelen böbrek hasarında, quersetinin meydana gelen hasarı azaltabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Doksorubisin, Quersetin, ışık mikroskop, böbrek hasarı, rat.

**SUMMARY****LIGHT MICROSCOPIC INVESTIGATION OF QUERCETIN 'S  
EFFECTS ON KIDNEY INJURY INDUCED BY DOXORUBICIN IN RATS**

**Aim:** The anthracycline antitumor drug doxorubicine causes severe nephrotoxicity in a variety of experimental animals and may be nephrotoxic to humans. This effect may be the consequence of oxidative stress. The aim of present study was to determine by light microscopy the doxorubicin-induced structural/histological changes and protective effects of co-administration of quercetin in doxorubisin induced kidney injury.

**Material and Methots:** Forty adult, male Wistar albino rats were used and were divided into four groups: I, control (n=10); II, doxorubicin (n=10); III, doxorubicin + quercetin , (n=10); IV, quercetin (n=10). In the doxorubicin group; the animals were treated with single dose 20mg/kg/i.p doxorubicin. After administration of the drugs, the rats were decapitated and their kidneys were removed and fixed in 10% neutral-buffered formalin. Tissue samples were stained with H&E (Hematoxylin-Eosin) and histological examined with light microscopy.

**Findings:** It was found that on the kidney of rats which was given doxorubicin, renal tubular dilation, tubular vakuoler changes, glomerular vakuolizasyon, a decrease in space bowman, bowman capsule thickening and interstitial infiltration on light microscope.

**Results:** As a result of this study it was found that quercetine may decrease kidney damage, which was occured by doxorubicin.

**Key Words:** Doxorubicin, Quercetin, light microscope, kidney injury, rat.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrekler, omurganın iki yanında retroperitoneal olarak yerleşmiş fasulye biçiminde organlardır (1). Böbreğin temel görevi, inen aortadan dallanan böbrek arterlerinden sağlanan kanı süzmektir (2). Kapillerlerden süzerek meydana getirdikleri idrar ile, kandan zararlı metabolizma ürünlerini uzaklaştırır, idrarın yoğunluk ve yapısını değiştirmek suretiyle de organizmanın su ve elektrolit metabolizmasını, asit-alkali dengesini ayarlarlar (3).

Çalışmada kullanılan doksorubisin kanser tedavisinde kullanılan yan etkisi fazla olan etkili bir kemoterapik ajandır (4).

Çalışmalarda elde edilen bulgular doksorubisine bağlı toksisitenin patogeneğinde; serbest radikal oluşumunun, antioksidan enzimlerde azalmanın ve lipid peroksidasyonunda artmanın rol oynuyor olabileceğini desteklemektedir. Doksurubisin böbrekte glomerüler kapiller permeabilitesinde artış ve tübüler atrofi meydana getirmektedir (5).

Doksurubisin toksisitesinde oksidan hasarın önemli rolü vardır. Oksijen radikalleri doksurubisin gibi ajanların etkisiyle daha fazla üretilerek hücrelerin membranlarında, organellerinde ve hatta genetik materyalinde oksidan hasara yol açmaktadırlar. Bu hasarın en iyi göstergeleri lipid peroksidasyonunun ve protein oksidasyonunun gösterilmesidir. Antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) bu hasarı engellemeye çalışan ve oksijen radikallerini ortamdaki uzaklaştırmada önemli olan endojen kaynaklardır.

Normalde oksidan sistem ile antioksidan sistem bir denge halindedir. Doksurubisin bu dengenin oksidan maddeler lehine bozulmasına yol açar. Oksidan sistemin kaynakları farklıdır. Bunlardan biri nitrik oksitdir (NO). NO hem serbest radikalleri süpürücü hem de kendisi radikal üretici olabilir. NO süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek bir radikal olan peroksinitrite dönüşür. Peroksinitrit hem ortamdaki süperoksit anyonunu uzaklaştırmış olur hem de hasar yapıcı bir radikal olmuş olur. Bir diğeri lipit peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehittir (MDA). Diğeri bir radikal kaynağı da nötrofiller ve

miyeloperoksidaz sistemidir. Miyeloperoksidazın inflamatuvar cevaplarda üretimi artar ve hipoklorit radikalini üreterek hücre hasarına yol açabilir (4).

Flavonoidler bir asrı aşkın bir süredir bitkisel pigmentler olarak bilinmektedir. Polifenolik bileşikler grubundan olup bütün bitkilere dağılmış durumdadır. İn vitro çalışmalarda antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri, dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Çeşitli bitkisel kaynaklı besin ve içecekler (meyveler, sebzeler, çay, kakao, şarap) flavonoidlerden zengindir. Bir flavonol olan quercetin besinlerde (özellikle soğanda) bolca bulunur. Çay da flavonol ve flavon grubundan olan quercetin ve kaempferolden zengindir (28).

Flavonoidler serbest radikal yakalayıcısı olmaları, enzim aktivitelerini düzenlemeleri, hücre çoğalmasını inhibe etmeleri, antibiyotik, antiallerjen, antidiyareik, antiülser ve antiinflamatuvar ilaç gibi hareket etmeleri dolayısıyla araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar flavonoidlerin oksidatif DNA zedelenmesini serbest radikal tutulması dışında mekanizmalarla önlediğini göstermektedir. Endojen oksidanların korunup ve güçlendirilmesi yolu ile de etkili olabilirler. Flavonoidlerin çoğu glutatyon-S-transferazı (GST) aktive etme yeteneğine sahiptir. Quercetin, myricetin ve fisetin gibi flavonoidler istatistiksel olarak anlamlı derecede GST aktivitesini artırarak etkili olur. GST'nin mutajenik potansiyeli bulunan ksenobiyotikleri detoksifiye ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Böylece, GST'yi artırarak etkili olan bileşiklerin oksidatif stresi azalttığını ve mutajenik ksenobiyotikleri detoksifiye ettiğini söyleyebiliriz. Soğan tüketimi ile plazmada quercetin düzeylerinin, lenfosit DNA'sında kırılma direncinin arttığı ve idrarda oksidatif metabolitlerin azaldığı gösterilmiştir (28, 90).

Bu çalışmada, rat böbreğinde doksorubisin ile renal hasar oluşturularak, bu hasar üzerine quersetinin koruyucu etkisinin ışık mikroskopik düzeyde araştırılması amaçlandı.

Bu çalışma ile elde edilecek bulguların, quersetinin hasar üzerindeki etkinliğini ortaya koyarak, klinik çalışmalara ışık tutabileceği düşüncesindeyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, filtrasyon, resorpsiyon ve ekskresyon fonksiyonları ile günde kendilerine gelen 1700 L kandan 2 - 2,5 L idrar oluşturdıklarından 'idrar üreten organ' anlamında organa üropoetica olarak adlandırılır (6).

#### 2.1.1. Böbreğin Yerleşimi , Şekil ve Büyüklüğü

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 (7) . Ortalama ağırlığı erkeklerde 150 gram, kadında 135 gramdır. Sağ böbreğin üst ucu, T<sub>12</sub> vertebra seviyesinde, sol böbreğin üst ucu ise T<sub>11</sub> vertebra seviyesindedir. Alt uçları L<sub>3</sub> vertebra seviyesinde olup crista iliaca'dan yaklaşık 2.5 cm yukarıdadır. Karaciğer nedeni ile sağ böbrek, soldakinden 2 cm daha aşağıdadır (8). Ayakta iken her iki böbrekte 1-2 cm kadar aşağı inerler (7 , 9).

Sağ böbreğin ön yüzü; suprarenal bez, karaciğerin sağ lobu, colon ascendens, fleksura coli dekstra, duodenumun ikinci parçası (pars descendens) ve jejunum kıvrımları ile komşudur. Sol böbreğin ön yüzü; suprarenal bez, dalak, mide, pankreas gövdesi, splenik damarlar, flexura coli sinistra, kolon descendens'in başlangıcı ve jejunum kıvrımları ile komşuluk yapar. Böbreklerin üst-iç yüzleri glandula suprarenalisle komşudur (8). Arka yüz az konvektir, diyafragma, m. psoas major, m. quadratus lumborum, m. transversus abdominis, v.a.n. subcostalis, n. iliohypogastricus ve n. ilioinguinalis'le komşudur (8 , 9).

#### 2.1.2. Böbreği Dıştan Saran Yapılar

Her bir böbrek, üç katmanlı bir destek ve örtü dokusu ile sarılmıştır. Bu oluşumlar derinden yüzeye doğru fibröz kapsül, adipoz kapsül ve renal fasyadır (6, 7, 9).

Fibröz kapsül: Böbreği dıştan sarar (7). Sağlam, genişleme kabiliyeti az, bağ örtüsünden yapılmış ve sadece böbreğe ait bir fibröz doku katmanıdır (6, 9). Her bir ön arka yüzlerini hilum da dahil olmak üzere tamamen örter. Fakat böbrek dokusuna tamamen yapışmadığından kolayca altındaki dokudan sıyrılabilir (7).

Adipoz kapsül: Fibröz kapsülün dış tarafında bulunan yağ tabakasıdır (7). Böbreği darbelere karşı korur (6). Yağ dokusu hilus renalisten içeri girerek sinus renalis'de bulunan oluşumların arasındaki boşlukları doldurur (9).

Renal fasya : Adipoz kapsülün dış tarafındadır (7). Karın duvarındaki ekstra peritoneal yağ dokusunun yoğunlaşması ile oluştuğu kabul edilir (6). Renal fasya ve adipoz kapsül, böbreği adrenal bezle beraber sarmıştır (7).

### **2.1.3. Böbreklerin İç Yapısı**

Böbreğe frontal bir kesi yapıldığında içten dışa doğru üç farklı bölge ayırt edilir; Pelvis renalis, medulla renalis, korteks renalis (6).

Pelvis renalis: Tepesi hillum renaleden çıkmış, üreter'le uzanan, gövdesi sinus renalis içine oturmuş, kas ve zardan yapı, huni biçiminde bir bölümdür. Pelvis renalis, proksimalde büyük ve küçük kaliksler şeklinde böbrek dokusu içinde uzanır (6).

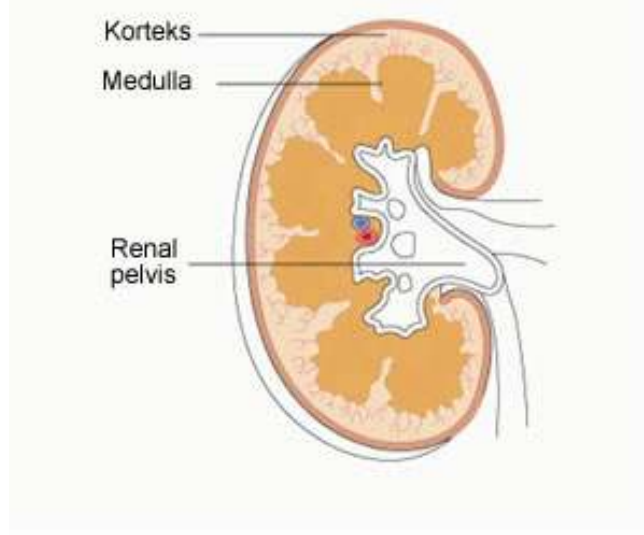
Medulla renalis: En içte bulunan sinus renalis ile dıştaki korteks renalis arasında yer alır. Kırmızımtırak renkte ve çizgilidir (7). Tepeleri sinusa tabanları ise kortekse uzanan 8-18 adet piramidal yapı içerir (6, 7). Bunlara renal piramitler (malpighi piramidi) denir (7). Renal piramitlerin uçlarına papilla renalis denir. Her bir kaliks minor'a 1-3 tane papilla renalis açılır (8).

Renal piramitler, nefronun distal borucukları ile toplayıcı borularını içerir. Piramidal borucukların içlerinde buluna filtre edilmiş materyaldeki suyun geri emilimini (reabsorbsiyon) sağlayarak idrarı konsantre ederler. Toplayıcı borular daha büyük olan duktus papillaris (bellini kanalı)'lere, duktus papillaris'ler de piramitleri tepesindeki foramen papillaris'ler aracılığı ile küçük kalikslere açılırlar (6).

Korteks renalis: Renal piramitlerin tabanı ile böbrek kapsülü arasındaki dış kısımdır. Sarımtırak kırmızı renktedir. Korteks piramitlerin etrafını sararak böbrek sinuslarına doğru uzanır (7). Korteks renalis menşesini nefrojen dokudan alır ve idrar yapan oluşumları ihtiva eder (9). Çok sayıda düz ve kıvrımlı borucuklar, kan damarları ve gözle görülebilen siferik yapılar (corpusculum renale)'dan oluşur. Korteksin böbrek kapsülüne yakın olan dış kısmına zona eksterna, malpighi piramitlerine yakın olan iç kısmına zona interna denir. Malpighi piramitleri arasında da daha koyu renkli kortikal bir doku bulunur. Piramitleri

birbirinden ayıran bu kolonlar bertin kolonları (columnae renales) olarak adlandırılır (6).

Bir renal piramid ve etrafını saran kortikal cevhere topluca lobus renalis denir (6).



Şekil 1: Böbreğin bölümleri . (10)

#### 2.1.4. Böbreklerin Damarları ve Sinirleri

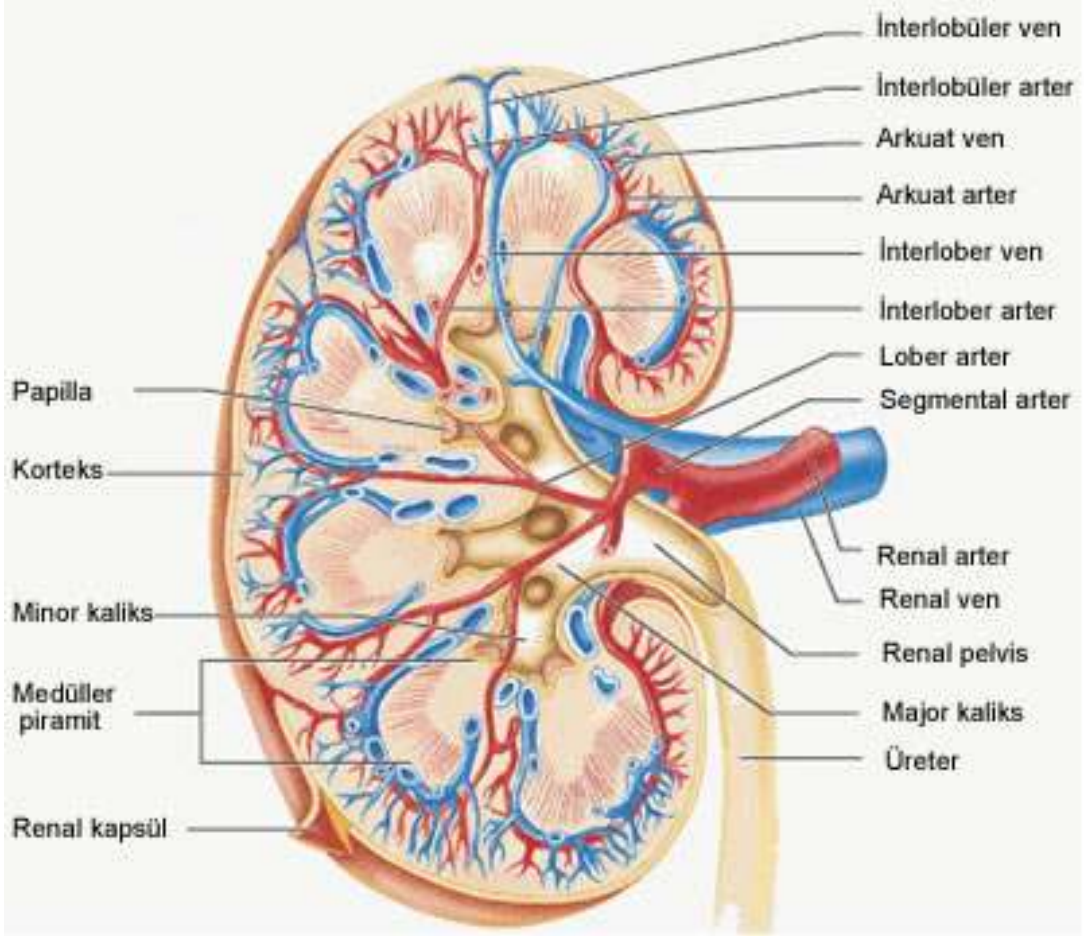
Kalp atımının %20-25'ini kullanan böbrekler her dakikada 1,2 litre, günde yaklaşık 1700 litre kan alır. Kanımız günde 340 kez böbreklerden geçerek zararlı atık maddelerden arındırılır. Bu işlem esnasında 1700 litre kanın onda biri kadar (yaklaşık 170 litre) glomeruler filtrat, glomeruler filtratın yaklaşık %1'i kadar (1,7-2 litre ) idrar oluşur (6).

Böbrekler,  $L_1$ - $L_2$  vertebralar arası discus seviyesinde, aorta abdominalis'ten ayrılan a.renalisler tarafından beslenir (8). Aorta abdominalis'ten başlayan böbrek arterleri, birçok dallanmadan sonra vas afferens olarak glomerül içine girerler buradan vas efferens olarak çıkan damarlar, renal vende toplanarak sonunda v.cava inferior'a açılırlar (7). Bu dallanma şöyle özetlenebilir.





Şekil 2: Renal kan akımı . (10)



Şekil 3: Böbreğin damarları . (10)

Böbreklerin lenf damarlarının pek çoğu kan damarları ile beraber hillus renalis'e doğru ilerleyerek sonunda nodi lymphatici lumbales'e dökülürler. Böbreğin yüzeysel lenf damarları ile fibröz kapsül'e ait olan lenf damarları adipoz kapsül'e ait olan lenf damarları ile birleşerek komşu lenf nod'larına dökülürler (9).

Böbreklerin innervasyonu plexus renalis ile sağlanır. Erkeklerde bu plexusa ait liflerle, testisten gelen sinirler arasında bağlantılar vardır (6). Plexus renalis'den çıkan sinir dalları arteria renalis'i takip ederek böbreğin renal parankim'ininin içine sokulur ve nefronların hücrelerine kadar giderler (9). Parasempatikleri n.vagus'tan, sempatikleri n. splanchnicus minor ve n. splanchnicus minimus aracılığıyla Th<sub>10</sub>-Th<sub>12</sub> ve L<sub>1</sub> segmentlerinden gelir (7).

## **2.2. Böbrek Embriyolojisi**

Ürogenital sistem, dorsal aorta'nın her iki tarafındaki ürogenital kabartı denilen longitudinal bir mezoderm (intermediyer mezoderm) kabartısından gelişir. Ürogenital kabartının üriner sistemi oluşturacak olan bölümüne nefrojenik kabartı adı verilir (8). Gebeliğin 4. haftasında, embriyonun enine kıvrıldığı dönemde, ara mezoderm genital kabartının hemen lateralinde yer alan segmental olarak düzenlenmiş nefrotomları oluşturmak üzere ardışık somitlerden ayrılır (11, 12). Nefrojenik kordon (nefrojenik kabartı) 'un servikal ve yukarı torasik bölgeleri nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur (12, 13). Yani bu yörede ara mezoderm segmentlidir. Nefrojenik kordonun, aşağı torasik, lumbar ve sakral yöreleri ise segmentsizdir. Sırasıyla segmentli yörede pronefroz, segmentsiz yörelerde ise mezonefroz ve metanefroz gelişir (12).

İnsanlarda intrauterin yaşam boyunca kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi peş peşe ve kısmen de üst üste binecek şekilde oluşur (14).

- Pronefroz
- Mezonefroz
- Metanefroz

Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir; ikinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon görebilir; üçüncü sistemden ise kalıcı böbrekler meydana gelir (14).

### **2.2.1. Pronefroz**

Pronefroz geçicidir ve işlev görmez (12). İnsan embriyosunda dördüncü haftanın başında, pronefroz servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilir (14). Pronefrik duktus, kaudal olarak uzanır ve kloaka'ya açılır. Rudimenter olan pronefroza ait yapılar, kısa bir süre içinde dejenerasyona uğrarlar

ancak, pronefrik duktuslardan çoğunluğu, belirli bir süre kalır ve bir sonraki böbrek sisteminde bunlardan yararlanılır (13).

### **2.2.2. Mezonefroz**

İkinci olarak gelişen bu sistem, öncekine göre daha iyi gelişmiştir. Kalıcı böbrekler gelişene kadar embriyoda geçici olarak fonksiyon yapar (8, 12). Dördüncü haftanın başlarında, yani pronefrik sistemin regresyonu sırasında, mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri belirmeye başlar. Bu tübüller boyca hızla uzarlar, S şeklinde bir halka halini alırlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerulus elde ederler. Burada tübüller Bowman kapsülünü oluştururlar. Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirirler. Tübülüs lateralden, mezonefrik veya wolffian kanal olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girer (14).

İkinci ayın ortasında, mezonefroz orta çizginin iki yanında büyük oval organlar olarak dikkati çekerler (12). Bu sırada, gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital sırt adı verilir. Kaudaldeki tübüller farklılanmaya devam ederken kranial tübüller ve glomerüllerin çoğunluğu dejenere olarak 2. ayın sonunda tümüyle yok olur. Erkeklerde kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal genital sistemin oluşumunda yer almak üzere sebat ederken kızlarda tümüyle kaybolur (14).

### **2.2.3. Metanefrozlar**

Kalıcı böbrekler beşinci haftanın başında gelişimine başlarlar ve yaklaşık dört hafta sonra fonksiyonel hale gelirler (8,13). Kalıcı böbrekler mezoderm kaynaklı iki farklı kökene sahiptirler (11, 13).

- Metanefrik divertikül (üreterik tomurcuk)
- İntermediyer mezodermin metanefrik kitlesi (metanefrojenik blastem)

Metanefrik divertikül mezonefrik duktusun kloaka'ya giriş yerine yakın, dışa doğru yapmış olduğu bir divertiküldür. Metanefrik mezoderm ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken almaktadır (13).

Metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu); mezonefrik kanaldan dışa doğru bir büyüme ile oluşur. Üreter'ler, pelvis renalis'ler, kaliks'ler ve renal toplayıcı sistem gelişir.

Metanefrik mezoderm (metanefrojenik blastem)'den böbreğin yapısındaki nefronlar gelişir (8).

Toplayıcı sistemin gelişmesi: Üreter tomurcuğu metanefrik doku içine penetre olur. Penetresyonun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki major kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır.

Kalikslerin her biri metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklarda 12 ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu sırada 5. ayın sonuna kadar periferde de bir miktar tübül daha oluşur. İkinci generasyondaki tübüller genişleyerek, üç ve dördüncü generasyona ait tübüleri absorbe ederek renal pelvisin minör kalikslerini oluştururlar. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, 5. ve takip eden generasyonun toplayıcı tübüleri hatırı sayılır şekilde uzarlar ve minör kalikslerin tepesinde birikerek renal piramitleri meydana getirirler (14).

Nefronun gelişmesi: metanefrik blastem dokusu içinde dallanarak yayılan yeni oluşmuş toplama borularının distal son kısımları metanefrik bir doku şapkası ile örtülür. Bu metanefrik doku şapkası içindeki hücreler tübüllerin indükleyici etkisi ile renal vezikül olarak bilinen küçük kesecikleri oluştururlar; daha sonra bunlardan da S biçimli küçük tübüller meydana gelecektir. S'nin bir ucundaki cebin içine doğru büyüyen kapiller damarlar glomerüle farklılar. Bu tübüller glomerülleriyle birlikte nefronu veya boşaltım birimini oluştururlar. Her nefronun proksimal ucu, glomerül tarafından derin şekilde yaylandırılmış bowman kapsülünü oluştururlar. Tübülün distal ucu ise bowman kapsülünden toplayıcı kanallara geçişi sağlayacak şekilde toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurar. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesi ile proksimal kıvrıntılı tübüller, henle kulpu ve distal kıvrıntılı tübüller meydana gelir (12, 14).

Kalıcı böbrekler, 9. haftadan başlayarak, fetal hayat boyunca idrarı aktif olarak oluştururlar. Glomerül filtrasyonu 9. haftada başlar. Ancak filtrasyon hızı doğumdan sonra artar. İdrar amniyon boşluğuna salınır ve amniyon sıvısı ile karışır. Bu idrarla karışık amniyon sıvısından ergin fötüs hergün birkaç litre yutar. Sıvı, fötüs bağırsaklarından emilir, artık ürünler fötüsün kan dolanımına oradan da temizlenmek için plasenta membranı aracılığı ile anne karnına taşınırlar.

Doğumdan sonra, intertisyel dokunun artması yanı sıra, özellikle kıvrıntılı proksimal tübülüslerin ve henle kulpunun uzaması sonucu böbrek hacmi artar. Bugün prematüre böbrekler dışında nefron oluşturmasının doğumda sona erdiği bilinmektedir. Böbreklerin işlevsel olgunlaşması doğumdan sonra olmaktadır (12).

### **2.3. Böbrek Histolojisi**

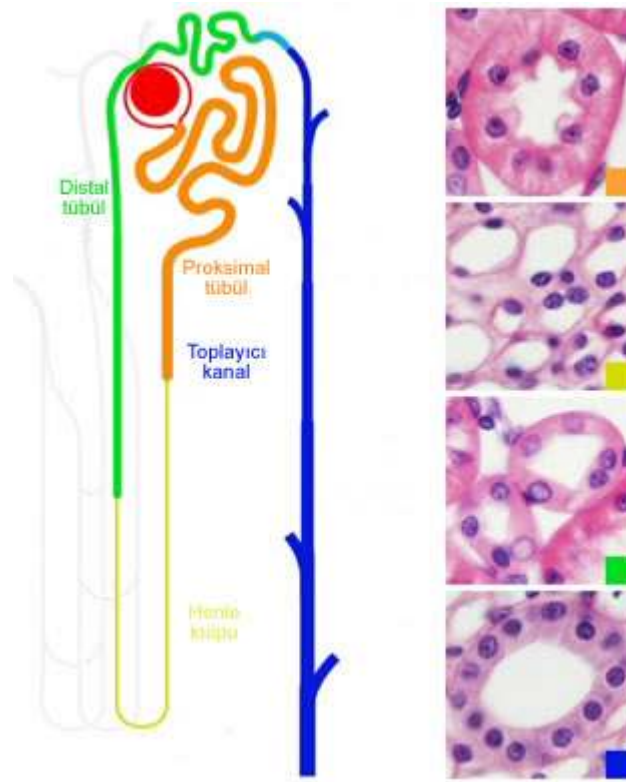
Böbrekler, kapillerlerden süzerek meydana getirdikleri idrar ile, kandan zararlı metabolizma ürünlerini uzaklaştıran, idrarın yoğunluk ve yapısını değiştirmek suretiyle de organizmanın su ve elektrolit metabolizmasını asit-alkali dengesini ayarlayan büyük birleşik tübüler glandulalardır (3). Böbrekte idrar yapımının yanı sıra kan basıncını etkileyen renin ve eritrosit yapımını uyaran eritropoetin de üretilmektedir (15).

Her bir böbreğin iç bükey yapılı iç kenarında sinirlerin girdiği, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üreterin çıktığı yer olan hilumu ile dış bükey dış kenarı vardır. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan böbrek pelvisi iki ya da üç büyük, major kalikse bölünmüştür. Her major kaliksten birkaç küçük minör kaliks dallanır. Böbrek dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. İnsanda böbrek medullası 10 – 18 adet konik ya da piramidal şekilli yapılar olan medüller piramitlerden oluşur. Her bir medüller piramidin tabanında kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri olan, medüller ışınlar çıkar. Her böbrek 1 - 4 milyon nefron içerir. Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kangalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden ve toplayıcı tübül ve kanallardan oluşmaktadır. Nefron böbreğin işlevsel birimidir (2).

#### **2.3.1. Nefron**

Böbrek parankimasının fonksiyon ve yapı birimi nefrondur. Nefron geçtiği bölgeye göre düz veya kıvrıntılı seyreden uzun bir borucuktur. Tek katlı epitelden yapılı olan ve beş bölümde incelenen bu tüpçükler glomerül denen kılcal damar yumağını saran toparlak şekilli bir genişlemeyle kör olarak başlar. Bowman kapsülü denen bu çift yapraklı zar glomerülü çevreleyerek birlikte nefronun birinci parçası böbrek cisimciğini (malpighi) yapar. Böbrek cisimcikleri 150-250 mikrometre çapta düzensiz küre şeklinde yapılarıdır. Nefronun ikinci parçası

proksimal tüpçük (tubulus proksimalis) adını alır; kıvrıntılı (pars kontorta) ve düz (pars rekta) bölgeleri vardır. Nefronun üçüncü bölgesi ince (ara) parçasıdır. Nefronun distal tüpçük (tubulus distalis) olarak adlandırılan dördüncü parçasının da kıvrıntılı, makula densa ve düz bölümleri vardır. Proksimal tüpçüğün düz inen parçası, ince parça ve distal tüpçüğün düz çıkan parçası birlikte Henle kulpu olarak adlandırılır. Beşinci ve son kısım olan bağlayıcı tüpçük toplama borucukları ile bağlantıyı sağlar. Böbrek cisimciği ile proksimal ve distal tüpçüklerin kıvrıntılı kısımları sadece kortekste bulunur. Henle kulpu ise medullada ve medulla uzantılarında bulunur (3, 15).



Şekil 4: Nefronun yapısı . (16)

### 2.3.1.a. Böbrek Cisimcikleri ve Kanın Süzülmesi

Böbrek cisimcikleri yalnız korteks tabakasında bulunur. Her renal cisimciğin çapı yaklaşık 150-250  $\mu\text{m}$ 'dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmıştır. Kapsülün iç tabakası (visseral tabaka) glomerülün kapillerlerini içine alır. Dış tabaka renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturur ve Bowman

kapsülünün pariyetal tabakası adını alır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır. Her böbrek cisimciğinde getirici afferent arteriyollerin girdiği ve götürücü efferent arteriyollerin çıktığı bir damar kutbu ve proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı bir idrar kutbu bulunur (2, 3, 15).

Bowman kapsülünün dış yaprağı tek katlı yassı çok yüzlü hücrelerden oluşur. Bu epitelyum dış tarafta ince bir bazal lamina üzerine oturur. Sıkıca birbirine tutunan hücreler az organel içerir. Tek katlı yassı epitel idrar kutbunda birden proksimal kıvrıntılı tüpcüğün kübik epiteline dönüşür. Bowman kapsülünün visseral yaprağını oluşturan hücreler yassı ve ayakçıklıdır; podosit adını alırlar ve kılcalların dış yüzünü kesintisiz sararlar (15).

Pencereli glomerül endoteli, ortak bazal lamina ve podositlerin ayakçıkları hep birlikte böbrek cisimciğinin süzücü duvarını oluştururlar; su ve iyonların geçmesine izin verirken hücrelerin ve büyük protein moleküllerinin geçişini engellerler (15).

### **2.3.1.b. Proksimal Kıvrıntılı Tübül**

Böbrek cisimciğinin idrar kutbunda, Bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli proksimal tübüllerin kübik yada alçak prizmatik epiteli ile devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tübüllerden daha uzundur ve bu yüzden korteks içindeki böbrek cisimciklerinin yanında daha sık görülür (2).

Rutin histoloji preparasyonlarında proksimal tüpçük kesitleri belirgin bir fırçamsı kenarla sınırlanmış yıldız şeklindeki lümeni, asidofil sitoplazması (bol mitokondrion nedeniyle), tüp kesitlerindeki çekirdek sayısının az ve küre biçiminde olması ile ayırt edilebilir. Tüpçük hücrelerinin bazıları koyu boyanan granüllü sitoplazmaya sahiptir (15, 17).

Üriner sistemin plazma ultrafiltratı, aktif ve pasif mekanizmalarla, süzölmüş su, glikoz,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , ve diğer katıların %70 kadarının geri emildiği proksimal kıvrıntılı tübüllere aktarılır. Proksimal kıvrıntılı tübüller iyonların,  $\text{Mg}^{+2}$ , a bağımlı  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  aktive olmuş pompa ile aktif trasportu için adenzintrifosfatı (ATP) sağlayan hücre zarı kıvrımları arasında yerleşik olan uzun mitokondrionlar içerir. Bunun yanı sıra endositoz ve küçük proteinlerin aminoasitlere yıkımı için gerekli olan apikal tübüloveziküller ve lizozomlar ihtiva

ederler. Üre ve glikozun hücre zarını geçme hareketi bir transpot proteini (taşıyıcı protein) ile gerçekleştirilir. Geri emilen materyal peritübüler kapiller ağa girer (18).

Su geri emilimi için yönlendirici kuvvet, NaCl ve glikoz gibi katıların geri emilimi ile sağlanan bir transselüler osmotik gradyandır. Proksimal kıvrıntılı tübül suya çok geçirgen olduğundan, su; osmoz ile sıkı bağlantılar arasında (para selüler yol) yan hücreler arası boşluğa geçer. Hücreler arası bölümdeki hidrostatik basınçtaki bir artış sıvı ve katıları kapiller ağ içine doğru hareket etmeye zorlar (18).

### **2.3.1.c. Proksimal Düz Tübül**

Medulla çizgilerinden başlar; medulla içinde seyreder. Düz kısım medullanın dış zonunun dış sınırında sonlanarak ince parça ile devam eder. Proksimal tüpçüğün kıvrıntılı ve düz kısmı yapı olarak birbirine benzer. Fakat düz kısımdaki hücreler daha kısadır, fırçamsı kenar ve yan interdijitasyonlar kıvrıntılı kısımlardan daha az gelişmiştir. Mitokondriyonlar fazla sayıda olmakla birlikte daha küçüktür ve düzensiz dağılmıştır. Apikal invajinasyonlar endositoz vezikülleri ve lizozomlar az sayıdadır. Mikro cisimcikler bu bölgede daha belirgindir (15).

### **2.3.1.d. Henle Kulpu**

Proksimal tüpçüğün inen düz kısmından sonra gelen bölümüdür. Böbreğin medulla kısmında bulunur. Proksimal tüpçüğün tek katlı kübik epiteli birden henle kulpunun tek katlı yassı epiteline değişir (15). Proksimal kıvrıntılı tübüllere yapıcı çok benzeyen bir kalın inen kol; bir ince inen kol; bir ince çıkan kol ve bir kalın çıkan koldan oluşan U-şeklinde bir yapıdır (2).

Henle kulpu süzölmüş suyun % 15 kadarını ve NaCl, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>'in % 25 kadarını geri emer. Çıkan kol suya geçirgen olmadığından, süzölen suyun geri emilimi, çoğunlukla inen kolda, tübüler ve interstisyel sıvı arasındaki osmotik gradyanla gerçekleştirilir (18).

### **2.3.1.e. Distal Kıvrıntılı Tübül**

Henle kangalının çıkan kalın kolu kortekse girer; belli bir yolu katettikten sonra bükömlenir ve distal kıvrımlı tübülleri oluşturur (2). Distal tübüller proksimal tübüllerden kolaylıkla ayırt edilebilir: proksimal tübüllerden daha kısadır, kıvrımları daha az komplekstir, distal tübülleri daha küçük ve daha az eozinofilik



kübik hücreler döşer, çapları daha küçüktür, lümenleri tipik olarak proksimal tübüllerinkinden daha geniştir. Distal tübüllerde fırçası kenar yoktur, ancak hücrelerde kısa ve kalın mikro villus bulunabilir. Proksimal tübül hücrelerinde olduğu gibi bazal plazma zarının katlantıları ile oluşan kanallara yerleşmiş mitokondrionlardan dolayı bu hücreler de bazal çizgilenme gösterir (11).

Kortekse giren distal tüpçük böbrek cisimciğine ulaşarak damar kutbundan gelen arteriol ile yakın ilişki kurar. Arteriole değen tübül kısmı makula densayı oluşturan özelleşmiş bir grup hücre içerir. Makula densayı oluşturan hücreler tüpçüğün normal hücrelerinden daha uzun ve daha dardır (prizmatik). Bu yüzden çekirdekleri daha sık ve ovalcedir. Makula densa (yoğun nokta) adlandırması çekirdekler sık olduğu için bu bölgenin daha yoğun görünmesi nedeniyledir. Makula densa gelen arteriyolün modifiye bir kısmı olan ve böbreğin endokrin kısmı kabul edilen jukstaglomerül hücreleri ile ilişkilidir (15). Makula densa hücreleri tübül içi sıvıdaki klorür iyon içeriğine su hacmine duyarlıdır. Dolaşıma renin salgısını başlatan moleküler sinyaller üretirler.

Distal kıvrımlı tübüllerde aldosteron yoğunluğu yeterince yüksek olduğunda iyon değişimi gerçekleşir: sodyum emilir, potasyum iyonları dışarı verilir. Bu düzenek vücudun toplam su tuz içeriğini etkiler. Distal tübül aynı zamanda tübüldeki idrara hidrojen ve amonyum iyonlarını salar. Bu etkinlik kandaki asit baz dengesinin korunmasında çok önemlidir (2).

### **2.3.1.f. Toplayıcı Tübül**

Distal kıvrıntılı tübüllerden geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar meduller piramitlerin ucuna yaklaştıkça genişler (2). Tübülleri döşeyen hücreler kübik olup soluk boyanan sitoplazmaları, merkezde yerleşmiş toparlak çekirdekleri vardır. Duvarda esas (soluk) hücreler denen hücrelerden başka, bunların arasında serpilmiş olarak görülen, koyu sitoplazmalı ikinci bir hücre tipi daha vardır. Koyu hücrelerin yüzeyleri sıklıkla mikropilika denen katlantılarla kaplıdır. Koyu hücreler en çok korteks boyunca, daha az medullada ve seyrek olarak da papilla bölgesinde bulunurlar. İnterkalar hücreler de denen bu hücreler potasyumu geri emer, hidrojen iyonlarını salgılar. Esas hücreler ise aldosteron etkisi ile sodyumu geri emer potasyumu salgılar. Hücrelerin yüksekliği giderek artar. İç medulla

toplama borucukları birleşerek papilla (bellini boruları) denen büyük, düz toplama borularını oluşturmak üzere bir araya gelirler (15).

### **2.3.2. Böbreklerin İç Yapısı**

Her böbrek, dışta korteks (kabuk) ve içte medullaya (öz) sahiptir. Korteks, iç ve dış bölgelere ayrılır. Medulla, tabanları korteks medulla sınırında yerleşik olan medulla piramitleri olarak adlandırılan koni biçiminde kütlelere ayrılır. Bir medulla piramiti onu kaplayan korteks bölgesi ile birlikte bir böbrek lobunu oluşturur.

Metanefrik blastemdeki pirimitif lobların kaynaşma bölgelerinden arta kalan yapılar olan böbrek sütunları (bertin sütunları), bir böbrek lobunun sınırlarını oluşturur. Her böbrek lobunun tepesi bir minor kaliksle çevrelenen bir papillada sonlanır. Her minor kaliks bir papilladan gelen idrarı toplar. Minor kaliksler, major kaliksleri, ardından pelvisi oluşturmak için birleşirler (18).

### **2.4. Böbrek Fizyolojisi**

Böbreklerin en önemli fonksiyonu dışardan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıklardan vücudu kurtarmaktır. Oldukça kritik diğer bir görev, vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrol etmektir. Vücutta su ve bütün elektrolitlerin giren (sindirilmeye veya metabolik yapıya bağlı) ve çıkan (atılana veya metabolik tüketime bağlı) miktarları arasındaki denge önemli ölçüde böbrekler tarafından sağlanır. Böbrekler en önemli görevlerini, plazmayı süzerek ve süzüntüden vücudun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Böbrekler gerekli maddeleri kana geri döndürürken istenmeyen maddeleri idrarla ıtrah ederek filtrattan dolayısı ile kandan uzaklaştırırlar.

Böbrekler ayrıca su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, vücut sıvılarının osmolalitesinin ve elektrolit yoğunluğunun düzenlenmesi, asit baz dengesinin düzenlenmesi, yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması, kan basıncının düzenlenmesi, hormonların salgılanması ve glukoneogenez gibi önemli görevleri de yerine getirmektedir (19).

#### **2.4.1 Böbreğin Fonksiyonları**

Böbreğin başlıca fonksiyonları şunlardır;

\* İdrar oluşturmak sureti ile bedenden sıvı atılımını düzenleyerek, plazma ozmolaritesinin normal sınırlarda olmasını sağlar.

\* Her bir elektrolitin plazma konsantrasyonunun normal sınırlarda olmasını sağlar.

\* Plazma H<sup>+</sup> konsantrasyonunu normal sınırlarda sürdürür (pH= 7.4).

\* Protein metabolizmasının son ürünleri olan üre, ürik asit ve kreatinini atar.

\* Eritrosit yapımını uyaran eritropoetini yapar.

\* D vitaminini aktif şekline metabolize eder.

\* İnsülini parçalar (pankreatista yapılan insülinin yaklaşık %20'si renal tübüler hücrelerde parçalanır).

\* Prostaglandinleri yapar. Prostaglandinler, bedende pek çok dokuda bulunur. Renal medulla PGA<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> yapar, bunlar vazodilatatör etkiye sahiptir.

\* Kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olan renin enzimini yapar (20).

#### **2.4.2. İdrar Oluşması**

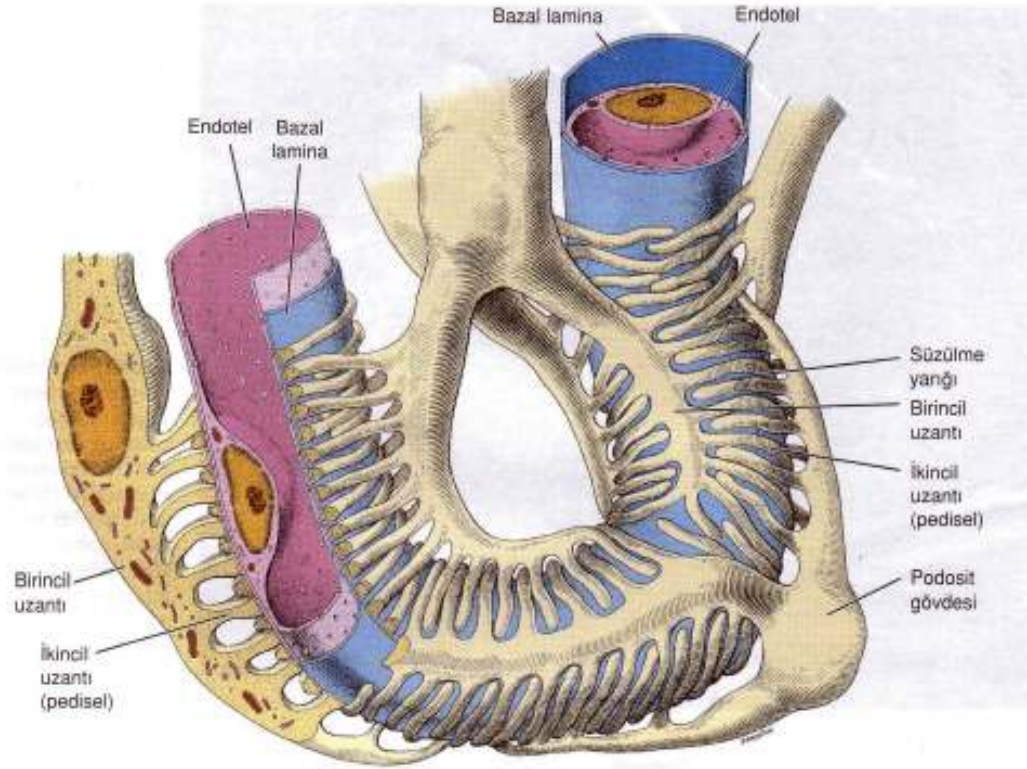
Nefronlarda idrar oluşmasında üç aşama vardır;

■ Filtrasyon

■ Geri emilme (reabsorbsiyon)

■ Salgılama (ekskresyon = sekresyon)

Filtrasyon = İdrar oluşumunun ilk basamağıdır. Afferent arteriyol ile glomerül kapiller yumağına ulaşan kanın proteinleri ve hücreleri dışındaki tüm elemanları bowman kapsülü içine süzülür. Süzüntünün içeriği proteinler dışında hemen hemen plazmanın yapısı ile eşdeğerdir. Glomerül kapillerlerindeki filtrasyon hızı, birim zamanda süzülen plazma miktarı olarak tanımlanır. Birimi ml / dk'dır ve kısaltılmış olarak GFR şeklinde gösterilir. GFR nin normal değeri 125 ml / dk'dır. Buradan anlaşılan normalde böbreklerin 1 dakikada 125 ml plazmayı filtre ettikleridir. Süzüntünün % 99'u tübülüsleri geçerken geri emilerek tekrar kana verilmektedir. Filtrasyon işleminin olabilmesi için kandan süzülecek maddelerin glomerüler kapiller membran adı verilen üç tabakadan geçmesi gerekir. Bu üç tabakayı şöyle sıralayabiliriz. (1) kapiller endoteli, (2) bazal membran (3) kapiller bazal membranın dış yüzeyini çevreleyen epitelyal hücre (podosit) tabakası (1, 19, 21).

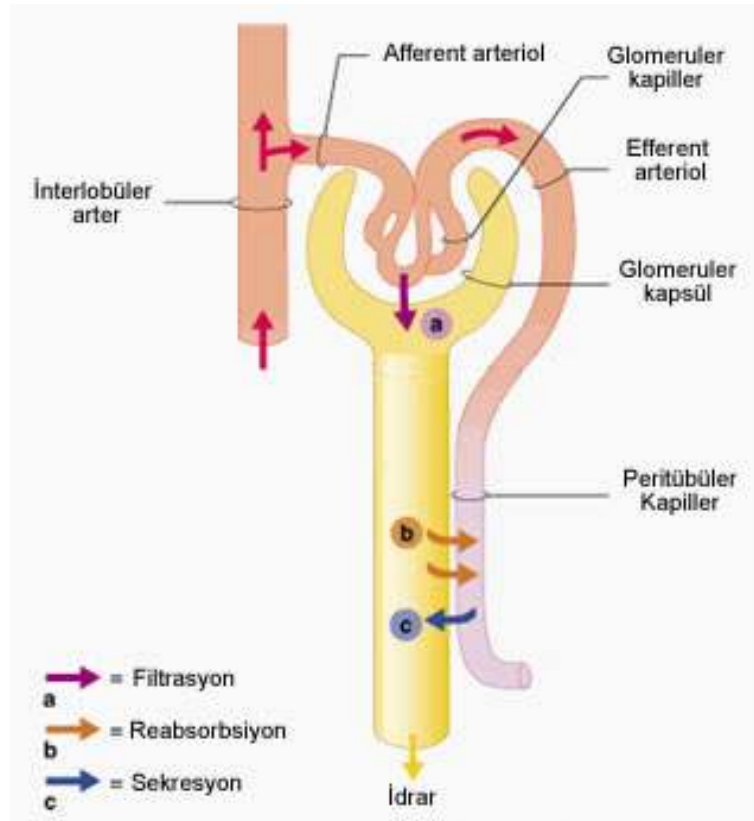


Şekil 5: Glomerüler kapiller membran (2)

Reabsorbsiyon = Filtrat içindeki su ve suda erimiş maddeler basit difüzyon ve aktif taşınma gibi bilinen taşınma yöntemleri ile önce tübülüs epitel hücrelerine buradan da kana geri emilirler. Maddelerin geri emilmeleri organizmanın gereksinmesi doğrultusunda düzenlenmektedir. Geri emilimin % 90'ı proksimal tübülüs bölgesinde yapılmaktadır. Bu bölgede geri emilen maddeler, yarattıkları ozmotik güç ile bir miktar suyun da geri emilimini sağlarlar. Tübülüslerde geri emilemeyen madde miktarının artması suyun geri emilimini azaltarak diürece neden olur. Diüretik ilaçlar, bazı maddelerin geri emilimini engelleyerek, mannitol ise tübülüslerden reabsorbe olamadığı için diürece neden olmaktadır. Bazı hormonlar tübülüslerden geri emilecek maddeler üzerine etkilidirler. Bunlardan aldosteron distal tübülüs bölgesine etki ederek  $\text{Na}^+$  iyonunun geri emilimini artırırken  $\text{K}^+$  iyonunun idrar ile atılmasını hızlandırır. ADH ise toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliğini kontrol etmektedir. ADH varlığında toplayıcı kanallarda suyun geri emilimi artar ve konsantre idrar çıkarılır. ADH

yokluğunda idrar ile çıkarılan su miktarının artması ile idrar dilüe olur. Tübülüslerden aktif taşınma ile geri emilen maddeler için bir eşik değer söz konusudur. Bu duruma en iyi örnek glukoz taşınmasıdır. Kan glukoz konsantrasyonu normal olduğu zaman glomerüllerden filtre olan glukozun hepsi proksimal tübülüs bölgesinde aktif taşınma ile geri emilir ve idrara hiç glukoz çıkmaz. Kan glukoz konsantrasyonu normalden yüksek olduğu zaman aktif taşımada görev alan taşıyıcı moleküllerin doygunluğa erişmesi sonucu glukozun fazlası geri emilemez ve glukoz idrara çıkar. Geri emilemeyip tübülüs sıvısı içinde kalan glukoz fazlası, ozmotik güç yaratarak suyu da beraberinde sürükler. Diabetli hastalarda poliüri görülmesinin nedeni de budur.

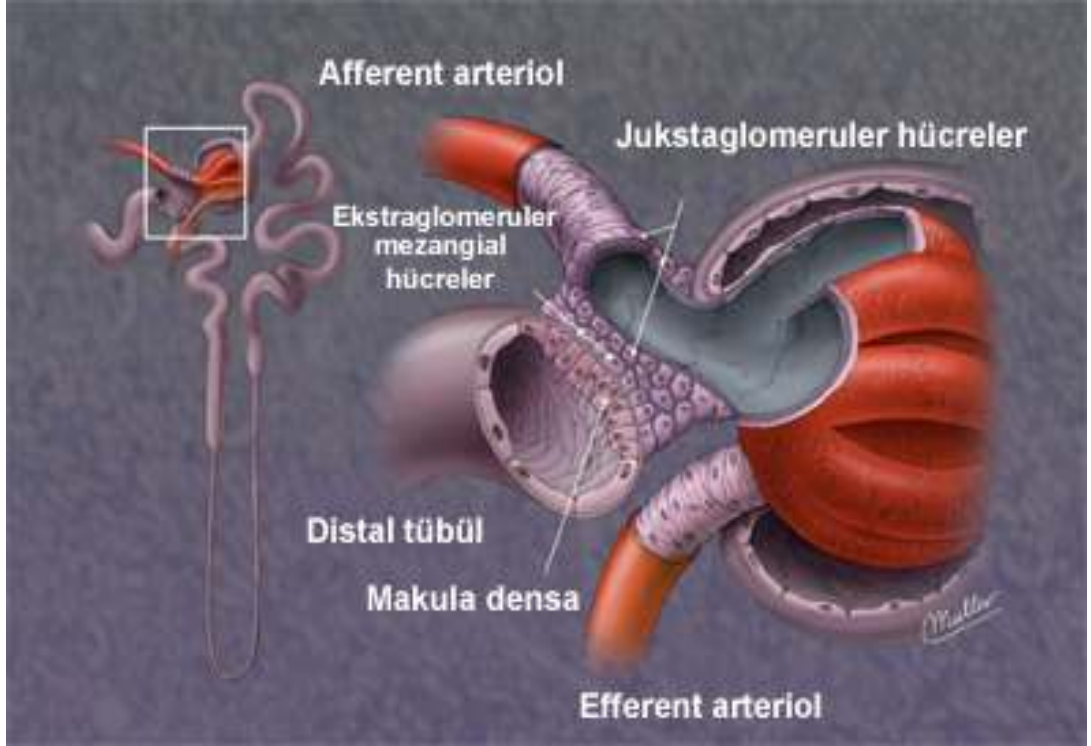
Sekresyon = İdrar oluşması sırasında bazı maddeler doğrudan tübülüs epitel hücreleri tarafından tübülüsler içine salgılanmaktadır. (19, 21).



Şekil 6: İdrar oluşumu . (22)

### 2.4.3. Kan Basıncının Düzenlenmesi

Böbreklerde bulunan bu sistem kan hacmini, kan basıncının ve glomerül kapillerleri içindeki basıncın dolayısıyla glomerül filtrasyon hızının düzenlenmesi yönünde çalışan bir sistemdir. Jukstaglomerüler aparat her nefronun glomerül yumağına yakın bir yerde yerleşmiştir (20, 21). Jukstaglomerüler hücreler, distal tüpçüğün makula densası ve ekstraglomerüler mezengial hücreler (lacis hücreleri, polkissen hücreleri) jukstaglomerüler aparatı oluşturur (15). Nefronlarda distal tübülüsün ufak bir bölümü afferent ve efferent arteriyolün arasındaki bir bölgeden geçer ve arteriyollerle komşu haldedir. Distal tübülüsün afferent arteriyol ile değdiği bölgede, gerek arteriyol hücreleri gerekse tübülüs hücreleri değişime uğramıştır (20, 21). Bu bölgedeki tübülüs hücrelerine makula densa, afferent arteriyolün orta tabakasında (tunika media) değişmiş düz kas hücrelerine ise jukstaglomerüler hücreler adı verilmektedir (2). Jukstaglomerül hücreleri renin adı verilen proteolitik bir enzim salgılar. Makula densa hücreleri ise distal tübülüs içinden geçen sıvının  $Na^+$  ve  $Cl^-$  iyon konsantrasyonuna duyarlıdır. Arteriyel kan basıncının düşmesi veya böbrek arterinin daralması sonucu GFR'nin azalması distal tübülüsten geçen sıvıda  $Na^+$  ve  $Cl^-$  azalmasına neden olur. Bu durum makula densa hücrelerini uyarır. Makula densa hücreleri de jukstaglomerül hücrelerinden renin salgılanmasına neden olur. Renin kanda bulunan ve bir polipeptid olan Angiotensinojene etki ederek Anjiotensin I oluşturur. Anjiotensin I de böbreklerde ve akciğerlerde bulunan konverting enzim aracılığı ile Anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II kuvvetli vazokonstriktör etkiye sahip bir maddedir. Efferent arteriyolü kasarak glomerül kapillerlerindeki basıncı yükseltir. Anjiotensin II aynı zamanda sistemik dolaşımdaki arteriyolleri de kasarak kan basıncını yükseltir. Anjiotensin II bu etkilerine ilaveten adrenal korteksten aldosteron salgısını uyararak tuz ve su tutulmasını artırır, hipotalamusa etki ederek ADH salgısını ve susama hissini uyarır. Bütün bunların sonucunda kan basıncı yükseltilip ekstrasellüler sıvı hacmi artırılmış olur (20, 21).



Şekil 7: Jukstaglomerüler aparat (23)

#### 2.4.4. Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi

Böbrekler eritrosit yapımını stimüle eden eritropoietini salgırlar. Böbreklerden eritropoietin salınımında hipoksi önemli bir uyarandır. Normal şahıslarda tüm eritropoietinin %90'ı böbreklerde, geriye kalanı da karaciğerde yapılır (19). Böbreklerdeki ekstraglomerüler mezangial hücreler (lacis hücreleri) eritropoietin yapımından sorumludur (17). Ağır böbrek hastalığı olanlarda veya böbrekleri çıkarılmış ve hemodiyalize alınan hastalarda eritropoietin yapımının azalması sonucu ağır anemi gelişir (19).

#### 2.4.5. Böbreklerin Asit Baz Dengesine Etkisi

Böbrekler organizmanın asit baz dengesinin düzenlenmesinde önemli paya sahip organlardır. Vücut sıvılarında hidrojen iyonu konsantrasyonu arttığı, diğer bir deyişle pH azaldığı zaman (asidoz), böbrekler idrar ile hidrojen iyonu atılmasını hızlandırırken aynı anda kanda bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ) iyonunun konsantrasyonunu yükseltmek için bikarbonatın reabsorpsiyonunu artırır. pH yükselmelerinde ise (alkaloz) idrar ile bikarbonat atılımını hızlandırır. Vücut sıvılarının pH'ı çok

dar sınırlar içinde değişmez tutulmaya çalışılırken idrarın pH'ı 4.5 ile 8.0 arasında değişim göstermektedir (21).

#### **2.4.6. Elektrolitlerin Plazma Konsantrasyonlarının Düzenlenmesi**

Epitel hücreleri boyunca sodyum geri emildiğinde klorür gibi negatif iyonlar, elektrik potansiyeli nedeni ile sodyum ile birlikte taşınır. Yani pozitif yüklü sodyum iyonları lümen dışına çıkarken hücrelerarası mesafeye göre lümen içini daha negatif yüklü bırakır. Bu, hücreler arası yolla klorür iyonlarının pasif olarak difüzyonuna neden olur. Su tübülden osmoz ile geri emildiği zaman, tübül lümeni içinde klorür iyonunun yoğunluk artışı nedeni ile ilave klorür geri emilimi olur. Böylece elektrik potansiyeli ve klorür yoğunluk farkı aracılığı ile sodyum iyonunun aktif taşınması, pasif klorür taşınması ile yakından ilişkilidir (19).

#### **2.4.7. Glikoz Sentezi**

Böbrekler uzun süreli açlık esnasında amino asitlerden ve diğer öncüllerden glukoneojenez denen işleme glikoz sentezler. Uzun süreli açlık esnasında böbreklerin kana glikoz ilave etme kapasitesi karaciğerinki ile yarıdır. (19).

#### **2.5. Doksorubisin**

Doksorubisin sitotoksik antibiyotikler grubunda yer alan geniş spektrumlu antineoplastik bir ilaçtır. Bu grupta çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen antibiyotik niteliğinde antineoplastik ilaçlar bulunur. Sitotoksik antibiyotikler, mide bağırsak kanalından pek absorbe edilmezler; sadece parenteral uygulanırlar (24-26). İntravenöz yolla uygulandığında sistemik etkiyle hızlı proliferen olan hücrelerde DNA sentezini engellemektedir (27).

Doksorubisin streptomyces peucetius'un fermantasyonu ile elde edilen antrasiklin antibiyotiklerdendir (28). Orta derecede lipofilik özellik gösterir (27). Amino şeker ve bir antrasiklin halka içerir. İlaç molekülünün aglikon kısmı, DNA ve RNA'nın arasına girer. Moleküldeki iyonik şeker yapısı, interkasyonu stabilize etmek için iyonik olarak bağlanır. Sonuç olarak, DNA ve RNA'nın sentez sırasında şekli bozulur. Bu etki döneme özgü değildir, fakat S dönemindeki hücrelere etkinliği fazladır. Doksorubisin ayrıca demir ile güçlü bir biçimde şelat oluşturup DNA'ya ve hücre membranlarına bağlanabilir ve DNA'yı ve hücre membranlarını kolayca parçalayabilen serbest radikaller üretebilir (24, 29).



Doksorubisin genellikle uterus, meme, tiroid, özefagus, over ve akciğer karsinomları gibi solid tümörler, akut lösemi, hodgkin ve non-hodgkin lenfoma ve yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde kullanılmaktadır (24, 29-31).

Doksorubisin beyin dışındaki dokular tarafından süratle alınır (29). Dokulara fazla bağlanıp oradan yavaş salıverildiğinden, karaciğerde hızlı metabolize edilmesine karşın vücutta kalışı ve etkisi uzun sürer; büyük kısmı safra içinde itrah edilir. Karaciğer metastazı veya primer tümörü ya da diğer bir nedenle, karaciğer fonksiyonu bozulmuşsa eliminasyonu yavaşlar ve doz azaltılmazsa vücutta birikir. Hidroliz sonucu vücutta kısmen serbest kalan anglikon kısmı etkinlik göstermez (24).

Kemoteropötik ilaçların kullanımı sırasında en büyük kaygı toksisiteLERİDİR. Kullanılan ilaçların toksisite durumlarının bilinmesi ve izlenmesi gerekmektedir (32). Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar ve antrasiklinler en sık nefrotoksositeye neden olan ilaçların başındadır (33, 34). Böbrekler bir çok kemoterapi ilacının atıldığı organlardır. İlaçların metabolitleride böbrekleri duyarlı hale getirebilmektedir. Glomerül, tübül, damarlar semptomatik olmayan kreatinin yüksekliğinden, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu oluşabilmektedir (32). Antineoplastik ilaçlar başlıca; glomerülü oluşturan endotelial hücreler, podositler, mezenşimal hücreler ve glomerül bazal membranına hasar verir. Endotelial hücreler ve podositler glomerül bazal membranının yüksek negatif yükünden sorumlu olan siyaloglikoproteinden zengindir. Bu hücrelerin hasarı sonucunda glomerül bazal membranın negatif elektrik yükü bozulur. Ayrıca bazı kemoterapi ilaçları glomerüler podositlerin yerinden ayrılmasına neden olur. Podositlerin ayrılması ile glomerül bazal membran bariyerinin boyutu değişir. Glomerüler bazal membranın negatif elektrik yükünün ve bariyer boyutunun değişmesi sonucunda glomerüler bazal membran geçirgenliği değişir. Buna bağlı olarak idrarda protein atılımı artar ve GFR düşmeye başlar. Doksorubisin proksimal tübül hücrelerinde birikerek akut tübüler nekroza neden olabilmektedir. Ayrıca böbrekte glomerüler kapiller permeabilitesinde artış ve tübüler atrofi meydana getirmektedir (33, 35).

Tümör tedavisinde geniş spektrumlu bir ajan olması nedeniyle önemli olmakla beraber, organa toksik yan etkileri ilacın terapötik kullanımını kısıtlamaktadır (28). Doksorubisinin akut yan etkileri bulantı, kusma, beyaz kan hücrelerinin sayısında azalma ve saç dökülmesidir. Bunun yanı sıra kalp, böbrek, karaciğer, kemik iliği, beyin ve testis dokularına toksik etkisi mevcuttur (5, 30, 36-38). DNA sentezinin inhibisyonu ve oksijen radikallerinin oluşması böbrek, kalp ve karaciğerde lipid peroksidasyonuna neden olur (36). Çalışmalarda elde edilen bulgular, doksorubisine bağlı toksisitenin patogenezinde; serbest radikal oluşumunun, antioksidan enzimlerde azalmanın ve lipid peroksidasyonunda artmanın rol oynuyor olabileceğini desteklemektedir. Patogeneizde sorumlu tutulan serbest radikaller süperoksit, hidroksil radikalleri ve nitrik oksittir (NO). Serbest radikallerin indüklediği malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin de olaya katkısı olduğu ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimleri azaltarak kardiyotoksisiteye neden olduğu da gösterilmiştir (40- 43).

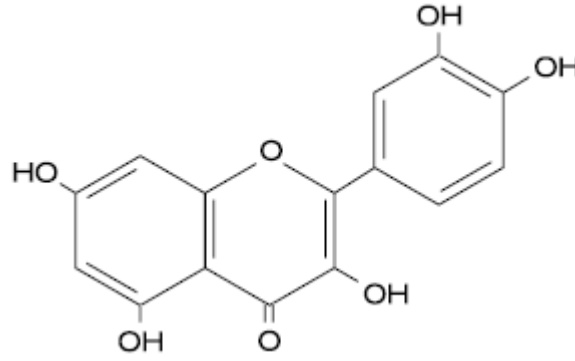
Normal koşullarda, aerobik metabolizmanın ürettiği reaktif oksijen türleri sürekli olarak inhibe edilir. Bu işi, organizmada yer alan antioksidan savunma sistemleri gerçekleştirdiğinden patolojik bir durum gözlenmez. Serbest radikallerin oluşum hızı ile savunma sistemlerinin gücü arasındaki denge bozulmadığı sürece organizma oluşan radikallerden etkilenmez. Bu denge, antioksidan sistemlerin aleyhine bozulduğu zaman, potansiyel bir hasar meydana gelir ki buna “oksidatif stres” adı verilir. Oksidatif hasar, DNA, lipid, protein ve karbonhidrat gibi tüm biyolojik moleküllerde ortaya çıkabilir. Bu radikal saldırısından, başta lipitler olmak üzere tüm biyolojik yapılar zarar görebilir. Doksorubisin serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik nedenlerinden biridir. Oksidan ve antioksidan sistemlerindeki bu karmaşa doku hasarı ile sonuçlanır ki, bu da dokuda protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu ile görülür. Lipit peroksidasyonu ile oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür ama antioksidan reaksiyonlar ile sonlandırılabilir. Doksorubisine bağlı toksisitenin patogenezinde serbest radikal ve antioksidan enzimlerin rol aldığına ait bulguların belirlenmesi, antioksidan tedavi denemelerini gündeme getirmiştir (28).

## 2.6. Quersetin

Flavonoidler, bitkisel kaynaklı besinlerde doğal olarak bulunan ve 4000'den fazla çeşidi olan, polifenolik bileşiklerdir. *In vitro* çalışmalarda antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri dikkatlerin flavonoidler üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Sık tüketilen yiyeceklerin çoğunda; elma, soğan, çay, kiraz ve çilek gibi yumuşak kabuklu meyveler, lahana, brokoli gibi yeşil yapraklı sebzelerde, çoğu tohumda, yemişlerde, çiçekler, kabuklar ve yapraklarda, kırmızı üzüm ve şarapta, okaliptüste, kakao, hatta medikal bitkiler; ginkgo biloba, hypericum perforatum, sambucus canadensis'de ve pek çoğunda bulunmaktadır (44, 45, 46, 47). Bir flavonol olan quersetin besinlerde (özellikle soğanda) bolca bulunur. Renkli soğan çeşitleri beyazlardan daha çok flavonoid içerirler. Dıştaki kuru kabukların quersetin içerdiği gösterilmiştir. Kırmızı soğan ticari antioksidanlar kadar etkili olarak bulunmuştur. Tümör promosyonunu engellediği ve mide karsinomu riskinde azalmaya sebep olduğu bilinmektedir (48). Çay da flavonol ve flavon grubundan olan quersetin ve kaempferolden zengindir (49). Günlük diyetle alınan miktarın 25-1000 mg olduğu tahmin edilmektedir (45, 50, 51). Total alımın %61'ini çayın oluşturduğu saptanmıştır (48).

Quersetin (3,5,7,3',4'-pentahydroxy flavon) polifenol yapıda bir maddedir ve güçlü bir antioksidandır (52, 50). İnsanlarda önemli miktarlarda quersetinin absorbe edildiği ve absorpsiyonun glukoz konjugasyonu ile arttığı bildirilmektedir. Quersetinin üriner atılımı alınan miktar ve süre ile artış göstermektedir ve atılan fraksiyon %0.29- 0.47 olarak bildirilmektedir (48).

Tüm flavonoidler, hidroksil (OH) gruplarının bağlandığı 3 halkalı molekül yapısına sahiptir (Şekil 6). Flavonoidler besinlerde glikozit formunda bulunurlar. Yani, merkez halkaya bağlanmış bir şeker (rhamnose, glukoz, galaktoz) molekülüne sahiptirler. Quersetin; kersetin, isoquercetrin ve hyperoside gibi biaglikondur, yani glikozit formdadır (53).



Şekil 8: Quersetin'in kimyasal yapısı (44)

Flavonoidler serbest radikal yakalayıcısı olmaları, enzim aktivitelerini düzenlemeleri, hücre çoğalmasını inhibe etmeleri , antibiyotik, antiallerjen, antidiyareik, antiülser, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ilaç gibi hareket etmeleri dolayısıyla araştırmacıların ilgisini çekmektedir (49, 54). Quersetin'in biyolojik etkilerinin; antimitojenik, antikanser, antiviral, antitrombotik, antiiskemik, antiinflamatuvar, antiallerjik olduğu, arterosklerozisi ve koroner kalp hastalıklarını önleyici bir etkisinin olduğu, sellülar immüniteyi stimule ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (50, 54-56). Yapılan hücresel çalışmalarda quersetinin kolon, mide, prostat, meme, serviks, over, akciğer ve karaciğer kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (57, 58). Ayrıca yapılan çalışmalarda quersetinin trombosit agregasyonunu önlediği ve antihipertansif etkisinin olduğu gösterilmiştir (59).

Serbest radikaller somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine saldıran moleküllerdir. Antioksidanlar da bu serbest radikallerin etkilerini nötralize eden, kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen moleküllerdir. Antioksidan özellik gösteren flavonoidler, serbest radikal toplayıcı özellik göstermektedir (60). Quersetinin antioksidan özelliği *in vivo* ve *in vitro* birçok deneysel çalışma ile kanıtlanmıştır (61). Kuantum kimyasına göre ancak iki elektron bir bağın yapısına girebilir. Ayrıca iki elektronun ters dönüş doğrultusunda olması gerekir. Yani yukarıya doğru dönen bir elektronun eşi aşağıya doğru dönen bir elektrondur. Elektron çiftleri oldukça kararlıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları elektron çifti halinde bulunur. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya birlikte kalır (ikisi de bir

atoma katılır) ya da ayrılırlar (biri bir atoma, diğeri diğesine). Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir iyon olur, eğer ayrılırlarsa da serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp işlerine engel olurlar. Bu işlem serbest radikalleri hem tehlikeli hem kullanışlı yapar (54, 62).

Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi enerji üretimi ve pek çok diğeri metabolik işlevde temel oluşturur. Ama eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Bilim adamları 1954'lerden beri serbest radikallerin yaşlanma ve dejeneratif hastalıklara neden olduğunu bilmektedirler. Çoğu elektronlar çift halde bulunurken, serbest radikal bu elektronları birbirinden ayırarak reaksiyonu durdurur. Ama sonuçta serbest radikal kendine bir çift elektron alarak elektron çifti haline geçer, diğeri elektron serbest radikal olur. Antioksidantlar ise serbest radikaller için kolay bir elektron hedefi oluşturur. Bağlanan serbest iki serbest radikali birleştirerek nötralize edebilme özelliğine sahip bir enzime (glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz) taşınana kadar radikalle stabil bir yapı oluşturur (62).

Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu hasara şunlar sebep olmaktadır:

- Hücre membranı proteinlerini yıkararak hücreleri öldürmek,
- Membran lipit ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek,
- Nükleer membranını yararak nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek,
- Bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sistemini zorlamak (62).

Son yıllarda yapılan çalışmalar flavonoidlerin oksidatif DNA zedelenmesini serbest radikal tutulması dışında mekanizmalarla önlediğini göstermektedir. Endojen oksidanların korunup ve güçlendirilmesi yolu ile de etkili olabilirler. Flavonoidlerin çoğu glutasyon-S-transferazı (GST) aktive etme yeteneğine

sahiptir. Quercetin, myricetin ve fisetin gibi flavonoidler istatistiksel olarak anlamlı derecede GST aktivitesini arttırarak etkili olur. GST'nin mutajenik potansiyeli bulunan ksenobiyotikleri detoksifiye ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Böylece, GST'yi arttırarak etkili olan bileşiklerin oksidatif stresi azalttığını ve mutajenik ksenobiyotikleri detoksifiye ettiğini söyleyebiliriz. Soğan tüketimi ile plazmada quercetin düzeylerinin, lenfosit DNA'sında kırılma direncinin arttığı ve idrarda oksidatif metabolitlerin azaldığı gösterilmiştir (49, 63).

Flavon glikozidler; quersetin, kempferol ve izorhamnetin bileşiklerinden oluşur. Bunların güçlü antioksidan özellikleri vardır. Ortamda bulunan süperoksit, hidroksil ve peroksil radikalleri gibi serbest radikalleri yakalayarak hücreleri lipid ve protein oksidasyonuna karşı korurlar (45).

Lipit peroksidasyonunu farklı yollarla engellerler.

- Radikal oluşturucu enzimleri inhibe ederler. Ancak bazı flavonoidlerin metal iyonlarıyla etkileşerek prooksidan etki yaptıkları saptanmıştır.
- Peroksidasyonu başlatan radikalleri tutarlar.
- Metal iyonlarını bağlarlar (49, 64, 65).

Flavonoid tüketiminin artması ile koroner kalp hastalığı görülmesi arasında ters bir ilişki vardır (antioksidan antitrombotik özelliğine bağlı olarak). Japonya'da yürütülen bir çalışmada flavonoid alımının artması ile plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür. Finlandiya'daki bir başka çalışmada ise quersetin'den zengin elma ve soğan tüketimi arttığında koroner mortalite azalmış olarak bulunmuştur (49, 66). Quersetin gibi major flavonoidler, serum trigliserit seviyesini ve platelet agregasyonunu azaltarak antitrombolitik etki göstermesi yanında meme kanserinde p53 tümör supressör geninde down-regülasyon yapmaktadır . Quersetinin ovarian kanser hücrelerinde transforming growth faktör-B1 üretiminin düzenlenmesi ile olabilen inhibitör aktivitesi gösterilmiştir (48).

### 3. MATERYAL ve METOD

Çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilen 60 günlük Wistar Albino cinsi, 40 adet erkek (250-350g) rat kullanıldı. Ratlar rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. Grupların kendi içinde homojen olmasına ve gruplardaki rat ağırlık toplamalarının yaklaşık aynı değerde olmasına dikkat edilerek gruplar oluşturuldu. Ratlar 10 gün süresince, havalandırması olan, mevsimsel gün ışığı ritmindeki odalarda, özel kafesler içinde, standart rat pellet yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Gün aşırı içme suları değiştirildi ve kafes temizliği yapıldı.

Toplam 4 deney grubu şu şekilde oluşturuldu:

**Kontrol grubu (Grup 1) (n:10):** Herhangi bir ilaç uygulanmadan sadece % 0.9 sodyum klorür 0.5 ml intraperitoneal (i.p.) ve 1 cc % 0.9 sodyum klorür oral olarak uygulandı.

**Doksorubisin grubu (Grup 2) (n:10):** İlk iki gün bu gruptaki ratlara da %0.9 sodyum klorür 0.5 cc i.p. ve 1 cc oral olarak uygulandı. Deneyin 3.günü doksorubisin hidroklorid (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub>HCl) (Doxo Teva 50 mg flakon) 5 cc serum fizyolojikte çözüldü ve 20 mg/kg/i.p. tek doz uygulandı ve aynı zamanda 1 cc %0,9 NaCl oral uygulandı, daha sonra altı gün %0.9 NaCl i.p ve 1 cc oral olarak uygulamanmaya devam edildi.

**Doksorubisin + Quersetin grubu (Grup 3) (n:10):** Doksorubisin uygulamasından iki gün önce Quersetin dihidrat (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>.2H<sub>2</sub>O) (Quercetin dihydrate, Sigma) 50 mg/kg/oral ve 0.5 cc %0,9 NaCl i.p olacak şekilde uygulandı, ardından 3. gün tek doz doksorubisin 20 mg/kg/i.p. ve 1 cc. %0,9 NaCl oral uygulandı, altı gün daha quersetin 50 mg/kg/oral ve 0.5 cc %0,9 NaCl i.p olarak uygulandı.

**Quersetin grubu (Grup 4):** Deney süresince ratlara 50 mg/kg/oral Quersetin dihidrat (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>.2H<sub>2</sub>O) (Quercetin dihydrate, Sigma) ve 0.5 cc %0,9 NaCl i.p uygulandı. (Tablo: 1).





### 3.1. Histolojik yöntemler

Doksorubisin uygulamasından sonraki 7. gün 10mg/kg intraperitoneal ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi altında ratların böbrek dokuları çıkarıldı. Çıkarılan dokular ışık mikroskopik inceleme için 24 saat % 10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonu içinde tespit edildi.

Tespit edilen böbrek dokuları kasetlendi. Doku takibinden geçirilerek, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden sonra dokular parafine gömülerek bloklandı. (Tablo: 2.)

**Tablo: 2.** Doku Takibi Metodu

Formaldehit	24-48 saat
Çeşme suyu	6-8 saat veya bir gece
% 70 Alkol (I)	1 saat
% 70 Alkol (II)	1 saat
% 80 Alkol	1 saat
% 96 Alkol (I)	1 saat
% 96 Alkol (II)	1 saat
% 100 (Absolü) Alkol (I)	1 saat
% 100 Alkol (II)	1 saat
Ksilen (I)	1 saat
Ksilen (II)	1 saat
Ksilen (III)	1 saat
Parafin (I)	1 saat
Parafin (II)	1 saat

Parafine gömülen dokulardan mikrotom ile 5µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon aşamalarından sonra kesitlere rutin hematoxilen-eozin boyası uygulandı. (Tablo: 3.)

Preparatlar mikroskop altında (Nicon, ECLIPSE E600W, Tokyo, Japan) incelendi ve dijital fotoğraf makinesi (Nicon Coolpix 5000, Tokyo, Japan) ile fotoğraf çekimleri yapıldı.

**Tablo: 3.** Hematoksilen-Eozin Boya Prosedürü

Etüvde deparafinizasyon	45-60 dakika
Ksilen I	15 dakika
Ksilen II	15 dakika
Ksilen III	15 dakika
% 100 (Absolü) Alkol	2 dakika
% 96 Alkol	2 dakika
% 80 Alkol	2 dakika
% 70 Alkol	2 dakika
Çeşme Suyu	2 dakika
Distile Suda Çalkala	15-30 saniye
Hematoksilen	4-12 dakika
Çeşme Suyu	2 dakika
Eozin	15 saniye-2 dakika
% 80 Alkol	Daldır çıkar
% 96 Alkol	2 dakika
% 100 Alkol	2 dakika
% 100 Alkol	2 dakika
Ksilen I	5 dakika
Ksilen II	5 dakika
Ksilen III	5 dakika
Entellan ile kapat	

Sonuç: Hücrelerin nükleusları hematoksilen ile mavi-mor boyanırken, sitoplazma eozin ile pembe renkte boyanır.

### 3.2. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 9.05 ile yapıldı. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart hata (SEM) olarak alındı. Grupların homojenitesi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis H Testi ile yapıldı. Grupların ikili karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Elde edilen “p” değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlılık ifadesi oldu.

Herbir gruba ait böbrek kesitleri histolojik olarak tübüler nekroz/atrofi, tübüler vakuoler değişiklikler, glomerüler hasar, vasküler konjesyon/tromboz ve interstisyel inflamasyonun şiddet ve yaygınlığı dikkate alınarak incelendi. Herbir kesit 0-3 arasında (sırası ile hasar yok, az hasar, orta derecede hasar ve şiddetli hasar) skorlandı (Tablo: 4).

**Tablo: 4.** Parametrelerin Skorlama tablosu

Normal	0 (0)
Az hasar	+ (1)
Orta derecede hasar	++ (2)
Şiddetli hasar	+++ (3)

## 4. BULGULAR

Doksozubisine bağlı oluşturulan nefrotoksik doku hasarları Tablo: 5.'de gösterilmiştir. Bbbrek dokusunda meydana gelen tbbbler nekroz-atrofi, tbbbler vakuoler değişiklik, glomerbler hasar, vaskbler konjesyon-trombozis ve interstisyel infiltrasyon; Doksozubisin Grubu ve Doksozubisin + Quersetin grubunda Kontrol grubuna gbre artmış bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Tablo: 5.** Gruplara ait histolojik değişiklikleri gsteren tablo. Değerler ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Grup I: Kontrol, Grup II: Doksozubisin, Grup III: Doksozubisin+Quersetin, Grup IV: Quersetin

Gruplar	Tbbbler nekroz-atrofi	Tbbbler vakuoler değişiklik	Glomerbler hasar	Vaskbler konjesyon-trombozis	İnterstisyel İnfiltasyon
I	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
II	2.20 $\pm$ 0.13	2.50 $\pm$ 0.16	2.20 $\pm$ 0.13	2.00 $\pm$ 0.21	1.80 $\pm$ 0.20
III	1.40 $\pm$ 0.16	1.40 $\pm$ 0.16	1.40 $\pm$ 0.16	1.20 $\pm$ 0.13	1.30 $\pm$ 0.15
IV	0.20 $\pm$ 0.13	0.30 $\pm$ 0.15	0.3 $\pm$ 0.15	0.20 $\pm$ 0.13	0.20 $\pm$ 0.13
p değeri*					
I ile II	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
I ile III	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
II ile III	0.009	0.002	0.009	0.015	A.D
I ile IV	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.

\* : Hesaplanan yzde değişimler iki grupta karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı.

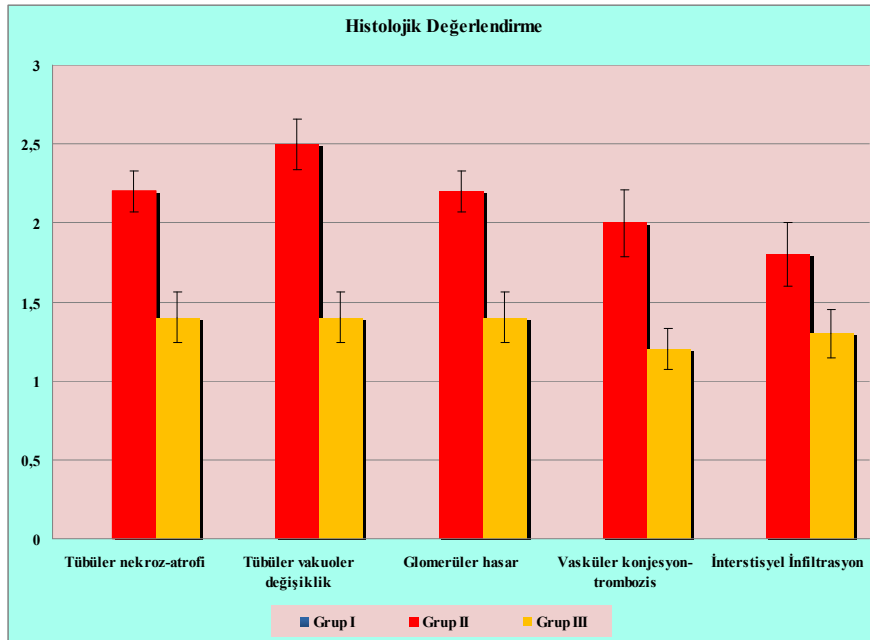
A.D.: İstatistiksel olarak anlamlı değil ( $p>0.05$ )

Kontrol grubu ve Doksorubisin grubunda meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde doksorubisin grubunda nefrotoksik hasarların meydana geldiği tespit edildi. Doksorubisin grubunda oluşan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). (Tablo: 5)

Kontrol grubu ve Doksorubisin+Quersetin grubunda meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde gruplar arasında oluşan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). (Tablo: 5.)

Doksorubisin grubu ve Doksorubisin+Quersetin grubunda meydana gelen değişiklikler açısından istatistiksel analiz yapıldığında tübüler nekroz-atrofi, tübüler vakuoler değişiklik, glomerüler hasar ve vasküler konjesyon-trombozis parametreleri için gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). (Tablo: 5.) Fakat; interstisyel inflamasyon açısından gruplar arası farkın anlamsız olduğu bulunmuştur ( $p>0.05$ ). (Tablo:5)

Quersetin grubu ve Kontrol grubunda meydana gelen doku hasarları karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). (Tablo: 5.)

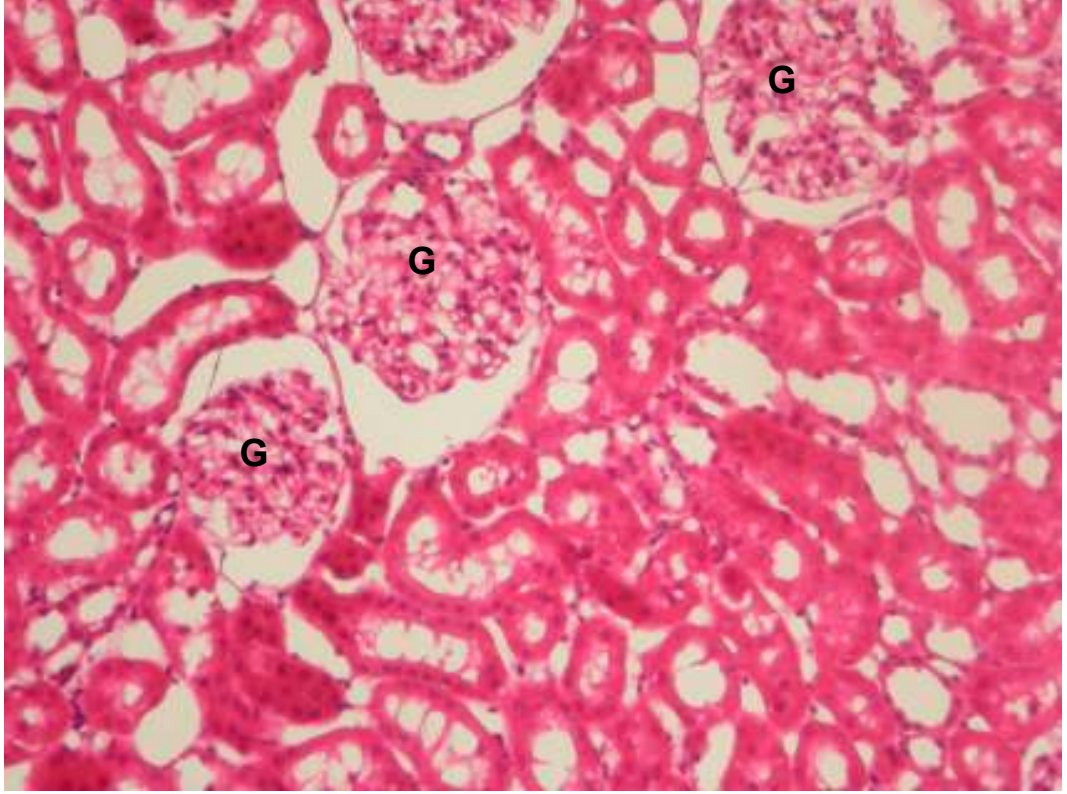


**Grafik 1:** Kontrol (Grup 1), Doksorubisin (Grup 2) ve Doksorubisin+Quersetin (Grup 3) gruplarındaki doku hasarlarının karşılaştırılması.

#### 4.1. Işık Mikroskopik Bulgular

##### **Kontrol grubu :**

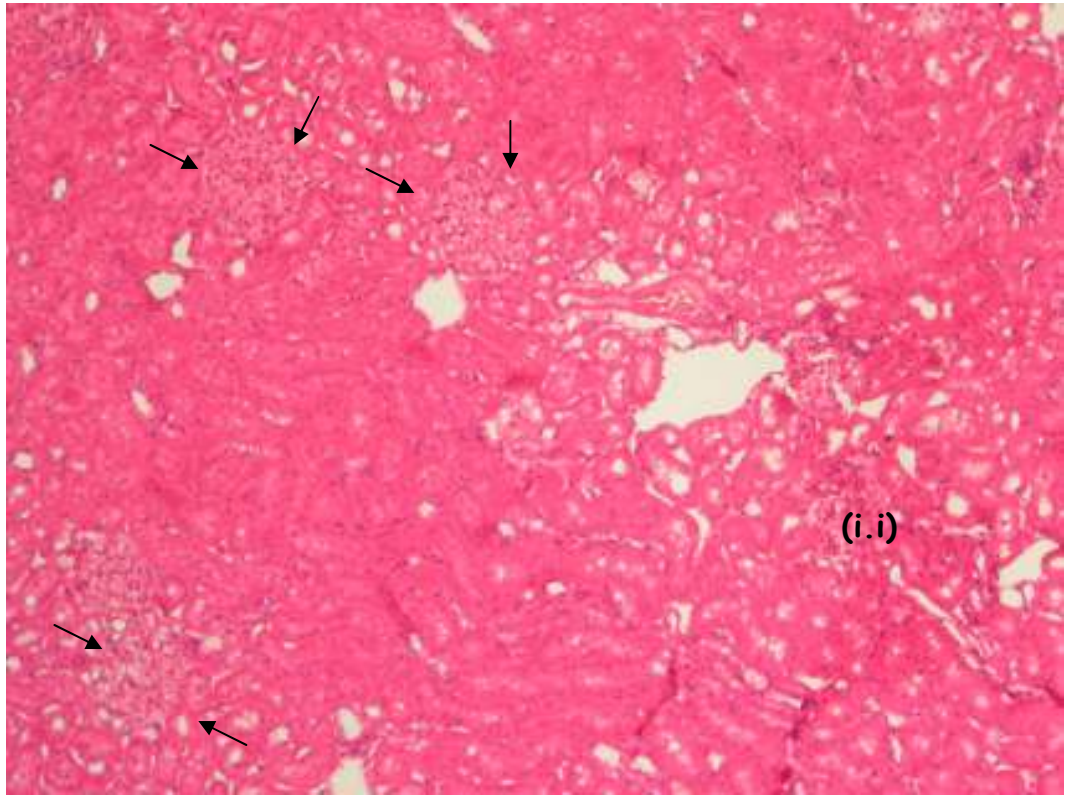
Kontrol grubundaki sıçan böbreklerine ait hematoksilen, eozin ile boyanmış kesitlerin incelenmesi sonunda glomerül ve tübüleri değerlendirildi. Böbrek kesitlerinde; glomerüller, Bowman mesafesi, Bowman kapsülünün paryetal yaprağı proksimal ve distal tübüllerin epitelinin normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi (Resim 1).



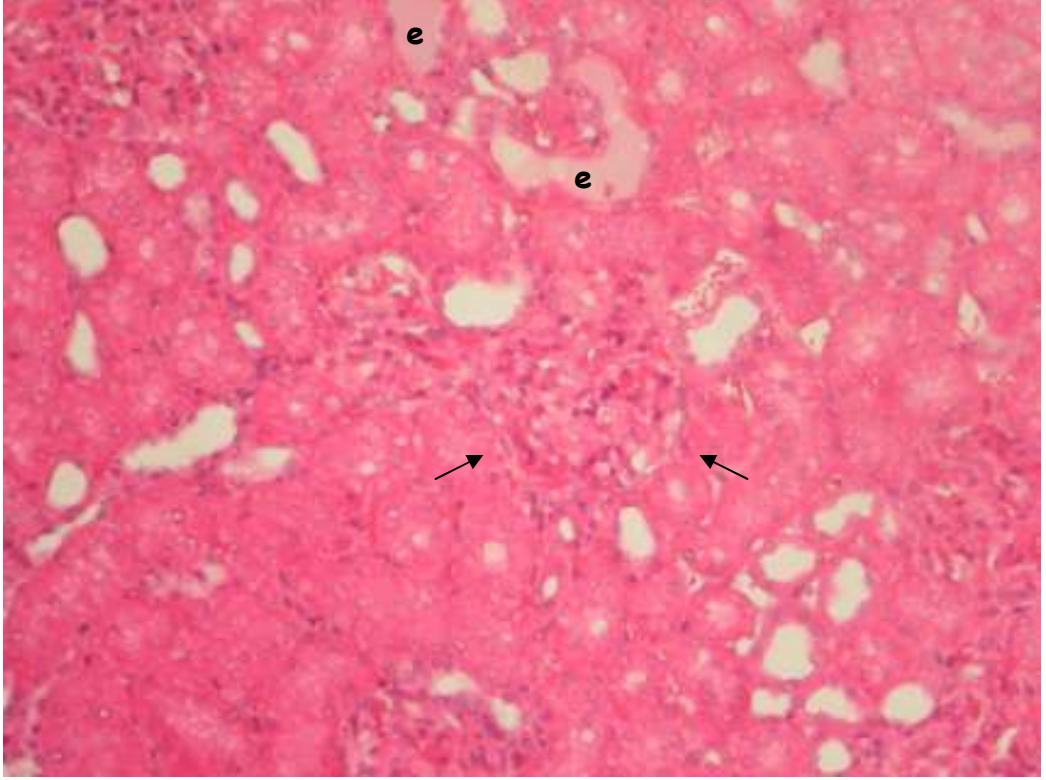
**Resim 1:** Kontrol grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Glomerüller (G) ve tübüller normal yapıda izlenmekte. H-E X 20

**Doksorubisin grubu :**

Doksorubisin verilen gruba ait preparatlarda yapılan incelemeler sonunda túbüler dilatasyon, túbüler vakuoler değişiklikler, glomerúler vakuolizasyon, bowman boşluğunda azalma, bowman kapsúlünde kalınlaşma ve interstisyel infiltrasyon izlendi (Resim 2-3).

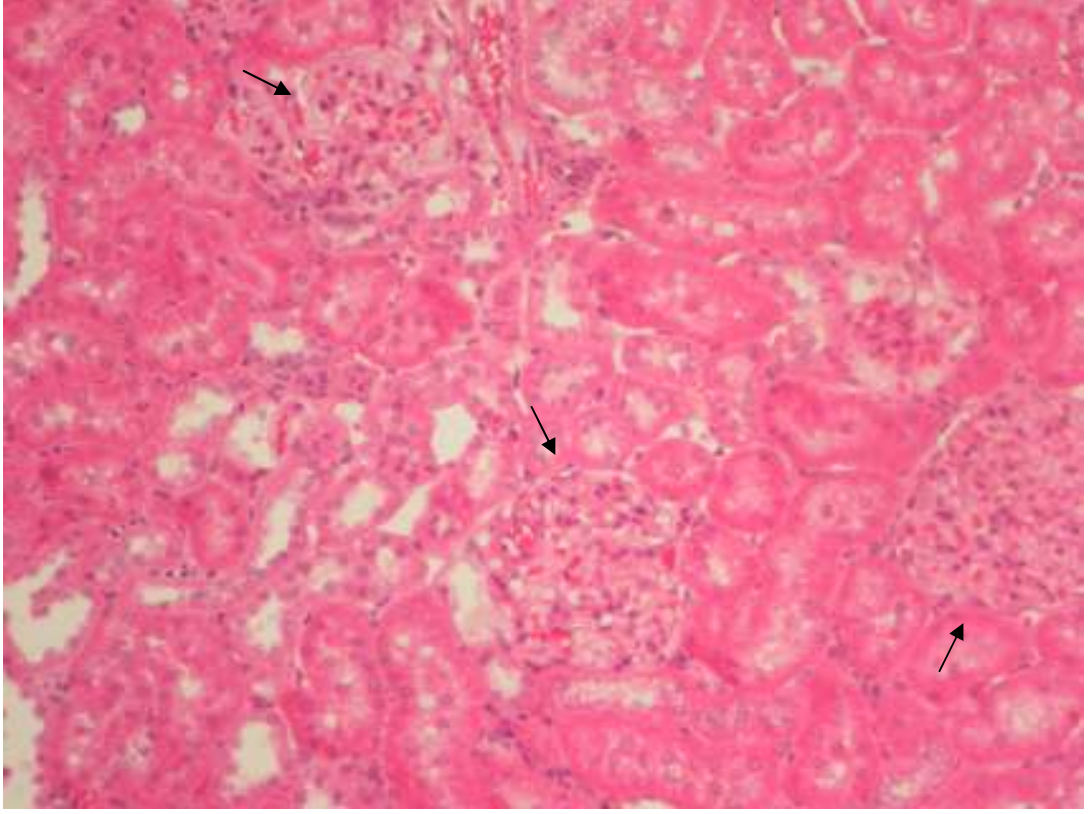


**Resim 2:** Doksorubisin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte glomerúler hasar, bowman mesafesinde azalma (oklar), interstisyel lökosit infiltrasyonu (i.i) H-E X 20



**Resim 3:** Dokсорubisin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte glomerüler vakuolizasyon, bowman boşluğunda azalma (oklar), bowman kapsülünde kalınlaşma, tübül lümeninde eozinofilik materyal (e). H-E X 20

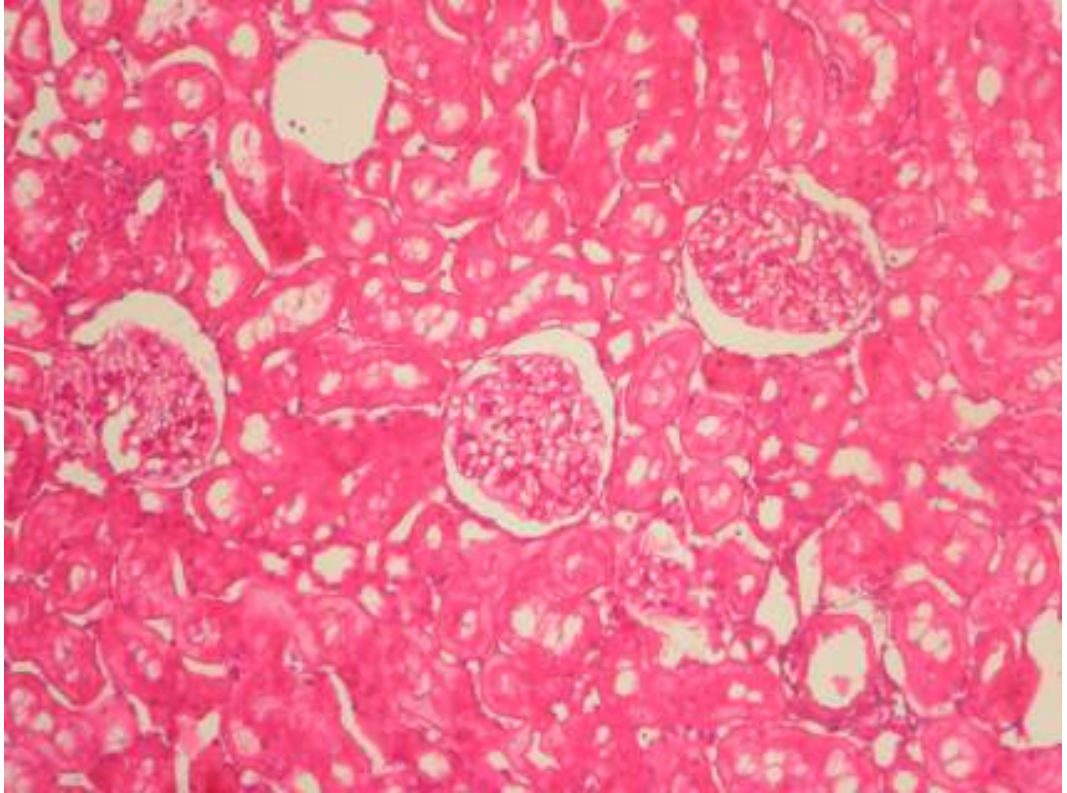




**Resim 4:** Dokсорubisin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. Böbrekte tübüler vakuoler değişiklikler, glomerüler vakuolizasyon ve bowman boşluğunda azalma (oklar). H-E X 20

**Doksorubisin + Quersetin grubu :**

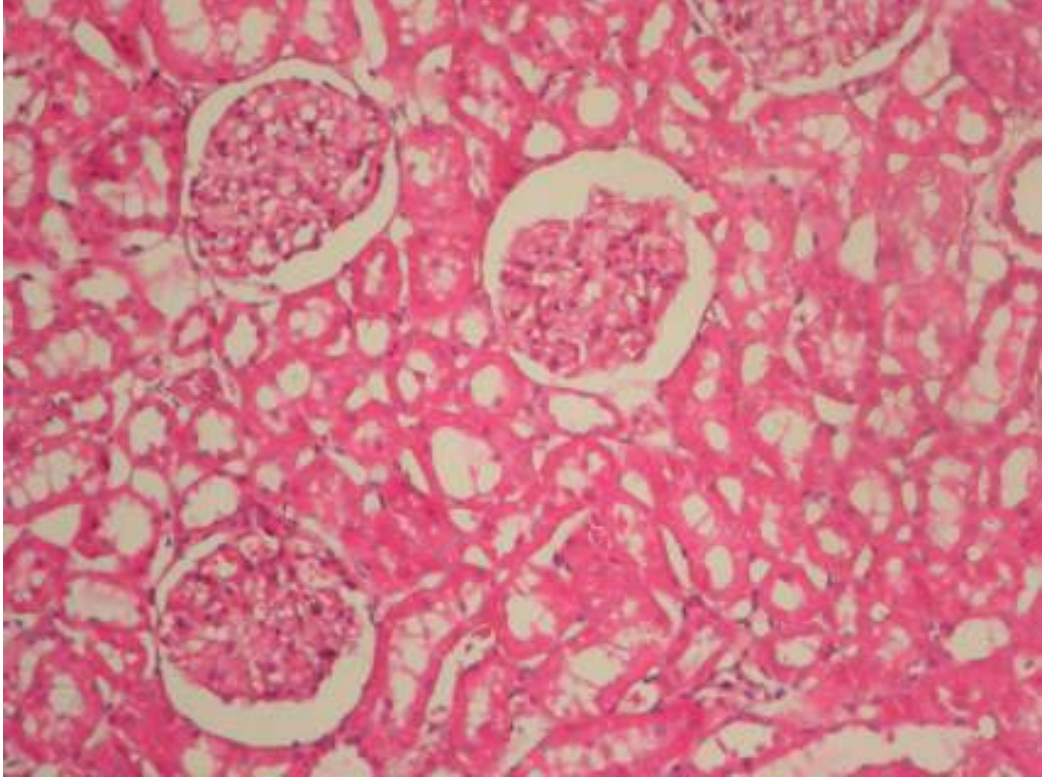
Doksorubisin + Quersetin grubuna ait rat böbreklerinin histolojik incelenmesinde; tübüler dilatasyon, tübüler vakuoler değişiklikler, glomerüler vakualizasyon, bowman boşluğunda azalma ve bowman kapsülünde kalınlaşma açısından gözlenen değişikliklerin tek başına doksorubisin uygulanan gruba göre belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ) bir şekilde azalma gösterdiği izlendi (Resim 4).



**Resim 4:** Doksorubisin + Quersetin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. H-E X 20

**Quersetin grubu :**

Quersetin grubundaki böbrek preparatlarının ışık mikroskopik düzeyde histolojik olarak incelenmesi sonucunda tübüler dilatasyon, glomerüler hasar ve interstisyel infiltrasyon açısından kontrol grubuna benzer morfolojik özellikler gösterdiği izlendi (Resim 5).



**Resim 5:** Quersetin grubuna ait rat böbreğinden histolojik bir görünüm. H-E X 20

## 5. TARTIŞMA

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invazif nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren ve halen gelişmiş ülkelerin ölüm istatistiklerinde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan öldürücü bir hastalıktır. Antikanser ilaçların çoğu sitotoksik etkileri ile malign hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını önlerler ve onların ölümüne yol açarlar (67). Günümüzde yaygın olarak kullanılan antineoplastik ajanların etkinliğini artırmak ve yan etkilerini azaltmak içinde yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir. Bazı ajanların kanser tedavisinde oldukça yaygın kullanılmalarına rağmen sıklıkla tümörlü doku dışındaki diğer dokularda etkilenmekte ve ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (68). Kanser tedavisinde kullanılan doksorubisin, yan etkisi fazla olan etkili bir kemoterapotik ajandır (4, 69). Sitotoksik antibiyotikler grubunda yer alan doksorubisin geniş spektrumlu antineoplastik bir ilaçtır. Bu grupta çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen antibiyotik niteliğinde antineoplastik ilaçlar bulunur. Sitotoksik antibiyotikler, mide bağırsak kanalından pek absorbe edilmezler; sadece parenteral uygulanırlar (24-26). İntravenöz yolla uygulandığında sistemik etkiyle hızlı proliferen olan hücrelerde DNA sentezini engellemektedir (27).

Doksorubisin streptomyces peucetius'un fermantasyonu ile elde edilen antrasiklin antibiyotiklerdendir (28). Orta derecede lipofilik özellik gösterir (27). Amino şeker ve bir antrasiklin halka içerir. İlaç molekülünün aglikon kısmı, DNA ve RNA'nın arasına girer. Moleküldeki iyonik şeker yapısı, interkelasyonu (DNA'nın çift sarmalı arasına giriş) stabilize etmek için iyonik olarak bağlanır. Sonuç olarak, DNA ve RNA'nın sentez sırasında şekli bozulur. Bu etki döneme özgü değildir, fakat S dönemindeki hücrelere etkinliği fazladır. Doksorubisin ayrıca demir ile güçlü bir biçimde şelat oluşturup DNA'ya ve hücre membranlarına bağlanabilir ve DNA'yı ve hücre membranların kolayca parçalayabilen serbest radikaller üretebilir (24, 29).

Doksorubisin genellikle uterus, meme, tiroid, özefagus, over ve akciğer karsinomları gibi solid tümörler, akut lösemi, hodgkin ve non-hodgkin lenfoma ve yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde kullanılmaktadır (24, 29-31). Tümör

tedavisinde geniş spektrumlu bir ajan olması nedeniyle önemli olmakla beraber, organa toksik yan etkileri ilacın terapötik kullanımını kısıtlamaktadır (28). Antrasiklin grubundan antitümör olan doksorubisin, çeşitli deney hayvanlarında böbrek toksisitesine neden olmakta ve insanlarda da nefrotoksik olabilmektedir (70, 71). Bu etki oksidatif stresin bir sonucu olabilmektedir (70, 73, 74). Doksorubisin böbreklerde kapiller permeabilitede artışa ve tübüler atrofiye neden olmaktadır. Wapstra ve ark.'nın yaptığı çalışmada 3mg/kg doksorubisin altı hafta sonra renal hasara neden olmuştur. Elde edilen verilere göre 25 mg/kg doksorubisin uygulamasından 2 gün sonra nefrotoksisite tespit edilmiştir (35). Ayrıca El-Shitany ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 10 mg/kg doksorubisin kullanımından 30 gün sonra renal tübüler hasar geliştiği tespit edilmiştir (71).

Aerobik organizmalarda oksijen kullanımının doğal sonucu olarak reaktif oksijen metabolitleri (ROM) meydana gelmektedir. Başta mitokondriyal elektron transportu olmak üzere ksenobiyotik metabolizması, fagositik aktivasyon, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROM oluşmakta ve prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kayması sonucunda gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile biomoleküllere hasar vermektedir (75). Hücresel yaşamın sürekliliği karmaşık biyokimyasal tepkimelerin denge içinde yürütmesine bağlıdır. Bu dengeyi bozacak yönde ortaya çıkan endojen ve/veya eksojen kaynaklı faktörler hücre hasarına yol açarlar. Bunlar içinde oksidatif stres farklı patolojik durumların ortaya çıkması nedeniyle gittikçe önem kazanmakta ve araştırmacıları bu yönde araştırma yapmaya yöneltmektedir. Radikal reaksiyonları hücre homeostazının bir parçasıdır. Sağlıklı hücreler homeostatik olarak antioksidanların kullanılmasıyla serbest radikalleri ortadan kaldırırlar. Hücreler, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleri ile korunurlar (76). Serbest radikallerin oluşumu, antioksidan kapasiteyi aşacak olursa metabolik ve fonksiyonel birçok bozukluk ortaya çıkar. Dokularda, single elektronların oksijene devamlı akışı endojen oksidatif stresi meydana getirir. Oksijenden türeyen süperoksit radikali, peroksit, hidroksil radikali ve diğer serbest radikaller çok reaktiftir, bu nedenle membran bütünlüğünü sağlayan fosfolipidlerin, proteinlerin, DNA ve RNA gibi moleküllerin bütünlüğünü tehdit ederler (76, 77).

Oksidatif hasar, DNA, lipit, protein ve karbonhidrat gibi tüm biyolojik moleküllerde ortaya çıkabilir. Bu radikal saldırısından, başta lipitler olmak üzere tüm biyolojik yapılar zarar görebilir. Doksorubisin serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik nedenlerinden biridir. Oksidan ve antioksidan sistemlerindeki bu karmaşa doku hasarı ile sonuçlanır ki, bu da dokuda protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonu ile görülür. Lipit reoksidasyonu ile oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür ama antioksidan reaksiyonlar ile sonlandırılabilir. Doksorubisine bağlı toksisitenin patogenezinde serbest radikal ve antioksidan enzimlerin rol aldığına ait bulguların belirlenmesi, antioksidan tedavi denemelerini gündeme getirmiştir (28).

Antioksidanların insan sağlığındaki başlıca etkisi serbest radikal süpürücü ve zincir kırıcı mekanizmalarla ortaya çıkar. Oksijen canlı sistemler için oldukça güçlü bir zehirdir. Zira, metabolik işlemler esnasında çok daha reaktif şekilleri olan süperoksit, hidrojen peroksit, tekli (singlet) oksijen ve hidroksil radikallerine çevrilebilir. Bu şekillerin tümüne kısaca “aktif oksijen” denir. Canlı hücrelerde, süperoksit dismutaz adlı enzim süperoksiti hidrojen perokside çevirir. Hidrojen peroksit her türlü biyolojik membranı geçebilme özelliğine sahiptir. Oksijen radikalının ve bilhassa hidroksil radikalının aşırı üretimi lipit hücre membranlarıyla etkileşme sonucu lipit peroksitleri oluşturur. Canlı hücrelerdeki hemen hemen tüm moleküllerle birleşebildiğinden hidroksil radikali çok reaktiftir. Aktif oksijenden hidroksil radikalının oluşumu, demir ve bakır gibi metal iyonlarının katalizörlüğünde gerçekleşir. Bakır/ $H_2O_2$  sisteminin proteinlere ve DNA'ya ciddi hasarlar verdiği deneysel olarak ispatlanmıştır. Lipit peroksidasyonu, membranların işlevini yitirmesine, sonuçta hücre nekrozuna ve ölümüne yol açar. Hidroksil radikalleri DNA'daki bazlarla etkileşerek, mutasyonlara da yol açar. Reaktif oksijen türü (ROS), eklem romatizması, katarakt ve kanser gibi kronik hastalıkların önemli bir nedenidir. Vücutta antioksidanların varlığında oksidatif strese bağlı hasarlar dramatik ölçüde azalır. Hücreler, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleri ile korunurlar (78). Savunma sistemleri enzimatik (Methemoglobin redüktaz, Süperoksit dismutaz, Katalaz, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Glutasyon S-transferaz ) ve nonenzimatik (Glutasyon, vitamin E, vitamin

C, redükte nikotinamid adenin dinükleotit-NADH-, redükte nikotinamid adenin dinükleotit fosfat-NADPH-) olmak üzere iki grupta toplanabilirler. Nonenzimatik endojen antioksidanların en önemlilerinden biri glutatyon (GSH)'dur (76).

Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, doksorubisin uygulanan ratlarda GSH, Glutatyon S-transferaz (GST) ve süperoksit dismutaz seviyelerinde düşüş saptanmıştır (79).

Yağmurca ve ark. doksorubisinin böbrek üzerine toksik etkisi ve bu toksik etkiye CAPE'nin koruyucu etkisini araştırmışlar. Doksorubisin 20 mg/kg/i.p tek doz kullanmışlar, doksorubisin grubunda kontrol grubuna kıyasla myeloperoksidaz, NO, MDA seviyeleri renal dokuda artmış ve CAT ve GSH-Px aktiviteleri azalmış olarak bulmuşlardır. Ayrıca yapılan histolojik incelemede doksorubisin grubunda glomerüler vakuolizasyon, tübüler deskuamasyon, bowman kapsülünde yapışma ve kalınlaşma, tübüler ve glomerüler kapiller bazal membranında hasar olduğunu tespit etmişlerdir. Doksorubisinle birlikte CAPE verilmesinin lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunda azalmaya neden olduğu, glomerül ve tübüllerin kısmen korunduğunu görmüşlerdir (35). Biz de çalışmamızda 20 mg/kg/ip tek doz doksorubisin kullandık ve benzer tübüler ve glomerüler hasar oluşumunun olduğunu tesbit ettik.

Kalaiselvi ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada , 10 mg/kg/iv doksorubisin uygulaması sonrasında enzimik antioksidan seviyelerinde (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve glutatyon-S-transferaz) önemli derecede düşüş ve malaondialdehit seviyesinde artış görülmüştür. İncelenen böbrek dokularında fokal tübüler nekroz saptanmıştır (80).

Antioksidanlar hidrojen atomu vericisi olarak etki gösterirler ve zincir oluşturan radikalleri daha az reaktif türlere döndürürler. Bu şekilde oluşan antioksidan radikali, oksijen atomu ile aromatik halka üzerindeki çiftleşmemiş elektronun yer değiştirmesiyle stabilize olur. Bu nedenle antioksidan moleküller yapılarında genellikle fenolik fonksiyon taşırlar .

Antioksidanlar, lipit peroksidasyonu, proteinlerin çapraz bağlanması ve DNA mutasyonu ile etkileşip, doku hasarı etkilerini önlerler. Serbest radikaller,



kansere de neden olduklarından, çoğu antioksidanlar kanseri başlangıçta durdurur ve tümör gelişimini önlerler (78).

Flavonoidler polifenolik bileşikler grubundan olup bütün bitkilere dağılmış durumdadır. Antioksidan özellikleri ve serbest radikal yakalama özellikleri bilinen flavonoidler sık tüketilen yiyeceklerin çoğunda; elma, soğan, çay, kiraz ve çilek gibi yumuşak kabuklu meyveler, lahana, brokoli gibi yeşil yapraklı sebzelerde, çoğu tohumda, yemişlerde, çiçekler, kabuklar ve yapraklarda, kırmızı üzüm ve şarapta, okaliptüste, kakao, hatta medikal bitkiler; Ginkgo biloba, hypericum perforatum, Sambucus canadensis'de ve pek çoğunda bulunmaktadır (44, 45, 46). Bir flavonol olan quercetin besinlerde (özellikle soğanda) bolca bulunur. Renkli soğan çeşitleri beyazlardan daha çok flavonoid içerirler. Dıştaki kuru kabukların quercetin içerdiği gösterilmiştir. Kırmızısoğan ticari antioksidanlar kadar etkili olarak bulunmuştur. Tümör promosyonunu engellediği ve mide kanserine riskinde azalmaya sebep olduğu bilinmektedir (48). Çay da flavonol ve flavon grubundan olan quercetin ve kaempferolden zengindir (49). Günlük diyetle alınan miktarın 25- 50 mg olduğu tahmin edilmektedir (45). Total alımın %61'ini çayın oluşturduğunu saptanmıştır (48). Quercetin polifenol yapıda bir maddedir ve güçlü bir antioksidandır (52). İnsanlarda önemli miktarlarda quercetin'in absorbe edildiği ve absorpsiyonun glukoz konjugasyonu ile arttığı bildirilmektedir. Quercetin'in üriner atılımı alınan miktar ve süre ile artış göstermektedir ve atılan fraksiyon %0.29- 0.47 olarak bildirilmektedir (48).

Doksorubisin'in nefrotoksik etkilerinin üzerine quercetin'in koruyucu etkisinin oksidan ve antioksidan parametrelere bakılmaksızın sadece histopatolojik skorlarla değerlendirilmesi çalışmamızın sınırlayıcı faktörüdür.

Bu çalışmada tek doz olarak uygulanan doksorubisin'in böbrek üzerindeki hasarına karşı quercetin'in koruyucu etkisi ışık mikroskopik düzeyde incelenmiştir.

Histolojik incelemede tübüler nekroz-atrofi, tübüler vakuoler değişiklik, glomerüller hasar, vasküler konjesyon-trombozis ve interstisyel infiltrasyon bulgularının şiddet ve yaygınlığı dikkate alınarak incelendi.

Kontrol grubu ve Doksorubisin grubunda meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde doksorubisin grubunda nefrotoksik hasarların meydana



geldiği tespit edildi. Doksorubisin grubunda oluşan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). (Tablo: 5)

Kontrol grubu ve Doksorubisin+Quersetin grubunda meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde gruplar arasında oluşan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). (Tablo: 5.)

Doksorubisin grubu ve Doksorubisin+Quersetin grubunda meydana gelen değişiklikler açısından istatistiksel analiz yapıldığında tübüler nekroz-atrofi, tübüler vakuoler değişiklik, glomerüler hasar ve vasküler konjesyon-trombozis parametreleri için gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). (Tablo: 5.) Fakat; interstisyel inflamasyon açısından gruplar arası farkın anlamsız olduğu bulunmuştur ( $p>0.05$ ). (Tablo:5)

Quersetin grubu ve Kontrol grubunda meydana gelen doku hasarları karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). (Tablo: 5.)

Lenderink ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 8-10 haftalık farelere doksorubisin 10-11 mg/kg tek doz iv uygulanmış 4-5 hafta sonra sakrifiye edilen farelerde morfolojik olarak glomerüler skleroz, tübüler dilatasyon ve tubulointertisyel inflamasyon gözlenmiştir (81).

Weening ve ark yaptığı çalışmada, tek doz doksorubisin 7.5 mg/kg/iv olarak uygulanan ratlarda ortalama olarak günde 98mg proteinüri saptanmıştır Glomerüler morfoloji incelendiğinde glomerüler epitel hücrelerinde şişme, obliterasyon ve vakuolizasyon gözlenmiştir (82). Biz çalışmamızda 20 mg/kg doksorubisin kullandık, glomerülerde daha fazla hasar oluşumu yanında tübüler hasar tesbit ettik. Bunun nedeni bizim uyguladığımız dozun daha yüksek oluşu olabilir.

Dziegiel ve ark.'nın yaptığı çalışmada, antrasiklin grubu antibiyotiklerden olan doksorubisin veya daunorubisin kullanılarak tek doz 10 mg/kg iv uygulamak sureti ile akut ve 3mg/kg bir hafta ara ile üç enjeksiyon şeklinde uygulanarak subkronik toksisite oluşturulmuş subkronik toksisite oluşturulan grupta morfolojik olarak glomerüler skleroz, glomerüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon, tübüler atrofi, interstisyel lenfositik infiltrasyon ve tübüler lumende proteinden zengin materyal gözlenmiştir. Antrasiklinlerin neden olduğu bu toksisiteye karşı

melatonin 10mg/kg doksorubisin veya daunorubisin öncesinde s.c. olarak uygulanmış ve sonuç olarak melatoninin toksisiteyi azalttığı görülmüştür (83). Biz çalışmamızda bu değişimlere ek olarak bowman boşluğunda azalma ve bowman kapsülünde kalınlaşma tesbit ettik. Bunun dozla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Erdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada zellanda ırkı tavşanlara doksorubisin 0.6 mg/kg/canlı ağırlık (CA) dozunda i.p olarak 6 gün boyunca uygulanmış, çalışma boyunca ilaç uygulandıktan 2 saat sonra tavşanların kan örnekleri alınmış ve çalışma sonunda hayvanların histopatolojik muayenesi yapılmıştır. Sadece doksorubisin uygulanan grupta serum üre, kreatin seviyesinde artış ve histopatolojik olarak ise epiteli dejenere olmuş tübüller, geniş intertübüler kanama alanları, glomeruler atrofi, glomerüler boşlukta genişleme, tübül lümeninde proteinden zengin materyal saptanmıştır. Doksorubisin ile beraber uygulanan ve antioksidan özelliği bilinen L-karnitin, doksorubisin kaynaklı yan etkilere karşı koyucu role sahip olduğu ortaya konmuştur (84).

Aiith ve ark.'nın yaptığı çalışmada , 15 mg/kg/ip doksorubisin kullanılarak akut böbrek hasarının oluşumu serum üre, kreatin seviyeleri ve antioksidan parametreler ölçülerek gösterilmiş ve zencefil (zingiber officinale) kullanımının oluşan akut böbrek toksisitesini azalttığı, biyokimyasal parametrelerle ortaya konmuştur (85).

Saad ve ark.'nın ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, doxorubisin 25 mg/kg<sup>-1</sup> i.v. uygulanması sonrası kalp, karaciğer ve böbrek dokularının nasıl etkilendiği biyokimyasal ve histopatolojik açıdan değerlendirilmiş, doksorubisin uygulanan grupta kreatin ve BUN değerlerinin arttığı, böbrek doku kesitlerinde ise fokal tübüller atrofi geliştiği saptanmıştır (86).

Boonsanit ve ark. yaptığı çalışmada , 7.5 mg/kg/i.v doksorubisin kullanımı sonrasında nefrotik sendrom oluşumu biyokimyasal parametreler ve histopatolojik olarak gösterilmiş, böbrek kesitleri incelendiğinde glomerüler kapiller dilatasyon ve tübüller dilatasyon olduğu belirtilmiştir. Doksorubisin kullanımı ile oluşan böbrek hasarına karşı antioksidan etkisi bilinen L- karnitin koruyucu etkisi olduğu savunulmuştur (87).

Park ve ark.'nın yaptığı çalışmada doksorubisin 7,5 mg/kg tek doz olarak uygulanmış, 21 sonra sakrifiye edilen ratlarda tübüller dilatasyon ve tübül

lūmeninde eosinofilik materyal, glomerūler vakuolizasyon, bowman kapsūlünde kalınlaşma ve bowman kapsūlünde yapışma gözlenmiştir (36). Biz çalışmamızda 20 mg/kg tek doz doksorubisin kullandık ve benzer böbrek hasarı gözlemledik.

Kalaiselvi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tek doz 10/mg/kg/i.v doksorubisin kullanılmış, doksorubisin uygulamasından 1 gün önce kullanılan N-asetilsistein ve E vitamininin doksorubinin neden olduğu lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azalttığı ve tūbūler nekrozu engellediği gösterilmiştir (88).

Mansour ve ark. yaptığı çalışmada, tek doz 15 mg/kg doksorubisin uygulamasından 24-48 saat sonra serum ūre seviyesinde artış, total protein ve albumin seviyesinde şiddetli düşüş gözlenmiş, ayrıca 24 saat sonra lipid peroksidasyonunda artış gözlenmiştir. Sonuç olarak doksorubisinin neden olduğu nefrotoksisiteye karşı kaptopril kullanımının koruyucu etkisinin olabileceği savunulmuştur (89). Bertani ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada, tek doz 7.5 mg/kg/i.p olarak uygulanan doksorubisin enjeksiyonundan 4-5 gün sonra proteinūri saptanmıştır (90).

Elbeg ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tek doz adriamisin 5mg/kg i.p uygulanmış ve uygulama sonrasında böbrek toksisitesinde ortaya çıkan biyokimyasal değişikliklerin meydana geldiği; MDA seviyesi, Na-K ATP az aktivitesinin önemli derecede arttığı, fosfolipid bileşiminin değiştii belirtilmiştir (70).

Narin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, doksorubisin ile oluşturulan kardiyotoksisiteye karşı yine bir antioksidan olan L-triptofan kullanılmış onbeş günlük çalışma peryodunun sonunda doksorubisine bağlı kardiyotoksisitenin patogenezinde miyokardiyal antioksidan enzimlerde azalma, serbest radikallerde ve lipid peroksidasyon ūrünlerinde artmanın rol oynayabileceği tespit edilmiş ve L-triptofanın doksorubisine bağlı ağır kardiyotoksisiteyi önleyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca sonuçlar serum troponin I ve kreatin kinaz MB düzeylerinin, ağır kardiyotoksisitesinin tanısında kullanılabileceğini göstermektedir (40). Fadillođlu ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada antioksidan özelliği bilinen CAPE kullanılmış doksorubisinin indüklediği myokardiyal hasara karşı CAPE'nin kalp dokusunu koruması ratlara CAPE uygulaması ile azalan OH-P seviyesi ile gösterilmiştir (91). Narin ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada doksorubisin ile

oluşturulan kardiyotoksisiteye karşı antioksidan özelliği bilinen pentoksifilin kullanılmış sonuç olarak doksorubisin verilen grupta ağır kardiyomiyopati geliştiği, doksorubisin ile birlikte pentoksifilin verilen grupta ise hafif kardiyomiyopati bulguları olduğu ve pentoksifilin doksorubisine bağlı kardiyotoksisiteyi önleyemese de hafiflettiği kanaatine varılmıştır. Pentoksifilin, doku glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz düzeylerini arttırarak ve doku nitrik oksit düzeylerini azaltarak doksorubisin kardiyotoksisitesini engellediği saptanmıştır (41).

Quersetin'in farklı organlarda yapılan çalışmalarda da antioksidan bir madde olarak etkinliğinin olması nedeniyle biz de çalışmamızda farklı dozlarda quersetinin ve doksorubisin uygulayarak böbrek dokusundaki hasarda quersetin'in etkinliğini görmek istedik.

Behling ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tek doz sisplatin 5 mg/kg i.p uygulanmış, sisplatin uygulamasından 24 saat önce 50 mg/kg quersetin gavaj yolu ile uygulanmış ve uygulamaya 2, 5 ve 20 gün devam edilmiştir. Sonuç olarak sisplatinin lipid peroksidasyonu, idrar volumü, plazma kreatin seviyesini arttırdığı ve idrar osmolitesinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Quersetinin bu etkileri azalttığı gösterilmiştir (92).

Bongiovanni ve ark.'nın yaptığı çalışmada, arsenitin neden olduğu sitotoksisiteye karşı bitkisel flavonoid olan silymarin ve quersetin kullanılmış ve arsenitin neden olduğu toksisiteye karşı diyetle alınan flavonoidlerin koruyucu olabileceği sonucuna varılmıştır (93).

İkizler ve ark.'nın yaptığı çalışmada güçlü bir antioksidan olan quersetin kullanılmış, kronik tedavi ve akut infüzyon olarak verilen quersetinin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkinliği araştırılmıştır. Sonuç olarak quersetin uygulanan gruplarda reperfüzyon periyodunun her fazında hemodinamik veriler ve biyokimyasal parametreler kontrol grubuna göre belirgin olarak iyi miyokardial iyileşmeye işaret etmiştir (52).

Hertog ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, beş antioksidan gıda flavonoidi (Flavonoller: quersetin, kampferol, mirisetin- Flavonlar: Apigenin, luteolin) seçilmiştir. Sebze, meyve ve Hollanda'da çok tüketilen içeceklerdeki flavonoid içeriği ölçülmüştür. 1985 yılında yaşları 65-84 arasında değişen 805

kişinin çapraz kontrollü diyet öyküleri ile flavonoid alımı hesaplanmıştır. Daha sonra katılımcılar 5 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmada ayrıca, flavonoid alımı ile miyokard enfarktüs insidansı ve koroner arter hastalığı (KAH) mortalitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ortalama günlük 26 mg flavonoid alımının, daha önce 60 yaş ve üzerinde yapılan Dutch çalışması sonuçları (24mg) ile benzer olduğu belirlenirken yiyeceklerdeki predominant flavonoidin kuersetin olduğu saptanmıştır (48).

Polat ve ark. yaptığı çalışmada, 45 dk hepatik iskemi ve 1 saat reperfüzyon oluşturularak reperfüzyon sonrası böbrek doku hasarı ve böbrek oksidatif stres parametreleri üzerine quersetin (50 mg/kg/im) ve desferrioksaminin (100mg/kg/im) etkileri incelenmiş, sonuç olarak iskemi reperfüzyon süreci sonrası böbrek dokusunda oksidatif stresin meydana geldiği ve renal fonksiyonların değişebileceği gösterilmiştir. Quersetin ve desferrioksamin kullanımının glutatyon ve MDA seviyesinin modülasyonu ile faydalı etki sağladığı belirtilmiştir (94). Tokyol ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada 45 dk hepatik iskemi ve sonrasında reperfüzyon oluşturularak karaciğer doku hasarı üzerine quersetin (50 mg/kg/im) ve desferrioksaminin (100mg/kg/im) etkileri incelenmiş reperfüzyon sonrası plazma alanin aminotransferaz düzeyi, malondialdehit, azalmış glutatyon aktivitelerini ölçmüşler ve alınan karaciğer dokularını histopatolojik açıdan değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak quersetin ve desferrioksamin kullanımının iskemi- reperfüzyon hasarına karaciğer dokusunu koruyucu etkisinin olduğu kanısına varmışlardır (95).

Sonuç olarak;

\* Doksorubisin'in yüksek tek doz kullanımı böbreklerde tübüler dilatasyon, tübüler vakuoler değişiklikler, glomerüler vakualizasyon, bowman boşluğunda azalma, bowman kapsülünde kalınlaşma ve interstisyel infiltrasyon gibi morfolojik değişikliklere neden olmaktadır.

\* Quersetin'in güçlü bir antioksidan olması özelliği ile uygulanması sonucunda doksorubisin'in böbreklerde yapmış olduğu hasarı azaltıcı yönde etki göstermiştir.

\* Doksorubisin uygulamasıyla meydana gelen toksik etkilerin azaltılmasında quersetin'in alternatif bir tedavi olarak kullanılabilmesi düşüncesindeyiz.

\* Quersetin'in antioksidan etkinliğinin tedavi edici dozlarının ve uygulama sürelerinin daha iyi tespit edilebilmesi için; antioksidan sistemde yer alan enzim aktivitelerinin ve bu enzimlere bağlı son ürünlerin de yer aldığı parametrelerin, ileri araştırmalar ile çalışılması faydalı olacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Birol L, Akdemir N., Bedük T. (1997) İç Hastalıkları Hemşireliği. Vehbi Koç Vakfı Yayınları, Ankara
2. Carlos Junqueira L., Carneiro J., Çev. Ed.: Aytakin Y., Solakoğlu S.(2006) Temel Histoloji. Nobel Tıp Yayınevleri, İstanbul
3. Erkoçak A., (1973) Özel Histoloji. Baskı Ajans, Ankara
4. Demir F., Narin F., Akgün H., et al. (2004) Doksorubisin ile Oluşturulmuş Deneysel Kardiyotoksisite Üzerine Melatoninin etkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, **47**: 260-268
5. Injac R., Boskovic M., Perse M. et al. (2008) Acute Doxorubicin Nephrotoxicity in Rats With Malignant Neoplasm Can Be Successfully Treated With Fullerenol C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> via Suppression of Oxidative Stres. Pharmacological Reports, **60**: 742-749
6. Yıldırım M., (2000) İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevi, 5. Baskı
7. Sarsılmaz M., (2000) Anatomi. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara
8. Ozan H., (2004) Ozan Anatomi. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara
9. Kuran O., (1983) Sistemik Anatomi. Filiz Kitapevi, İstanbul
10. [http://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/Notes3%20Urinary %20anatomy.htm](http://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/Notes3%20Urinary%20anatomy.htm)
11. K. Ovalle W., Nahirney C., Çev. Ed.: Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P. (2009) Netter Temel Histoloji. Güneş Tıp Kitabevleri
12. Şeftalioğlu A., (1998) Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı, Ankara
13. Moore K.M., Persaud T.V.N., Çev. Ed.: Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H. (2002) İnsan Embriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 303-314
14. Sadler T.W. , Çev. Ed.: Başaklar A.C. (2005) Langman's Medikal Embriyoloji. Palme Yayınları, 9.Baskı
15. Güven MC. (2002) Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme. ANTIP A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, Ankara.
16. <http://embryology.med.unsw.edu.au/Notes/urogen7.htm>

17. <http://anatomy.yonsei.ac.kr/histolecture/urinary2.htm>
18. Abraham L. K., Çev. Ed.: Demir R. (2006) Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. Palme Yayınları, Ankara
19. Guyton Arthur C., Hall John E., Çev. Ed.: Çavuşoğlu H., Ç. Yeğen B., Aydın Z., Alican İ. (1996) Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, Dokuzuncu Edisyon, İstanbul
20. Erdil F., Elbaş Ö.N. (2001) Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. Genişletilmiş 4. baskı, Ankara
21. <http://www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/EHSM//1211/unite08.pdf>
22. <http://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/notes/Notes3%20urinary%20system>
23. [http://www.hopkinsmedicine.org/medart/students/2000/dmu\\_body.htm](http://www.hopkinsmedicine.org/medart/students/2000/dmu_body.htm)
24. Kayaalp O., (2000) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, 9. Baskı, Ankara
25. Iqbal M., Dubey K., Anwer T., et al. (2008) Protective Effects of telmisartan Against Acute Doxorubicin – Induced Cardiotoxicity in Rats. Pharmacological Reports, **60**: 382-390
26. Guerra J., Jesus AD., Santiago- Borrero P., et al. (2005) Plasma Nitric Oxide Levels Used as an Indicator of Doxorubicin- Induced Cardiotoxicity in Rats. The Hematology Journal, **5**: 584-588
27. Çullu E., Özkan İ., Çuhalcı N., et al. (2003) Doksorubisinin Sıçan iskelet Kasında Kemomiyektomi Etkisi. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica, **37(4)**: 323-329
28. Ayla Ş., Oktar H., Tanrıverdi G. et al. (2009) Doksorubisin Nedenli Sıçan Hepatotoksisitesine Nikotinamidin Koruyucu Etkisi. Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, **10(1)**: 229-238
29. Jacop L., Çev. Ed.: Koşay S. (1998) NMS Farmakoloji. Nobel tıp Kitapevleri, 4. Baskı, İstanbul
30. Gökçimen A., Cim A., Tola HT., Bayram D. et al. (2007) Protective Effect of N-Acetylcysteine, Cafeic Acid and Vitamin E on Doxorubicin Hepatototoxicity. Human & Experimental Toxicology, **26**: 519-525



31. Oktar N., Sadat M., Dalbastı T. et al. (1999) Adriamycin Impregnated Polymers for Local Treatment of Gliomas. *Journal of Neurological Sciences*, **16**: 2
32. Özkocaman V. (2007) Ekstrameduller Toksikite: Değerlendirme, Derecelendirme, Prognostik faktörler. [http://www.thd.org.tr/html/hem\\_des\\_2007/HEM\\_DES\\_2007\\_7.pdf](http://www.thd.org.tr/html/hem_des_2007/HEM_DES_2007_7.pdf)
33. Erkut M.A., Kuku İ., Kaya E. et al. (2009) Kanser Kemoterapisi ve Böbrek. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi **16 (1)**: 63-68 (2009)
34. Patil R.R., Guhagarkar S.A., Devarajan P.V. (2008) Engineered Nanocarriers of Doxorubicin: A Current Update. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.*, **25(1)**:1-61
35. Yağmurca M., Erdoğan H., Iraz M., et al. (2004) Caffeic Acid Phenethyl Ester as a Protective Agent against Doxorubicin Nephrotoxicity in Rats. *Clinica Chimica Acta*, **348**: 27-34
36. Park E., Kim S., Lee M., Lee H., et al. (2003) Protective Effect of N-acetylcysteine and Selenium against Doxorubicin Toxicity in Rats. *Journal of Veterinary Science*, **4(2)**: 129-136
37. Dziegel P., Murawska-Cialowicz E., Jethon Z. et al. (2003) Melatonin Stimulates the Activity of Protective Antioxidative Enzymes in Myocardial Cells of Rats in the Course of Doxorubisin Intoxication. *Journal of Pineal Research*, **35**: 183-187
38. Tokarska-Schlattner M., Zaugg M., Silva R. et al. (2005) Acute Toxicity of Doxorubicin on Isolated Perfused Heart : Response of Kinases Regulating Energy Supply. *AJP Physiol. Heart Circulatory*, **289**: 37-47
39. Cullu E., Ozkan İ., Cuhaci N., et al. (2003) Doxorubicin-Induced Chemomyectomy Effects in Rat Skeletal Muscle. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, **37**: 4.
40. Narin F., Demir F., Akgün H. ve ark. (2005) Doksorubisin ile Oluşturulmuş Deneysel Kardiyotoksisite ve Kardiyotoksisite Üzerine L-triptofan Etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, **27(1)**: 7-16
41. Narin F., Demir F., Akgün H. ve ark. (2004) Doksorubisin ile Oluşturulmuş Deneysel Kardiyotoksisite ve Kardiyotoksisite Üzerine Pentoksifilin Etkisi. *Türk Kardiyoloji Der. Arş.*, **32**: 279-287

42. Yağmurca M., Baş O., Mollaoğlu H. (2007) Protective Effects of Erdosteine on Doxorubicin-induced Hepatotoxicity in Rats. Archives of Medical Research, **38**: 380-385
43. Hirai T., Okumura K., Nishimoto Y. et al. (2006) Upregulation of Renal eNOS by High-Sodium Diet Facilitates Hypertension in Doxorubicin-Treated Rats Through Enhanced Oxidative Stress. Toxicology, **225(2-3)**: 81-9
44. [http://www.thorne.com/pdf/journal/3-2/quercetin\\_monograph.pdf](http://www.thorne.com/pdf/journal/3-2/quercetin_monograph.pdf) (2006) Alternative medicine review
45. Güleç M., Yılmaz R., İraz M. et al., (2004) Sisplatin Nefrotoksitesisi Oluşturulan Sıçanların Plazma Glutasyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz, Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ve Nitrik Oksit Seviyelerine Ginkgo Biloba Ekstraktının Etkileri. Türkiye Klinikleri J Med Sci , **24**: 585-591
46. Comalada M., Comuesco D., Sierra S. (2005) In vivo Quercitrin Anti-Inflammatory Effect Involves Release of Quercetin, which Inhibits Inflammation Through Down-regulation of the NF-kB Partway. European Journal of Immunology, **35**: 584-592
47. Beatty E.R., Reilly J.D., England T.G. et al. (2000) Effect of Dietary Quercetin on Oxidative DNA Damage in Healthy Human Subjects. British Journal of Nutrition , **84**: 919-925
48. Çimen M.B.Y. (1999) Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri. T. Klin. Tıp Bilimleri ,**19**: 296-396
49. Coşkun T. (2005) Fonksiyonel Besinlerin Sağlığımız Üzerine Etkileri. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, **48**: 69-84
50. İnal M.E., Kahraman A. (2000) The Protective Effect of Flavonol Quercetin Against Ultraviolet a Induced Oxidative Stress in Rats. Toxicology, **154**: 21-29
51. Devipriya S., Ganapathy V., Srinivasulu C. et al. (2006) Suppression of Tumor Growth and Invasion in 9,10 Dimethyl Benz(a) Anthracene Induced Mammary Carcinoma by the Plant Bioflavonoid Quercetin. Chemico-Biological Interactions, **162**: 106-113
52. İkizler M., Erkasap N., Dernek S., et al. (2007). Dietary Polyphenol Quercetin Protects Rat Hearts During Reperfusion: Enhanced Antioxidant Capacity With Chronic Treatment. Anadolu Kardiyoloji Dergisi, **7(4)**: 404-10

53. Cody V. (1986) Plant Flavonoids in Biology and Medicine. Prog Biol Res. 213.
54. Elik M., Serdaroğlu G., Özkan R. (2007) Mirisetin ve Kuersetin Bileşiklerinin Antioksidan Etkinliklerinin DFT Yöntemiyle İncelenmesi. Fen Bilimleri Dergisi, **28(2)**: 53-65
55. Hertog M.G.L., Hollman C.H., Putte B. (1993) Content of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids of Tea Infusions, Wines, and Fruit Juices. Agrlc. Food Chem , **41**: 1242-1246
56. Kahraman A., Erkasap N., Köken T. et al. (2003) The Antioxidative and Antihistaminic Properties of Quercetin in Ethanol-induced Gastric Lesions. Toxicology, **183**: 133-142
57. Haghiac M., Walle T. (2005) Quercetin Induces Necrosis and Apoptosis in SCC-9 Oral Cancer Cells. **53(2)**: 220-231
58. Lieberman S. (2003) Healthy Benefits of Flavonoids. The Real Vitamin & Mineral Book, New York
59. Abdel- Raheem I.T., Abdel-Ghany A.A., Mohamed A. (2009) Protective Effect of Quercetin against Gentamicin-İnduced Nephrotoxicity. Biol. Pharm. Bull., **32(1)**: 61-67
60. Kahraman A., Erkasap N., Serteser M. (2003) Protective Effect of Quercetin on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. J. Nephrol., **16**: 219-224
61. Mojzisoová G., Mirossay L., Kucerová D. et al. (2006) Protective Effect of Selected Flavonoids on *In vitro* Daunorubicin-induced Cardiotoxicity. Phytotherapy Research, **20**: 110-114
62. 35. [http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest\\_radikaller.htm](http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm)
63. Young J.F., Nielsen S.E., Haraldsdottir J. et al. (1999) Effect of Fruit Intake on Urinary Quercetin Excretion and Biomarkers of Antioxidative Status. Am. J. Clin. Nutr., **69(1)**: 87-94
64. Morales A.I., Vicente-Sanchez C., Sandoval J.M. et al. (2006) Protective Effect of Quercetin on Experimental Chronic Cadmium Nephrotoxicity in Rats is Based on its Antioxidant Properties. Food Chem. Toxicol., **44(12)**: 2092-100

65. Inal M.E., Kahraman A., Köken T. (2001) Beneficial Effects of Quercetin on Oxidative Stress Induced by Ultraviolet A. *Experimental Dermatology*, **26**: 536-539
66. Lipski E. Quercetin. [www.innovativehealing.com](http://www.innovativehealing.com).
67. Tozkoparan B., Aytaç P. S., (2007) Kanser Kemoterapisinde Terapötik Hedef Olarak Glutasyon S-Transferazlar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **27(2)**: 139-164
68. Söğüt S., Yılmaz H.R., Songur A. ve ark. (2004) Sıçanlarda Sisplatin ile Oluşturulmuş Nefrotoksisitede Bazı Metabolik Enzim Aktiviteleri ve Bunlar Üzerine E Vitamininin Etkileri. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **2(1)**: 23-28
69. Malarkodi K.P., Balachandar A.V., Varalakshmi P. (2003) Protective Effect of Lipoic Acid on Adriamycin Induced Lipid Peroxidation in Rat Kidney. *Mol Cell Biochem.*, **247(1-2)**: 9-13.
70. Elbeg Ş., Türközkan N. (2001) The Effect of Vitamin E on Free Radical-Mediated Adriamycin Toxicity İn Guinea Pig Kidney. *T Klin J Med Res*, **19**: 131-135
71. El-Shitany N.A., El-Hagggar S., El-Desoky K. (2008) Silymarin Prevents Adriamycin-Induced Cardiotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Food Chem Toxicol.*, **46(7)**: 2422-8
72. Kota K.M., Akula A., Gopisetty G. et al. (2005) Partial Reversal by Rutin and Quercetin of Impaired Cardiac Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **83(4)**: 343-355
73. Injac R., Boskovic M., Perse M. et al. (2008) Acute Doxorubicin Nephrotoxicity in Rats with Malignant Neoplasm can be Successfully Treated with Fullerenol C60(OH)24 via Suppression of Oxidative Stress. *Pharmacological Report*, **60(5)**: 742-9
74. Saenko IuV., Shutov A.M., Napalkova S.M. et al. (2005) The Effect of Erythropoetin on Doxorubicin-Induced Oxidative Stress in rat Kidney. *Eksperimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiya*, **68(6)**: 52-4
75. Burçak G., Andican G. (2004) Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. *Cerrahpaşa J Med*, **35**: 159- 169

76. Aksoy Y. (2002) Antioksidan Mekanizmada Glutasyonun Rolü. T Klin Tıp Bilimleri, **22**: 442-448
77. Çavdar C., Sifil A., Çamsarı T. (1997) Hastalıkların Patojenez ve Tedavisinde Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar. Türk Nefroloji Diyaliz ve Trasplantasyon Dergisi, **3(4)**: 96-101
78. Başer K.H.C. (2003) Dietary Supplements of Plant Origin. Industrial Plants as Sources of Dietary Supplements, 31-42
79. Liu L.L., Li Q.X., Xia L. et al. (2007) Differential Effects of Dihydropyridine Calcium Antagonists on Doxorubicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. Toxicology, **231(1)**: 81-90.
80. Kalaiselvi P., Pragasam V., Chinnikrishnan S. et al (2005) Counteracting Adriamycin-Induced Oxidative Stress by Administration of N-Acetyl Cysteine and Vitamin E. Clin Chem Lab Med., **43(8)**: 834-40
81. Lenderink M.A., Liegel K., Ljubanovic D. et al. (2007) The Alternative Pathway of Complement is Activated in the Glomeruli and Tubulointerstitium of Mice with Adriamycin Nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol, **293(2)**:F555-64
82. Weening J.J., Rennke G.H. (1983) Glomerular Permeability and Polyanion in Adriamycin Nephrosis in the Rat. Kidney International, **24**: 152–159
83. Dziegiel P., Suder E., Surowiak P. et al. (2002) Role of Exogenous Melatonin in Reducing the Nephrotoxic Effect of Daunorubicin and Doxorubicin in the Rat. J. Pineal Res., **33**:95-100
84. Erdoğan H.M., Cital M., Tuzcu M. (2009) L-Carnitin Uygulamasının Tavşanlarda Doksorubisin Kaynaklı Hepatopatoksisite ve Nefrotoksisite Üzerine Etkisi. Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg, **15 (5)**: 733-738
85. Ajith T.A., Aswathy M.S., Hema U. (2008) Protective Effect of Zingiber Officinale Roscoe Against Anticancer Drug Doxorubicin-Induced Acute Nephrotoxicity. Food Chem Toxicol., **46(9)**:3178-81
86. Saad S.Y., Najjar T.A., Al-Rikabi A.C. (2001) The Preventive Role Of Deferoxamine Against Acute Doxorubisin - Induced Cardiac, Renal and Hepatic Toxicity in Rats. Pharmacological Research, **43(3)**: 211-218

87. Boonsanit D., Kanchanapangka S., Buranakarl C. (2006) L-carnitine Ameliorates Doxorubicin-Induced Nephrotic Syndrome in Rats. *Nephrology (Carlton)*, **11(6)**: 569.
88. Kalaiselvi P., Pragasam V., Chinnikrishnan S. et al. (2005) Counteracting Adriamycin-Induced Oxidative Stress by Administration of N-Acetyl Cysteine and Vitamin E. *Clin Chem Lab Med.*, **43(8)**: 834-40.
89. Mansour M.A., El-Kashef H.A., Al-Shabanah O.A. (1999) Effect of Captopril on Doxorubicin-Induced Nephrotoxicity in Normal Rats. *Pharmacol Res.*, **39(3)**: 233-7.
90. Bertani T., Poggi A., Pozzoni R., (1982) Adriamycin-Induced Nephrotic Syndrome in Rats: Sequence of Pathologic Events. *Lab Invest.*, **46(1)**: 16-23
91. Fadilloğlu E., Erdoğan H., Söğüt S. et al. (2003) The Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester on DNA- Turnover Rates and Nitric Oxide Level in Doxorubicin-Induced Myocardial Injury. *T Klin J Med Sci*, **23**: 366-370
92. Behling B.E., Sendao C.M., Francescato D.C.H. et al. (2006) Comparative Study of Multiple Dosage of Quercetin against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rat Kidneys. *Pharmacological Reports*, **58**: 526-532
93. Bongiovanni G.A., Soria E.A., Ernard A.R. (2007) Effects of the Plant Flavonoids Silymarin and Quercetin on Arsenite-Induced Oxidative Stress in CHO-K1 Cells. *Food and Chemical Toxicology*, **45**: 971-976
94. Polat C., Tokyol Ç., Kahraman A. et al. (2006) The Effects of Desferrioxamine and Quercetine on Hepatic İschemia - Reperfusion İnduced Renal Disturbance . *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **74**: 379-383
95. Tokyol Ç., Yılmaz S., Kahraman A. et al. (2006) The Effects of Desferrioxamine and Quercetine on Liver Injury İnduced By Hepatic İschemia - Reperfusion in Rat. *Acta Chir Belg*, **106**: 68-72