

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSPLATİN NEFROTOKSİSİTESİ OLUŞTURULAN RATLARDA
SESAMOL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Emin DİLEK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER olmak üzere diğer saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Doç. Dr. Bilge AYGEN, Doç. Dr. S. Serdar KOCA, Doç. Dr. Handan ÇİPİL, Yrd. Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Uzm. Dr. Mustafa CANHOROZ, Uzm. Dr. Ali GÜREL'e teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olarak, yol gösteren tez danışmanı Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER'e, Veterinerlik Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları öğretim üyesi Prof. Dr. Kazım ŞAHİN'e, tezimin istatistiklerinin yapılması ve sonuçların yorumlanma safhasında emeği geçen Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU'ya, histopatolojik inceleme safhasındaki yardımlarından dolayı Patoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim Hanifi Özercan'a, Biyokimya A.D öğretim üyesi Prof. Dr. Necip İlhan'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteklerini gördüğüm Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Bilim Dalı Arş. Gör. Dr. Cemal ORHAN'a, Fen Fakültesi Biyoloji A.D. Arş. Gör. Hasan GENÇOĞLU'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluklarımı esirgemeyen tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, iç hastalıkları servislerinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini biran bile eksik etmeyen ve bana sabırlarını sunan sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

ÖZET

Sisplatin (CDDP) nefrotoksitesi böbrekte oksidatif strese neden olur ve CDDP'nin klinik kullanımını kısıtlar. Sesamol (5-hidroksi-1,3-benzodioksol veya 3,4- metilendioksifenol) susam yağının suda çözünen ve antioksidan özellikleri olan en önemli bileşiklerinden biridir. Bu çalışmada; CDDP'nin neden olduğu nefrotoksite ve lipid peroksidasyonuna Sesamol'ün etkisi deneysel olarak araştırıldı.

Bu çalışmada 4 gruba (n=7) ayrılarak toplam 28 adet erkek Wistar rat kullanıldı. (i) Kontrol grubu, (ii) sesamol (8 mg/kg/gün) grubu, (iii) sisplatin (7 mg/kg i.p, tek doz), (iv) sisplatin grubu (7 mg/kg i.p, tek doz) + sesamol (8 mg/kg/gün) grubu. Sisplatin uygulanan grupta kontrol grubuna göre üre (P<0.05) ve kreatin (p<0.05) değerleri belirgin olarak yüksek bulundu. Sisplatin + sesamol grubunda üre ve kreatin düzeyleri sisplatin grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu (p<0.05). Sisplatin verilen ratlarda doku malondialdehid (MDA) düzeylerinde belirgin artış gözlemlendi (p<0.05). Sesamol MDA' yı anlamlı olarak düşürdü (p<0.05). Çalışmada sisplatin uygulanan grupta kontrol grubuna göre NF-κB düzeyleri artış gösterdi (p<0.001). Sisplatin + sesamol grubunda sisplatin uygulanan gruba göre NF-κB düzeyleri anlamlı ölçüde azaldı (p<0.001). Sisplatin uygulanan grupta kontrol grubuna göre Nrf2 düzeylerinde azalma izlendi (p<0.001). Sisplatin + sesamol grubunda sisplatin uygulanan gruba göre Nrf2 düzeyleri anlamlı ölçüde artış gösterdi (p<0.01). Sisplatin uygulanan grupta kontrol grubuna göre HO-1 düzeylerinde azalma izlendi (p<0.001). Sisplatin + sesamol grubunda sisplatin uygulanan gruba göre HO-1 düzeyleri anlamlı ölçüde artış gösterdi (p<0.001). Sisplatin ile oluşan histopatolojik değişikliklerin sesamol ile azaldığı gözlemlendi.

Elde ettiğimiz veriler sisplatinin oksidatif strese ve böbrek hasarına neden olduğunu gösterir. Sonuç olarak sesamol tedavisinin lipid peroksidasyonunu azalttığını, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda rolü olan NF-κB düzeyini azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdiğini, Nrf2 ve HO-1 düzeyini artırarak antioksidan etki gösterdiğini saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, sesamol, NF-κB, Nrf2, HO-1

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SESAMOL ON RATS WITH CISPLATIN INDUCED NEPHROTOXICITY

Nephrotoxicity of cisplatin (CDDP) causes oxidative stress in kidney and this restricts its clinical usage. Sesamol (5-hydroxy-1, 3- benzodioxole or 3, 4-methylenedioxyphenol) is one of the major component of sesame oil and soluble in water. In this study we investigated the effects of sesamol on CDDP induced nephrotoxicity and lipid peroxidation, experimentally.

We used 28 male Wistar rats and formed the 4 groups each including 7 rats (n=7); (i) the control group, (ii) the sesamol (8 mg/kg/gün) group, (iii) the cisplatin (7 mg/kg i.p, single dose) and (iv) the cisplatin (7 mg/kg i.p, single dose) + sesamol (8 mg/kg/gün) group respectively. Urea ($p<0.05$) and creatinine ($p<0.05$) levels were significantly higher in the cisplatin group vs the control group. In cisplatin + sesamol group; urea and creatinine levels were significantly lower than those of the cisplatin group ($p<0.05$). Tissue malondialdehyde (MDA) level increased in the cisplatin group ($p<0.05$). Sesamol decreased tissue MDA level significantly ($p<0.05$). NF- κ B level increased in the cisplatin group vs the control group ($p<0.001$). NF- κ B level decreased significantly in the cisplatin + sesamol group vs the cisplatin group ($p<0.001$). Nrf2 level decreased in the cisplatin group vs the control group ($p<0.001$) and on the other hand Nrf2 level increased in the cisplatin + sesamol group vs the cisplatin group ($p<0.01$). HO-1 level decreased in the cisplatin group vs the control group ($p<0.001$) and increased in the cisplatin + sesamol group ($p<0.001$). Histopathologic changes that cisplatin induced were reversed after sesamol administration.

According to the result of this study cisplatin causes oxidative stress and renal injury. In conclusion in this study that sesamol reduces lipid peroxidation, induces antiinflammatory effects by reducing NF- κ B level which has role on the expression of proinflammatory cytokines and has antioxidant properties by increasing the Nrf2 and HO-1 levels was determined.

Key words: Cisplatin, sesamol, NF- κ B, Nrf2, HO-1

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Sisplatin	2
1.1.1. Sisplatinin Farmakokinetik Yapısı	3
1.1.2. Sisplatinin Yan Etkileri ve Nefrotoksisite	3
1.1.3. Patogenez	5
1.1.3.1. Hücrel toksisite	5
1.1.3.2. Proinflamatuvar etkiler	5
1.1.3.3. Proksimal tübüldeki etkiler	6
1.1.4. Sisplatin Nefrotoksisitesinin Klinik Yansıması	6
1.2. Oksidatif Sistem	7
1.2.1. Lipid Peroksidasyonu	7
1.2.2. Biyolojik Sistemlerde Lipid Peroksidasyonun Sonuçları	8
1.2.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek	8
1.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	9
1.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması	9
1.3.2. Antioksidanların Etki Mekanizmaları	10
1.3.3. Endojen Antioksidanlar	11
1.3.3.1. Enzimatik Antioksidanlar	11
1.3.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar	12
1.3.3.3. Diğer Nonenzimatik Endojen Antioksidanlar	13
1.3.4. Eksojen Antioksidanlar	13
1.3.4.1. Besinlerdeki doğal antioksidanlar: Vitamin C, A, E ve β -Karoten	13

1.3.4.2. Besinlere eklenen antioksidanlar	13
1.4. Sesamol	13
1.4.1. Susam Yağı	13
1.4.2. Sesamol	14
1.4.3. Sesamin	16
1.4.4. Sesamolin	16
1.4.5. Sesaminol	16
1.5. Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 (Nrf2)	17
1.6. Hem oksijenaz-1 (HO-1)	18
1.7. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB)	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Hayvan Materyali	20
2.2. Deneme Düzeni	20
2.3. Laboratuvar Analizi	21
2.3.1. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü	22
2.4. Histopatolojik Değerlendirme	23
2.5. İstatistiksel analizleri	23
3. BULGULAR	24
3.1. Üre Düzeyleri	24
3.2. Kreatinin Düzeyleri	25
3.3. Doku MDA Düzeyleri	25
3.4. Böbrek Dokusundaki Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) Proteini Ekspresyonu	26
3.5. Böbrek Dokusundaki Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 (Nrf2) Ekspresyonu	27
3.6. Hem oksijenaz-1 (HO-1)	27
3.7. Histopatolojik Sonuçlar	28
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	37
6. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu düşünölen böbrek hastalıkları	9
Tablo 2. Antioksidan Maddelerin Sınıflandırılması	10
Tablo 3. Araştırmada kullanılan diyetin bileşimi	20
Tablo 4. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum üre ve kreatin düzeyi üzerine etkisi.	24
Tablo 5. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının MDA, NF-κB, Nrf2 ve HO-1 düzeyi üzerine etkisi.	25
Tablo 6. Sisplatin nefrotoksisitesinde sesamol uygulamasının rat böbrek dokusunda morfolojik değışiklikler üzerine etkisi	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Sisplatinin moleküler yapısı	3
Şekil 2.	Sesamolün yapısı	15
Şekil 3.	Susam lignanları ve kimyasal yapıları	17
Şekil 4.	Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum üre düzeyi üzerine etkisi	24
Şekil 5.	Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum kreatin düzeyi üzerine etkisi	25
Şekil 6.	Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının doku MDA düzeyi üzerine etkisi	26
Şekil 7.	Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum NF- κ B düzeyi üzerine etkisi.	26
Şekil 8.	Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serumNrf2 düzeyi üzerine etkisi	27
Şekil 9.	Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum HO-1 düzeyi üzerine etkisi	28
Şekil 10.	Kontrol grubu	29
Şekil 11.	Sesamol grubu	29
Şekil 12.	Sisplatin grubu	30
Şekil 13.	Sisplatin + sesamol grubu	30

KISALTMALAR LİSTESİ

ARE	: Antioksidan Cevap Elementi
ATP	: Adenozintrifosfat
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
Ca	: Kalsiyum
CDDP	: Sisplatin
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Fe	: Demir
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GSH	: Redükte Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutatyon
GSSG-R	: Glutatyon Redüktaz
GST	: Glutatyon S-Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO-1	: Hem oksijenaz-1
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
İkB	: İnhibitör Kappa B
İL-1	: İnterlökin-1
İ.P.	: intraperitoneal
K	: Potasyum
KAT	: Katalaz
LPO	: Lipid peroksidasyonu
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MDA	: Malondialdehid
Mg	: Magnezyum
Na	: Sodyum
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleoit Fosfat
NADPH	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NO	: Nitrik oksit

- Nrf2** : Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2
ROT : Reaktif oksijen türevleri
Se : Selenyum
SOD : Süperoksid dismutaz
TGF- β : Transforming growth factor beta
TNF- α : Tümör nekroz faktör- α
TNFR : Tümör nekroz faktör reseptörü

1. GİRİŞ

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II) önemli bir sitotoksik maddedir ve insanlarda baş, boyun, akciğer, testis, over, böbrek gibi birçok solid tümörde etkili bir antikarsinogenik olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ototoksisite, gastrotoksisite, myelosüpresyon ve alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (1, 2). Sisplatinin doz sınırlayıcı ana yan etkisi nefrotoksisitedir (3).

Sisplatin nefrotoksisitesinin etyolojisinde birden fazla faktörün rolü söz konusudur. Bunlardan başlıcaları; renal kan akımında azalma, artmış renal vasküler rezistans, ilacın tübüler hücre DNA'sı ile etkileşimi ve bunun sonucunda gelişen tübüler disfonksiyon (özellikle proksimal tübüllerde), tübüler hücrelerdeki Na-K ATP'az aktivitesinin inhibisyonu, mitokondriyal bozukluklar, oksidan stres, peroksidasyona karşı koruyucu enzim aktivitelerinde azalmalar ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemindeki değişikliklerdir. Nefrotoksisitenin erken dönemlerinde tübüler hasar ön plandadır, buna bağlı olarak Na, K, Ca ve Mg atılımında artış görülür. Bu dönemde hiponatremi, hipokalemi ve hipomagnezemi görülebilir. Üriner albumin atılımında artış, serum üre değerindeki artış ve kreatinin klirensi değerlerindeki düşme eğilimi, genellikle daha sonra gelişen glomeruler fonksiyon bozukluklarına işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda Sisplatin verilmesini takiben ilk 3 saat içinde renal kan akımında azalma gözlenmiştir. 48-72 saat sonra proksimal tübüler disfonksiyon ve renal vasküler dirençte artış görülür. 72-96 saat sonra ise GFR' de azalma ortaya çıkar. Tedavi sonrası 1-2 hafta içinde hastaların %25' inde geri dönebilen azotemi gözlenmektedir (4). GFR' deki azalma uzun vadede stabil kalma eğilimindedir ve genellikle klinik olarak progresyon göstermez. Birçok araştırmacı GFR' deki bu akut düşüşlerin tedavinin tamamlanmasından sonraki aylar ve yıllar içinde kötüleşmediğini bildirmişlerdir; bununla beraber uzun süreli subklinik bozukluk sıklıkla mevcuttur ve yüksek dozlarda ve multipl uygulamalarla tedavi edilen hastalarda nadir de olsa kalıcı renal yetersizlik ortaya çıkabilir (5).

Susam yağı ateroskleroz ve hipertansiyon gibi hastalıklara karşı etkili ve anti aging özellikleri de olan bitkisel bir yağdır (6). Sesamol (5-hidroksi-1,3-benzodioksol veya 3,4- metilendioksifenol) susam yağının suda çözünen ve antioksidan özellikleri olan en önemli bileşiklerinden biridir (7, 8). Sesamol'un sepsise bağlı gelişen oksidatif stresi azalttığı ve organ hasarını önlediği gösterilmiştir (9). Yakın zamanda sesamol'un nöroprotektif, hepatoprotektif ve anti aging

özellikleri olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (7, 10, 11). Diğer bir deneysel çalışmada sesamolün rat karaciğer ve böbreğinde lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (12). Deneysel diyabetik nefropati modelinde sesamolün renoinflamatuar kaskadı azalttığı gösterilmiştir (13).

Nükleer faktör eritroid 2-Related Faktör 2 (Nrf2) hücrel stres cevabında anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörlerinden biridir. Nrf2'nin sisplatin sitotoksitesinde ve bu ilaca karşı olan direnç durumunda potansiyel role sahip olduğu ileri sürülmektedir (14, 15).

Transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B (NF-κB) apoptozis ve inflamasyon gibi patolojik olaylarda genlerin regülasyonu ile ilgili olan dimerik transkripsiyon faktörüdür (16, 17). İnsan ve deneysel böbrek hastalıklarında NF-κB'deki nükleer translokasyon artışı gösterilmiştir (18, 19). NF-κB'nin kronik nefropatideki rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır (20).

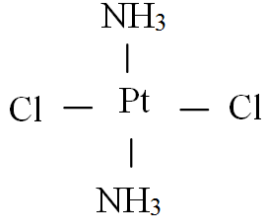
Antioksidan etkili hem oksijenaz (HO) enzim sisteminin oksidatif strese karşı endotelyumu koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (21). HO'nun izoformu olan HO-1'in oksidatif strese bağlı olarak ciddi şekilde indüklenmesi bu enzimin oksidatif hasara karşı hücreyi koruduğu gerçeğini ortaya koymaktadır (22).

Bu çalışmada antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinen sesamolün sisplatin nefrotoksitesini oluşturulan ratlarda koryucu etkileri incelenmiştir.

1.1.Sisplatin

Sisplatin ilk defa 1847'de tanımlandı ve Peyron kloridi olarak biliniyordu. 1960'lerde Rosenberg bakteri bölünmesini inhibe ettiğini keşfettikten sonra sisplatin potansiyel kemoterapi ajanı olarak kabul gördü. Sisplatin 1971 yılında faz 1 klinik çalışmalarına girdi ve 1978 yılında over ve testiküler kanserlerin tedavisi için onaylandı. Sisplatin genellikle akciğer, baş, boyun, over, mesane, testiküler kanserler gibi epitelyal malignansilerin tedavisinde kullanılır (23). Sisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum(II)* =CDDP) platin kompleksi içeren, geniş spektrumlu ve döneme özgü olmayan platin türevi organik bir kemoterapötik ajandır (Şekil 1). Santraldeki platin atomunun *cis* pozisyonunda klor ve amonyum molekülü bulunmaktadır (24, 25). Sisplatin pürinlerin N7 pozisyonu ile kolayca reaksiyona girer. Terapötik etkisini de DNA çift zincirler arasında ve zincir içinde çapraz bağlar yaparak gösterir. Sisplatin-DNA etkileşimi ile d(GpG)Pt, d(ApG)Pt ve d(GpNpG)pt

zincir içi bağlantılar oluşur (26). Bu etki hücrel toksisite için oldukça önemlidir. Sisplatinin gastrointestinal sistem, hematopoetik sistem ve periferik sinir sistemi üzerine yan etkileri vardır. Fakat doz sınırlayıcı başlıca yan etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir (25).



Şekil 1. Sisplatinin moleküler yapısı. Cl; klor, NH₃; amonyum

1.1.1. Sisplatinin Farmakokinetik Yapısı

Sisplatin gastrointestinal sistemden emilmediği için sadece intravenöz olarak kullanılabilir. Plazma proteinlerine yaklaşık %90 oranında bağlanabilmektedir ve kullanımından 4 ay sonra bile böbrek dokusunda platine rastlandığı bildirilmiştir (27). Sisplatinin yarı ömrü 43 dakikadır, yaklaşık ¼'ü ilk 24 saat içerisinde elimine edilir (renal klerensi %90'dır) (28).

Sisplatin sabit olmayan bir bileşik olup klorid iyonu içermeyen solüsyonlarla dilüe edildiğinde daha toksik olabilmektedir. Bu nedenle klorür konsantrasyonu yüksek olan serum fizyolojik ile dilüe edilmelidir. Klorid konsantrasyonunun rölatif olarak yüksek olduğu bir ortamda (ör: izotonik serum/plazma) sisplatin doğal yapısını korur ve hücre membranını geçebilir. Hücre içerisinde klorid konsantrasyonu daha düşüktür ve klorid grupları hidroksil grupları ile ya da su ile yer değiştirir. Bu durumda DNA ile reaksiyona giren daha reaktif pozitif yüklü ürünlerin oluşmasına neden olur (29-33).

Sisplatinin yaklaşık % 90'ı idrarla, %10'u safra yolu ile atılmaktadır. İlacın büyük bir kısmı ilk birkaç saat içinde idrar yoluyla atılmakla birlikte günler/haftalarca idrarda tespit edilebilmektedir (29, 31).

1.1.2. Sisplatinin Yan Etkileri ve Nefrotoksisite

Nefrotoksisite sisplatinin en önemli doz sınırlayıcı yan etkisidir (3, 34, 35). Böbrek tutulumunun erken safhalarında histolojik olarak özellikle distal ve toplayıcı tübüleri etkileyen, tübüllerde dilatasyon ve tortu oluşumu ile giden fokal akut tübüler nekroz oluşur. Proksimal tübüllerde ise özellikle S3 segmentinde doza bağımlı nefrotoksisite görülür (36). Tek doz sisplatin sonrası akut böbrek yetmezliği

gözlenmiştir (37). Doğal ilaç (%30) ve metabolitleri üriner yolla atılır. Sisplatin uygulamasından sonra erken dönemde tübüler disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Bir çalışmada ilk tedavi küründen sonra %25-35 akut tübüler nekroz geliştiği ve doza bağımlı kümülatif renal yetmezlik oranının %20-25 olduğu bildirilmiştir. Sisplatin kullanımı sırasında gelişen akut böbrek yetmezliği idrar konsantrasyon yeteneğinin erkenden bozulmasına bağlı nonoligüriktir (38). Bir çalışmada 4 saatin üzerinde ve 20 mg/m² dozunda sisplatin alan hastalarda başlangıçta filtrasyon fraksiyonu artmış, sonradan renal vasküler direnç artışına bağlı GFR’nda azalma saptanmıştır (39). Sisplatin tedavisinin oniki aydan uzun süreli kullanımının kalıcı böbrek hasarına yol açabileceğini bildiren çalışmalar rapor edilmiştir (37). Sisplatin ile tedavi edilen hastalarda elektrolit bozukluğu sık görülür. En sık görülen elektrolit bozuklukları hipomagnezemi, hipokalsemi ve hipokalemidir. Çoğu hastada serum magnezyum düzeyinin 1,4 mmol/l’nin altına düştüğü ciddi hipomagnezemi gelişir. Hastaların yarıya yakınında sisplatin tedavisi kesildikten sonra 20 aya kadar uzayan hipomagnezemi izlenmiştir (40). Nefrotoksisitenin doz ile ilişkisini araştıran çalışmalarda 1mg/kg’dan az sisplatin kullanıldığında nefrotoksisitenin en az oranda görüldüğü bildirilmiştir. Sisplatin alan hastalarda tedavinin 8-12 saat öncesinden tedavi bitiminden 6 saat sonraya kadar serum fizyolojik ile hidrasyon (150-200 ml/saat) yapıldığında nefrotoksisite oranın belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (41). Ayrıca sisplatin toksisitesini azaltmak için hipertonic salin infüzyonu, mannitol ve furasemid ile diürez yapılabilir (42).

Sisplatinin nefrotoksik etkisinden metaboliti sorumludur. Sisplatinin üç boyutlu moleküler yapısı toksik potansiyelini belirler. Cis ve trans dikloridamin platinin, her ikisinin de renal platin konsantrasyon miktarları birbirine yakın olmasına rağmen trans izomeri nefrotoksisiteye yol açmaz. Sadece *cis* izomeri sitotoksiktir. Nefrotoksik etki oluşumunda bu moleküllerin geometrik yapısı, platin atomunun varlığından daha kritik bir rol oynamaktadır (43, 44). Sisplatin, özellikle, hücre içi sıvı gibi, klorür içeriği düşük ortamlarda nefrotoksik etki kazanır. Nefrotoksisitenin, düşük klorür içeren ortamda “cis” pozisyonundaki klorür molekülünün su ile yer değiştirmesi ve bunu takiben sitokrom P450 enzimlerinin etkisiyle, DNA üzerindeki nükleofilik bölgelere bağlanarak hasara yol açan, çok reaktif hidroksil radikallerinin açığa çıkması sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir (45, 46).

Sisplatin toksisitesinden sorumlu birden fazla mekanizmanın olduğu düşünülmektedir. Hücre içerisine difüzyon yoluyla giren Sisplatin, antitümoral ve hatta nefrotoksik etkisini, hücre içinde reaktif platin türlerine hidrolize olarak gösterir (47). Sisplatin DNA ile etkileşerek, zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur. Bu bağların ortaya çıkışı ise DNA transkripsiyon ve replikasyonunu inhibe eder. Sisplatinin modifiye ettiği DNA, yeterince yenilenemediğinden, ortaya çıkan DNA hasarı apoptozisi başlatır. Bu hasar onarılamayacak boyutta ise, hücre tarafından tolere edilemez ve hücrenin ölümüne neden olur (48). Bunun yanı sıra birçok çalışmada, sisplatin nefrotoksitesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı görülmüştür. Sisplatinden kaynaklanan nefrotoksisite, böbrek dokusunda ortaya çıkan lipid peroksidasyon artışıyla ilişkilidir (49-53). Sisplatin, gerek süperoksit iyonları gerekse hidroksil radikalleri gibi aktif oksijen türlerini üretebilir, normal dokudaki antioksidan enzimleri inhibe edebilir (54-57).

1.1.3. Patogenez

1.1.3.1. Hücresel toksisite

Sisplatin hücrede en fazla sitozolde, mitokondride, nükleusta ve mikrozomlarda bulunur (58). Hücresel hasar için sisplatinin proksimal tübül hücresinde nefrotoksik bir moleküle dönüşmesi gerekmektedir. Sisplatin glutatyona konjuge edilir ve daha sonra γ - glutamil transpeptidaz ile metabolize olur. Daha sonra ise sistein S-konjugat β -lyase bağımlı yolak ile potent bir nefrotoksin olan reaktif tiyole çevrilir. Her iki enzimin inhibisyonu sisplatinin hücreye geçişini etkilemez iken nefrotoksisiteyi azaltır (59). Sisplatin ayrıca hidrolitik reaksiyonlar sonucunda monohidrat kompleksleri oluşturur. Oluşan monohidrat kompleksleri hücreye sisplatinden daha toksik etki yapar ancak toksisite böbreğe spesifik değildir. Düşük intraselüler klor konsantrasyonu bu formların oluşumunu kolaylaştırır. Sisplatin nefrotoksitesinde de kullanılan hipertonic tuz solusyonları monohidrat komplekslerin oluşumunu azaltarak toksisiteyi azaltıyor olabilir (60).

1.1.3.2. Proinflamatuvar etkiler

Yapılan son çalışmalar sisplatine bağlı böbrek hasarında inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir. Sisplatin, TNF- α 'nın renal ekspresyonunu artırır. '*Transcribing growth factor- β* ' (TGF- β), '*monocyte chemoattractant protein-1*' (MCP-1), '*intercelluler adhesion molecule*' (ICAM), hemoksijenaz-1, Tümör nekroz faktör reseptörü -1 (TNFR1) ve Tümör nekroz faktör reseptörü -2 (TNFR2)

gibi sitokinler de böbreklerde artmış olarak bulunurlar. TNF- α renal hasarda da merkezi bir rol oynar; apoptozu indükler, Reaktif oksijen türevleri (ROT) üretimine katkıda bulunur, böbrekte birçok kemokin ve sitokinin aktivasyonunu koordine eder. Çalışmalar TNF- α inhibitörlerinin sisplatine bağlı renal disfonksiyonu %50 oranında düzelttiği ve yapısal hasarı azalttığını göstermiştir (4). TNF- α bulunmayan farelerin sisplatin nefrotoksisitesinden büyük oranda korunduğu gözlenmiştir (61).

1.1.3.3. Proksimal tübüldeki etkiler

Sisplatinden proksimal tübül hücreleri selektif olarak etkilenirler. Bu hem nekroz hem de apoptozis ile gösterildiği gibi, proliferasyon olmayan hücreler DNA'ya hasar veren ajanların toksisitesine genellikle daha az duyarlıdır (62). Yüksek doz sisplatin konsantrasyonunun proksimal tübül hücrelerinde nekroza yol açarken daha düşük konsantrasyonların kaspaz 9 bağımlı yolak ile apoptoza yol açtıkları gösterilmiştir (63).

1.1.4. Sisplatin Nefrotoksisitesinin Klinik Yansıması

Sisplatin nefrotoksisitesinde görülen proksimal tübül disfonksiyon renal hemodinamide değişimlere neden olur. Sisplatin uygulamasından 48-72 saat sonra proksimal ve distal tübül reabsorpsiyonda bozulma ve vasküler dirençte artış görülür (64). Sisplatin uygulaması tübül reabsorpsiyonda bozulma ve idrar konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonu, distal tübülde de su ve sodyum reabsorpsiyonu artışı ile su ve sodyum atılımı artmıştır. Poliüri genellikle sisplatin uygulaması ile birlikte görülür ve iki farklı fazda görülür. Birinci faz ilacın uygulanmasından 24-48 saat sonra gerçekleşir. İdrar ozmolalitesi azalır ancak GFR'de değişiklik görülmez. Bu fazın prostoglandin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir; vazopressin ve aspirin ile engellenebilir. Erken fazda poliüri kendiliğinden düzelir. İkinci faz ise ilaç uygulamasından 72-96 saat sonra gerçekleşir ve GFR'de azalma ile karakterizedir. Bu fazda medüller tonisitede azalma, proksimal tübül ve henle kulpunun çıkan kolunda NaCl transportunda bozulma görülür. Bu faz herhangi bir ilaçla engellenemez. Birçok hasta idrarla sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum kaybeder ve bazılarında ortostatik hipotansiyon görülür (4).

Sisplatin ve bleomisin birlikte kullanıldığında hemolitik üremik sendrom veya trombotik trombositopenik purpura özelliklerine benzer bir trombotik mikroanjyopati gelişebilir (65). Böyle bir durumda gelişen böbrek yetmezliği

tablosu ani ve dikkat çekici olabileceği gibi, sessiz ve az belirtili de olabilir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni birlikteliğinde trombotik mikroanjiyopati olasılığını akla getirmek gerekir.

Sisplatinin myelosüpresif etkilerinin bir sonucu olarak anemi oluşur. İnsan ve hayvan çalışmalarında, oluşan renal hasarın eritropoetin eksikliğine yol açtığı ve bu şekilde aneminin derinleşmesine yol açtığı bildirilmektedir (66).

1.2. Oksidatif Sistem

Oksijen doğada dioksijen olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız yapısını giderebilmek için başka bir oksijen atomunun dış yörüngesindeki iki elektronu ortaklaşa kullanarak “Oksijen Radikalleri”ni oluşturur (67).

Serbest oksijen radikalleri yapısal özellikleri nedeni ile lipid, protein ve nükleik asit gibi hücre bileşenlerini okside etme kapasitesine sahiptir. Özellikle hücre membranında bulunan doymamış yağ asitleri oksidasyona duyarlıdır ve bunların oksidasyonu lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olur. Bir reaksiyon zincirinin başlaması, diğer reaksiyon zincirlerinin başlamasına ve şiddetlenmesine neden olur ve bunun sonucunda yaygın peroksidasyon, membran lipid tabakasının yapısal bütünlüğünde bozulma, membran geçirgenliğinde artış, iyon transportunda bozulma ve son olarak lizis ortaya çıkar. Hücre ölümüne kadar giden bir süreç bu şekilde sonuçlanır. ROT bileşiklerinin neden olduğu oksidan stresin kanser, diyabet, ateroskleroz, ilaçlara bağlı nefrotoksisite gibi birçok olayın patogenezinde ve komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (68). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijenin dış yörüngesine, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron eklenmesiyle, bu molekül güçlü bir toksine yani bir serbest oksijen radikaline dönüşür. Bu bileşikler de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içerdikleri için kolayca diğer moleküllerle reaksiyona girerek onları tahrip edebilen bileşikler oluştururlar ve organizmada çok etkili bir hasar oluşturur. Oluşan bu toksik ürünler çeşitli mekanizmalar ile ortadan kaldırılmaya çalışılır. Bu yöntemler koruyucu, tamir edici, fiziksel ve antioksidan defans mekanizmalarıdır (69).

1.2.1. Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin etkisiyle ortaya çıkan bozuklukların başında çeşitli zarlardaki lipid peroksidasyonu (LPO) gelmektedir. LPO, serbest radikaller

tarafından başlatılan ve zarların yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır (70).

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA)'dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit meydana gelir. Oluşan malondialdehid, hücre membranlarından iyon alış-verişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (69-71).

1.2.2. Biyolojik Sistemlerde Lipid Peroksidasyonun Sonuçları

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallere varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (72-74).

Yağ asidi hidroperoksitlerinin başka bir toksik etkisi de araşidonik asit metabolizmasında gözlenmektedir. Yüksek lipid peroksid seviyeleri prostasiklin sentezini güçlü bir şekilde inhibe edeceğinden araşidonik asit metabolizması tromboksan sentezine doğru yeniden düzenlenecek, nihayetinde nötrofil stimülasyonu, süperoksit anyon üretimi ve trombosit agregasyonu tekrar modüle olacaktır (75).

1.2.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında serbest oksijen radikallerinin akut-kronik ve/veya immün ve immün olmayan böbrek hastalarında patofizyolojik önemi saptanmıştır. Tablo 1'de patogeneizde serbest oksijen radikallerinin rolü gösterilmiş böbrek hastalıkları yer almaktadır (76).

Tablo 1. Patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğu düşünölen böbrek hastalıkları

Glomeröler hastalık
• Minimal değişim hastalığı
• Membranöz glomerülopati
• Nötrofil bağımlı hasar, antiglomeröler bazal membran nefriti
Akut böbrek yetmezliği
• Postiskemik
• Toksik: Sisplatin, gentamisin, vankomisin, amikasin
• Kontrast nefropati, miyoglobinüri/hemoglobinüri, radyasyon
Obstruktif nefropati
Pyelonefrit
İlerleyici böbrek yetmezliği

Önceki çalışmalarda böbrek dokusu veya idrarda artmış oksidan hasar ürünlerinin saptanması ve/veya serbest oksijen radikalleri inhibitörleri verilmesi ile koruyuculuğun deneysel olarak gösterilmesi ile serbest oksijen radikallerinin nefropati patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. Çesitli iskemi ve inflamasyon modellerinde reaktif oksijen partiküllerinin glomeröler hasara neden olduğu bilinmektedir (76).

1.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar,“antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu baskırlar (77, 78).

1.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidan maddeler endojen, eksojen ve gıda kaynaklı antioksidanlar olarak 3 grupta toplanırlar (79). Tablo.2’de antioksidan maddelerin sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2. Antioksidan Maddelerin Sınıflandırılması

I-Endojen antioksidanlar
1-Enzim olanlar
a-Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi
b-Süperoksid dismutaz
c-Katalaz
d-Glutatyon peroksidaz, Glutatyon –S-transferaz
e-Hidroperoksidaz
2-Enzim olmayanlar
a-Lipid fazda bulunanlar
i - α - tokoferol (E vitamini)
ii - β - karoten
b-Sıvı fazda bulunanlar: Askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferin, myogloblin, hemoglobin, ferritin, metionin, albumin, bilirubin, glutatyon
II- Eksojen Antioksidanlar (ilaçlar)
1- Ksantinoksidaz İnhibitörleri: Tungsten, allopurinol, oksipurinol, folik asit
2- NADPH Oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestetikler
3- Rekombinant Süperoksid Dismutaz
4- Endojen antioksidan aktiviteyi arttıran maddeler: Ebselen, asetilsistein
5- Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin
6- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferroksamin, seruloplazmin
7- Sitokinler: Tümör nekroz factor (TNF), IL-1
8- Demir şelatörleri
III- Gıda antioksidanları
1- Butylated Hydroxytoluen(BHT)
2- Butylated Hydroxyanisone (BHA)
3- Sodyum Benzoat
4- Fe-Süperoksid Dismutaz

1.3.2. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

- 1) Reaktif oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir.** Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.
- 2) Reaktif oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir.** Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

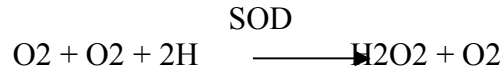
3) Reaktif oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir (80).

1.3.3. Endojen Antioksidanlar

1.3.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

1. Süperoksid Dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz, çok etkili bir hücre içi enzimatik antioksidandır. Bu enzim süperoksit radikallerinin daha az toksik etkili hidrojen peroksit dönüşmesini katalize etmektedir (81).



Süperoksid dismutaz enziminin fizyolojik işlevi, oksijeni katabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece, lipid peroksidasyonunu baskılar (82). SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku PO₂ artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen, hücre içi süperoksit düzeyleri düşük tutulur. SOD'nin hücre dışı aktivitesi ise çok düşüktür (83).

2. Katalaz (KAT): Katalaz, tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir. Daha çok peroksizomlarda lokalizedir. KAT'ın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ile metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük molekülü lipid hidroperoksitlerine etki etmez. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır (84, 85).

3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): GSH-Px tetramerik yapılı, dört selenyum atomu içeren, sitozolik bir enzim olup hidrojen peroksidlerin indirgenmesini sağlar (86). Redükte hidroperoksid etkisiyle oluşan ürünler glutasyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar glutatyon dönüşür. Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz monomerik, selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzim olup membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirgemektedir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersizliğinde, membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar (87, 88).

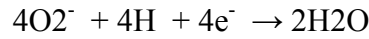
Glutasyon Peroksidaz aktivitesi yaşlıların lökositlerinde düşük, eritrositlerinde yüksek, esansiyel hipertansiyonlu hastaların lökositlerinde düşük bulunmuştur. Ayrıca, eritrositlerde GSH-Px aktivitesi prematürelere düşük, Down sendromunda yüksek bulunmuştur (89, 90).

4. Glutasyon S-Transferaz (GST): “Selenyuma bağlı olmayan GSH-Px” olarak adlandırılır. Membran LPO’nu yalnızca fosfolipaz A2’nin varlığında inhibe eder. Öncelikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı Se bağımsız GSH peroksidaz gibi aktivite göstererek antioksidan etki gösterir (91) .

5. Glutasyon Redüktaz (GSSG-R) : Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutasyon (GSSG), GSSG-R’in katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH’a ihtiyaç vardır (92).



6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksidi detoksifiye eder.



Fizyolojik koşullarda sürekli cereyan eden bu reaksiyonla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve enerji üretimi sağlanır (93).

1.3.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

1- C vitamini: Askorbik asit, suda çözünme özelliği gösteren bir vitamin olmasına karşın lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar ve böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engeller. Askorbik asit fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı saptanmıştır (94).

Plazma lipidleri ile yapılan incelemeler, peroksil radikali oluşmasını teşvik eden maddelerin yaptığı lipid peroksidasyonunu baskılayan en önemli plazma

komponentinin askorbik asit olduğunu göstermiştir. Böylece biyomembranları ve DNA'yı peroksidatif zedelenmeden koruyabilir (95).

2- E Vitamini (α -tokoferol): E vitamini dokularda en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyonuna karşı ilk sıradaki korunma mekanizmasıdır. Glutasyon peroksidaz ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. Enzim, oluşmuş olan peroksitleri ortadan kaldırırken E vitamini peroksitlerin sentezini engeller (92, 96). Sellüler ve subsellüler membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturduğu ve bu nedenle bu bölgelerde yoğunlaştığı düşünülmektedir (96).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında fazla olduğundan oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu sistemler olan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında belirgindir (97).

3- β -Karoten: A vitamininin öncül molekülü olan β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikalleri biyolojik hedeflerle reaksiyona girmeden direkt olarak onları yakalayabilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikallerin oluşumunu engeller (98).

4- Bilirubin: Hem proteinlerinin yıkım ürünü olan bilirubin aynı zamanda çok efektif bir lipid antioksidandır. Bilirubin mikromolar konsantrasyonlarda dahi peroksil radikalini yakalayıp zincir kıran antioksidan olarak davranır (99, 100).

1.3.3.3. Diğer Nonenzimatik Endojen Antioksidanlar

Transferrin, seruloplazmin, ürik asit, albumin, sistin, ferritin, kreatinin, östrojenler ve laktoferrin gibi moleküllerde serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar.

1.3.4. Eksojen Antioksidanlar

1.3.4.1. Besinlerdeki doğal antioksidanlar: Vitamin C, A, E ve β -Karoten

1.3.4. 2. Besinlere eklenen antioksidanlar

1.4. Sesamol

1.4.1. Susam Yağı

Susam (*sesamum indicum* L.), dünyada yağı elde edilmek için en çok kullanılan tohumlardandır (101). Yağ ve protein içeriği yüksek olduğu için yüzyıllardır özellikle Asya ve Afrika'da kullanılmaktadır (102). Aynı zamanda sağlık için faydalı olduğuna inanılır (103).

Susam yağının içeriği;

1. Doymuş yağ asitleri: palmitik asit
2. Doymamış yağ asitleri: linoleik asit, oleik asit.
3. 7-tokoferol: α -tolkoferolün 1/10'u oranında antioksidatif aktiviteye sahiptir.
4. Lignanlar: Sesamolin, sesamol, sesamolinol, sesaminol, pinoresinol, sesamin (104).

Susam yağı bileşenleri östrejenik aktivite, anti-inflamatuvar etki gösterme, kan lipid ve araşidonik asit düzeylerini düşürme, antioksidatif aktiviteyi ve γ -tocopherol biyoyararlanımını artırma gibi çok sayıda fizyolojik özellik göstermektedir (105-109). Susam yağı sesamin, sesamolin, sesamol ve γ -tocopherol gibi lignan adı verilen bileşikler sayesinde oksidasyona dayanıklıdır (110). İnsanlar tarafından yıllardır tüketilen susam yağına antioksidan özellikleri nedeniyle ilgi giderek artmaktadır (111). Susam yağı çok miktarda sesamin, sesamolin, sesaminol gibi lignan içermektedir. Sesamin ve sesamolin ve sonradan bulunan sesaminol susam yağı içeriğindeki en önemli lignanlardır (112, 113).

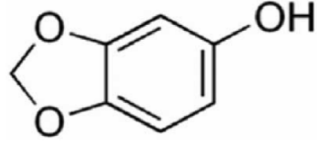
1.4.2. Sesamol

Sesamol (5-hidroksi-1, 3-benzodioksol veya 3, 4- metilendioksifenol) susam yağının suda çözünen ve antioksidan özellikleri olan en önemli bileşiklerinden biridir (7, 8). Sesamol sesamolinin hidroksilasyonu ile oluşur. Ham susam yağının sesamol içeriği azdır (114).

Sesamol moleküler yapısında bir fenolik ve bir benzodioksol grubu içerir. Moleküllerin fenolik grupları çoğu doğal ürünün antioksidan aktivitelerinden sorumludur (115-118). Diğer taraftan benzodioksol deriveleri doğada yaygın olarak bulunurlar ve antitümör, antioksidan ve diğer birçok biyolojik aktivitelere sahiptirler (119-122). Bu aktivitelerin çeşitli enzimlerin reaktif oksijen türlerini temizlemesine bağlı olduğu düşünülür. Sesamol gliyal astrositlerdeki Nitrik Oksit (NO) ve hidrojen peroksit üretimini artırır ve monoamin oksidaz aktivitesini azaltır (119).

Yapılan bir çalışmada sesamolün oral biyoyararlanımı 35.5 ± 8.5 olarak saptanmıştır. Sesamolün kan beyin bariyerini geçtiği ve hepatobiliyer atılıma uğradığı tespit edilmiştir. Sesamol bağlı metabolitler en fazla karaciğer ve böbrekler; en az beyine olmak üzere birçok dokuya dağılırlar. Sesamol ilk önce karaciğere gelir

daha sonra akciğer, böbrek ve beyin gibi diğer dokulara dağılır. Sesamolün akciğer ve böbreğe dağılım gösteren ana metabolitleri glukronid ve sülfattır (123).



Şekil 2. Sesamolün yapısı

Sesamolün güçlü bir antioksidan olduğu ve nöroprotektif, hepatoprotektif, anti-inflamatuvar, kemopreventif ve yaşlanmayı önleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (124-126). Antioksidan özelliklerinden dolayı serebral iskemiye karşı önleyici etkileri vardır (127). Yakın zamanda sesamolün kanser hücrelerinde ve kalp hücrelerinde büyümei önlediği ve apoptozisi artırdığı gösterilmiştir (128). Aynı zamanda sesamolün plazminojen aktivatörünün gen regülasyonunu sağlayarak ve endotelial hücrelerde NO salınımını artırarak vasküler fibrinolitik kapasiteyi düzenlediği gösterilmiştir. Sesamolün insan umbilikal ven hücrelerinde nitrikoksit salınımını artırdığı bildirilmiştir (129, 130).

Sesamol hidroksil ve lipid peroksil radikallerini temizler ve radyasyona bağlı oluşan deoksiriboz yıkılımını azaltır (131). Aynı zamanda γ -radyasyona bağlı tek sarmal DNA kırıklarının oluşumunu azaltır (132). Sesamolün neoplazi ve mutagenesis oluşumunda bazı basamakları inhibe ettiği gösterilmiştir (133). Bir çalışmada sesamolün lipid peroksidasyonunu, TNF- α , TGF- β ve NF κ -B düzeyini azaltarak deneysel diyabetik nefropatiye karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (13).

Güçlü bir antioksidan olan sesamolün sıçanların beyinde UV ve Fe³⁺/askorbata bağlı oluşturulan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (132). Bir çalışmada sesamolün diklofenaka bağlı oluşan gastrik mukozal hasarı önlediği gösterilmiştir (134). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sesamolün ferrik nitriлотriasetat ile oluşturulmuş renal hasarı azalttığı gösterilmiştir (135). Yapılan bir çalışmada sesamolün N-asetilsisteine benzer şekilde glutasyon düzeyini artırarak ve lipid peroksidasyonunu azaltarak parasetamole bağlı karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir (136).

Sesamolün sıçanlarda diyabetik durumu ve diyabet ilişkili nöropatik ağrıyı oksidatif ve nitrozatif stresi ve inflamasyonu azaltarak tersine çevirdiği belirtilmiştir (125). Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar sesamolün NF κ b ve I κ B kinaz

aktivasyonunu azalttığı ve fosfotidilinozitol 3 –kinaz/Akt/ endotelyal nitrik oksit sentaz yollarını aktive ettiği tespit edilmiştir (137, 138).

Alzheimer ve inme gibi yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkların gelişimi ile monoamino oksidaz aktivitesinin ilişkisi belirlendiğinde sesamol bu tip hastalıklarda koruyucu rol oynayabilir (139-141).

1.4.3. Sesamin

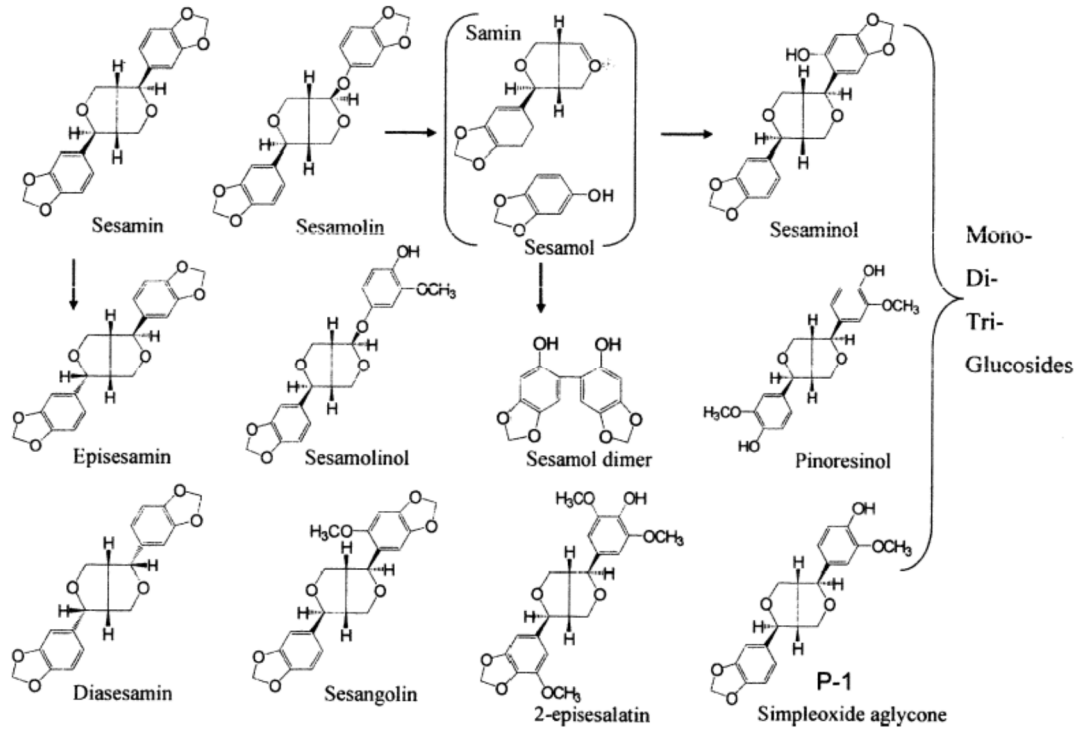
Susam yağı yaklaşık % 0.4 oranında sesamin içermektedir (142). Sesamin yapısında serbest fenol grubu içermez ve *in vitro* testlerde çok düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak *in vivo* çalışmalarda sesaminin antioksidan etkisine bağlı olduğu düşünülen belirgin fizyolojik aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Bu tutarsızlığı açıklamak için sesamindeki metabolik değişiklikler *in vivo* ve *in vitro* olarak incelendi. *In vitro* çalışmada oral verildikten sonra karaciğer homojenatında sesaminin serbest radikalleri ortadan kaldıran iki ayrı alt tipe ayrıldığı tespit edildi. Böylece sesaminin sindirildikten sonra karaciğerde güçlü antioksidan aktiviteye sahip metabolitlerine ayrıldığı tespit edildi (143).

1.4.4. Sesamolin

Susam yağında % 0.3 oranında bulunur (142). Susam yağının içerdiği ikinci önemli lignandır *in vitro* testlerde belirgin antioksidan aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Ancak *in vivo* çalışmalarda lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozininidrada atılımını artırdığı tespit edildi. Sonuç olarak sesamin gibi sesamolin de metabolik değişiklikler sonrası güçlü antioksidan aktivite kazanmaktadır (12).

1.4.5. Sesaminol

Bu yeni bulunan lignan yapısında sesamol içermektedir ve sesamolden çok daha güçlü antioksidan aktivite göstermektedir (110). Susam tohumunda serbest formu az bulunurken, di- ve tri-glukozid formu susam tohumu, susam unu ve yağsız yemekte daha fazla bulunmaktadır (144).



Şekil 3. Susam lignanları ve kimyasal yapıları (145)

1.5. Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 (Nrf2)

Nükleer faktör eritroid 2-Related Faktör 2 (Nrf2) hücrel stres cevabında anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörlerinden biridir. Nrf2'nin sisplatin sitotoksitesinde ve bu ilaca karşı olan direnç durumunda potansiyel role sahip olduğu ileri sürülmektedir (14,15).

Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 rutin olarak detoksifikasyonun olduğu böbrek, barsaklar ve karaciğerde bolca eksprese edilir. Yeni olarak, Nrf2 ve bunun down regülatuar efektörlerinin intraselüler redoks durumunun regülasyonu ile akciğer ve karaciğerin oksidativ stres ve kimyasal hasardan hücreleri korumada kritik olarak önemli regülatörler olduğu gösterilmiştir (146, 147). ROT seviyesinin regülasyonundaki rolünün yanında, yeni yapılan değişik çalışmalar Nrf2 yolunun immün ve inflamatuvar prosesleri düzenlediğini göstermişlerdir (148).

Renal inflamasyon esnasında böbrekte hücre hasarını veya ölümü engelleyen 15d-PGJ2 (15-deoksi-prostoglandin-j2)'nin Nrf2'yi aktive ettiği gösterilmiştir (149). Bu sonuç renal inflamasyonda 15d-PGJ2'nin sitoprotektif rolünde Nrf2'nin varlığının önemli bir faktör olduğunu ileri sürmektedir. Yine renal parankim tübüllerde yapılan inflamasyon çalışmalarında, egzersiz sonrası antiinflamatuvar IL-10 geninin ekspresyonu ile birlikte Nrf2 aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (150).

1.6. Hem oksijenaz-1 (HO-1)

Hem oksijenaz-1 (HO-1) büyük oranda eritrositlerin parçalandığı organ olan dalakta bulunur. Ayrıca karaciğer retikuloendotelyal hücrelerinde ve kemik iliğinde de eksprese olmaktadır (151, 152).

Böbrek dokusu oksidasyon işleminin en yoğun olduğu organlardan biri olması nedeniyle oksidatif hasara karşı da son derece duyarlı bir organdır. Yapılan çalışmalar oksidatif stres sırasında HO enziminin indüklendiğini göstermiştir. Hem oksijenaz enzimi toksik olan hem proteinini parçalayarak koruyucu etki gösterebilmektedir. Bu reaksiyon sırasında ortaya çıkan biliverdin ve karbon monoksitin hücreler üzerinde koruyucu etkileri vardır. Böbrek dokusuna has bir şekilde HO-1 enzimin indükleyen kalay klorür (SnCl₂) verilerek yapılan deneylerde hücre hasarının daha az olduğu ve serum kreatinin düzeylerinin de daha düşük olduğu saptanmıştır (153). Ayrıca HO-1 tarafından üretilen karbon monoksit endotel hücrelerinde apoptozisi önlemektedir (154).

Hem, kadmium, kobalt klorür, arsenit, prostaglandinler, kurkumin ve daha birçok elektrofilik bileşik ile oluşan HO-1 cevabı Nrf-2 proteini ile ilişkilidir (155-158). Bazal koşullarda sitoplazmik faktör keap-1, Nrf-2'nin negatif regülatör amino grubuna bağlanır. Bağlı halde bulunan Nrf-2 sitoplazmada tutularak proteozomlar tarafından parçalanır (159). Oksidasyona duyarlı tiyol (-SH) grupları içeren keap-1, oksidatif modifikasyona maruz kalınca Nrf-2 serbestleşerek nükleusa geçer ve HO-1 gen promotör bölgesinde bulunan antioksidan cevap elementine (Antioxidant response element) bağlanarak HO-1 genini indükler. HO-1 baskılayıcısı olarak bilinen Bach proteinleri ise Nrf-2'den farklı olarak transaktivasyon bölgesi içermezler (160). Hem molekülü bach-1 molekülünü HO-1 promotörden uzaklaştırarak HO-1 genini indükler (161).

1.7. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB)

Transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B (NF-κB) hücre büyümesi, diferansiyasyonu, apoptozisin regülasyonu, sitokin prodüksiyonu ve neoplastik transformasyondan sorumlu çok sayıda gen ekspresyonunu kontrol etmektedir (162, 163). Transkripsiyon faktörü NF-κB, karaciğer de dahil olmak üzere her yerde eksprese edilir ve inflamasyonla ilişkili genlerin transkripsiyonel regülasyonunda çok önemli rol oynar (164). NF-κB aktivasyonu hücredeki immün ve inflamatuvar yanıtın amplifikasyonu ve düzenlenmesinde önemli rol oynar. NF-κB aktivasyonundaki

artışı, inflamasyondaki sitokin ve diğer kemotaktik faktörlerin salınımındaki artış takip eder (165). Sitokinlerin büyük bir bölümü NF- κ B yi aktive eder. Böylelikle ROT üretimini artırarak bir kısır döngü oluşturular (166). Oksidatif stresin NF- κ B aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (167-170).

Sisplatinin indüklediği ve böbrek hasarına neden olan bir seri inflamatuvar değişiklik vardır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar sisplatinin indüklediği renal hasar oluşumunda inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Sisplatin zaman bağımlı bir etki ile inhibitor of κ B (I κ B) yıkımını artırmakta ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) bağlanma aktivitesini artırmaktadır. Bu olaylar renal TNF- α aktivitesini artırmaktadır. TNF- α renal hasar oluşumunda merkezi bir role sahiptir. Apoptozisi indüklemekte, reaktif oksijen moleküllerinin oluşumuna neden olmakta, kemokin ve sitokinler arasındaki yolları koordineli bir şekilde aktive etmektedir (171).

İnsan ve deneysel böbrek hastalıklarında NF- κ B'deki nükleer translokasyon artışı gösterilmiştir (18, 19). NF- κ B'nin kronik nefropatideki rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır (20). Aktive olmuş NF- κ B inflamasyon ile ilgili bir sıra genin ekspresyonuna neden olur. Bu genler sitokin ve adezyon molekülleri ile ilişkilidir. Tüm bu olaylar böbrek hastalıklarının patogenezinde önemli bir role sahiptir (172).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden (FÜDAM) temin edilen ve ağırlıkları 200-250 g arasında değişen erkek Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı (n=28,10 haftalık) Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan (FÜHADEK), onay alındıktan sonra, çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Yemler, özel çelik kaplarda ve su da paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal musluk suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelet yemle beslendi. Deney süresince hayvanlara yem ve su *ad libidum* olarak verildi. Ratlara verilen yemin bileşimi Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Araştırmada kullanılan diyetin bileşimi

Yem ham maddeleri	%
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

2.2. Deneme Düzeni

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının buldukları ortamsıcaklığı 22 ± 2 °C ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde takip edildi. Hayvanlara yem ve su *ad libitum* olarak verildi.

Bir defalık intraperitoneal (i.p.) CDDP enjeksiyonu ile nefrotoksisite oluşturuldu. CDDP (Sigma Chemical Co, USA), % 0.9 salin (1 ml/100 gr/kg i.p.) içinde 7 mg/kg olacak şekilde i.p. enjeksiyon yoluyla araştırmanın 4. gününde tek dozda uygulandı.

Ratlar rastgele aşağıdaki şekilde gruplandırıldı:

- 1. Kontrol Grubu (n=7):** CDDP uygulanmayan, 4. Gün i.p. olarak sisplatinle eşit hacimde izotonik salin solusyonu (1 ml/kg/gün) uygulanan ve bazal diyetle beslenen grup.
- 2. Sesamol Grubu (n=7):** CDDP uygulanmayan, 4. Gün i.p. olarak sisplatinle eşit hacimde izotonik salin solusyonu (1 ml/kg/gün) uygulanan ve sisplatin uygulamasından 3 gün önce başlanıp 10 gün süreyle Sesamol (8 mg/kg) verilen grup
- 3. CDDP (Sisplatin) grubu (n=7):** CDDP (CDDP; Sigma Chemical Co, USA), % 0.9 salin (1 ml/100 gr/kg i.p.) içinde (7 mg/kg) uygulanan ratlar
- 4. Sesamol + CDDP grubu (n=7):** CDDP uygulanan ve Sisplatin uygulamasından 3 gün önce başlanıp 10 gün süreyle Sesamol (8 mg/kg) verilen ratlar.

Sesamol gavaj yolu ile 8 mg/kg dozda fizyolojik salinde sulandırılarak (Sesamol % 98 Sıgma Aldrich, GERMANY) (9), CDDP uygulmasından 3 gün önce başlanıp 10 gün süreyle ve günde 1 kez olacak şekilde uygulandı. Sisplatin uygulamasından 6 gün sonra ratlar hayvanlar anestezi altında dekapite edilerek histopatolojik ve western blot analizleri için doku önekleri alınmış ve western analizleri yapıncaya kadar -80 °C' de saklanmıştır. Böbrekler fosfat tamponlu solüsyon ile (PBS; 0.15 M NaCl ve 0.01 M sodyum fosfat tamponu, ph 7.4) aorta yoluyla perfüze edilerek histolojik inceleme için çıkarıldı. Serum re-azotu ve kreatinin ölçümleri için kan alındı.

2.3. Laboratuar Analizi

Kan önekleri 300 g'de 10 dk süreyle santrifüje edildi ve serumları ayrıldı. Serum re nitrojeni ve kreatinini biyokimyasal analizör ile (Olympus AU-660, Japonya) lld. Doku malondialdehit (MDA) seviyeleri, Karatepe'den (173) modifiye edilerek yüksek basınçlı sıvı kromatografisiyle (HPLC, Shimadzu, Tokyo, Japan) analiz edildi.

HPLC için Doku Homojenizasyonu:

- Her deney gurubundan 150'şer mg beyin dokusu alındı.
- Üzerine 450 µl deiyonize su ve 50 µl butilat hidroksitoluen (BHT) eklenerek cam homojenizatörde doku parçalandı.
- 0.5 M'lık HClO₄' den 500 µl ilave edilerek proteinler çöktürüldü.
- Karışım 4500 devir/dk hızla soğutmalı santrifüjde 5 dk boyunca santrifüjlendi.
- Supernatant kısımlar alınarak dikkatlice alınarak HPLC viallerine dizildi.
- Tüm işlemlerde homojenatlar ve kimyasallar ışıktan korundu ve soğuk zincire riayet edildi.

HPLC' de MDA Analizi:

- Hareketli faz olarak 30 mM KH₂PO₄-metanol (%82.5–17.5; pH: 4) kullanıldı.
- 250 nm'de İnertsil 5µ C–18 (15 cm x 4,6 mm) kolonu kullanıldı.
- Akış hızı 1 mL/dakika olarak belirlendi.
- MDA için geri kazanım % 98.8 olarak bulundu.

2.3.1. Western Blot Analizi ile Protein Ekspresyonunun Ölçümü

Böbrek dokusu 1:10 (w/v) 'luk tampon [10 mM Tris-HCl, ph 7.4, 0.1 mM NaCl, 0.1 mM fenilmetilsulfonil fulorür (PMSF), tripsin inhibitörü olarak, 5 µM soya (solubl toz; Sigma, St. Luis, MO, USA)] içinde homojenize edildi. Doku homojenatları 15.000 x g at 4°C de 30 dk süreyle santrifüje edildi. Süpernatantlar yeni tüplere alındı. Protein konsantrasyonu *Lowry* prosedürüne uygun şekilde protein ölçüm kiti kullanılarak (Sigma, St. Luis, MO, USA) ölçüldü. Süpernatantlara, % 2'lik β-merkaptöanol içeren sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid jel (SDS-PAGE) elektroforezi tamponu eklendi. SDS-PAGE jel içinde eşit mikterlarda (20 µg) protein, elektroforez için kullanıldı. Arkasından nitrosellülöz membranlara (Schleicher and Schuell Inc, Keene, NH, USA) aktarıldı (174). Nitrosellülöz blotlar PBS içinde 5 dk süreyle 2 kez yıkandı ve %1'lik sığır serum albümini ile primer antikor uygulamasından önce 1 saat bekletildi. Primer antikor (Anti-Nrf2 antikor, Anti-NF-κB p65 antikor, Anti Heme Oxygenase 1 antikor (abcam, Cambridge, UK) % 0.05 Tween-20 içeren aynı tampon içinde 1:1000 oranında dilüe edildi. Nitrosellülöz membran gece boyunca 4°C'de protein antikorları ile inkübe edildi. Blotlar yıkandı ve *horseradish peroksidaz-conjugated goat anti rabbit veya anti-mause IgG* (Santa Cruz Biotechnology Inc, CA, USA) ile inkübe edildi. Spesifik bağlanma, diaminobenzidin ve H₂O₂ substratları kullanılarak tespit edildi. Protein yükleme β-aktin antikora

(A5316; Sigma) karşı monoklonal bir mouse antikoru kullanılarak kontrol edildi. Protein düzeyleri bir görüntü analiz sistemi (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) ile dansitometrik olarak analiz edildi.

2.4. Histopatolojik Değerlendirme

Her bir rattan alınan sol böbrek histolojik inceleme için hemen %20'lik nötral tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edildi. Daha sonra yavaş yavaş dehidrate edilip parafine gömüldü. Parafin bloklar standart işlemlere uygun olarak 5µM'lik kesitler halinde kesilerek hematoksilin- eosin boyası ile boyandı (175). Her bir böbrek lamı için minimum 10 alan incelendi. Vaküoler dejenerasyon, tübüler atrofi ve dilatasyon, tübüler nekroz, interstisyel ödem ve inflamasyon tedavi gruplarından haberdar olmayan bir patolog tarafından semikantitatif olarak değerlendirildi. Değişimin şiddetini belirlemede kullanılan derecelendirme sistemi: (-): yok, (+): hafif derece hasar, (++): orta derece hasar, (+++): şiddetli hasar olarak belirlendi.

2.5. İstatistiksel analizleri

İstatistik metodu olarak Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Grupların çoklu ikili karşılaştırılmasında Duncan post hoc testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Üre Düzeyleri

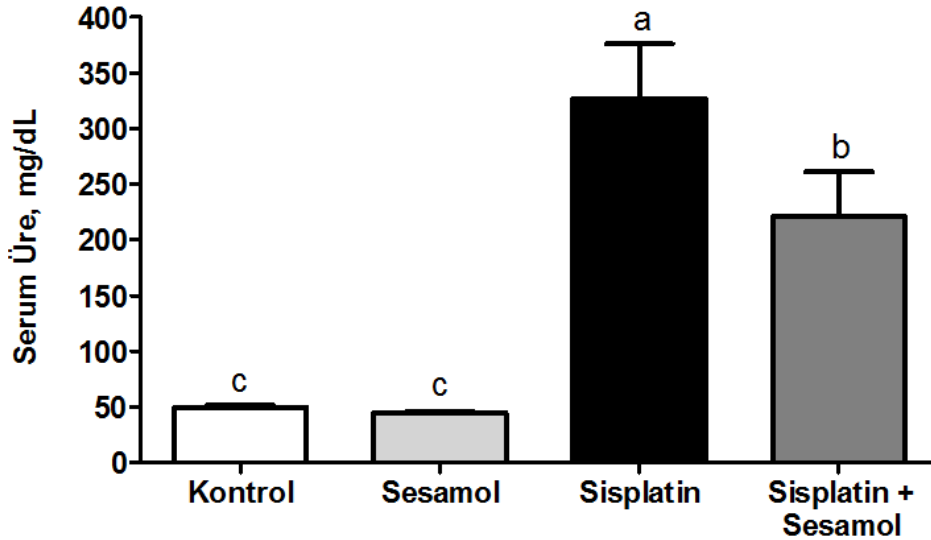
Gruplardaki üre değerlerine bakıldığında kontrol grubu ile sesamol grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında sisplatin + sesamol grubu üre düzeyleri önemli bir düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Üre düzeyleri sisplatin + sesamol grubunda kontrol ve sesamol grubuna göre yüksek, sisplatin grubuna göre ise düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum üre ve kreatin düzeyi üzerine etkisi (n=7).

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	Sesamol	Sisplatin	Sesamol+Sisplatin
Üre (mg/dl)	49.43±1.94 ^c	44.43±1.54 ^c	327.00±48.96 ^a	220.71±40.40 ^b
Kreatin (mg/dl)	0.280±0.015 ^c	0.281±0.014 ^c	3.517±0.739 ^a	1.830±0.509 ^b

Değerler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur.

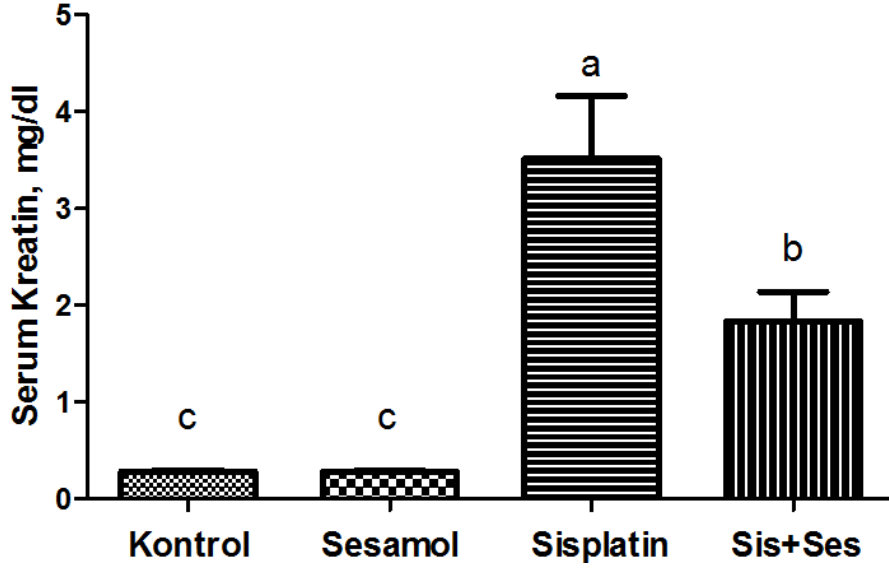
a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar için fark istatistik olarak anlamlıdır. $P<0.05$.



Şekil 4. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum üre düzeyi üzerine etkisi

3.2. Kreatinin Düzeyleri

Gruplardaki kreatin değerlerine bakıldığında kontrol grubu ile sesamol grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında sisplatin + sesamol grubu kreatin düzeyleri önemli bir düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Kreatin düzeyleri sisplatin + sesamol grubunda kontrol ve sesamol grubuna göre yüksek, sisplatin grubuna göre ise düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).



Şekil 5. Sisplatin nefrotoksitesisi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum kreatin düzeyi üzerine etkisi

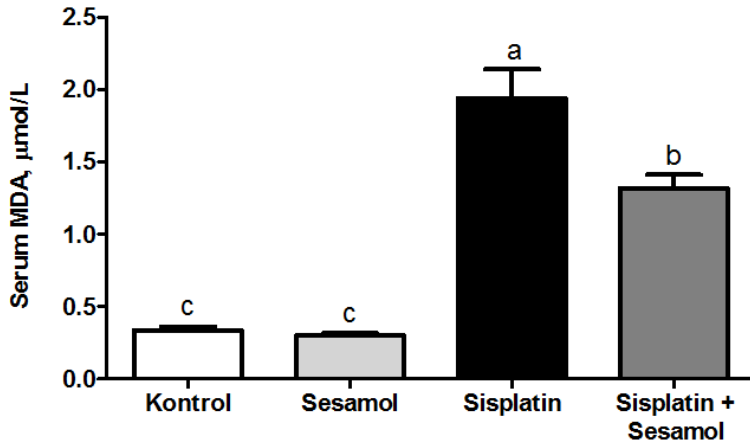
3.3. Doku MDA Düzeyleri

Sisplatin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında doku MDA düzeylerinde anlamlı artış izlendi ($p<0.05$). Sisplatin + sesamol grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artış görülürken ($p<0.05$), sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Sisplatin nefrotoksitesisi uygulanan ratlarda sesamol katkısının MDA, NF- κ B, Nrf2 ve HO-1 düzeyi üzerine etkisi (n=7).

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	Sesamol	Sisplatin	Sesamol+Sisplatin
MDA (μ mol/L)	0.337 \pm 0.028 ^c	0.302 \pm 0.015 ^c	1.938 \pm 0.203 ^a	1.319 \pm 0.094 ^b
NF- κ B	100 \pm 10.96 ^c	103.13 \pm 13.74 ^c	223.66 \pm 11.13 ^a	168.18 \pm 4.41 ^b
Nrf2	100 \pm 5.90 ^a	96.93 \pm 5.43 ^a	34.45 \pm 3.40 ^c	54.45 \pm 5.07 ^b
HO-1	100 \pm 0.43 ^a	97.63 \pm 2.72 ^a	69.50 \pm 2.94 ^c	83.82 \pm 2.56 ^b

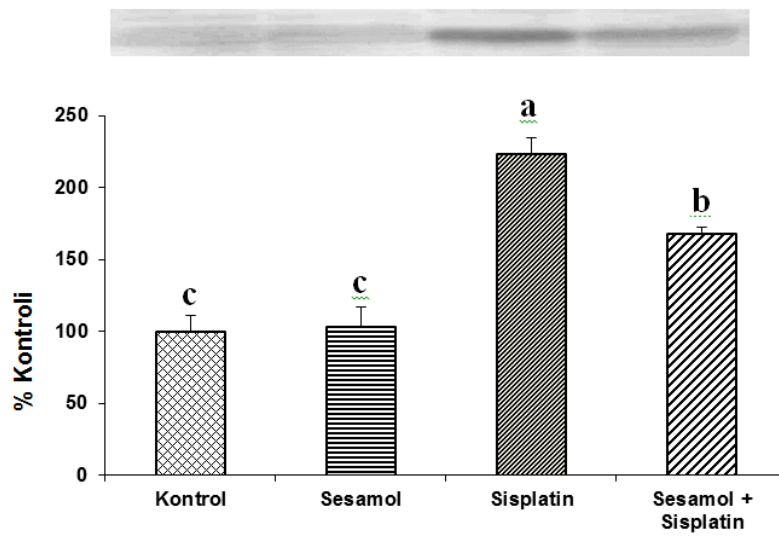
NF- κ B, Nrf2, HO-1 kontrolün %'si olarak belirtilmiştir



Şekil 6. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının doku MDA düzeyi üzerine etkisi

3.4. Böbrek Dokusundaki Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) Proteini Ekspresyonu

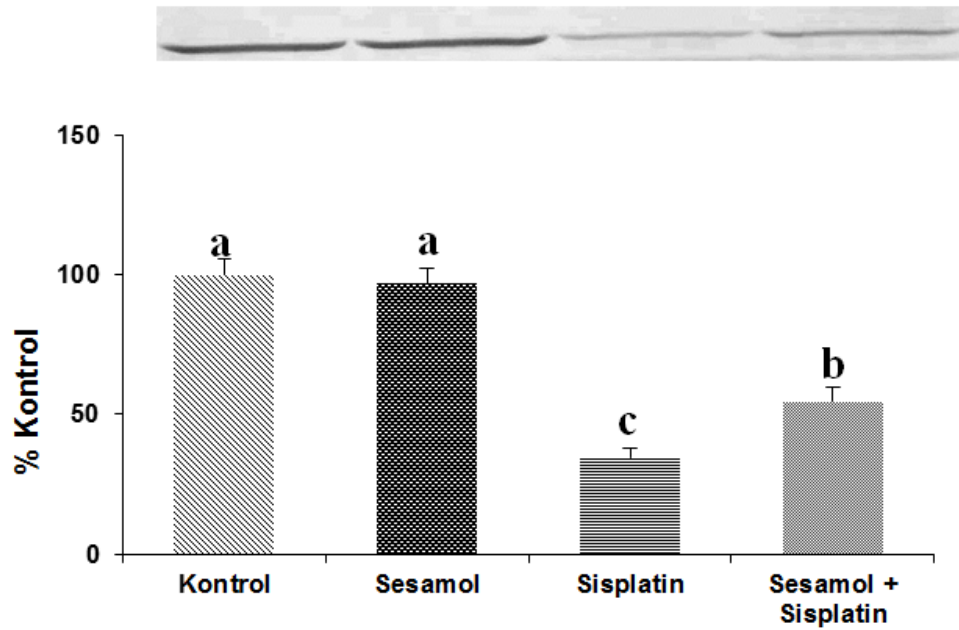
Bu çalışmada hazırlanan böbrek örneklerindeki NF-κB düzeyleri Western blot yöntemi ile analiz edilmiştir. NF-κB düzeylerine bakıldığında kontrol grubu ile sesamol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Sisplatin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sisplatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p < 0.001$). Sisplatin + sesamol grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artış görülürken ($p < 0.001$), sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p < 0.001$) (Tablo 5).



Şekil 7. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum NF-κB düzeyi üzerine etkisi.

3.5. Böbrek Dokusundaki Nükleer Faktör Eritroid 2 - Related Faktör 2 (Nrf2) Ekspresyonu

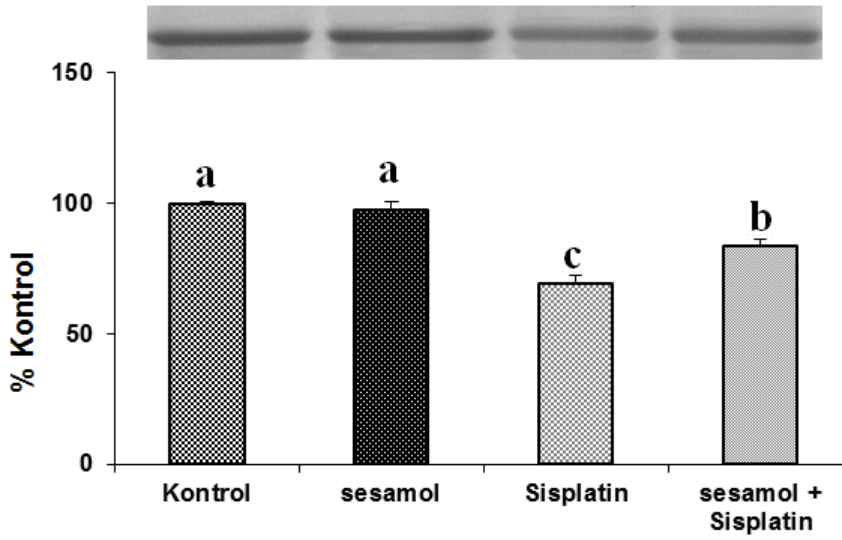
Bu çalışmada böbrek dokusundaki Nrf2 ekspresyonunu nasıl etkilediği araştırılmıştır. Çalışmada kontrol grubu ile sesamol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Sisplatin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sisplatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$). Sisplatin + sesamol grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüş görülürken ($p<0.001$), sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.01$) (Tablo 5).



Şekil 8. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serumNrf2 düzeyi üzerine etkisi

3.6. Hem oksijenaz-1 (HO-1)

Hem oksijenaz-1 düzeylerine bakıldığında kontrol grubu ile sesamol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Sisplatin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sisplatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$). Sisplatin+sesamol grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüş görülürken ($p<0.001$), sisplatin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.001$) (Tablo 5).



Şekil 9. Sisplatin nefrotoksisitesi uygulanan ratlarda sesamol katkısının serum HO-1 düzeyi üzerine etkisi

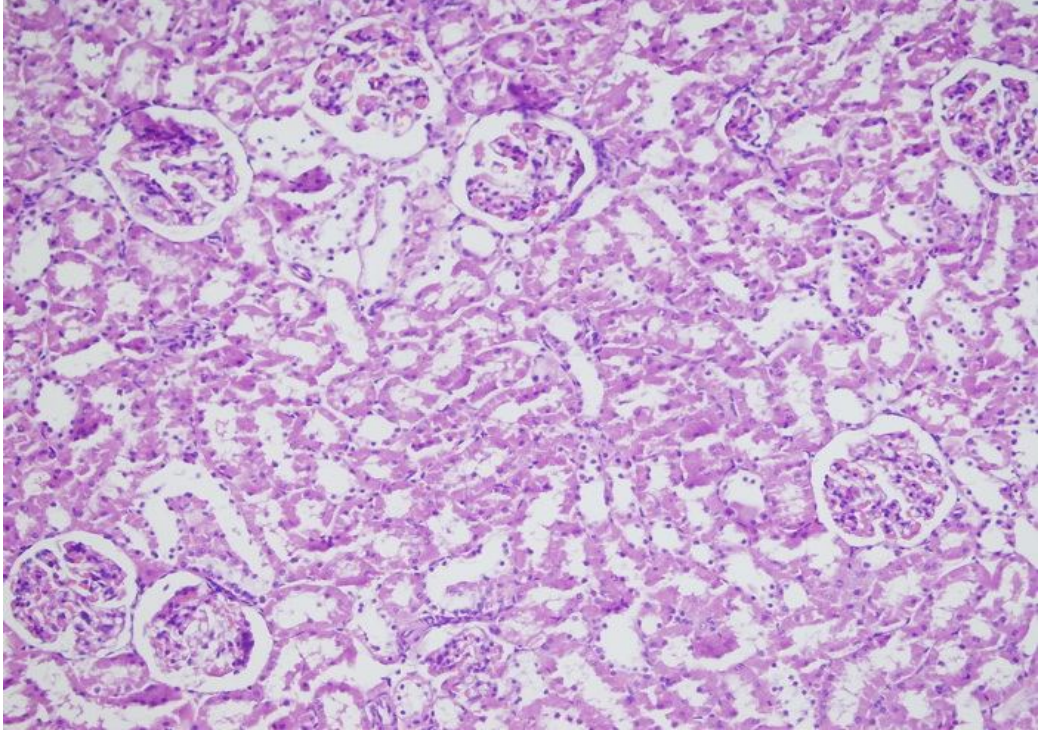
3.7. Histopatolojik Sonuçlar

Bu çalışmada kontrol ve sesamol grubundaki ratlardan alınan böbreklerde hafif düzeyde interstisyel ödem görüldü. Sisplatin grubunda hafif düzeyde vakuolizasyon, interstisyel ödem ve interstisyel inflamasyon görülürken, orta düzeyde tübüler atrofi ve tübüler nekroz görüldü. Sesamol ile tedavi edilen sisplatin + sesamol grubunda ise tübüler nekroz, tübüler atrofi, vakuolizasyon ve interstisyel inflamasyonun azaldığı görüldü (Tablo 6, Şekil 10, 11, 12, 13).

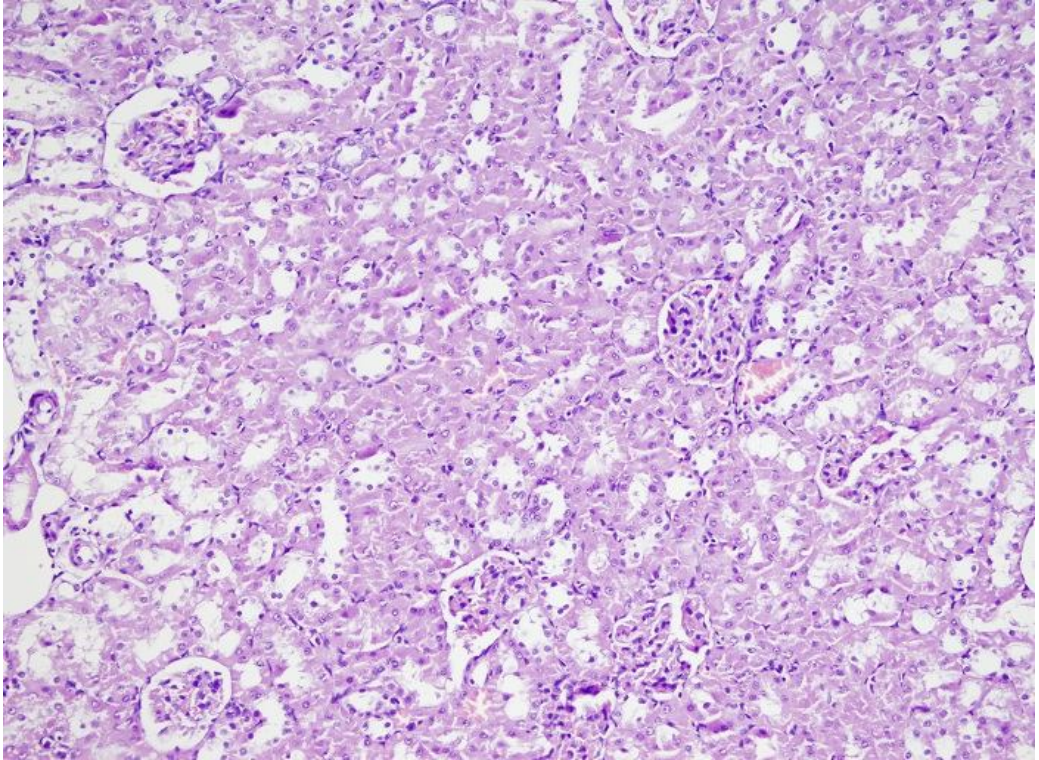
Tablo 6. Sisplatin nefrotoksisitesinde sesamol uygulamasının rat böbrek dokusunda morfolojik değişiklikler üzerine etkisi

Morfolojik Değişiklikler	Gruplar			
	Kontrol	Sesamol	Sisplatin	Sesamol+Sisplatin
Vakuolizasyon	-	-	+	-
İnterstisyel ödem	+	+	+	+
Tübüler nekroz	-	-	++	-/+
Tubuler atrofi	-	-	+ / ++	- / +
İnterstisyel inflamasyon	-	-	+	-

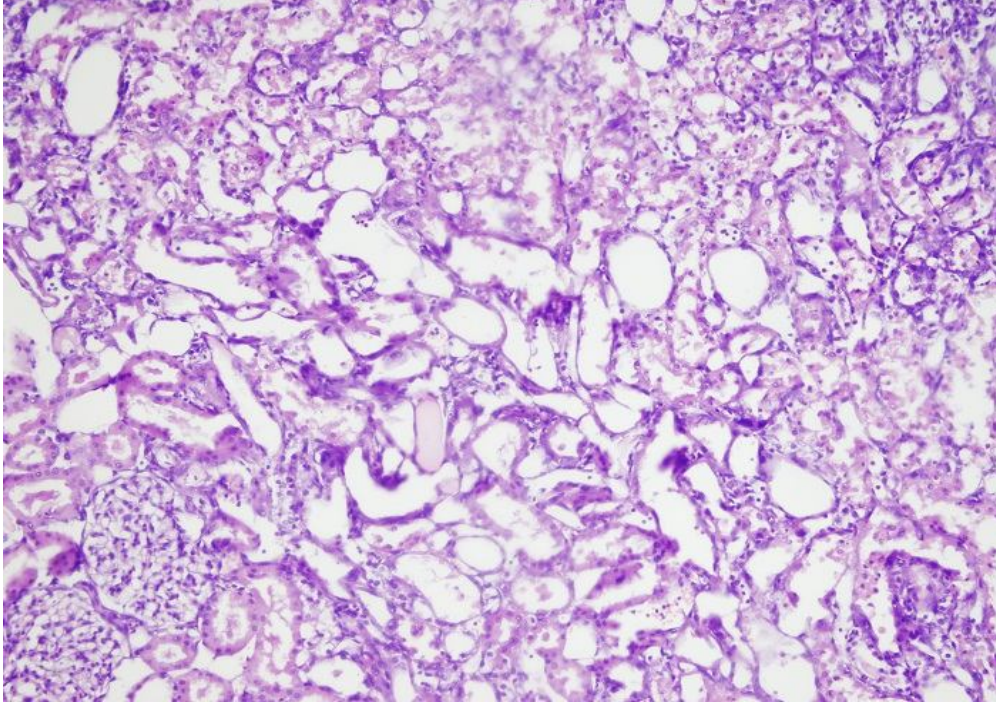
- : Yok, + : hafif, ++ : orta, +++ : şiddetli.



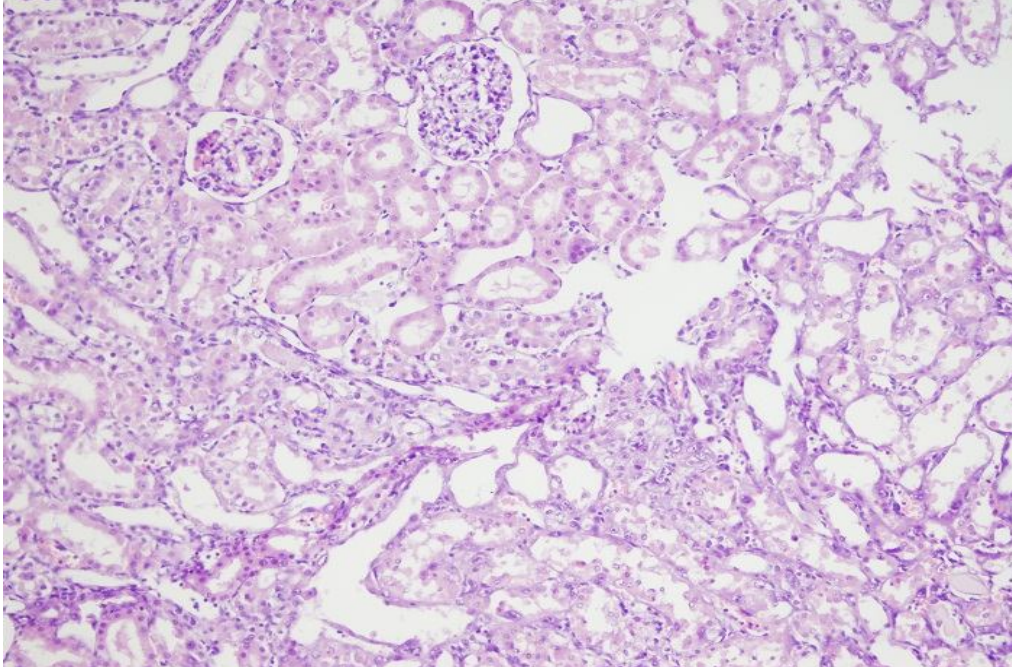
Şekil 10. Kontrol grubu (HE, x200): Normal görünüm



Şekil 11. Sesamol grubu (HE, x200): Normale yakın böbrek histolojisi



Şekil 12. Sisplatin grubu (HE, x200): Hafif düzeyde vakuolizasyon, interstisyel ödem ve interstisyel inflamasyon görülürken, orta düzeyde tübüler atrofi ve tübüler nekroz görüldü.



Şekil 13. Sisplatin + sesamol grubu (HE, x200): Tübüler nekroz, tübüler atrofi, vakuolizasyon ve interstisyel inflamasyonda azalma görüldü.

4. TARTIŞMA

Antineoplastik ilaçların kemoterapide kullanılmaları sonucu özellikle hızlı bir biçimde çoğalmakta olan gastrointestinal, hematopoetik sistem hücreleri ve testiste önemli toksik etkilerin olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra sisplatin gibi bazı antineoplastik ilaçlar, böbrek ve sinir dokusu gibi hücre proliferasyonunun önemsiz olduğu organları da etkileyebilir (176). Onkolojik hastalıkların tedavisinde antineoplastik ilaçlara bağlı olarak gelişen böbrek yetmezliği önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Zaman zaman kemoterapiye bağlı akut böbrek yetmezliği oluşmasına karşın kronik böbrek yetmezliğine de seyrek olarak rastlandığı bilinmektedir. Nefrotoksik özelliği olan antineoplastik ilaçların tümör tedavisinde kullanılmaları ile kemoterapiye bağlı kronik böbrek yetmezliği daha sık görülmeye başlanmıştır (177).

Sisplatin yüksek antitümöral aktivite gösteren ve oldukça geniş kullanım alanına sahip antineoplastik bir ajandır. Başta testis ve over kanserleri olmak üzere, mesane, prostat, baş ve boyun kanserleri, osteojenik sarkom ve nöroblastoma gibi solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanılır (49, 178). Ancak doza bağlı olarak ortaya çıkan nefrotoksik etkisi kullanım alanını sınırlamaktadır (179, 180).

Sisplatin nefrotoksisitesinin hücresel mekanizması tam olarak bilinmemektedir (181, 182). Bu nedenle toksisite mekanizmasını anlamak amacıyla, sisplatinin etkisi çeşitli hayvan modelleri üzerinde çalışılmıştır (50, 183, 184).

Sisplatin toksisitesinden sorumlu birden fazla mekanizmanın olduğu düşünülmektedir. Hücre içerisine difüzyon yoluyla giren sisplatin, antitümöral ve hatta nefrotoksik etkisini, hücre içinde reaktif platin türlerine hidrolize olarak gösterir (47). Sisplatin DNA ile etkileşerek, zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur. Bu bağların ortaya çıkışı ise DNA transkripsiyon ve replikasyonunu inhibe eder. Sisplatinin modifiye ettiği DNA, yeterince yenilenemediğinden, ortaya çıkan DNA hasarı apoptozisi başlatır. Bu hasar onarılamayacak boyutta ise, hücre tarafından tolere edilemez ve hücrenin ölümüne neden olur (48).

Sisplatin nefrotoksisitesinin etyolojisinde birden fazla faktörün rolü söz konusudur. Bunlardan başlıcaları; renal kan akımında azalma, artmış renal vasküler rezistans, ilacın tübüler hücre DNA' sı ile etkileşimi ve bunun sonucunda gelişen tübüler disfonksiyon (özellikle proksimal tübüllerde), tübüler hücrelerdeki Na-K ATP'az aktivitesinin inhibisyonu, mitokondriyal bozukluklar, oksidatif stres,

peroksidasyona karşı koruyucu enzim aktivitelerinde azalmalar ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemindeki değişikliklerdir. Nefrotoksisitenin erken dönemlerinde tübüler hasar ön plandadır. Buna bağlı olarak Na, K, Ca ve Mg atılımında artış görülür. Bu dönemde hiponatremi, hipokalemi ve hipomagnezemi görülebilir. Üriner albumin atılımında artış, serum üre değerindeki artış ve kreatinin klirensi değerlerindeki düşme eğilimi, genellikle daha sonra gelişen glomerüler fonksiyon bozukluklarına işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda sisplatin verilmesini takiben ilk 3 saat içinde renal kan akımında azalma gözlenmiştir. 48-72 saat sonra proksimal tübüler disfonksiyon ve renal vasküler dirençte artış görülür. 72-96 saat sonra ise GFR' de azalma ortaya çıkar. Tedavi sonrası 1-2 hafta içinde hastaların % 25' inde geri dönebilen azotemi gözlenmektedir (4).

Sisplatin tedavisi alan hastaların % 25'inde GFR'ndaki azalma ile birlikte serum Cr ve BUN düzeylerinde artış görülebilmektedir. Serum Cr ve BUN seviyelerindeki yükselmeler hafif düzeyde olabileceği gibi akut böbrek yetmezliği tablosu da gelişebilmektedir (185-187). Yapılan çalışmaların çoğunda sisplatin tedavisi alan hastalarda GFR'nın % 20-40 arasında azaldığı gösterilmiştir. Her doz sisplatin uygulaması sonrasında doza bağlı olarak GFR'nın düştüğü tahmin edilmektedir. Toplam 800 mg altında sisplatin alan hastalarda % 9 oranında hippüran klirensinde azalma gösterilmiş iken 800 mg üstünde sisplatin dozu ile tedavi edilmiş hastalarda beş yıllık izlem sonrasında GFR'larının ortalama % 80 oranında düştüğü saptanmıştır. Sisplatin uygulaması sonrasında akut dönemde gelişen glomerüler fonksiyon bozuklukları ve onun göstergesi olan GFR' daki düşme, serum Cr ve BUN düzeylerindeki yükselmelerin geç dönemdeki takiplerinde tamamen düzelme olabileceği gibi bu fonksiyon bozuklukları sabit olarak kalabilmekte ya da daha da bozulabilmektedir (188-192).

Oksidatif stres hasarı sisplatine bağlı akut böbrek hasarında aktif olarak rol alır. Oksidatif streste hücrelerde ksantin-ksantin oksidaz, mitokondri ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) tarafından reaktif oksijen türleri üretilir. Sisplatin varlığında ROT tüm bu yollarca üretilir. Oluşan bu oksidan moleküller doğrudan lipid, protein ve DNA gibi hücre komponentleri üzerinde etki gösterir ve yapılarını bozar (193). Sisplatin Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz aktivasyonu yolu ile de serbest radikal üretiminin artmasına ve antioksidan üretiminin azalmasına neden olur (194). Sisplatin intraselüler kalsiyum

seviyesini arttırarak NADPH oksidazı aktive eder ve hasar görmüş mitokondri tarafından ROT üretimini uyarır (193). Süperoksid anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikal sisplatinle tedavi edilmiş böbreklerde artmış olarak bulunmuştur (195-197). Bu serbest radikaller peroksidasyon ile hücre membranının lipid yapılarına zarar verirler, proteinleri denatüre ederek enzimatik inaktivasyona yol açarlar. Serbest radikaller aynı zamanda mitokondriyal disfonksiyona da yol açarlar (194). Antioksidan enzimler sisplatin tarafından inhibe edilirler ve süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın renal aktiviteleri önemli ölçüde azalır (198, 50). Antioksidan sistemlerin hasar görmesi sonucunda lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin (MDA) arttığı gözlenmiştir. Sisplatin nefrotoksisitesinde lipid peroksidasyonun sonucu olarak böbrek dokusunda MDA'nın arttığı gösterilmiştir (199, 200). Sisplatinle oluşturulan nefrotoksisiteyi azaltmak için selenyum, SOD, ginko alkaloidleri, C vitamini, flavonidler, asetilsalisilik asit, dietil ditiyokarbamates ebselen, curcumin, taurine, mizoprostol, bixin, lipoik asit, erdosteine, kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve Nigella sativa ekstraktı gibi çeşitli antioksidan maddelerin deney hayvanlarında koruyucu rolleri çalışılmıştır (201-203).

Çalışmamızda; birçok sisplatin model çalışmasında olduğu gibi sisplatin verilen ratlarda başarılı bir şekilde nefrotoksisite geliştiği gözlendi. Tek doz halinde i.p olarak 7 mg/kg sisplatin verilen ratlarda kontrol grubu ve sadece sesamol verilen grupla karşılaştırıldığında serum üre ($p<0.05$) ve kreatinin ($p<0.05$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Histopatolojik incelemede sisplatin verilen grupta belirgin olarak renal hasarın olduğu görüldü. Sisplatin uygulanan ratlarda lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA ve transkripsiyon faktör NF- κ B değerinde anlamlı artış saptandı. Nrf2 ve HO-1 düzeylerinde anlamlı düşüş oluştu.

Kuhad ve ark. (13) sesamolün deneysel diabet modelinde koruyucu etkisiyle ilgili yaptıkları çalışmada 8 hafta 2, 4 ve 8 mg/kg dozlarında sesamol tedavisinin böbrek koruyucu etkilerini araştırmışlar. Streptozosine ek olarak verilen sesamolün üç dozda da sadece streptozosin verilen grupla karşılaştırıldığında serum üre ve kreatinin değerlerini anlamlı olarak düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde Gupta ve ark. (204) sesamolün Ferrik Nitritriasetat ile indüklenmiş nefrotoksisiteye karşı koruyucu etkisini araştırdıkları deneysel bir çalışmada Ferrik Nitritriasetat +sesamol (2, 4 ve 8 mg/kg dozlarında) verilen ratlarda sadece Ferrik Nitritriasetat

verilen ratlarla karşılaştırdığında serum üre ve kreatinin değerlerini anlamlı bir biçimde düşürdüklerini tespit etmişlerdir. Hsu ve ark. (135) sesamolün Ferrik Nitritotriasetat ile indüklenmiş akut renal yetmezliğe karşı koruyucu etkisini araştırdıkları deneysel bir çalışmada sesamolün renal hasarı azalttığı ve sesamol+ Ferrik Nitritotriasetat verilen grupta üre ve kreatinin değerlerini Ferrik Nitritotriasetat verilen grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalttığını belirtmişlerdir. Hsu ve ark. (9) sesamolün endotoksinle oluşturulan multiorgan yetmezliğine karşı koruyucu etkilerini araştırdıkları deneysel bir çalışmada sesamolün 10 mg/kg dozunda böbrek ve karaciğer hasarını azalttığı, üre ve kreatinin değerlerinde artışı anlamlı şekilde önlediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda sisplatin ek olarak sesamol verilen ratlarda serum üre ve kreatinin değerleri sadece sisplatin verilen ratlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). Çalışmamızda sisplatin verilen grupla karşılaştırıldığında sisplatin+sesamol verilen grupta doku MDA düzeyinde anlamlı düşüş tespit ettik ($p<0.05$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sisplatin grubunda ($p<0.05$) ve sisplatin+sesamol grubunda ($p<0.05$) doku MDA düzeyleri daha yüksekti. Chandrasekaran ve ark. (136) sesamolün acetaminofenle oluşturulan hepatotoksositeye karşı koruyucu etkisini araştırdıkları deneysel bir çalışmada Sesamolün lipid peroksidasyonunu azalttığını N-asetilsisteine benzer oranda hepatoprotektif etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmalarında sadece asetaminofen verilen grupla karşılaştırıldığında asetaminofen+sesamol verilen grupta doku MDA düzeylerini anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. Chu ve ark. (205) sesamolün seruleinle indüklenmiş akut pankreatitte oksidatif stress üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir çalışmada sesamol+serulein verilen grupta tek başına serulein verilen grupla karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunda anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Kuhad ve ark. (206) sesamolün diyabetik farelerde kognitif gerileme üzerindeki koruyucu etkilerini araştırdıkları deneysel bir çalışmada sesamol+sptreptozosin verilen grupta sadece streptozosin verilen grupla karşılaştırıldığında beyin dokusunda MDA düzeyinde anlamlı düşüş saptamışlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür verileri ile uyumlu niteliktedir. Sesamolün sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyucu etkisinde lipid peroksidasyonunu inhibe etmesinin önemli rol oynadığı kanaatine varılmıştır.

Sisplatin nefrotoksisitesinde suçlanan çeşitli mekanizmaların sonucu gelişen lipid peroksidasyonu tübül hücrelerinde çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere

yol açmakta ve bütün bu değişikliklerin kliniğe yansması ile böbrek fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Oksidatif hasar, organizmanın antioksidan kapasitesinin üzerinde SOR üretimi veya antioksidan mekanizmaların yetersizliğinde oluşur. Sisplatin nefrotoksisitesinde oksidatif hasarın rolü çeşitli yayınlarda bildirilmektedir (207-209). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda sisplatinin reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu artırdığı, antioksidan enzim düzeylerini azalttığı ve apoptozisi indüklediği belirtilmiştir (171, 210). Yapılan bir çalışmada sisplatine bağlı oluşan serbest oksijen radikallerinin NF-κB oluşumunda artışa yol açtığı belirtilmiştir. Çeşitli fizyolojik ve ROT gibi patolojik uyarımlarla aktifleşen NF-κB inflamasyon, embriyonik gelişim, lenfoid diferansiasyon, onkogenez ve apoptozisde rol oynayan birçok genin ekspresyonunu sağlar (211). Çalışmamızda kontrol grubu ve sadece sesamol verilen grupla karşılaştırıldığında sisplatin verilen grupta NF-κB düzeyinde anlamlı derecede artış tespit ettik ($p < 0.001$). Sisplatin+sesamol verilen grupta tek başına sisplatin verilen grupla karşılaştırıldığında doku NF-κB düzeyinde anlamlı derecede düşüş tespit ettik ($p < 0.001$). Literatürde sesamolün NF-κB ile ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kuhad ve ark. Deneysel diyabetik nefropati modelinde sesamolün koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada sesamolün diyabetik nefropati oluşturulan farelerde NF-κB düzeyini istatistiksel olarak anlamlı oranda düşürdüğünü nefropati gelişimine karşı önleyici etki gösterdiğini bildirmişlerdir (13). Sharma ve ark. (212) sesamolün kardiyometabolik sendrom üzerinde koruyucu etkisini araştırdıkları deneysel bir çalışmada sesamol + yağdan zengin diyet verilen ratlarda sadece yağdan zengin diyet alan ratlarla karşılaştırıldığında hepatik dokuda NF-κB düzeyinde anlamlı düşüklük saptadıklarını belirtmişlerdir. Chang ve ark. (213) yaptıkları bir çalışmada sesamolün platelet aktivasyonunda NF-κB sinyal yolağını inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Nükleer faktör kappa B inflamasyon, embriyonik gelişim, lenfoid diferansiasyon, onkogenez ve apoptozisde rol oynayan birçok genin ekspresyonunu sağlarken, Nrf2; HO-1, NAD(P) H:quinine oksidoredüktaz-1, c-glutamilsisteinsentaz ve glutatyon S-transferaz gibi antioksidan enzimlerin transkripsiyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür (211). Nrf2 özellikle HO-1 gibi antioksidan enzimlerin üretimini artırarak hücreleri oksidatif strese karşı korur (214-216). Birçok çalışmada NF-κB ve Nrf2 arasındaki ters ilişki olduğu gösterilmiştir.

Nükleer faktör eritroid 2- related faktör 2 düzeyi düşük olan farelerde lipopolisakkarite yanıt olarak NF- κ B düzeyinde artış olduğu belirtilmiştir. Travmatik beyin hasarından sonra Nrf2 yetersizliğinin beyin dokusunda NF- κ B ve proinflamatuvar sitokinlerde atışa yol açtığı gösterilmiştir (217, 218). Kılıç ve ark. (219) yaptıkları deneysel bir çalışmada antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri olan melatoninin Nrf2/HO-1 düzeyini artırarak, NF- κ B düzeyini azaltarak sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubu ve tek başına sesamol verilen grupla karşılaştırıldığında tek başına sisplatin verilen grupta HO-1 ($p < 0.001$) ve Nrf2 ($p < 0.001$) düzeylerinde anlamlı derecede azalma tespit edildi. Sesamol+sisplatin verilen grupta tek başına sisplatin verilen grupla karşılaştırıldığında Nrf2 ($p < 0.01$) ve HO-1 ($p < 0.01$) düzeylerinde anlamlı derecede artış tespit edildi. Literatürde sesamolün Nrf2/HO-1 ile ilişkisi ile ilgili yapılmış başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Parlakpınar ve ark. (220) yapmış oldukları sisplatin ile indüklenen böbrek hasarı çalışmalarında böbrekte dilate tübül, belli belirsiz glomerüller, ödem ve interstisyumda fokal inflamasyon alanları izlemişlerdir. Özyurt ve ark. (221) yapmış oldukları benzeri bir çalışmada özellikle proksimal tübülde aşırı tübül epitelyumu vakuolizasyonu, hücresel şişme ve dökülme tanımlamışlardır. İşeri ve ark. (222) sisplatin nefrotoksisitesi oluşturdukları çalışmalarında, şiddetli glomerüler konjesyon, dejenerasyon, bowman boşluğunda dilatasyon, tübüler hücrelerde dejenerasyon tanımlamışlardır. Bizim çalışmamızda da sisplatin ile böbrekte vakuolizasyon, interstisyel inflamasyon, interstisyel ödem, tübüler atrofi ve tübüler nekroz oluştu ve sesamol ile tedavi edilen grupta vakuolizasyon, interstisyel inflamasyon, tübüler atrofi ve tübüler nekroz da gerileme olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada sesamolün lipid peroksidasyonunu azalttığını, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda rolü olan NF- κ B düzeyini azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdiğini, Nrf2 ve HO-1 düzeyini artırarak antioksidan etki gösterdiğini saptadık. Sesamol böbrek dokusunda oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyucu etki göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Osanto S, Bukman A, Van Hoek F, Sterk PJ, De Laat JA, Hermans J. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 574-579.
2. Hartmann JT, Fels LM, Knop S, Stolt H, Kanz L, Bokemeyer C. A randomized trial comparing the nephrotoxicity of Cisplatin/ifosfamide-based combination chemotherapy with or without amifostine in patients with solid tumors. *Invest New Drugs* 2000; 18: 281–289.
3. Sastry J, Kellie SJ. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose Cisplatin and amifostine. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 441–445.
4. Yao X, Panichpaisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007; 334: 115-124.
5. Nichols CR, Hung A, Corless C, Foster RS, Roth BJ, Einhorn LH. Testis Cancer. Holland JF, Frie E (Eds), *Cancer Medicine*, London: BS Decker Inc, 2006: 1468-1488.
6. Fukuda Y, Osawa T, Namiki M, Ozaki T. Studies on antioxidative substances in sesame seed. *Agric Biol Chem* 1985; 49: 301-306.
7. Hsu DZ, Chen KT, Li YH, Chuang YC, Liu MY. Sesamol delays mortality and attenuates hepatic injury after cecal ligation and puncture in rats: role of oxidative stress. *Shock* 2006; 25: 528-532.
8. Parihar VK, Prabhakar KR, Veerapur VP, Kumar MS, Reddy YR, Joshi R, et al. Effect of sesamol on radiation-induced cytotoxicity in Swiss albino mice. *Mutat Res* 2006; 611: 9–16.
9. Hsu DZ, Li YH, Chu PY, Chien SP, Chuang YC, Liu MY. Attenuation of endotoxin-induced oxidative stress and multiple organ injury by 3,4-methylenedioxyphenol in rats. *Shock* 2006; 25: 300-305.
10. Hou RC, Chen YS, Chen CH, Chen YH, Jeng KC. Protective effect of 1,2,4-benzenetriol on LPS-induced NO production by BV2 microglial cells. *J Biomed Sci* 2006; 13: 89–99.

11. Sharma S, Kaur IP. Development and evaluation of sesamol as an antiaging agent. *Int J Dermatol* 2006; 45: 200–208.
12. Kang MH, Naito M, Tsujihara N, Osawa T. Sesamol inhibits lipid peroxidation in rat liver and kidney. *J Nutr* 1998; 128: 1018–1022.
13. Kuhad A, Sachdeva AK, Chopra K. Attenuation of renoinflammatory cascade in experimental model of diabetic nephropathy by sesamol. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 6123-6128.
14. Cho JM, Manandhar S, Lee HR, Park HM, Kwak M. Role of the Nrf2-antioxidant system in cytotoxicity mediated by anticancer Siplatin: Implication to cancer cell resistance. *Cancer letters* 2008; 260: 96-108.
15. So H, Kim H, Kim Y, Kim E, Pae HO, Chung HT, et al. Evidence that Siplatin-induced auditory damage is attenuated by downregulation of pro-inflammatory cytokines via Nrf2/HO-1. *J Assoc Res Oto* 2008; 9: 290-306.
16. Baeuerle PA. Pro-inflammatory signaling: last pieces in the NF-kappaB puzzle? *Curr Biol* 1998; 8: 19-22.
17. Waddick KG, Uckun FM. Innovative treatment programs against cancer: II. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) as a molecular target. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 9-17.
18. Schmid H, Boucherot A, Yasuda Y, Henger A, Brunner B, Eichinger F, et al. Modular activation of nuclear factor-kappaB transcriptional programs in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55: 2993-3003.
19. Lopez-Franco O, Suzuki Y, Sanjuan G, Blanco J, Hernandez-Vargas P, Yo Y, et al. Nuclear factor-kappa B inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents for the treatment of immune glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2002; 161: 1497-505.
20. Guijarro C, Egidio J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 415-424.
21. Abraham NG, Lavrovsky Y, Schwartzman ML, Stoltz RA, Levere RD, Gerritsen ME, et al. Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 6798-6802.

22. Motterlini R, Foresti R, Intaglietta M, Winslow RM. NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. *Am J Physiol* 1996; 270: 107-114.
23. Haxton KJ, Burt HM. Polymeric drug delivery of platinum-based anticancer agents. *Pharm Sci* 2009; 98: 2299-2316.
24. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1522-1534.
25. Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 356-367.
26. O'dwyer PJ, Johnson SW, Hamilton TC. Cisplatin and its analogues. Devita V, Hellmann S, Rosenberg S (eds). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 418-432.
27. Cooley ME, Davis LE, Destefano M, Abraham J. Cisplatin: a clinical review. Part I- Current uses of Cisplatin and administration guidelines. *Cancer Nurs* 1994; 17: 173-184.
28. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of Cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-422.
29. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General principles of chemotherapy. Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 290-365.
30. Canal P. Platinum compounds: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Grochow LB, Ames MM (ed). *A Clinician's Guide to Chemotherapy Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Baltimore Williams & Wilkins, 1998: 345-373.
31. Johnson SW, Stevenson JP, O'dwyer PJ. Pharmacology of Cancer Chemotherapy Cisplatin and Its Analogues. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed). *Cancer Principles & Practice of Oncology* 6th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 376-387.
32. Loehrer PJ, Einhorn LH. Cisplatin. *Ann Intern Med* 1980; 100: 704-713.

33. Reed D, Dabholkar M, Chabner BA. Platinum analogues. Chabner BA, Longo DL (ed). *Cancer Chemotherapy and Biotherapy. Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 357-332.
34. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23: 460-464.
35. Boulikas T, Vougiouka M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. *Oncol Rep* 2003; 10: 1663-1682.
36. Dentino M, Luft FC, Moo Nahm Yum, Williams SD, Einhorn LH. Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 1978; 41: 1247-1251.
37. Loehrer PJ, Einhorn LH. Drugs five years later Cisplatin. *Ann Intern Med* 1984; 100: 704-713.
38. Emmerson BT. Toxic Nephropathy. DJ, Ledingham, JGG, Warrell DA (Eds). 3rd Ed. New York: Oxford Textbook of Medicine Weatherall, 1996: 3258-3267.
39. Offerman, JJG. Acute effects of cis-diammine dichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemotherapy Pharma* 1984; 12: 36-38.
40. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving Cisplatin. *Ann Int Med* 1979; 90: 929-931.
41. Fillastre JP, Godin M. Drug-induced nephropathies. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press, 1998: 2645-2657.
42. Go R, Adjel A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of Cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-422.
43. Singh G, Koropatnick J. Differential toxicity of cis and trans isomers of dichlorodiammineplatinum. *J Biochem Toxicol* 1988; 3: 223-233.
44. Leonard BJ, Eccleston E, Jones D, Todd P, Walpoles A. Antileukemic and nephrotoxic properties of platinum compounds. *Nature* 1971; 234: 43-45.
45. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on Cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 368-379.

46. Leibbrandt ME, Wolfgang GH, Metz AL, Ozobia AA, Haskins JR. Critical subcellular targets of Cisplatin and related platinum analogs in rat renal proximal tubule cells. *Kidney Int* 1995; 48: 761-770.
47. Klaassen, DC. Casarett and Doull's Toxicology. 5 th. Edition. United States: The Mc Graw Hill Companies, 1996: 437-438.
48. Jordan P, Carmo-Fonseca M. Molecular mechanisms involved in Cisplatin cytotoxicity. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1229-1235.
49. Antunes LM, Darin JD, Bianchi Nd. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on Cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res* 2001; 43: 145-150.
50. Durak I, Ozbek H, Karaayvaz M, Ozturk HS. Cisplatin induced acute renal failure by impairing antioxidant system in guinea pigs: effects of antioxidant supplementation on the Cisplatin nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol* 2002; 25: 1-8.
51. Hannemann J, Baumann K. Cisplatin-induced lipid peroxidation and decrease of gluconeogenesis in rat kidney cortex: different effects of antioxidants and radical scavengers. *Toxicology* 1988; 51: 119-132.
52. Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Mechanism of the increase in lipid peroxide induced by Cisplatin in the kidneys of rats. *Toxicol Lett* 1992; 62: 293-300.
53. Sugihara K, Nakano S, Koda M, Tanaka K, Fukuishi N, Gemba M. Stimulatory effect of Cisplatin on production of lipid peroxidation in renal tissues. *Jpn J Pharmacol* 1987; 43: 247-252.
54. Nishikawa M, Nagatomi H, Nishijima M, Ohira G, Chang BJ, Sato E, et al. Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells inhibits nephrotoxicity of Cisplatin and increases the survival of cancer bearing mice. *Cancer Lett* 2001; 171: 133-138.
55. Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against Cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: A dose-dependent study. *Pharmacol Res* 2000; 41: 405-411.
56. Sueishi K, Mishima K, Makino K, Itoh Y, Tsuruya K, Hirakata H, et al. Protection by a radical scavenger edaravone against Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 451: 203-208.

57. Vickers AEM, Rose K, Fisher R, Saulnier M, Sahota P, Bentley P. Kidney slices of human and rat to characterize Cisplatin-induced injury on cellular pathways and morphology. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 577-590.
58. Gately DP, Howell SB. Cellular accumulation of the anticancer agent Cisplatin: a review. *Br J Cancer* 1993; 67: 1171-1176.
59. Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lapus MG, Hanigan MH. Metabolism of Cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1-10.
60. Ekborn A, Lindberg A, Laurell G, Wallin I, Eksborg S, Ehrsson H. Ototoxicity, nephrotoxicity and pharmacokinetics of Cisplatin and its monohydrated complex in the guinea pig. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 36-42.
61. Ramesh G, Reeves WB. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in Cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 610-618.
62. Portilla D, Kaushal GP, Basnakian AG. Recent progress in the pathophysiology of acute renal failure. *Principles of Molecular Medicine*. 2nd ed. Runge MS, Patterson C (editors). Humana Press Inc Totawa NJ 2006: 643–649.
63. Lierberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by Cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am J Physiol* 1996; 270: 700-708.
64. Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25: 1-9.
65. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 41-44.
66. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 1650-1659.
67. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in Inflammation. Second messengers and mediators of tissue destruction. *British Medical Bulletin* 1993: 506–522.

68. Young SG, Parthasarathy S. Why are low density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994; 160: 153-164.
69. Valko M, Leibfritz D, Mancel J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem&Cell Biology* 2007; 39; 44-84.
70. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açikgöz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004; 202; 227-235.
71. Valko M, Rhodes CJ, Mancel J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 160; 1-40.
72. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. *J Aging and disease* 1984; 65: 53-66.
73. Burton G, Traber M. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr* 1989; 119: 109-111.
74. Braugher M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferric iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica and Biohysica Acta* 1987; 921: 457-464.
75. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-426.
76. Ichikiawa I, Kiyama S. Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. *Kidney Int* 1994; 45: 1-9.
77. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 479-480.
78. Isbir T. Antioksidan Sistemler. Endotel. İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu 1994; 21: 92-98.
79. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 1995; 1: 3-95.
80. Slater TF. Free radical mechanisms in tissue injury. *J Biochem* 1984; 222:1-15.

81. Mates JM. Effect of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000; 153: 83-104.
82. Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T. Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: Correlation with age and possible predictor of longevity. *Blood* 1990; 76: 835-841.
83. Lunec J, Blake D, Oxygen Free Radicals. Their relevance to disease processes. Cohen RD, Lewis B, Albert KGMM. *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*. London: Balliere Tindall, 1990; 189-212.
84. Oyanagui Y. Active oxygen research of today future. *J Toxic Sci* 1991; 16: 65-69.
85. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-412.
86. Seven A, İnci F, Civelek S. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda incelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1998; 36: 33-6.
87. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-357.
88. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood Chichester 1993: 19-39.
89. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper –zinc superoxide dismutase and glutathione -related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992; 38: 66-70.
90. Niwa Y, Lizawa O, Ishimoto K, Akamatsu H, Kanoh T. Age-dependent basal level an induction capacity of copper-zinc and manganese superoxide dismutase and other scavenging enzyme activities in leukocytes from young and elderly adults. *Am J Pathol* 1993; 143: 312-320.
91. Beutler E, Duron O, Kelly B. Improved method for the determination of bloodglutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 882-888.
92. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, *Jpn J Physiol* 1996; 46: 15-32.

93. Stamler JS, Slivka A. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related diseases. *Nutr Rev* 1996; 54: 1-30.
94. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1420-1425.
95. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji. Vitaminler. Cilt 2, 9. Baskı, Hacettepe Taş Kitabevi, 2000: 1541-1575.*
96. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system, *Adv Exp Med Biol* 1990; 262: 145–158.
97. Burton G, Traber M. Vitamin E: antioxidant activity biokinetics and bioavailability. *J Annu Rev Nutr* 1990; 10: 357-382.
98. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol (Noisyle-grand)* 2007; 53: 1-2.
99. Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 390–408.
100. Randerath K, Zhou GD, Monk SA, Randerath E. Enhanced levels in neonatal rat liver of 7, 8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-hydroxydeoxyguanosine), a major mutagenic oxidative DNA lesion. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1419–1421.
101. Shyu YS and Hwang LS. Antioxidative activity of the crude extract of lignan glycosides from unroasted Burma black sesame meal. *Food Res Int* 2002; 35: 357-365.
102. Salunkhe DK, Charan JK, Adsule RN and Kadam SS. Sesame. Van Nostrand R (ed). *World Oil Seeds: History, Technology and Utilization*. New York: Spring, 1991: 371-402.
103. Fukuda Y, Namiki M. Recent studies on sesame seed and oil. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi* 1988; 35: 552-562.

104. Kodama K, Karinje KU, Hukuda Y. Changes of ingredients in the process of cooking of sesame oil. *Anc Sci Life* 1992; 11: 153-157.
105. Coulman KD, Liu Z, Hum WQ, Michaelides J and Thompson LU. Whole sesame seed is as rich a source of mammalian lignan precursors as whole flaxseed. *Nutrition and Cancer* 2005; 52: 156-165.
106. Hsu DZ, Su SB, Chien SP, Chiang PJ, Li YH, Lo YJ. Effect of sesame oil on oxidative-stress associated renal injury in endotoxemic rats: involvement of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *Shoc* 2005; 24: 276-280.
107. Hirata F, Fujita K, Ishikura Y, Hosoda K, Ishikawa T, Nakamura H. Hypocholesterolemic effect of sesame lignan in humans. *Atherosclerosis* 1996; 122: 135-136.
108. Shimizu S, Akimoto K, Shinmen Y, Kawashima H, Sugano M, Yamada H. Sesamin is a potent and specific inhibitor of delta 5 desaturase in polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Lipids* 1991; 26: 512-516.
109. Lemcke-Norojarvi M, Kamal-Eldin A, Appelqvist LA, Dimberg LH, Ohrvall M, Vessby B. Corn and sesame oils increase serum gamma tocopherol concentrations in healthy Swedish women. *J Nutr* 2001; 131: 1195-1201.
110. Fukuda Y, Nagata M, Osawa T, Namiki M. Chemical aspects of the antioxidative activity of roasted sesame seed oil and the effect of using the oil for frying. *Agric Biol Chem* 1986; 50: 857-862.
111. Namiki M. Antioxidants, antimutagens in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1990; 29: 273-300.
112. Budowsky P. Recent research on sesamin, sesamol, and related compounds. *J Am Oil Chem Soc* 1964; 41: 280-285.
113. Osawa T, Nagata M, Namiki M, Fukuda Y. Sesamol, a novel antioxidant isolated from sesame seeds. *Agric Biol Chem* 1985; 49: 3351-3352.
114. Namiki M. Sesame for functional foods. Shi J, Ho C-T, Shahidi F (editors). New York: Functional Foods of The East. CRC press 2010: 215-262.

115. Wright JS, Johnson ER, Dilabio GA. Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *J Am Chem Soc* 2001; 123: 1173–1183.
116. Joshi R, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radical Biol Med* 2001; 30: 1390–1399.
117. Joshi R, Kapoor S, Mukherjee T. Free radical reactions of pyridoxal (Vitamin B6): A pulse radiolysis study. *Res Chem Intermed* 2002; 28: 505–515.
118. McPhail DB, Hartley RC, Gardner PT, Duthie GG. Kinetic and stoichiometric assessment of the antioxidant activity of flavanoids by electron spin resonance spectroscopy. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 1684–1690.
119. Mazziao EA, Harris N, Soliman KF. A Food constituents attenuate monoamine oxidase activity and peroxide levels in C6 astrocyte cells. *Planta Med* 1998; 64: 603–606.
120. Tseng TH, Tsheng YM, Lee YJ. Cytotoxicity effects of di- and tri hydroxybenzaldehydes as a chemopreventive potential agent on tumor cells. *Toxicology* 2001; 161: 179–187.
121. Tagashira M, Ohtake Y. A new antioxidant 1,3-benzodioxole from *Melissa officinalis*. *Planta Med* 1998; 64: 555–558.
122. Jurd L, Narayana VL, Pauli KD. In vivo antitumor activity of 6-benzyl-1,3 benzodioxole derivatives against the P388, L1210, B16, and M5076 murine models. *J Med Chem* 1987; 30: 1752–1756.
123. Jan KC, Ho CT, Hwang LS. bioavailability and tissue distribution of sesamol in rat. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 7032–7037.
124. Kanimozhi P, Prasad NR. Antioxidant potential of sesamol and its role on radiation-induced DNA damage in whole-body irradiated Swiss albino mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2009; 28: 192–197.
125. Chopra K, Tiwari V, Arora V, Kuhad A. Sesamol suppresses neuro-inflammatory cascade in experimental model of diabetic neuropathy. *J Pain* 2010; 11: 950–957.

126. Chang CC, Lu WJ, Chiang CW, Jayakumar T, Ong ET, Hsiao G, et al. Potent antiplatelet activity of sesamol in an in vitro and in vivo model: pivotal roles of cyclic AMP and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 1214-1221.
127. Ahmad S, Yousuf S, Ishrat T, Khan MB, Bhatia K, Fazli IS, et al. Effect of dietary sesame oil as antioxidant on brain hippocampus of rat in focal cerebral ischemia. *Life Sci* 2006; 79: 1921–1928.
128. Jacklin A, Ratledge C, Welham K, Bilko D, Newton CJ. The sesame seed oil constituent, sesamol, induces growth arrest and apoptosis of cancer and cardiovascular cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010:374-380.
129. Chen PR, Lee CC, Chang H, Tsai CE. Sesamol regulates plasminogen activator gene expression in cultured endothelial cells: a potential effect on the fibrinolytic system. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 59-64.
130. Chen PR, Tsai CE, Chang H, Liu TL, Lee CC. Sesamol induces nitric oxide release from human umbilical vein endothelial cells. *Lipids* 2005; 40: 955-961.
131. Joshi R, Kumar MS, Satyamoorthy K, Unnikrisnan MK, Mukherjee T. Free radical reactions and antioxidant activities of sesamol: pulse radiolytic and biochemical studies. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 2696–2703.
132. Prasada NR, Mahesha T, Menona VP, Jeevanramb RK, Pugalendia KV. Photoprotective effect of sesamol on UVB-radiation induced oxidative stress in human blood lymphocytes in vitro. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 20: 1–5.
133. Kapadia JG, Azuine M, Tokuda H, Takasaki M, Mukainaka T, Konoshima T, et al. Chemopreventive effect of resveratrol, sesamol, sesame oil and sunflower oil in the Epstein-Barr virus early antigen activation assay and the mouse skin two-stage carcinogenesis. *Pharmacol Res* 2002; 45: 499–505.
134. Hsu DZ, Chu PY, Li YH, Liu MY. Sesamol attenuates diclofenac-induced acute gastric mucosal injury via its cyclooxygenase- independent anti-oxidative effect in rats. *Shock* 2008; 30: 456–462.
135. Hsu DZ, Wan CH, Hsu HF, Lin YM, Liu MY. The prophylactic protective effect of sesamol against ferric-nitritotriacetate-induced acute renal injury in mice. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 2736-2741.

136. Chandrasekaran VR, Chien SP, Hsu DZ, Liu MY. Anti-hepatotoxic effects of 3,4-methylenedioxyphenol and N-acetylcysteine in acutely acetaminophen-overdosed mice. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 1609-1615.
137. Chu PY, Chien SP, Hsu DZ, Liu MY. Protective effect of sesamol on the pulmonary inflammatory response and lung injury in endotoxemic rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 1821–1826.
138. Ying Z, Kherada N, Kampfrath T, Mihai G, Simonetti O, Desikan R, et al. A modified sesamol derivative inhibits progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 536-542.
139. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792–1801.
140. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998; 19: 39–43.
141. Catto AJ, Carter AM, Stickland M, Bamford JM, Davies JA, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease. *Thromb Haemost* 1997; 77: 730–734.
142. Tashiro T, Fukuda Y, Osawa T and Namiki M. Oil and minor components of sesame (*Sesamum indicum L.*) strains. *J Am Oil Chem Soc* 1990; 67: 506–511.
143. Nakai M, Harada M, Nakahara K, Akimoto K, Shibata H, Miki W, et al. Novel antioxidative metabolites in rat liver with ingested sesamin. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 1666-1670.
144. Katsuzaki H, Osawa T and Kawakishi S. Chemistry and antioxidative activity of lignan glucosides in sesame seed. *Food Phytochemicals for Cancer Prevention II*. Ho CT, Osawa T, Hung T (Eds). American, Chemical Society: Washington, D.C. *Sym Ser* 1994; 547: 275–280.
145. Namiki M. Nutraceutical functions of sesame: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; 47: 651-673.
146. Chan K, Kan YW. Nrf2 is essential for protection against acute pulmonary injury in mice. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 12731-12736.

147. Chan K, Han XD, Kan YW. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 4611-4616.
148. Yoh K, Itoh K, Enomoto A, Hirayama A, Yamaguchi N, Kobayashi M, et al. Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 1343-1353.
149. Zhang X, Lu L, Dixon C, Wilmer W, Song H, Chen X, Rovin BH. Stress protein activation by the cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in human mesangial cells. *Kidney Int* 2004; 65: 798-810.
150. Asghar M, George L, Lokhandwala MF. Exercise decreases oxidative stress and inflammation and restores renal dopamine D1 receptor function in old rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: 914-919.
151. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *J Biol Chem*. 1969; 244: 6388-6394.
152. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic catabolism of hemoglobin: stimulation of microsomal heme oxygenase by hemin. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 410-421.
153. Toda N, Takahashi T, Mizobuchi S, Fujii H, Nakahira K, Takahashi S, et al. Tin chloride pretreatment prevents renal injury in rats with ischemic acute renal failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 1512-1522.
154. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, Tobiasch E, Bach FH, Choi AM, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med* 2000; 192: 1015-1026.
155. Alam J, Killeen E, Gong P, Naquin R, Hu B, Stewart D, et al. Heme activates the hemeoxygenase-1 gene in renal epithelial cells by stabilizing Nrf2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: 743-752.
156. Alam J, Stewart D, Touchard C, Boinapally S, Choi AM, Cook JL, et al. Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 26071-26078.
157. Alam J, Wicks C, Stewart D, Gong P, Touchard C, Otterbein S, et al. Mechanism of heme oxygenase-1 gene activation by cadmium in MCF-7 mammary epithelial cells.

- Role of p38 kinase and Nrf2 transcription factor. *J Biol Chem* 2000; 275: 27694-27702.
158. Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, et al. Curcumin activates the heme oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant responsive element. *Biochem J* 2003; 371: 887-895.
 159. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* 1999; 13: 76-86.
 160. Ogawa K, Sun J, Taketani S, Nakajima O, Nishitani C, Sassa S, et al. Heme mediates derepression of Maf recognition element through direct binding to transcription repressor Bach1. *EMBO J* 2001; 20: 2835-2843.
 161. Sun J, Hoshino H, Takaku K, Nakajima O, Muto A, Suzuki H, et al. Hemoprotein Bach1 regulates enhancer availability of heme oxygenase-1 gene. *EMBO J* 2002; 21: 5216-5224.
 162. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NFkappaB transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6853-6866.
 163. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 649-683.
 164. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
 165. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kappa B. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10: 405-455.
 166. Ho E, Bray TM. Antioxidants, NFkappaB activation, and diabetogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 205-213.
 167. Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, Muellner C, Klevesath M, Hong M, et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes* 2000; 49: 1561-1570.

168. Massy ZA, Guijarro C, O'Donnell MP, Kim Y, Kashtan CE, Egido J, et al. The central role of nuclear factor-kappa B in mesangial cell activation. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: 76-79.
169. Ha H, Yu MR, Choi YJ, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 894-902.
170. Lee HB, Yu MR, Song JS, Ha H. Reactive oxygen species amplify protein kinase C signaling in high glucose-induced fibronectin expression by human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 2004; 65: 1170-1179.
171. Ramesh, G. Reeves, TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in Cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002; 110: 835-842.
172. Sakurai H, Shigemori N, Hisada Y, Ishizuka T, Kawashima K, Sugita T. Suppression of NF-kappa B and AP-1 activation by glucocorticoids in experimental glomerulonephritis in rats: molecular mechanisms of anti-nephritic action. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362: 252-262.
173. Karatepe M. Simultaneous determination of ascorbic acid and free malondialdehyde in human serum by HPLC/UV. *LC-GC North America* 2004; 22: 362-365.
174. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680-685.
175. Ross MH, Reith EJ. *Methods*. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ (Eds). *Histology-A Text and Atlas*. Maryland: Williams and Wilkins, Baltimore, 1989: 1-13.
176. Kayaalp O, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 8. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1998; 376-390.
177. Çıtak A, Alpay H, Nayır A. Antineoplastik ilaçlara bağlı böbrek yetersizliği. *İstanbul: Tıp Fakültesi Mecmuası* 1995; 58: 116-119.
178. Meyer KB, Madias NE. Cisplatin nephrotoxicity. *Miner. Electrolyte Metab* 1994; 20: 201-213.
179. Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, Razzaque MS. Cisplatin associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib Nephrol* 2005; 148: 107-121.

180. Dillioglugil MO, Kir HM, Gulkac MD, Ozon KA, Ozdoğan HK, Acar O, et al. Protective effects of increasing vitamin E and a doses on Sisplatin induced oxidative damage to kidney tissue in rats. *Urolint* 2005; 75: 340-344.
181. Appenroth D, Frob S, Kertsen L, Splinter FK, Winnefelt K. Protective effects of vitamin E and C on Sisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Arch Toxicol* 1997;71: 677-683.
182. Saleh S, el-Demerdash E. Protective effect of L-Arginine against Sisplatin-induced renal oxidative stress and toxicity: Role of nitric oxide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 91-97.
183. Blisard KS, Harrington DA. Toxicity of cis-pla-Diamminedichloroplatinum (II) in the Frog, *Rana pipiens*. *J Comp Path* 1990; 103: 387-398.
184. El-Shazly MO, Afify MM, el-Dieb MK. Histopathological study into side-effect toxicity of some drugs used in treatment of cancer. *Arch Exp Veterinarmed* 1989; 43: 319-326.
185. Bhatia S, Blatt J, Meadows AT. Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1491-1514.
186. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Safety* 2001; 24: 19-38.
187. Rossi R. Nephrotoxicity of ifosfamide moving towards understanding the molecular mechanisms. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1091-1092.
188. Brock PR, Kolioukas D, Barratt TM, Yeomans E, Pritchard J. Partial reversibility of Cisplatin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 1991; 118: 531-534.
189. Daugaard C, Rossing N, Rorth M. Effects of Cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high dose. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21: 163-170.
190. Daugaard C, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25: 1-7.
191. Fjeldborg P, Sorensen J. The long-term effect of Cisplatin on renal function. *Cancer* 1986; 58: 2214-2217.

192. Womer RB, Pritchard J, Barratt TM. Renal toxicity of Cisplatin in children. *J Pediatr* 1985; 106: 659-663.
193. Kawai Y, Nakao T, Kunimura N, Kohda Y, Gemba M. Relationship of intracellular calcium and oxygen radicals to Cisplatin-related renal cell injury. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 65-72.
194. Yilmaz HR, Iraz M, Sogut S, Ozyurt H, Yildirim Z, Akyol O, et al. The effects of erdosteine on the activities of some metabolic enzymes during Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2004; 50: 287-290.
195. Davis CA, Nick HS, Agarwal A. Manganese superoxide dismutase attenuates Cisplatin-induced renal injury: importance of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2683-2690.
196. Kadikoylu G, Bolaman Z, Demir S, Balkaya M, Akalin N, Enli Y. The effects of desferrioxamine on Cisplatin-induced lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in rat kidneys. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23: 29-34.
197. Shino Y, Itoh Y, Kubota T, Yano T, Sendo T, Oishi R. Role of poly(ADP-ribose-) polymerase in Cisplatin-induced injury in LLC-PK1 cells. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 966-977.
198. Badary OA, Abdel-Maksoud S, Ahmed WA, Owieda GH. Naringenin attenuates Cisplatin nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2005; 76: 2125-2135.
199. Sayed-Ahmed MM, Eissa MA, Kenawy SA, Mostafa N, Calvani M, Osman AM. Progression of Cisplatin-induced nephrotoxicity in a carnitine-depleted rat model. *Chemotherapy* 2004; 50: 162-170.
200. Santos NA, Catão CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol* 2007; 81: 495-504.
201. Anand AJ, Bashey B. Newer insights into Cisplatin nephrotoxicity. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1519-1525.
202. Matsushima H, Yonemura K, Ohishi K, Hishida A. The role of oxygen free radicals in Cisplatin-induced acute renal failure in rats. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 518-526.

- 203.** Yildirim Z, Sogut S, Odaci E, Iraz M, Ozyurt H, Kotuk M, et al. Oral erdosteine administration attenuates Cisplatin-induced renal tubular damage in rats. *Pharmacol Res* 2003; 47: 149–156.
- 204.** Gupta A, Sharma S, Kaur I, Chopra K. Renoprotective effects of sesamol in ferric nitrilotriacetate-induced oxidative renal injury in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104: 316-321.
- 205.** Chu PY, Srinivasan P, Deng JF, Liu MY. Sesamol attenuates oxidative stress-mediated experimental acute pancreatitis in rats. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31: 397-404.
- 206.** Kuhad A, Chopra K. Effect of sesamol on diabetes-associated cognitive decline in rats. *Exp Brain Res* 2008; 185: 411–420.
- 207.** Tuzcu M, Sahin N, Dogukan A, Aslan A, Gencoglu H, Ilhan N, et al. Protective role of zinc picolinate on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Ren Nutr* 2010; 20: 398-407.
- 208.** Schrier RW. Cancer therapy and renal injury. *J Clin Invest* 2002; 110: 743-745.
- 209.** Nakano S, Gemba M. Potentiation of cisplatin-induced lipid peroxidation in kidney cortical slices by glutathione depletion. *Jpn J Pharmacol* 1989; 50: 87-92.
- 210.** Tsuruya K, Ninomiya T, Tokumoto M, Hirakawa M, Masutani K, Taniguchi M, et al. Direct involvement of the receptor-mediated apoptotic pathways in Cisplatin induced renal tubular cell death. *Kidney Int* 2003, 63: 72-82.
- 211.** Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 725–734.
- 212.** Sharma AK, Bharti S, Bhatia J, Nepal S, Malik S, Ray R, et al. Sesamol alleviates diet-induced cardiometabolic syndrome in rats via up-regulating PPAR γ , PPAR α and e-NOS. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 1482-1489.
- 213.** Chang CC, Lu WJ, Ong E-T, Chiang C-W, Lin S-C, Huang S-Y, et al. A novel role of sesamol in inhibiting NF- κ B mediated signaling in platelet activation. *Journal of Biomedical Science* 2011; 18: 93.

214. Prawan A, Kundu JK, Surh YJ. Molecular basis of heme oxygenase-1 induction: implications for chemoprevention and chemoprotection. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1688–1703.
215. Surh YJ, Kundu JK, Na HK: Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. *Planta Med* 2008; 74: 1526–1539.
216. McNally A, Dalton T, La Ragione RM, Stapleton K, Manning G, Newell DG. *Yersinia enterocolitica* isolates of differing biotypes from humans and animals are adherent, invasive and persist in macrophages, but differ in cytokine secretion profiles in vitro. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1725–1734.
217. Surh YJ, Na HK. NF-kappaB and Nrf2 as prime molecular targets for chemoprevention and cytoprotection with anti-inflammatory and antioxidant phytochemicals. *Genes Nutr* 2008; 2: 313–317.
218. Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, Reddy SP, Yamamoto M, Kensler TW, Biswal S. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis. *J Clin Invest* 2006; 116: 984–995.
219. Kilic U, Kilic E, Tuzcu Z, Tuzcu M, Ozercan IH, Yilmaz O, Sahin F, Sahin K. Melatonin suppresses Cisplatin induced nephrotoxicity via activation of Nrf-2/HO-1 pathway. *Nutr Metab* 2013; 10: 7
220. Parlakpınar H, Sahna E, Ozer MK, Ozugurlu F, Vardi N, Acet A. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against Cisplatin-induced acute renal injury. *J Pineal Res* 2002; 33: 161-166.
221. Ozyurt H, Yildirim Z, Kotuk M, Yılmaz HR, Yağmurca M, Iraz M, et al. Cisplatin-induced acute renal failure is ameliorated by erdosteine in a dose-dependent manner. *J Appl Toxicol* 2004; 24: 269-275.
222. Işeri S, Ercan F, Gedik N, Yüksel M, Alican I. Simvastatin attenuates Cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. *Toxicology* 2007; 230: 256-264.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Mardin'in Nusaybin ilçesinde doğdum. İlköğretim, ortaöğretim ve liseyi Nusaybin'de okudum. 2001 yılında başladığım Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2007 yılında mezun oldum. 2007-2008 yılları arasında Şanlıurfa'nın Hilvan ilçesinde 9 ay pratisyenlik yaptım. Haziran 2009 tarihinde başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.