



**SIÇANLARDA KEMOTERAPİK İLAÇLA
TEŞVİK EDİLMİŞ BÖBREK HASARLARINA
KARŞI OLEUROPEİN'İN ETKİLERİ**

Murat EMİR

**Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı
Genel Biyoloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU
2018**

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SIÇANLARDA KEMOTERAPİK İLAÇLA TEŞVİK EDİLMİŞ
BÖBREK HASARLARINA KARŞI OLEUROPEİN'İN ETKİLERİ**

Murat EMİR

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Genel Biyoloji Bilim Dalı**

**ERZURUM
2018**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**SIÇANLARDA KEMOTERAPİK İLAÇLA TEŞVİK EDİLMİŞ BÖBREK
HASARLARINA KARŞI OLEUROPEİN'İN ETKİLERİ**

Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU danışmanlığında, Murat EMİR tarafından hazırlanan bu çalışma 09/01/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı – Genel Biyoloji Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Turgay ŞİŞMAN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu **.18./01./2018** tarih ve **3./.../40** nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 2015/94

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SIÇANLARDA KEMOTERAPİK İLAÇLA TEŞVİK EDİLMİŞ BÖBREK HASARLARINA KARŞI OLEUROPEİN'İN ETKİLERİ

Murat EMİR

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı
Genel Biyoloji Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Sisplatin (Sis) sık kullanılan kemoterapi ilaçlarından birisidir. Ancak Sis'e dayalı kemoterapi çoklu organ yetmezliklerine ve mortaliteye yol açabilmektedir. Oleuropein (Ole) farmakolojik açıdan önemli antioksidanlardan birisidir. Bu çalışmanın amacı, Sis ile teşvik edilmiş nefrotoksisite üzerine Ole'nin etkinliğini araştırmaktır. Bu amaçla, sıçanlar gruplara ayrıldı; kontrol, Sis intraperitoneal (i.p.), Ole (50-200 mg/kg) (i.p.) ve Sis+Ole grupları. Kemoterapi ilacı ve Ole'ye maruziyetten sonra böbrek hücrelerindeki oksidatif hasarı tespit etmek için malondialdehit (MDA) düzeyi, toplam oksidatif durum/toplam antioksidan kapasite (TOD/TAK) değerlendirildi. Aynı zamanda böbreğin histolojisi farklı boyama yöntemleriyle ayrıntılı olarak incelendi. Ayrıca, kan üre azotu (BUN), ürik asit (UA) ve kreatin (KRE) seviyeleri tespit edildi. Mevcut çalışmanın bulguları, glomerüller ve tübüler hücrelerin Sis'e duyarlı olduğunu gösterdi. Böbrekte protein birikimi ve fibrözis gibi belirgin patolojik bulgular vardı. Kontrol grubuyla kıyaslandığında BUN, UA, KRE ve TOD düzeyleri Sis'ten sonra yükseldi. Diğer taraftan TAK düzeyi Sis'in etkisiyle azaldı. Ole tedavisi, normal böbrek fonksiyonunu iyileştirmek için oksidatif stresi düzeltti. Üstelik Ole böbrekte patolojik bulguları belirgin bir şekilde azalttı. Bu çalışma Ole'nin ilk kez böbrek dokusunun antioksidan sistemini restore etmek suretiyle Sis-kaynaklı toksisiteye karşı önemli koruyucu özellikler sunduğunu gösterdi. Sonuç olarak, Sis-kemoterapisine bağlı böbrek hasarlarına karşı Ole yeni doğal bir ilaç olarak teklif edildi.

2018, 138 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Sisplatin, Böbrek, Oleuropein, Antioksidan aktivite, Histopatoloji

ABSTRACT

MS Thesis
**THE EFFECTS OF OLEUROPEIN AGAINST CHEMOTHERAPIC DRUG-
INDUCED KIDNEY DAMAGES IN RATS**

Murat EMİR

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology
Department of General Biology

Supervisor: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Cisplatin (Cis) is one of the commonly used chemotherapy drugs. However, Cis-based chemotherapy can lead to multiple organ failure and mortality. Oleuropein (Ole) is one of the pharmacologically important antioxidants. The aim of this study was to investigate the efficacy of Ole on Cis-induced nephrotoxicity. With this aim, the rats were divided into groups; control, Cis intraperitoneal (i.p.), Ole (50- 200 mg/kg) (i.p.), and Cis+Ole groups. After the exposure to chemotherapeutic drug and Ole, Malondialdehyde (MDA) level, total oxidative status/total antioxidant capacity (TOS/TAC) were assessed to determine the oxidative injury in kidney cells. The histology of kidney was also detailedly examined via using different staining methods. Besides, the blood urea nitrogen (BUN), uric acid (UA) and creatinine (CRE) levels were measured. The findings of present study showed that the glomerular and tubular cells were sensitive to cisplatin. In kidney, there were significant pathological findings as the protein accumulation and fibrosis. The levels of BUN, UA, CRE, and TOS increased after Cis compared to the control group. On the other hand, the level of TAC decreased with the effect of Cis. The Ole therapy improved oxidative stress in order to recover normal kidney function. Moreover, Ole significantly reduced pathological findings in kidney. This study indicated that Ole presents significant protective properties against Cis-induced toxicity mainly through restoring antioxidant system of the renal tissue for the first time. As a result, Ole was proposed as a new natural remedy against kidney damage due to Cis-chemotherapy.

2018, 138 pages

Keywords: Chemoteraphy, Cisplatin, Kidney, Oleuropein, Antioxidant activity, Histopathology

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin süresince tez çalışmamda konunun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar yapıcı ve yönlendirici fikirleri ile bana rehberlik eden, bu süreçte olması gerektiğinden fazla sabır ve samimiyet gösteren, nitelikli tecrübe ve bilgilerinden istifade ettiğim, bu noktaya gelmemde büyük katkıları olan ve öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilimsel ve deneysel anlamda bilgilerini paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlileri Salim ÇERİĞ ve Kübra KOÇ'a, laboratuvar arkadaşlarıma ve özellikle Mirkhalil HOSSEİNİGOUZDAGANI'ye teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sonsuz destekleriyle yanımda olan beni bugünlere getiren annem, babam ve kardeşlerime emek ve sevgileri için sonsuz şükranlarımı sunuyorum. Yüksek lisans eğitimin boyunca sabır ve anlayış gösterip çalışmalarına destek olan, hayatıma renk katan birlikte gülüp birlikte hüznlendiğim canım eşim Derya EMİR'e ve yaşama sevincim kızım Zeynep Eda'ma çok teşekkür ederim.

Murat EMİR

Ocak, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Böbrek	1
1.1.1. Böbrek embriyolojisi.....	1
1.1.2. Böbrek anatomisi	2
1.1.3. Böbrek histolojisi	4
1.1.4. Böbrek fizyolojisi	7
1.1.5. Böbreğin kanlanması ve kan akımı	11
1.2. Kanser	11
1.2.1. Kanser genetik ve epigenetik nedenleri	12
1.2.2. Kanser etiyojisi	12
1.2.3. Dünya'da kanser epidemiyolojisi	13
1.2.4. Türkiye'de kanser epidemiyolojisi	14
1.3. Böbrek Tümörleri	14
1.3.1. Böbrek tümörü çeşitleri	14
1.3.2. Böbrek kanseri nedenleri	19
1.3.3. Böbrek kanseri belirtileri	20
1.3.4. Böbrek kanseri tanısı	21
1.3.5. Böbrek kanseri görüntüleme yöntemleri	21
1.3.6. Böbrek kanseri evreleri	22
1.3.7. Böbrek kanseri tedavi yöntemleri	23
1.4. Sisplatin	31
1.4.1. Tanım ve genel bilgiler	31
1.4.2. Etki mekanizması	31
1.5. Fenolik Bileşikler	33

1.5.1. Tanım ve genel bilgiler	33
1.5.2. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması	35
1.5.3. Fenolik bileşiklerin enzim inhibisyon özellikleri	40
1.5.4. Fenolik bileşiklerin bitkilerdeki görevleri	40
1.6. Oleuropein	40
1.6.1. Tanım ve genel bilgiler	40
1.6.2. Etki mekanizmaları	43
1.7. Oksidatif stres	46
1.7.1. Oksidatif stresin hücrel lipit yapılar üzerine etkisi	49
1.7.2. Oksidatif stresin hücrel protein yapılar üzerine etkisi	49
1.7.3. Oksidatif stres ve DNA hasarı	49
1.8. Antioksidanlar	51
1.8.1. Tanım ve genel bilgiler	51
1.8.2. Antioksidan savunma mekanizmaları	52
1.8.3. Antioksidanların sınıflandırılması	53
2. KAYNAK ÖZETLERİ	62
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	68
3.1. Hayvanlar	68
3.2. Kimyasallar	68
3.3. Deneysel Çalışma	68
3.4. Biyokimyasal Analiz	69
3.4.1. Böbrek doku homojenatlarının hazırlanması	69
3.4.2. Malondialdehit'in ölçülmesi (MDA)	69
3.4.3. Doku TAK ve TOD seviyelerinin ölçülmesi.....	69
3.4.4. BUN, KRE ve UA seviyelerinin ölçülmesi.....	70
3.5. Histolojik İncelemeler	70
3.6. Histolojik Değerlendirme	75
3.7. İstatistik Analiz.....	75
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	76
4.1. Biyokimyasal Parametreler	76
4.2. Histopatolojik Gözlemler	79
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	108

KAYNAKLAR	115
EKLER.....	138
EK 1	138
ÖZGEÇMİŞ	139



KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Antidiürtik hormon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CAT	: Katalaz
FDA	: Gıda ve İlaç idaresi
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLOBOCAN	: Global Bruden Of Cancer
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-R	: Glutasyon Redüktaz
GSSG	: GSH oksitlenmiş şekli
GST	: Glutasyon-S- Transferaz
H-E	: Hematoksilen ve Eozin
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat
IARC	: Uluslararası Kanser Ajansı
KRE	: Kreatinin
LOO.	: Lipid perolsil radikali
LOOH	: Lipid peroksit
LPO	: Lipid peroxidation (Lipid peroksidasyonu)
M/cm	: Mol/santimetre
MDA	: Malondialdehit
mL/dk	: Mililitre/dakika
mm/Hg	: Milimetre/civa
mM	: Milimol
MPO	: Myeloperoksidaz

MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
NH ₄	: Amonyum
nm	: Nanometr
NTF	: Nötral tamponlanmış formalin
Ole	: Oleuropein
Ort	: Ortalama değer
P53	: Tümör protein 53
p<	: Anlamlılık düzeyi veya kritik <i>p</i> -değeri
PAS	: Periyodik asit – schiff
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
pRRC	: Papiler renal hücreli karsinom
Pt	: Platin
RCC	: Renal hücreli karsinom
ROS	: Reaktif oksijen türleri
rpm	: Revolutions per Minute (Dakikadaki devir sayısı)
SD	: Standart hata
Sis	: Sisplatin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest oksijen reaktifleri
TAK	: Total antioksidan kapasitesi
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TKI	: Tirozin kinaz inhibitörleri
TNM	: Tümör, lenf nodülü ve metastaz
TOD	: Total Oksidan Durum
U/g	: Ünite/gram
U/L	: Units per litre (Litre başına birim)
UA	: Ürik asit
US	: Ultrasonografi
VHL	: Von Hippel-Lindau
µM	: Mikromol
µm	: Mikrometre
8-OHdG	: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin

ŞEKİLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Böbreklerin vücuttaki konumu	2
Şekil 1.2. Böbrek anatomisi	3
Şekil 1.3. Nefronun yapısı	4
Şekil 1.4. Böbrek cisimciği.....	5
Şekil 1.5. Glomerülde filtrasyon.....	9
Şekil 1.6. Nefronun belirli bölgelerinde oluşan geri emilim olayı	9
Şekil 1.7. Böbrekte salgılama mekanizması	10
Şekil 1.8. Böbrek kanseri görünümü	16
Şekil 1.9. Böbrek kanseri evreleri.....	22
Şekil 1.10. Radikal nefrektomi	24
Şekil 1.11. Parsiyel nefrektomi.....	25
Şekil 1.12. Sisplatinin kimyasal yapısı	31
Şekil 1.13. Polifenollerin sınıflandırılması	35
Şekil 1.14. Bazı hidroksibenzoik asitlerin kimyasal yapıları.....	36
Şekil 1.15. Bazı hidroksisinnamik asitlerin kimyasal yapıları.....	37
Şekil 1.16. Flavan kimyasal yapısı	38
Şekil 1.17. Flavon kimyasal yapısı	38
Şekil 1.18. Oleuropein'in kimyasal yapısı	41
Şekil 1.19. Antioksidan savunma sisteminin serbest radikallere etkisi	52
Şekil 1.20. SOD'un işlevi.....	53
Şekil 1.21. CAT'ın işlevi.....	54
Şekil 1.22. GPx'in işlevi.....	55
Şekil 1.23. Glutasyon döngüsü.....	57
Şekil 4.1. Sis ile muameleden sonra Ole'nin böbrek MDA seviyesi üzerine etkisi.	76
Şekil 4.2. Sis ile muameleden sonra Ole'nin böbrek TOD seviyesi üzerine etkisi.....	77
Şekil 4.3. Sis ile muameleden sonra Ole'nin BUN seviyesi üzerine etkisi.....	77
Şekil 4.4. Sis ile muameleden sonra Ole'nin KRE seviyesi üzerine etkisi.	78
Şekil 4.5. Sis ile muameleden sonra Ole'nin UA seviyesi üzerine etkisi.....	78
Şekil 4.6. Sis ile muameleden sonra Ole'nin TAK seviyesi üzerine etkisi.	79

Şekil 4.7. Kontrol grubu böbreğin korteks histolojisi.....	80
Şekil 4.8. Kontrol grubu böbreğin medulla bölgesi.....	80
Şekil 4.9. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda kanama, damar etrafında fibröz doku artışı, bowman mesafesinde yer yer daralma görülmektedir	81
Şekil 4.10. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda koyu boyanma ve fibröz doku artışı görülmektedir.	82
Şekil 4.11. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda konjesyon, lenfosit infiltrasyonu, ve arterioskleröz görülmektedir	82
Şekil 4.12. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda hemoraj, lenfosit infiltrasyonu, ve arterioskleröz görülmektedir	83
Şekil 4.13. 200 mg/kg Karvakrol grubu. Kısaltmalar Şekil 4.1'deki gibidir	83
Şekil 4.14. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda konjesyon, mezaşimal matriks artışı, lenfosit infiltrasyonu, ayırt edilemeyen Bowman mesafesi ve Protein birikimi görülmektedir	84
Şekil 4.15. Sis uygulanan hayvanlarda böbreğin medulla bölgesinde tübüler dilatasyonlar görülmektedir	84
Şekil 4.16. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 50mg/kg Ole uygulandığında soluk boyanma konjesyon ve mezenkimal matrikste azalma	85
Şekil 4.17. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 50mg/kg Ole uygulandığında koyu boyanma, konjesyon ve mezenkimal matrikste azalma	86
Şekil 4.18. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 50mg/kg Ole uygulandığında, böbrek medulla bölgesinde Sis grubuna kıyasla tübüler dilatasyonlarda belirgin olmayan azalmalar gözlemlendi	86
Şekil 4.19. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 100mg/kg Ole uygulandığında, böbrek korteks bölgesinde Bowman mesafesinin normale yakın ve konjesyonun azaldığı görüldü	87
Şekil 4.20. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 100mg/kg Ole uygulanması sonucu, böbrek medulla bölgesinde tübüler dilatasyonlarda azalma görüldü.....	87
Şekil 4.21. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 200mg/kg Ole uygulandığında böbrek korteks bölgesi	88
Şekil 4.22. Sis grubuna 200mg/kg Ole uygulanması sonucu, böbrek medulla bölgesinin kontrol gruplarıyla benzer özellikte olduğu görüldü.....	88

Şekil 4.23. Kontrol grubu normal böbrek histolojisi	89
Şekil 4.24. Kontrol grubu böbrek medulla bölgesi normal histolojisi.....	89
Şekil 4.25. Sis grubu böbrek dokusunda kontrollere kıyasla doku arasında, damar ve glomerulus etrafında kollajen lif miktarında artış ve konjesyon görüldü ...	90
Şekil 4.26. Sis grubu hayvanlarda damar etrafında kollajen lif miktarında artış ve konjesyon görülmektedir.....	90
Şekil 4.27. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde tübüller arasında kollajen lif miktarında artış.....	91
Şekil 4.28. Sis+50 mg/kg Ole grubunun böbrek dokusunda kallojen lif miktarında azalma	92
Şekil 4.29. Sis grubu hayvanlara +50 mg/kg Ole uygulandığında böbrek medulla bölgesinde kallojen lif miktarında azalma görüldü.....	92
Şekil 4.30. Sis+100 mg/kg Ole grubunun böbrek dokusunda kallojen lif miktarında azalma	93
Şekil 4.31. Sis+100 mg/kg Ole uygulandığında böbrek medulla bölgesinde kallojen lif miktarında azalma görüldü	93
Şekil 4.32. Sis+200 mg/kg Ole uygulanan hayvanların böbrek korteks bölgesi	94
Şekil 4.33. Sis+200 mg/kg Ole uygulanan hayvanlarda böbrek medulla bölgesi	94
Şekil 4.34. Kontrol grubu böbrek korteks bölgesi normal histolojisi.....	95
Şekil 4.35. Kontrol grubu böbrek medulla bölgesi	95
Şekil 4.36. Sis grubu hayvanların böbrek korteksinde amiloid birikimi	96
Şekil 4.37. Sis grubu hayvanların böbrek korteksinde amiloid birikimi	96
Şekil 4.38. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde amiloid birikimi.....	97
Şekil 4.39. Sis+50 mg/kg Ole grubu böbrek korteksinde amiloid birikimi.....	97
Şekil 4.40. Sis+50 mg/kg Ole grubu böbrek medulla bölgesi	98
Şekil 4.41. Sis+100 mg/kg Ole grubunda böbrek korteksinde amiloid birikimi	98
Şekil 4.42 Sis+100 mg/kg Ole grubunda böbrek medulla bölgesinde azalan amiloid birikimi	99
Şekil 4.43. 200 mg/kg Ole uygulanan Sis grubunda böbrek korteksi.....	99
Şekil 4.44. Sis+200 mg/kg Ole grubunda böbrek medulla bölgesi	100
Şekil 4.45. Kontrol grubu böbrek korteks bölgesi normal histolojisi	101
Şekil 4.46. Kontrol grubu böbrek medulla bölgesi	101

Şekil 4.47. Sis grubu böbrek korteks bölgesinde mezenkimal matriks artışı, konjesyon ve tübüler dilatasyon görülmektedir	102
Şekil 4.48. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde amiloid birikimi.....	102
Şekil 4.49. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde lenfosit infiltrasyonu	103
Şekil 4.50. Sis grubu böbrek korteks bölgesinde soluk boyanma ve bozulmuş firçamsı kenara sahip tübüller	103
Şekil 4.51. Sis+50 mg/kg Ole grubunda böbrek korteks bölgesinde bazı yerlerde firçamsı kenarlara sahip tübüller	104
Şekil 4.52. Sis+50 mg/kg Ole grubunda böbrek medulla bölgesinde tübüller dilatasyonlar	105
Şekil 4.53. Sis+100 mg/kg Ole grubunda böbrek korteks bölgesinde bazı yerlerde firçamsı kenarlara sahip tübüller	105
Şekil 4.54. Sis+200 mg/kg Ole grubunda böbrek korteks bölgesinde firçamsı kenarlara sahip tübüller	106

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.....	13
Çizelge 1.2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.....	13
Çizelge 1.3. RCC alt tipleri.....	17
Çizelge 1.4. Böbrek kanseri TNM sınıflandırılması.....	23
Çizelge 1.5. Nefrotoksik ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	30
Çizelge 1.6. Fenolik asitlerin genel yapısı.....	36
Çizelge 1.7. Oksidatif stres biyobelirteçleri.....	48
Çizelge 4.1. Sis ve Ole gruplarında böbrek histopatolojik skoru	107

1. GİRİŞ

1.1. Böbrek

1.1.1. Böbrek embriyolojisi

Üriner sistemin gelişimi karın arka duvarı boyunca mezoderm tabakasından oluşmaktadır (Sadler 2012). Embriyolojik gelişimde birbirini takip eden üç aşama sonunda üriner sistem gelişmektedir. Bunlar sırasıyla pronefroz, mezonefroz ve metanefroz'dur. Pronefroz ve mezonefroz ortadan kaybolurken, metanefroz kalıcı böbreği oluşturmaktadır (Dudek 2011; Carlson 2014; Moore *et al.* 2015).

Pronefroz: En basit böbrek şeklidir. Embriyonun servikal bölgesinde, gelişimin dördüncü haftasının başında nefrotom adı verilen hücre topluluğundan oluşmaktadır (Sadler 2012). Daha sonra bu hücreler pronefrik tübüleri meydana getirmektedirler. Dördüncü haftanın sonunda pronefrozun büyük kısmı dejenere olurken, pronefrik kanalların bir kısmı kalmaktadır (Moore 2009).

Mezonefroz: Pronefrozların gerilemesiyle oluşmaya başlamaktadır. Mezonefrik tübüllerin boyu uzayarak glomerülü ve glomerüllerin etrafını saran bowman kapsülünü oluşturmaktadır (Sadler 2012). Mezonefrik tübüller mezonefrik kanala (wolff kanalı) bunlar da kloaka açılmaktadır (Moore *et al.* 2015). Mezonefroz böbrekler yaklaşık dört hafta ara böbrek olarak görev yapmaktadırlar (Moore 2009). Erkeklerde testisin efferent kanalcıkları mezonefrik tübüller tarafından oluşturulmakta olup bayanlarda bu yapı dejenere olmaktadır (Carlson 2014; Moore *et al.* 2015).

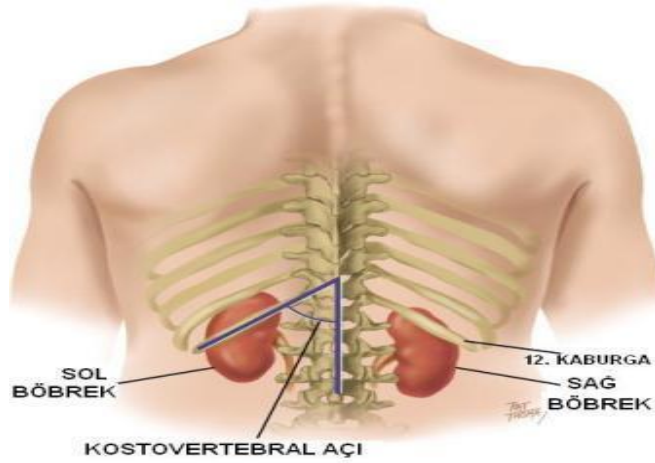
Metanefroz: Metanefroz böbrekler beşinci haftanın başında gelişmeye başlamaktadır. Dört haftalık sürenin sonunda fonksiyonel hale gelmektedirler. Kalıcı böbrekler ureterik tomurcuk ile intermediyer mezodermin metanefrik kısmı olmak

üzere iki farklı kökene sahiptirler. Üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tubüller gelişmekte olup metanefrik kısımdan ise böbreği oluşturan nefronlar meydana gelmektedir (Moore *et al.* 2015).

Glomerüler filtrasyon embriyo gelişiminin 9. haftasında başlamış olsa da, böbreklerin tam olarak işlev görmesi ve filtrasyonunun artması doğumdan sonra meydana gelmektedir. Gelişimlerinin başlangıcında pelvisde sakrumun ventralinde yer alan böbrekler, ilerleyen dönemde abdomenin üst kısımlarına doğru yer değiştirmektedir (Carlson 2014; Moore *et al.* 2015).

1.1.2. Böbrek anatomisi

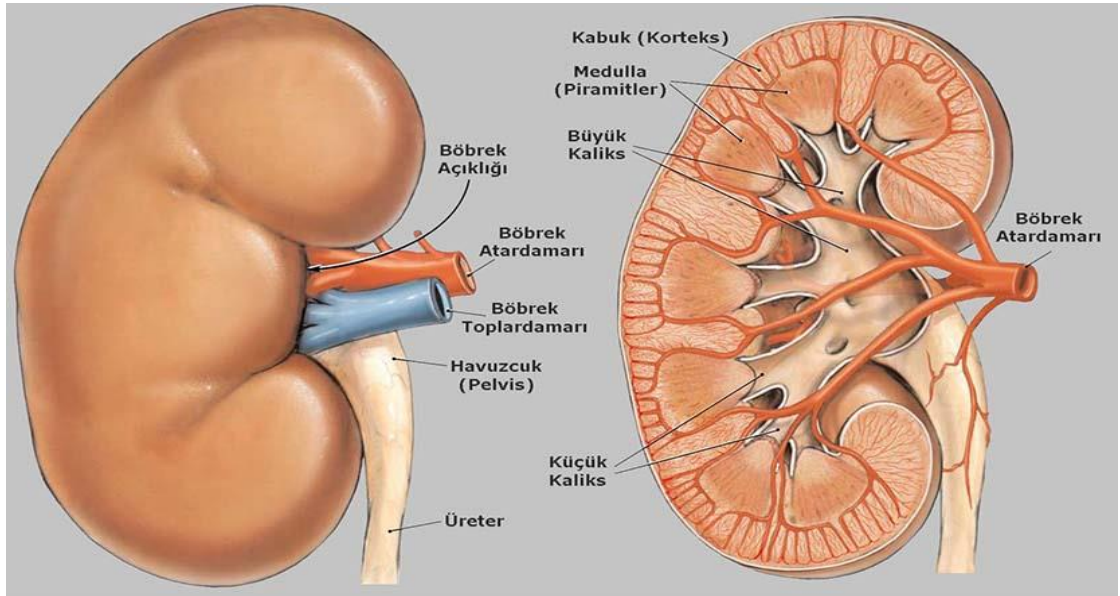
Böbrekler omurganın her iki yanında karın boşluğunun üst ve arka tarafında yer alan fasülye şeklinde bir çift organdır (Şekil 1.1). Cinsiyete göre değerleri değişmek üzere 12 cm boyunda, 6 cm genişliğinde, 2-3 cm derinliğinde; Erişkin bir erkekte normal bir böbreğin ağırlığı ~ 150 gr iken, dişilerde ~ 135 gr ağırlığındadır (Dere 2010). Sağ böbreğe göre daha uzun ve ince olan sol böbrek orta hatta daha yakındır.



Şekil 1.1. Böbreklerin vücuttaki konumu (Anonim 2017)

Böbreklerin üst uçları 12. torasik vertebra, alt uçları ise 3. lomber vertebra hizasındadır. Sağ böbrek, karaciğer ve sağ kolon dirseği ile komşudur. Sol böbrek ise pankreas ve dalak ile komşuluk yapmaktadır. Her iki böbrek arkadan karın duvarı ile komşu durumundadır. Karın boşluğunda fazlaca yer kaplayan karaciğerin yaptığı baskı nedeniyle sağ böbrek sol böbreğe göre 1-2 cm daha aşağıda yer almaktadır (Diez-Roux *et al.* 2011).

Böbrekler en dıştan renal arter, renal ven, damarlar ve sinirlerin geçtiği dayanaklı bir bağ dokusu kapsül ile sarılmaktadır. Böbrek enine kesitinde, bir dış şerit (korteks) kapsülün altında uzanmakta ve kanın filtrasyon bölgesi olarak görev yapmaktadır. Orta şerit (medulla) koni şeklinde 8-18 renal piramitten oluşmaktadır. Piramitler, nefronlardan idrarı toplayan ve üretere doğru yönlendiren binlerce ince kanaldan oluşmaktadır. Piramidin tepesi (papilla) minör kaliks olarak bilinen toplayıcı bir damara girmektedir. Minör kaliksler, ortak bir renal pelvise dökülen majör kaliksleri oluşturmak üzere birleşmektedirler. En iç bölgede idrarın depolandığı pelvis bulunmaktadır (Şekil 1.2). Bu bölge huni şeklinde olup 2 ya da 3 kaliksin kesiştiği bölgedir (Handa *et al.* 2017).

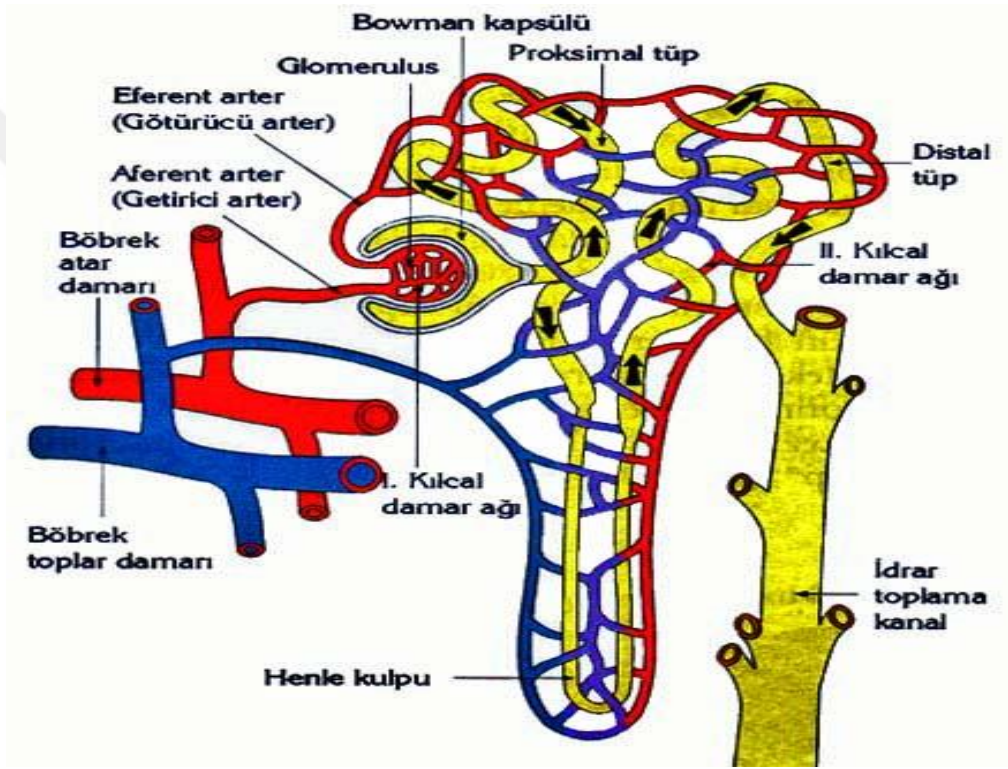


Şekil 1.2. Böbrek anatomisi (Anonim 20017)

1.1.3. Böbrek histolojisi

Nefronlar

Nefron böbreğin fonksiyonel en küçük birimidir (Şekil 1.3). Herbir böbrekte 1-1,2 milyon nefron yer almaktadır (Brenner 2008; Junqueira 2009).



Şekil 1.3. Nefronun yapısı (Anonim 2017)

Böbrek dokusunun içinde bulunduğu derinliğe göre iki çeşit nefron bulunmaktadır.

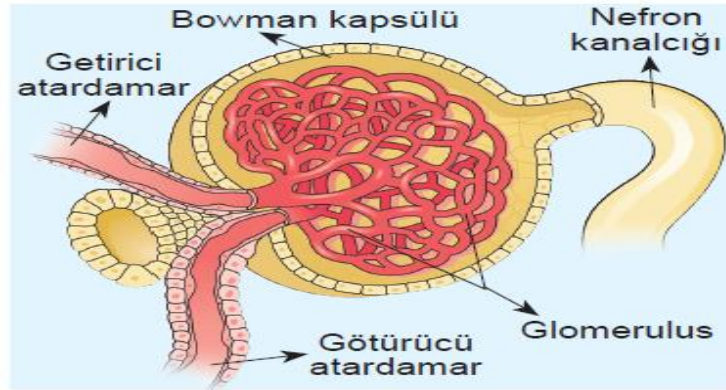
➤ **Kortikal (Yüzeysel) nefronlar:** Glomerülleri korteksin dış kısmında yerleşmektedir. Kortikal nefronlar medullanın dış kısmına kadar uzanmakta olup, Henle kıvrımları medulla içinde kısa mesafeye inmektedir (Carlson 2014). Böbrekteki kan akımının ~ %90'ını almakta ve damar sisteminden filtre olan sıvının büyük bir yüzdesini geri emmektedirler (Cui *et al.* 2015).

➤ Jukstamedullar nefronlar: Glomerülleri korteksin derin kısımlarında medullaya yakın bölgeye yerleşmiştir. Bu nefronların uzun olan henle kıvrımları medullanın iç kısmına kadar uzanmakta, bazıları böbrek papillasının tepesine kadar inmektedir (Carlson 2014). Böbrek kan akımının $\sim\%10$ 'unu almaktadırlar (Cui *et al.* 2015).

Nefronlar; böbrek cisimciği, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpu, distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı tübülden meydana gelmektedir.

a. Böbrek cisimciği

Yaklaşık olarak çapları 200-250 μm olan oval şekilli böbrek cisimcikleri (Şekil 1.4) böbreğin yalnızca korteksinde bulunmakta olup, nefronun başlangıç parçasını oluşturmaktadır (Ovalle 2009). Böbrek cisimcikleri glomerül (kapiller yumak) ve bowman kapsülünden oluşmaktadır (Junqueira 2009).



Şekil 1.4. Böbrek cisimciği (Anonim 2017)

➤ Glomerül (Kapiller yumak)

Glomerüller filtre özelliğine sahip kapiller olup, kanı süzerek içindeki zararlı ve vücut için fazla olan maddelerden, metabolitlerden temizlenmesini sağlamaktadır. 2 milyon glomerülden dakikada 1-2 L kan geçmekte ve bu kanın dakikada 120 mL'si glomerüllerden filtre olmaktadır (Cui *et al.* 2015). Glomerül kapillerleri herbiri

ortalama 70-90 nm çapında yüksek oranda geçirgen çok sayıda endotel döşemektedir. Glomerül kılcallarını örtenen podositler ile endotel hücreleri arasında kalın bazal membran bulunmaktadır (Ovalle 2009). Glomerül kapillerlerinin duvarlarına ayrıca tutunan anjiyotensin II reseptörleri içeren mezenşial hücreler de vardır. Bu reseptörler etkinleştğinde, glomerüle gelen kan akımı azalmaktadır (Junqueira 2009).

➤ Bowman kapsülü

Bowman kapsülü glomerül kapillerdeki kandan süzülen filtratı almaktadır. Bowman kapsülün içte visseral ve dışta parietal olmak üzere iki tabakası vardır. Bowman kapsülünün iç visseral tabakası podosit adı verilen hücrelerden oluşmaktadır. Bowman kapsülünün dıştaki parietal tabakası ise retiküler lif ve tek katlı yassı epitelden oluşmaktadır. Bowman kapsülünün bu iki tabakası arasında, süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır (Junqueira 2009; Ovalle 2009).

b. Proksimal kıvrımlı tübül

Nefronun en uzun parçasıdır. Proksimal tübüller enine kesitlerde yuvarlak ve ovaldir. Böbrek cisimciğinde oluşan glomerül süzüntüsü, buradan proksimal kıvrımlı tübüllere geçmektedir (Ovalle 2009). Proksimal kıvrımlı tübüller süzüntüdeki glikoz ve aminoasitlerin tümünü, sodyum (Na) ve potasyumun (K) %65'i, klorun (Cl) %50'si ayrıca bikarbonat (HCO_3), magnezyum (Mg), kalsyum (Ca) ve üre (BUN) yi geri emmektedir. Hidrojen iyonları (H^+), BUN, kreatinin (KRE), amonyum iyonları (NH_4^+), ilaç metabolitleri ve ürik asit (UA) içeren maddeler kan kılcallarından tübüle transfer edilmektedir (Cui *et al.* 2015).

c. Henle kulpu

Henle kulpu, inen kol ve çıkan koldan oluşan U şeklindeki bir yapıdır. Henle kulpu su tutma işleminde rol oynamaktadır (Junqueira 2009). Henle kulubunun inen parçası

su için yüksek geçirgenliğe, BUN ve iyonlar için düşük geçirgenliğe sahiptir. Çıkan henle kulbunun kalın kısmı ise suya hemen hemen geçirgen değildir. Ancak Na ve Cl iyonlarına karşı geçirgenliği bulunmaktadır (Cui *et al.* 2015).

d. Distal kıvrımlı tübül

Henle kulpunun çıkan kalın kolu kortekse girdikten sonra, kıvrılarak distal kıvrımlı tübülleri oluşturmaktadır. Distal kıvrımlı tübüllerde aldosteron yoğunluğu yüksek olduğunda iyon değişimi gerçekleşir; Na emilir, K iyonları dışarı verilmektedir. Bu düzenek vücudun toplam su ve tuz içeriğini etkilemektedir. Distal tübül aynı zamanda tübüldeki idrara H⁺ ve NH₄⁺ iyonlarını salarak kandaki asit-baz dengesinin korunmasında rol almaktadır (Junqueira 2009).

e. Toplayıcı tübül-kanallar

Toplayıcı kanallar kübik epitelle döşelidir. Bu kanallar farklı yapı ve işlevsel özelliklere sahip, esas (açık) ve interkalat (koyu) hücreler olmak üzere iki tip hücre içermektedir (Ovalle 2009). Ayrıca Arginin vasopresin reposör 2 proteinleri burada yer almaktadır. Antidiüretik hormon (ADH) varlığında distal tübül ve toplayıcı kanal suya geçirgen hale gelmektedir. Böylece seyreltik idrar meydana gelmektedir (Cui *et al.* 2015).

|1.1.4. Böbrek fizyolojisi

Değişen koşullara rağmen iç ortamın sabit tutulmasını sağlayan böbreklerin görevleri şöyle sıralanabilmektedir (Guyton 2006; Jamison 2014)

1- Böbreklerin başlıca işlevi metabolik artık ürünlerin (BUN, KRE, UA, bilirubin) vücuttan uzaklaştırılmasıdır.

- 2- Böbrekler organizmaca üretilen veya dışardan alınan toksinleri ve diğer yabancı maddeleri vücuttan dışarı atmaktadırlar.
- 3- Böbrekler, asit-baz ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde görev almaktadırlar. Asidoz durumda H⁺ atılımı hızlanır, HCO₃ geri emilimi artmaktadır.
- 4- Böbrekler renin enzimini ve anjiyotensin hormonunu salgılayarak kan basıncını düzenlemektedir. Bu enzim ve hormonlar vücutta tutulacak su ve sodyum miktarını belirlemekte ve kan damarlarının ne kadar gevşeyip kasılabileceğini ayarlayarak kan basıncının kontrolüne yardımcı olmaktadır.
- 5- Ekstrasellüler sıvı hacminin ayarlanmasında görev almaktadırlar. Bol sıvı alındığında böbrekler aşırı sıvıyı atarak idrar üretmektedirler. Yetersiz sıvı alındığı durumlarda ise böbrekler sıvı miktarını korumaya yönelik olarak idrar yapımını azalmaktadırlar.
- 6- Böbrekler proteinlerin sindirimi sırasında oluşan sülfirik asit ve benzeri zararlı asitleri vücuttan uzaklaştırmaktadırlar.
- 7- Böbrekler kemik iliği için eritrositlerin yapımını uyaran eritropoetin hormonunu üretmektedirler.
- 8- Böbrekler, Vitamin D3'e bir hidroksil ilave ederek D vitamininin aktif şekli olan 1,25-Dihidroksi Vitamin D3'ü yapmaktadırlar.
- 9- Uzun süreli açlık durumunda, glukagon hormonu etkisiyle glikoz sentezlenmektedir (glukoneogenez).
- 10- Sağlıklı böbrekler kalsitriol hormonunu üreterek kemikleri güçlü tutmaktadırlar.

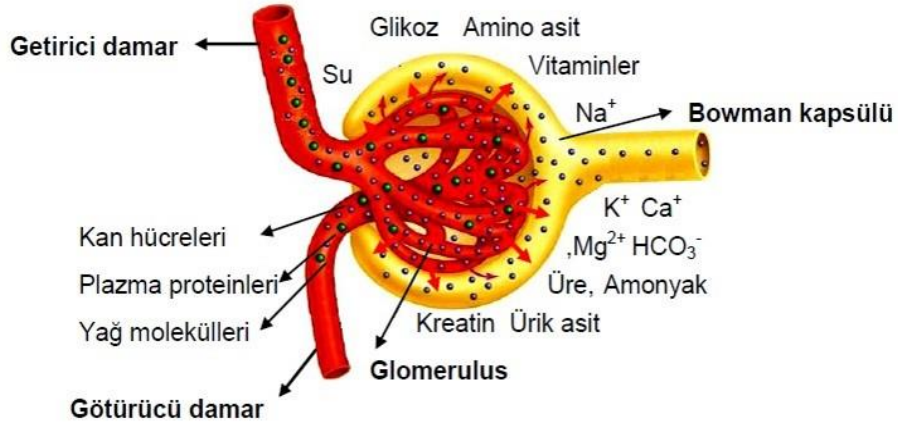
İdrar oluşumu

Böbreklerde idrar oluşmasında fitrasyon, geri emilim ve salgılama olmak üzere üç aşama vardır.

1- Süzme (Filtrasyon)

Filtrasyon böbrekte idrar oluşumun ilk basamağıdır. Getirici atardamar ile glomerüllere gelen büyük kan proteinleri ve hücreleri haricindeki küçük maddeler

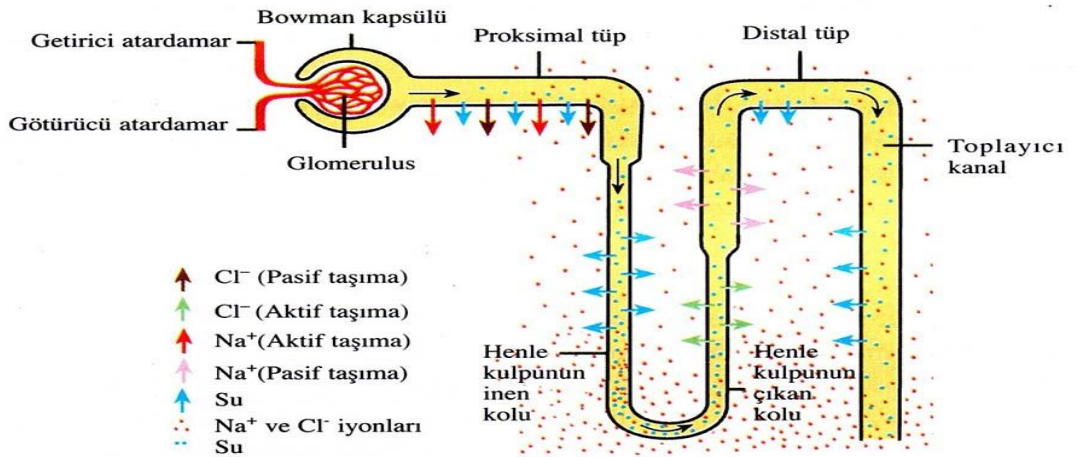
osmoz ve difüzyon ile kandan çekilerek bowman kapsülü içine süzülmemektedir (Şekil 1.5). Glomerül filtrasyon hızı (GFH), kapillerde birim zamanda süzülen plazma miktarı olarak tanımlanmakta olup, birimi ml/dk olarak değerlendirilmektedir. Ortalama olarak günde 180 L ultrafiltrat oluşmakta, ultrafiltratın büyük çoğunluğu (%98 - 99) filtrasyondan sonra yeniden emilmektedir.



Şekil 1.5. Glomerülde filtrasyon (Anonim 2017)

2- Geri Emilim (Reabsorbsiyon)

Süzüntüde bulunan su ve suda erimiş maddeler difüzyon, osmoz ve aktif taşınma ile tübüldeki epitel hücrelerine, sonra da kana geri emilmektedir (Şekil 1.6).

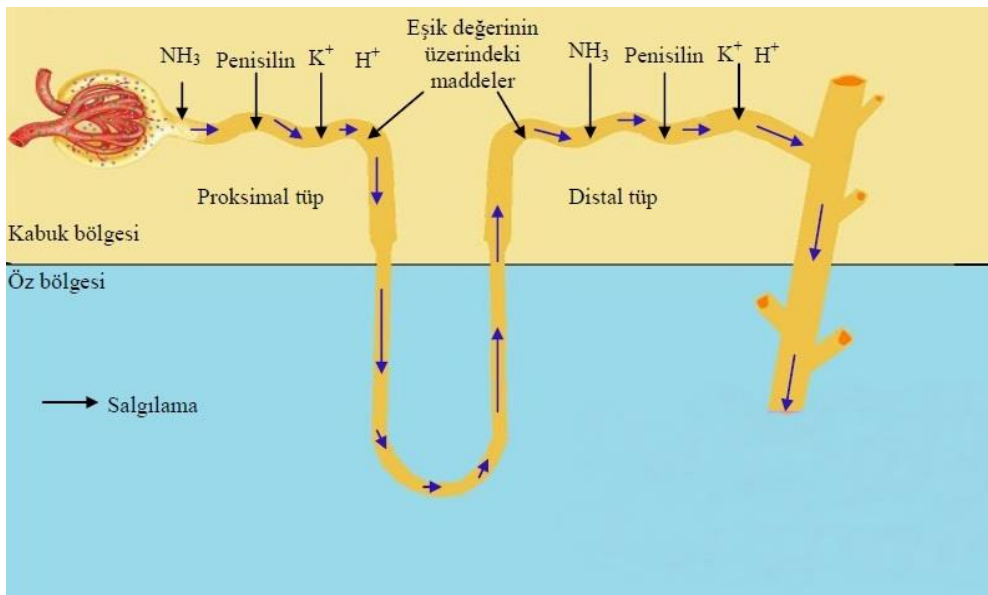


Şekil 1.6. Nefronun belirli bölgelerinde oluşan geri emilim olayı (Anonim 2017)

Organizmanın ihtiyacı doğrultusunda maddelerin geri emilimleri düzenlenmektedir. Geri emilimin büyük kısmı (%90) proksimal tübülde yapılmaktadır. Proksimal tübülde emilen maddelerin oluşturduğu osmotik basınç sayesinde bir miktar su da geri emilmektedir. Böbrek üstü bezinden salgılanan Aldosteron hormonu distal tübül bölgesine etki ederek Na ve Cl iyonunun geri emilimini artırırken, K⁺ iyonunun idrar ile atılmasını hızlandırma ve vücuttaki tuz miktarı artırılmaktadır. Vücut suyunda azalma olduğunda kanın osmotik basıncı yükselmektedir. Yükselen osmotik basınç hipotalamusu etkilemekte, hipotalamusun hipofiz bezini uyarmasıyla ADH salgılanmaktadır. Salgılanan ADH varlığında toplayıcı kanallarda suyun geri emilimi artmakta, böylece konsantre idrar oluşmaktadır.

3- Salgılama (Sekresyon)

İdrarın oluşması esnasında, tübül hücreleri tarafından bazı maddeler doğrudan hücre içine salgılanmaktadır (Şekil 1.7). Hidrojen iyonları (H⁺), Amonyum iyonları (NH₄⁺), Potasyum iyonları (K⁺), BUN ve bazı hormonlar böbrek tübülleri içine aktif taşıma ile salgılanmaktadır. H⁺ ve NH₄⁺ kanın PH seviyesinin ayarlanmasında kullanılmaktadır.



Şekil 1.7. Böbrekte salgılama mekanizması (Anonim 2017)

1.1.5. Böbreğin kanlanması ve kan akımı

Böbrekteki kan akımı ortalama olarak dakikada 1100 ml'dir (Ovalle 2009). Böbrek atardamarı böbreğe hilum bölgesinden girerek interlober, arkuat, interlobüler arterler ve afferent arteriyollere ayrılmaktadır. Afferent arteriyoller de glomerüler kapilleri meydana getirmektedirler. Glomerüler kapillerinin distal ucu biraraya gelerek, peritübüler kapiller adı verilen ikinci bir kapiller ağı oluşturan efferent arteriyolu meydana getirmektedirler. Arterioller, proksimal ve distal tübüleri beslemek ve düşük molekül ağırlıklı maddelerle iyonları dolaşım sistemine taşımakla sorumlu olan tübüller çevresinde, peritübüler kapiller ağı oluşturmak üzere dallanmaktadırlar. Glomerüler kapillerde yaklaşık 60 mm/Hg'lık hidrostatik basınçla filtrasyon, peritübüler kapillerde ki yaklaşık 15mm Hg'lık hidrostatik basınç sınırının geri emilimini sağlamaktadır. Peritübüler kapiller arteriyol damarlara paralel venöz sistemin damarlarına boşalırlar ve bunlar da sırası ile interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve böbreği renal arter ve üreterle beraber terkeden renal veni oluşturmaktadırlar (Guyton 2006).

1.2. Kanser

Vücudumuzda, herhangi bir nedenle değişime uğrayan hücrelerin kontrolsüz olarak büyüüp yayılması ile kanser oluşmaktadır. Sürekli olarak çoğalıp büyümeye devam eden kanser hücreleri biraraya gelerek bir yumak oluşturmakta ve oluşan bu yumağa tıpta tümör (ur) adı verilmektedir (Kanser dairesi 2017). Son yıllarda yapılan genomik araştırmalar, kanserin çok çeşitli genomik değişiklikler sonucunda ortaya çıktığı tezini doğrulamıştır (Arnedos *et al.* 2014). Günümüzde 200'den fazla kanser çeşidi olabileceği ileri sürülmüş ve yaklaşık olarak 100'den fazla kanser çeşidi tanımlanmıştır (Sawyers *et al.* 2013). Kanserin ana kategorileri (Craig *et al.* 2010);

- a)- **Karsinom**; deri veya epitelde oluşan kanserler (böbrek, meme).
- b)- **Sarkoma**; vücutta kas ve kemik gibi destekleyici dokulardaki kanserlerdir.
- c)- **Lenfoma veya miyelom**; immün sistem hücrelerinde oluşan kanserlerdir.
- d)- **Lösemi**; kan üreten dokularda oluşan kanserlerdir.

1.2.1. Kanserin genetik ve epigenetik nedenleri

a) Tümör baskılayıcı genler ve onkogenler

Kanserler, çoğunlukla kanseri teşvik eden onkogenler ve önleyen tümör baskılayıcı genler olmak üzere iki gen sınıfında oluşan mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Bu genlerde meydana gelen bozukluklar, kontrolsüz hücre bölünmesine neden olmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kaybı mutasyonları genellikle hücre döngüsünün ve DNA replikasyonunun bozulmasına, programlı hücre ölümünün baskılanmasına veya koruyucu bağışıklık sistemi hücreleri ile tümör hücrelerinin bozulmuş etkileşimine neden olmaktadır. Mutajenik sinyallerin iletiminde ve uygulamasında yer alan onkogenlerdeki fonksiyon kazanımı mutasyonları, hücrelerin hiperaktif büyümesi ve çoğalması ile sonuçlanmaktadır (Kerstin 2008).

b) Epigenetik değişimler

Son 10-15 yılda yapılan çalışmalar sonucunda, genetik değişimlerin yanısıra epigenetik değişimlerin de tümör gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ortaya konulmuştur (Kerstin *et al.* 2013). Epigenetik düzenleme genellikle DNA (replikasyon sonrası metilasyon), protein (histon modifikasyonları ve polycomp grup protein kompleksleri) ve RNA seviyelerinde olmaktadır (Tabitha and Trygve 2011).

1.2.2. Kanserin etiyolojisi

Kanserin etiyolojisi içeriğinde yer alan temel faktörler aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır (Stewart and Wild 2014):

- 1- Tütün içimi
- 2- Pasif içicilik
- 3- Dumansız tütün tüketimi

- 4- Alkol içimi
- 5- Kronik enfeksiyonlar
- 6- Üreme faktörleri
- 7- Ekzojen hormonlar
- 8- Endojen hormonlar
- 9- Güneş ışığı, ultraviyole radyasyon ve iyonlaştırıcı radyasyon

1.2.3. Dünya’da kanser epidemiyolojisi

Global Burden Of Cancer (GLOBOCAN) 2012 verilerine göre 2012 yılında dünyada toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası görüldüğü, 32,6 milyon kişinin kanser tanısı ile yaşadığı, 8,2 milyon kişinin kanser nedeniyle yaşamını kaybettiği belirtilmektedir (Ferlay 2012).

Çizelge 1.1. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.

Türkiye	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB(28 ülke)	ABD
Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

Çizelge 1.2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.

Türkiye	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB(28 ülke)	ABD
Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
Akciğer	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

(Kanser istatistikleri 2017)

1.2.4. Türkiye’de kanser epidemiyolojisi

Ülkemizde ki kanser vakaları değerlendirildiğinde, günde 450 kişi, bir yıl içerisinde yaklaşık 96.200 erkek ve 67.200 kadının kanser teşhisi aldığı tahmin edilmektedir. Türkiye’de görülmekte olan kanserin sıklığı ABD ve Avrupa Birliği ülkeleri gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre daha düşüktür. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat kanseri iken, kadınlarda meme kanseridir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda bağırsak (kolorektal) kanseri üçüncü en sık görülen kanser türüdür. Çocukluk çağı kanserlerinde ise lösemi en sık görülen kanser türüdür.

1.3. Böbrek Tümörleri

Böbrek tümörleri benign (iyi huylu=kanser olmayan) ya da malign (kötü huylu=kanser) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

1.3.1. Böbrek tümörü çeşitleri

a. İyi huylu (benign) böbrek tümörleri

Basit böbrek kistleri: Basit böbrek kistleri böbrekte çok sık görülmektedir. Tüm böbrek kitlelerinin %70’ini oluşturmakta olup, tek veya birden fazla olabilmektedir. Tesadüfi olarak ortaya çıkan böbrek kistleri genellikle hayati tehdit oluşturmazlar. Çevre dokulara ve vücudun diğer organlarına yayılım göstermezler (Üroonkoloji derneği 2017).

Renal adenom: Genellikle birkaç milimetre boyutlarında olup tesadüfen saptanmaktadırlar (Gary and Morton 2008). Papiller yapıda olduklarından renal papiller adenoma olarak adlandırılmaktadırlar. Her zaman korteks tabakasında görülmektedirler. Hücrelerin şekilleri kübikten poligonale doğru değişmekte olup, soluk grimsi sarı renktedirler. Hastalık insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve erkeklerde görülme olasılığı kadınlardan üç kat fazladır.

Onkositoma : 1976 yılında Klein ve Valensi tarafından tanımlanmış olup solid renal kitlelerinin %3-7'sini oluşturmaktadırlar. Açık kahverengi renkte, homojen ve düzgün kenarlıdır. Toplama kanallarının arasına sokulmuş hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir (Alpers and Crawford 2009).

Anjiomiyolipom: İlk olarak 1911'de Fister tarafından tanımlanmış, 1951'de Morgan tarafından isimlendirilmiştir. Kadınlarda daha sıklıkla görülmektedir. Kan damarları, düz kas ve yağ hücrelerinden oluşmaktadır (Jinzaki *et al.* 2014). Anjiomiyolipomalarda bulunan damarlar elastik tabakadan yoksun olduğu için kanamaya yatkındırlar. Küçük lezyonlar çok yavaş büyür ve radyolojik olarak izlenmekte olup, büyük tek lezyonlar cerrahi olarak çıkarılmaktadır (Tuncel 2008).

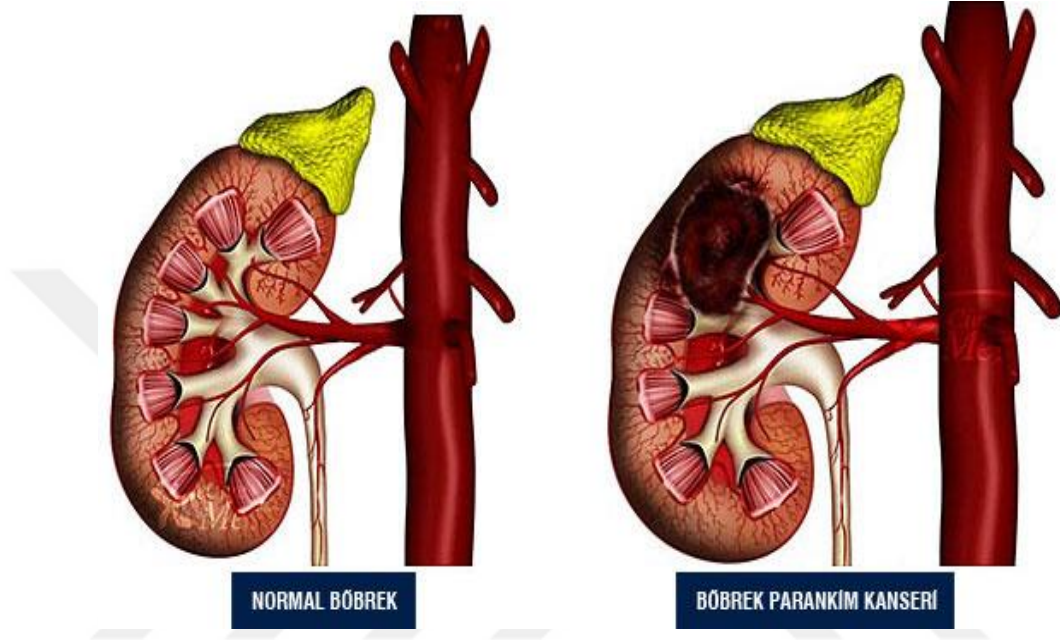
Leiomyoma: Mikroskopik olarak iğ hücreli tümörler olup, nadir mitoz geçirmektedirler. Bu nedenle yavaş büyüyen bir neoplazmdir. Kapsül dokulardan, nadir olarak da renal venlerden kaynaklanmaktadır (Walsh and Vaughan 2005).

Mezoblastik nefrom: Fetal renal hamartom olarak da bilinmektedir. Yenidoğanda en sık karşılaşılan böbrek lezyonlarıdır (Jinzaki *et al.* 2014).

b. Kötü huylu (malign) böbrek tümörleri

Böbrek kanseri, ürolojik kanserler arasında prostat ve mesane kanserlerinden sonra en yaygın üçüncü kanser türü olarak yer almaktadır (Koul *et al.* 2011; Li *et al.* 2014). Dünya çapındaki böbrek kanseri görülme sıklığı, her yıl 209 000 yeni vaka ve 102 000 ölüm vakasıdır (Kerstin *et al.* 2013). Hem kadınlarda hem erkeklerde görülmekle beraber, erkeklerde 1,5 kat daha fazla görülmektedir (Litwin 2007). Yetişkinlerde görülen tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır (Telli vd 2013; Ferlay *et al.* 2014). Böbrek kanseri olan hastalar genellikle çok az belirti göstermektedirler (Litwin 2007). Hastaların %30'u tanı anında ileri evrededir. Cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık %40'ında, takiplerinde nüks gelişmektedir (Pécuchet *et al.* 2013). Kanser büyüyüp geliştikçe etrafındaki lenf bezleri, karaciğer, kalın bağırsak gibi organlara

yayılabilir. Böbrek kanseri (Şekil 1.8) kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedaviye zayıf yanıt vermektedirler. Erken teşhis edilen vakalarda tamamen iyileşme şansı çok yüksektir (%70 ila %100 arasında) (Üroonkoloji derneği 2017).



Şekil 1.8. Böbrek kanseri görünümü (Anonim 2017)

1. Renal hücreli karsinom (RCC)

RCC, farklı histopatolojik özellikleri ve farklı klinik davranışlar gösteren birçok alt tipi olan heterojen bir hastalıktır (Çizelge 1.3). Dünya Sağlık Örgütü RCC alt tiplerini, büyüme faktörleri, çekirdek morfolojisi ve sitoplazmik özellikleri içeren belirli patolojik ölçütlere göre sınıflandırmaktadır (Yin-Goen *et al.* 2006).

RCC yetişkinlerde böbreğin en sık görülen malign tümörüdür. Yaklaşık olarak böbrek kanserlerinin %85-90'ını oluşturmaktadır. En sık 50-70 yaşlar arasında görülmektedir (Ljungberg *et al.* 2015). RCC hastalarının çoğunluğunu erkek populasyon oluşturur ve erkek/kadın görülme oranı yaklaşık 3:2 dir (Siegel *et al.* 2014). Birleşik Devletlerde, 2017 yılında toplam 63,990 yeni tanı konan RCC vakası ve 14,400 RCC ile ilgili ölüm gerçekleşmesi beklenmektedir (Siegel *et al.* 2017).

Çizelge 1.3. RCC alt tipleri

Karsinomun tipi	Büyüme şekli	Orjin aldığı hücre	Görülme sıklığı (%)
Berrak Hücreli	Sarkomatid veya loblu	Proksimal tübül	%75
Papiller	Papiller	Distal kıvrımlı tübül	%10
Kromofob	Düzensiz	Kortikal toplayıcı kanallar	%4 -10
Bellini toplayıcı sistem	Papiller, sarkomatoid	Medullar toplayıcı kanal	%1-2
Medüller	Ağsı	Medullar toplayıcı kanal	%1den az
Sarkomatoid	Sarkomatid	Henle kulpu	1%
Sınıflandırılmamış	Değişken	-	%2-5

- **Berrak hücreli (konvansiyonel) RCC:** Berrak hücreli RCC en sık görülen histolojik alt tür olup tüm RCC'lerin yaklaşık %75-80'ini oluşturmaktadır (Singer *et al.* 2013; Capitanio and Montorsi 2016). Berrak hücreli RCC, kalıtsal bir böbrek kanserindeki Von Hippel-Lindau (VHL) gen mutasyonu ile ilişkili hücre tipidir. Histolojik incelemede tümörlerin berrak veya eozinofilik sitoplazmalı oldukları gözlemlenmiştir. Kökenlerini proksimal tübül epitelinden almaktadırlar (William and Kaelin 2007).
- **Papiller RCC (pRCC):** RCC'nin ikinci sıklıkta görülen alt türüdür (%10). Papiller RCC'ler morfolojik özelliklerine göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Tip 1 bazal membrana oturan, bazofilik, dar sitoplazmalı, tek sıralı küçük hücrelerden; Tip 2 ise geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır (Yörükoğlu 2005). Tip 1 pRCC, tip 2 pRCC'ye göre iyileşme şansı daha çoktur (Singer *et al.* 2013).
- **Kromofob RCC:** Berrak hücre ve papiller alt tiplerden sonra RCC'nin üçüncü en yaygın histolojik alt tipidir ve tüm renal tümörlerin yaklaşık %6-8'ini ve RCC'nin tüm vakalarının yaklaşık %4-10'unu oluşturmaktadır. Kromofob RCC, diğer RCC alt tiplerinden daha olumlu bir prognoza sahiptir (Amin *et al.* 2008).
- **Bellini toplayıcı sistem karsinomu:** Tüm vakaların %1-2'sini oluşturan çok agresif yapıda böbrek kanseri çeşididir (May *et al.* 2013). Diğer RCC tiplerinden farklı olarak toplayıcı kanal epitelinden geliştiği düşünülmektedir. Böbreğin medulla bölgesinde görülmektedir. RCC'nin bu formu, tanı koyulduğunda genelde metastatiktir ve genç bireylerde daha sık görülmektedir. Bu kanser türünde

kemoterapi tabanlı tedaviler kullanılmakta olup, immünoterapi gibi geleneksel terapilere yanıt vermemektedir (Procopio *et al.* 2012).

➤ **Medüller RCC:** Nadir olarak görülen ve agresif bir RCC çeşididir. Tümör medullada yerleşmektedir. Kribriform (eleksi) bez yapıları ile tanımlanmaktadır.

Siyah ırkta genç erkeklerde görülmektedir. Böbrek kanseri vakalarının %1'inden azını temsil etmektedir. En etkili tedavi yöntemi kemoterapi olarak kabul edilmektedir (Abern *et al.* 2012).

➤ **Sarkomatoid RCC:** İğsi hücreli, anaplastik yada karsinosarkom olarak da isimlendirilmektedir. Erişkin böbrek kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Sarkoma benzer görünümde olup farklılaşma göstermeyen pleomorfik hücrelerden oluşmaktadır. Kemik, kıkırdak, çizgili kas yönünde farklılaşma saptanabilmektedir (Algaba *et al.* 2011).

➤ **Transizyonel Hücreli Böbrek Kanseri:** Ender görülen ve çok agresif bir tümör olup, mesane kanseri ile gruplandırılmalıdır. Kanserde metastaz yoksa ameliyatla iki böbreğin ve üreterin cerrahi olarak çıkarılması uygun tedavi yöntemi olabilmektedir. Transizyonel hücreli böbrek kanserinin mesanede nüks etmesi yaygın bir durumdur.

➤ **Sınıflandırılmamış RCC:** RCC'nin, %2-5'i sınıflandırılmayan türüdür. Sınıflandırılmayan kanser hücrelerinin, yaygın RCC alt tiplerinden farklı yapı ve genetik özellikleri olduğu görülmektedir (Lopez-Beltran *et al.* 2009).

2. Wilm's tümörü (Nfroblastoma):

Nfrojenik blastemal hücrelerden gelişmektedir. Hastaların %98'i 10 yaş altındadır. Yaklaşık 8000 çocuktan birinde görülmektedir. Klinik olarak en yaygın bulgu ele gelen kitledir. Tedavisinde sıklıkla kemoterapi kullanılmaktadır (Eble 2004).

Tümör istilası ve yayılımı (İnvazyon ve metastaz)

Tümör yayılımı (metastaz); tümörün hücre dışı matriksi tahrip ederek bazal zarı istilası ile başlayıp, tümör hücrelerinin kan ve lenf damarlarını istilasıyla devam eden bölgesel lenf düğümlerine ve ikincil organlara yayılması olayıdır (Fuessel 2012).

Kanserle alakalı ölümlerin birçoğu tümörün diğler organlara yayılması olayından kaynaklanmaktadır (Khan and Mukhtar 2010). Metastazların sık tuttuğu bölgeler akciğler parankimleri, kemik, karaciğler ve beyindir.

1.3.2. Böbrek kanseri nedenleri

1- Kalıtsal nedenler: Birinci derece akrabalarından birinde böbrek kanseri olması, riski arttırmakla birlikte (Alpers 2009), az bir hasta popülasyonunda aileden başka bir üyede de böbrek kanseri vardır ve tüm renal tümörlerin %4'ünden azı ailesel olarak görölmektedir.

- Von Hippel-Lindau Hastalığı: Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı otozomal dominant geçişli ailesel bir multikanser sendromu olup, berrak hücreli varyantı ile böbrek kanserine neden olabilmektedir.
- Kalıtsal Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinom: Kalıtsal otozomal dominant bir tümör sendromudur. Bu tümörlerin prognozu nispeten kötü olup sıklıkla bölgesel lenf nodu metastazı yapmaktadırlar (Lopez-Beltran *et al.* 2009).
- Birt- Hogg- Dube Sendromu: Bu sendroma sahip olgular da böbrekte kromofob hücreli veya berrak hücreli RCC veya benign renal tümörlerden onkositom görölmektedir. Tümörler genellikle iki taraflı olmaktadır (Eble 2004).

2- Çevresel nedenler:

- Sigara: Yapılan çalışmalarda sigara içiminin kanser görölme riskini yaklaşık iki kat fazla artırdığı belirtilmiştir (Pelengaris and Khan 2013).
- Diyet: Yüksek kalorili diet, kızartma türü yiyecekler, et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi renal karsinom gelişme riskini artırmaktadır (Hu *et al.* 2003).
- Hipertansiyon: Bazı çalışmalar, hipertansiyonlu hastaların renal karsinom mortalitesinde bir artış gösterdiklerini; fakat bunun hipertansiyondan mı yoksa alınan hipertansif ilaçlardan mı kaynaklandığı konusu henüz yeterince açıklanabilmiş değildir (Grossman *et al.* 2002).

- Obezite: Vücut kitle indeksi fazla olan kişilerde renal karsinom riski yaklaşık 2 kat fazla olmaktadır. Ayrıca, kolesterol ve diğer lipitlerin artışları immün sistemi baskıladığı ve bu yolla tümör gelişimine yol açabildikleri hipotezi üzerine yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır (Pischon *et al.* 2006).
- Mesleki risk faktörleri: Çelik, petrol, kadmiyum, kurşun endüstrisi çalışanları ve asbestoza maruz kalanlarda renal karsinom riski artmaktadır (Özen ve Türkeri 2007).
- Radyasyon: Daha önce tedavi amacıyla radyasyon almış ya da başka bir nedenle radyasyona maruz kalmış kişiler risk taşımaktadırlar (Rubagotti *et al.* 2006).
- Diyaliz: Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle uzun süreli hemodiyaliz programında bulunan hastalarda renal kist ve renal karsinom riskinin daha fazla bulunduğu; riskin erkeklerde daha da artmış olmasından dolayı, bu mekanizmanın üremik durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Ishikawa *et al.* 2003).
- HIV enfeksiyonuna bağlı immüno baskılanmış durum, enfekte popülasyonunda RCC'nin görülme sıklığını belirlemektedir ve enfekte olmayan insanlara göre 8.5 kat daha yüksektir (Pascual and Borque 2008).

1.3.3. Böbrek kanseri belirtileri

- 1- İdrarda kan (hematüri)
- 2- Böbrek bölgesinde kitle
- 3- Sırt yada böğürde ağrı
- 4- Karında şişlik
- 5- İştahsızlık
- 6- Genel hastalık hali
- 7- Kilo kaybı
- 8- Tekrarlayıcı yüksek ateş
- 9- Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)
- 10- Kansızlık (anemi)
- 11- Kanda yüksek kalsiyum
- 12- Kanser yayılmışsa yayıldığı organla ilgili bulgular görülebilir (Eble 2004).

1.3.4. Böbrek kanseri tanısı

Hastanın yakınmalarının ve öyküsünün incelenmesi ile, fiziki muayene tanıya ulaşmanın başlıca iki yoludur. Yapılan muayenede, karın bölgesinde böbreklere denk bölgede normal dışı sertlik ya da kitle olup olmadığı araştırılmaktadır (Üroonkoloji derneği 2017). Daha sonra kan ve idrar testleri yapılmaktadır. Hemoglobin ve eritrosit sedimentasyon hızı (prognozu tahminde), kreatinin (genel böbrek fonksiyonları hakkında bilgi), alkalın fosfataz bu testler arasındadır (Eble 2004).

1.3.5. Böbrek Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (US): İç organların görüntülerini oluşturmak için ses dalgalarını kullanarak kitleler tespit edilmektedir. İyonizan ışın riski bulunmaması, kontrast madde gerektirmemesi, uygulamanın basit ve ucuz olması, US'nin üriner sistem incelemesinde tarama yöntemi olarak kullanılmasının nedenlerindedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): BT taraması iç organlar görselleştirmek için kullanılan ve vücudun belirli bölgelerinin resmini sağlayan son derece uzmanlaşmış bir testtir. BT böbreğin durumunu, kitlenin kist mi, tümör mü olduğunu, etrafa yayılımını ve böbrek civarındaki lenf bezelerinde büyüme olup olmadığını göstermektedir. İyonizan radyasyon ve kontrast maddeden kaynaklanan risklerine rağmen öncelikli olarak tercih edilmektedir (Leveridge *et al.* 2010).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR): Vücuttaki belirli organların, katman katman incelemelerini sağlayarak hatasız önkesit resmini oluşturmaktadır. MR taramaları genellikle BT taramalarının yeterli olmadığı durumlarda kullanılmaktadır.

Kemik taraması: Bir kemik taraması, kanserin kemiklere yayılıp yayılmadığını kontrol etmek için kullanılabilir. Bu da, özel bir radyoaktif maddenin küçük miktarlarda damardan kana enjekte edilmesi yoluyla yapılmaktadır.

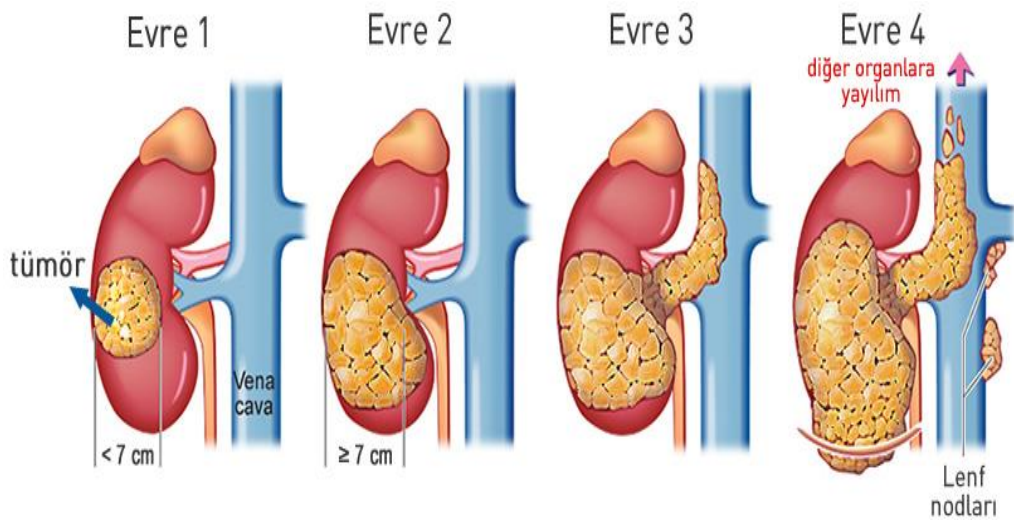
Pozitron emisyonu tomografisi (PET): Pozitron emisyonu taraması, hücrelerin belirli etkinliklerine dayanarak kanserin yayılışı hakkında bilgi sağlayan tanı çalışmasıdır. PET taramaları kötü huylu tümörleri iyi huylu tümörlerden ayırt etmeye yardımcı olur ve doktorların kanserin hastada hangi evrede olup ne kadar yayıldığını belirlemelerine yardımcı olmaktadır.

İntravenöz pyelografi (IVP): Genellikle koldan olmak üzere, özel boya bir kan damarına enjekte edilir. Boya böbreklerde dolaşırken, böbreklerin röntgeni çekilerek varsa anormallikler tespit edilmektedir.

Göğüs röntgeni: Kanser akciğerlere yayılıp yayılmadığını tespit etmek için, göğüs röntgeninin çekilmesi istenmektedir.

1.3.6. Böbrek Kanseri Evreleri

Evreleme sistemleri yayılma modlarını göstermek için tasarlanmıştır (Şekil 1.9). Evreleme sistemleri tedavi seçeneklerinin sınıflandırılması, prognoz ve sağ kalım özelliklerinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (Chaan *et al.* 2008).



Şekil 1.9. Böbrek kanseri evreleri (Anonim 2017)

Tümör, lenf nodülü ve metastaz (TNM) evreleme sistemi Çizelge 1.4'de gösterilmiştir. TNM sınıflandırması American Joint Committee on Cancer (AJCC) göre onaylanmıştır. TNM sisteminin en büyük avantajı tümör trombozu olan bireyler ile lokal nodal hastalığı olanları net bir şekilde ayırt edebilmesidir (Koul *et al.* 2011).

Çizelge 1.4. Böbrek kanseri TNM sınıflandırılması

TNM	Evre	Tanımı
Tümör yaygınlığı	TX	Primer tümör tespit edilememiş
	T0	Primer tümöre ait bir kanıt yok.
	T1	Tümör 7 cm veya daha küçük çapta olup böbreğe sınırlıdır.
	T1-a	Böbrekte sınırlı (böbrek kapsülünü aşmamış) 4 cm.'den küçük tümörler.
	T1-b	Böbrekte (böbrek kapsülünü aşmamış) 4-7 cm arasında ebadları olan tümörler.
	T2	Böbrekte sınırlı (böbrek kapsülünü aşmamış) ancak 7 cm.den büyük tümörler.
	T3	Tümör böbrek kapsülünü aşmış, böbreküstü bezine, böbrek toplar damarına ve büyük ana toplar damara sirayet etmiş
	T3-a	Böbrek kapsülünü aşmış ve böbreküstü bezine sirayet etmiş,
	T3-b	Böbrek kapsülünü aşmış ve böbrek toplar damarına sirayet etmiş tümör.
	T3-c	Böbrek kapsülünü aşmış ve büyük ana toplar damarda tümör dokusu.
T4	Tümör, böbrek etrafındaki yağlı dokuya, fibroz kapsül dokusuna ayrıca etraf lenf dokularına ya da akciğer, karaciğer ve kemikler gibi diğer organlara yayılım göstermiş olabilir.	
Lenf nodu	NX	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.
	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
	N1	Tek bir bölgesel lenf bezinde metastaz var.
	N2	Bölgesel lenf bezlerinde birden fazla metastaz var.
Metastaz	MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
	M0	Uzak metastaz yok.
	M1	Uzak metastaz var.

1.3.7. Böbrek Kanserinin Tedavi Yöntemleri

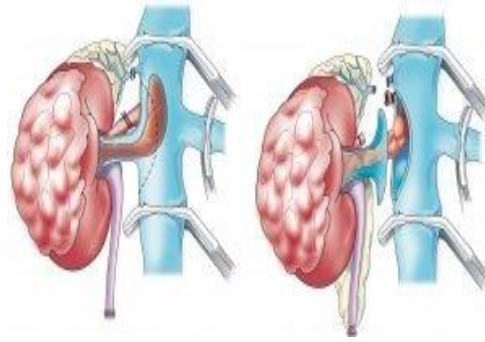
Hasta için seçilecek tedavi genellikle tümörün büyüklüğüne, böbrek dışındaki dokulara yayılım gösterip göstermemesine, hastanın yaşına ve genel sağlık durumuna

bakılarak kararlaştırılmaktadır. Kemoterapi, cerrahi (ameliyat) ve radyasyon gibi kanser tedavilerinde sürekli olarak büyük ilerlemeler elde edilmesine rağmen, bu tedavilerin uygulanması pahalı ve çok sayıda olumsuz yan etkileriyle bağlantılıdır (Hernández-Ledesma and Hsieh 2015) .

1. Cerrahi tedavi

Böbrek tümörlerinin tedavisinde en etkili yöntemdir. Cerrahi teknik açık operasyon yada laparoskopik denilen kapalı yöntemle olmaktadır. Laparoskopik ameliyatta böbreğe 3-5 adet 0,5 ve 1 cm'lik mini kesiler açılarak ulaşılmaktadır. Tümörün cinsi, karakteri ve yayılım derecesini belirlemek amacıyla örnekler histopatolojik yöntemlerle incelenmektedir (Özen ve Türkeri 2007).

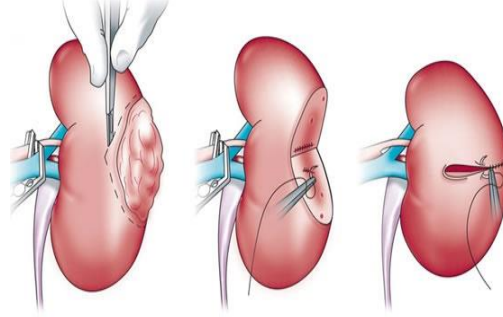
Radikal Nefrektomi: Radikal operasyon (Şekil 1.10) ile böbrek, böbrek üstü bezi ve etrafındaki zar ve yağ tabakaları ile birlikte tamamen çıkartılmaktadır (Permpongkosol *et al.* 2006). Böbrek üstü bez tutulumunun insidansı %4- 6'dır (Leveridge *et al.* 2010). Renal fasyanın çıkartılması hastalığın iyileşmesi ve tekrar nüksetmemesi konusunda olumlu etkiye sahiptir (Kramar *et al.* 2015)



Şekil 1.10. Radikal nefrektomi (Anonim 2017)

Parsiyel nefrektomi: Parsiyel nefrektomi tekniği (Şekil 1.11) genellikle 4 cm'den küçük tümörlere uygulanan ve dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanan yöntemdir (Guo *et al.* 2016; Naghiyev *et al.* 2016). Özellikle genç ve diğer yönlerden

sağlıklı bireylerde takip yerine parsiyel nefrektominin tercih edilmesi önerilmektedir (Lee *et al.* 2010). Kan kaybının azalması, ameliyat süresinin kısaltılması, daha kısa sürede hastanede kalma açısından laproskopik parsiyel nefrektomi kullanılmaktadır (Wang *et al.* 2016).



Şekil 1.11. Parsiyel nefrektomi (Anonim 2017)

2. Radyoterapi (Işın tedavisi)

Vücut dışındaki radyoaktif bir kaynaktan gelen yüksek enerji içeren ışınların kanser hücrelerini öldürmesi amaçlanan bölgesel bir tedavi yöntemidir. Tedavi tümörlerin radyasyon direncinden dolayı sınırlı role sahiptir. Bu nedenle kanserin gelişimini yavaşlatmak ve ağrıyı azaltmak için kullanılan bir tedavi yöntemidir (Formenti and Demaria 2013; Garnett-Benson *et al.* 2015). Böbrek kanseri radyasyona dirençli olmasına rağmen, bu direncin fraksiyon başına yüksek dozla aşılabileceğini öne sürülmektedir (Zeleftsky *et al.* 2012). Bulantı, kusma, kilo kaybı, ishal, mide krampı, şişkinlik yan etkileri olarak görülmektedir.

3. İmmunoterapi

Böbrek kanserinin son evresinde cerrahi müdahale yapılamayan hastalarda immunoterapi uygulanmaktadır. İnterferon ve interlökin-2 adlı ilaçlar dışarıdan vücuda verilmek suretiyle vücudun savunma sistemi güçlendirilmektedir. Bu tedaviler grip benzeri şikayetler, deri dökülmesi, kas ağrısı, halsizlik, dikkat kaybı, ateş, kusma ve ishale neden olabilmektedir (Özen ve Türkeri 2007).

4. Hedefe yönelik tedaviler

Tümör anjiyojenezini hedefleyen sayısız tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) keşfedilmiştir. Hedefe yönelik tedavi, yaşayan veya büyüyen kanser hücrelerine yönelik uygulanan antikanser ilaçlarla gerçekleşmektedir. Bu ilaçlar kanser hücrelerin büyümesini yavaşlatır veya durdurur, yeni kan damarlarının oluşumunu engellemektedir. Bazı TKI'ler aşağıda sıralanmıştır (Marech *et al.* 2014);

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 1. Sorafenib (Neksavar®) | 4. Aksitinib (Inlyta®) |
| 2. Cabozantinib (Cabometyx®) | 5. Sunitinib (Sutent®) |
| 3. Bevasizumab (Altuzan®) | 6. Pazopanib (Votrient) |

TKI'ler Metastatik RCC'nin tedavisinde standarttır. Ancak bazı yan etkilere sahiptirler ve maliyetleri oldukça yüksektir (Potente *et al.* 2011).

5. Arteriyal embolizasyon

Böbreğe kan götüren damara özel maddeler enjekte edilerek damarın tıkanması sağlanmaktadır. Tümörü büyümek için ihtiyacı olduğu oksijen ve besinden mahrum eder ve en önemlisi operasyon sırasında kanamayı azaltabilmektedir.

6. Hormon tedavisi

Östrojen veya Progesteron gibi hormonlarla hücrenin büyümesi kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. İlerlemiş böbrek kanserlerinde kullanılmakta olup, tedaviden ziyade yakınmaları azaltmak için kullanılmaktadır. Terleme ve su kaybına sebep olmaktadır (Özen ve Türkeri 2007).

7. Kemoterapi

Kanserin tedavisinde kullanılan kemoterapinin ana ilkesi, hastanın normal hücrelerine zarar vermeden hücrede nükleik asit sentezini durdurarak, kromozomdaki DNA'ya etki ederek ya da RNA sentezini engelleyerek tümör hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını durdurmak veya yok etmektir (Maskell 2008). Kemoterapi ilaçların; ağız yoluyla, kas içine, deri altına, atardamar içine, göğüs boşluğu içine, tümör içine ve damar içine verilmesiyle uygulanmaktadır (Şimşek 2010). Kemoterapi, hızlı çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkileri olan, doğal veya sentetik, kimyasal ya da biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan bir tedavi şeklidir (Ünlü vd 2010). Kemoterapi ilaçları, vücutta hızla çoğalan kemik iliği hücreleri, bağırsak ve ağız mukozası hücreleri, saç folikülleri, testis epitelyumu, fetüs ve embriyo hücreleri gibi normal sağlıklı hücreleri ayırt edemezler (Erkurt vd 2009). Kemoterapinin sitotoksik etkileri reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve bunların yan ürünlerinin hücrede meydana getirdiği hasarla ortaya çıkmaktadır (Basu *et al.* 2016).

a. Kanser kemoterapisinin amacı

- 1- Tamamiyle iyileşmeyi sağlamak,
- 2- Kanser hücrelerinin yayılımını ve gelişimini yavaşlatmak,
- 3- İyileşmenin mümkün olmadığı durumlarda hayatta kalış süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmek,
- 4- Gelişecek komplikasyonların riskini azaltmak (Sridhar and Symonds 2009).

b. Kemoterapi türleri

- **Palyatif kemoterapi:** İlerlemiş metastatik kanser hastalarında kullanılmaktadır. Bu hastalarda kemoterapiye direnç oluştuğu için kanser tedavi edilememektedir. Bu tedavi toksisite oranlarını belirgin olarak arttırmadan görülebilecek semptomları azaltmaya ve genel yaşam kalitesini yükseltmeye odaklanmaktadır.

- **Küratif kemoterapi:** Küratif kemoterapide sitotoksik ilaçlar kullanılarak malign hücrelerin öldürülerek kesin tedavi amaçlanmaktadır.
- **Adjuvan kemoterapi:** Adjuvan kemoterapide hasta, cerrahi ve radyasyon tedavisi sonrası, tedaviyi tamamlayıcı olarak uygun kemoterapötik ilaçlarla tedavisine devam edilmekte ve ileride oluşabilecek mikrometastazların önüne geçilmektedir.
- **Neoadjuvan kemoterapi:** Görüntüleme yöntemleriyle görülemeyen mikro-metastazları tedavi etmek amacıyla önce kemoterapi, sonra cerrahi veya radyoterapi uygulanmaktadır (Bhosle and Hall 2009).

c. Kemoterapide kullanılan ilaçların yan etkileri

- Enfeksiyon (Şimşek 2010),
- Trombosit sayısında azalma,
- Saç dökülmesi (Ünsar vd 2007),
- Ağrı,
- Kabızlık (Arslan vd 2013),
- Yorgunluk (Pertl *et al.* 2013).
- Bulantı ve Kusma (Üstüner ve Taş 2011),
- Kansızlık (Yavuzşen ve Kömürcü 2008),
- Mukozit (Çavuşoğlu 2007),
- Nöropati (Peryy 2008),
- Depresyon ve Anksiyete (Buzlu vd 2015),
- Nefes darlığı (Cörüt 2014),
- İştahsızlık ve kilo kaybı (Yılmaz vd 2011),
- İshal (Sorrell 2005),
- Tırnakların yapısında değişiklik (Aydemir 2012),
- Cinsel yaşamda değişiklik (Mandel 2012).

d. Kemoterapi ilaçlarının böbreğe etkileri

Kemoterapide kullanılan ilaçlarının büyük çoğunluğu karaciğerde parçalandıktan sonra böbrekler ile atılmaktadır. Böbrek hücrelerinin bölünme hızı yüksek olmamasına rağmen, yüksek kan akımı ile karşılaşması, toksinleri konsantre etme yeteneği ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle toksik zedelenmeye oldukça duyarlıdırlar. Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar, antrasiklinler, alkaloidler, antibiyotikler en sık nefrotoksisiteye neden olan ilaçların başındadır (Kitai *et al.* 2015).

Kemoterapi ilaçları böbrekte proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere nefronun üç ana bölümünde hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.

- **Glomerüler fonksiyon bozukluğu:** GFH'da azalma, serum KRE ve idrar protein/KRE oranında artma görülmektedir.
- **Proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu:** İdrar sodyumunda artma; serum sodyum, K, Cl, Ca, Mg ve P seviyesinde azalma izlenmektedir.
- **Distal tübüler fonksiyon bozukluğu:** İdrar pH'ı ve ozmolalitesi artmaktadır (Ikarashi *et al.* 2004).

Bazı nefrotoksik ilaçlar ve etki mekanizmaları Çizelge 1.5 te gösterilmiştir.

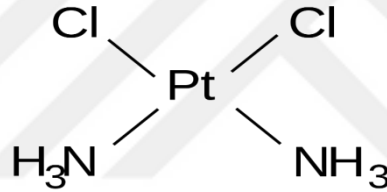
Çizelge 1.5. Nefrotoksik ilaçlar ve etki mekanizmaları

Nefrotoksik İlaç	Nefrotoksisite Mekanizması
Sisplatin	Akut tübüler nekroz (idrar çıkışındaki büyük çaplı azalma sonucunda meydana gelen böbrek yetmezliği),
Karboplatin	Akut tübüler nekroz, hipopotasemi ve hipomagnezemi,
Siklofosfamid	Aktif metaboliti olan akrolein tarafından üriner epitelin hasar görmesi,
Metotreksat	Metotreksat kristallerinin distal tübüle çökmesi sonucu obstrüktif nefropati (tikanma), uygunsuz ADH sendromu,
Mitomisin	Küçük çaplı kan damarı duvarlarının dayanıklılığını kaybetmesi sonucu kanama ve proteinlerin damar duvarından dışarıya sızması sonucu tüm vücutta kan akımının yavaşlaması (mikroanjiyopati).
Streptozisin	Aktif metal grubu tübüllere toksiktir.
İnterferon alfa-2b	Akut iskemik (ani damar tıkanıklığı) ve toksik hasar, proteinüri
Siklosporin	Afferent arteriolde nekroz, tübüler atrofi (körelme, küçülme) interstisyel fibrozis, (hücreler arası bağ doku artışı), glomeruloskleroz (glomerüllerin etkilenecek bağ doku yığına dönüşmesi).
Oksaliplatin	Akut tübüler nekroz
Bevasizumab	İdrarda fazla protein atılımı
Sunitinib	Glomerullerde çökme, podosit hasarı, böbrek fonksiyon bozukluğu
Sorafenib	
Ritüksimab	Böbrek yetmezliği, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi
İfosfamid	Proksimal tübül üzerine toksik etki, renal glukozüri, renal tübüler asidoz, hipofosfatemi, hipokalemi, poliüri.

1.4. Sisplatin

1.4.1. Tanım ve genel bilgiler

Platinin (Pt) de içinde yer aldığı VIII. grup metallerin kompleksleri, antitümör ve antikarsinojenik etki gücüne sahiptir. Aralarında en etkin olan Pt kompleksleridir ve sisplatin (Sis) de bunlardan biridir. Bu bileşikler selektif ve spesifik olarak hücre çoğalmasını inhibe etmektedirler (Chirina and Pedraza-Chaverri 2009). Pt grubu taşıyan kemoterapötikler, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan 6 sınıf kemoterapötikten biridir (Boulikas 2009). Sis (Şekil 1.12) FDA onaylı ilk antikanser ilacıdır (Li *et al.* 2016).



Şekil 1.12. Sisplatinin kimyasal yapısı

1.4.2. Etki mekanizması

Kemoterapinin etkisi başarısı açısından tartışılmaktadır. Sis pek çok katı tümöre karşı savaşan en etkili kemoterapi ilaçlarından biridir. Bununla birlikte nefrotoksisite, nörotoksisite, miyelotoksisite ve ototoksisitinin ortaya çıkmasına bağlı olarak kullanımını özellikle sınırlıdır (Alam *et al.* 2015; Zamani *et al.* 2016).

Sis'in sitotoksik etki mekanizması, nükleer DNA'ya bağlanması ve transkripsiyonu ve/veya DNA replikasyon mekanizmasını interfere etmesi ile açıklanmaktadır. Sis, çeşitli mekanizmalar ile mitokondriyal permeabiliteyi artırarak apoptozu indüklemektedir (Florea and Büsselberg 2009). ROS'un bozulmuş glutatyon metabolizması, mitokondriyal antioksidan enzimdeki değişiklikler ve lipid

peroksidasyonu artışı, Sis'in neden olduğu mekanizmalarındandır (Razo-Rodríguez *et al.* 2008).

Sis kusma, mide bulantısı, sindirim sistemi rahatsızlıkları gibi yan etkilere sahiptir (Pabla and Dong 2008). Sis vücuttan başlıca böbrekle atılmaktadır. Sis'e bağlı şiddetli ağır hasar , hastaların %20'sinde ortaya çıkmakta olup, uzun süreli böbrek fonksiyonu üzerinde ayrıca hastanın hayatta kalmasında olumsuz etkisi olmaktadır (Bhat *et al.* 2015). Sis uygulanmış böbrekteki hasar aşamalıdır, şiddetli ve geri dönüşümsüz de olabilmektedir. Sis doğrudan böbrek tübüler hücrelerinin nekrozunu ve apaptozunu uyarabilmektedir. Böylece bozulmuş böbrek fonksiyonu , hastalar için uzun süren komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (Yao *et al.* 2007; Miller *et al.* 2010). Buna ek olarak Sis verilmiş idrar elektrolit tüketimi hipokalsemi ve hipokalemiye neden olmaktadır (Arany and Safirstein 2003). Ayrıca Sis tedavisi iltihaplanmayı ve hatta fibrinogenezi artırmaktadır (Dasari and Tchounwou; Verma *et al.* 2015).

Sis'in indüklediği nefrotoksisite, kandaki BUN düzeyinde artış, GFH'da azalma, spesifik olmayan tübüler nekroz ve spesifik olarak K ve Mg kaybının yanı sıra, proksimal tübülde, histopatolojik olarak dejeneratif ve nekrotik lezyonların oluşumuyla karakterizedir (Sadzuka *et al.* 1999). Sis, glomerüler filtrasyon oranını (GFO) azaltmaktadır. Sis tedavisi uygulanan erkek sıçanların idrarında dişi sıçanlardan daha fazla Na atıldığı bildirilmiştir (Stakisaitis *et al.* 2010). Sis, renal Mg+2 atılımını artırarak hipomagnezemiye neden olur ve bunun sonucu tetani oluşturabilmektedir (Goren 2003). Ateş, hemoliz, anaflaktik reaksiyonlar, fasial ödem, bronkokonstrüksiyon, taşikardi ve hipotansiyon ile karakterizedir. Epinefrin, kortikosteroidler veya antihistaminikler verilerek tedavi edilebilmektedir. İç kulağı etkileyerek işitme kaybına neden olabilmektedir (Klaassen *et al.* 2001). Renal tübül hasarı gelişimi Sis tarafından uyarılan oksidatif strese neden olmaktadır (Chtourou *et al.* 2015; Saral vd 2016).

Sis'e bağlı nefrotoksisite ve bu yan etkiye karşı kullanılan koruyucu takviyeler cinsiyete bağlı olarak değişmektedir (El-Arabey 2015; Ghayyoomi *et al.* 2015; Naseem *et al.* 2015). Bu durum tam olarak açıklanamamakla birlikte kadın cinsiyet hormonlarıyla alakalı olmayacağı bildirilmiştir (Ghasemi *et al.* 2016). Öte yandan Lu ve ark., renal tübüllerde Sis kaynaklı toksisitenin cinsiyete ve yaşa bağlı olmadığını bildirmiştir (Lu *et al.* 2005).

Serum KRE, Sis maruziyetini takiben böbrek fonksiyonlarının ve toksisitesinin belirlenmesinde klinik biyolojik belirteç olarak kabul edilmiştir. Ayrıca böbrek yaralanması molekülü-1 (KIM-1), kalbindin, trefoil faktör 3 (TFF3) ve sistatin C, idrar biyobelirteç adaylarıdır ve Sis gibi ilaçlara bağlı böbrek hasarını değerlendirmede daha duyarlıdırlar (Yu *et al.* 2010; Waring and Moonie 2011).

Sis alan hastalarda tedavinin 8-12 saat öncesinden tedavi bitiminden 6 saat sonraya kadar serum fizyolojik ile hidrasyon (150-200 mL/saat) yapıldığında nefrotoksisite oranının belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca Sis toksisitesini azaltmak için hipertonic salin infüzyonu, mannitol ve furosemid ile idrar atılımı yaptırılmaktadır (Hensley *et al.* 2008).

1.5. Fenolik Bileşikler (Polifenoller)

1.5.1. Tanım ve genel bilgiler

Fenolik bileşikler bitkilerde yaygın bulunan maddeler grubu olup, günümüzde binlerce fenolik bileşiğin yapısı tanımlanmıştır (Stalikas 2007; Garcia-Salas *et al.* 2010). Fenolik bileşikler, yapısal olarak bir aromatik halka, bir veya daha fazla hidroksil (OH) grubu içerebilirler ve basit bir fenolik yapıdan, yüksek oranda polimerize olan bileşiklere kadar çok sayıda yapı çeşitliliğine sahiptirler. Yapılarından dolayı polifenoller olarak da adlandırılmaktadırlar (Crozier *et al.* 2009; Ferrazzano *et al.* 2011).

Fenolik bileşikler bitkilerin meyve, sebze, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövdeleri gibi tüm kısımlarında bulunabilen sekonder metabolitlerdir (Fraga *et al.* 2010). Bu bileşikler, bitkinin epidermal, altepidermal ve bekçi hücrelerinin merkezi vakuollerinde, hücre duvarlarında, mumlarda ve bazı bitkilerin nukleuslarında bulunmaktadır (Lattanzio *et al.* 2008). Fenolik bileşiklerin çoğunluğu serbest formdan ziyade, farklı şeker birimleri içeren ve fenolik iskeletindeki farklı konumlara sahip olan glikozitler olarak bulunmaktadır (Tsao 2010).

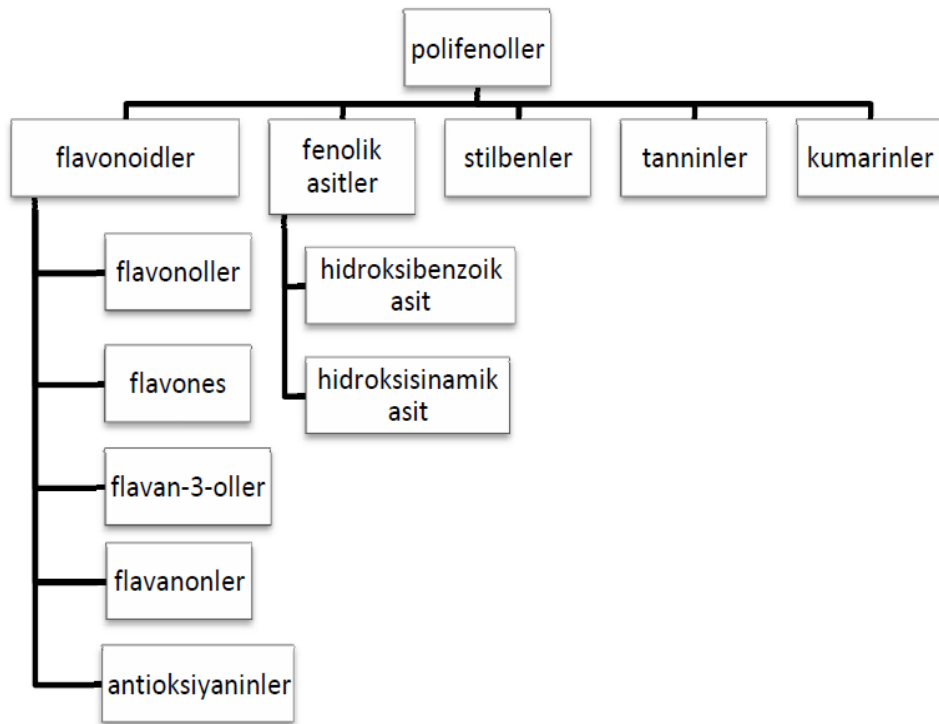
Bitkisel kaynaklardaki fenolik bileşikler nitelik ve nicelik açısından; bitki varyasyonları, yetiştirme ortamı koşulları, hasat sonrası işlemler, hasat esnasındaki olgunluk, saklama koşulları gibi koşullara göre değişkenlik göstermektedir (Mitjavila and Moreno 2012). Özellikle UV radyasyon, patojen ve parazit saldırıları, yaralanma, hava kirliliği ve aşırı sıcaklık gibi stres şartlarına maruz kalan bitkilerde fenolik madde miktarı artabilmektedir (Naczka and Shahidi 2006).

Fenolik bileşikler, tüm bitkilerde büyük oranda dağılmıştır. Bu yüzden insan beslenmesinin, tamamlayıcı bir bölümüdür. Diyetlerimizde yer alan mikrobeyin ögesi olarak kabul edilen fenolik bileşiklerin sağlık açısından önemi gün geçtikçe artmaktadır (Cemeroğlu 2009). İnsan günlük diyetinde yaklaşık olarak 50-500 mg fenolik bileşik bulunduğu tahmin edilmektedir (Thomasset *et al.* 2007). Tıbbi bitkilerin hastalıklara karşı antidiyabetik, antimikrobiyal, antiviral, antialerjik, antikanser, antiobezitik, antiinflamatuar gibi koruyucu etkileri antioksidan aktivitelerinden kaynaklanmaktadır ve bu aktivite tıbbi bitkilerin fenolik bileşikler yönünden zengin oluşu ile ilişkilendirilmektedir (Tang and Halliwell 2010; Ajila *et al.* 2011).

Antioksidan aktivite esas olarak metal şelatlama, tekli oksijen giderme, hidrojen verici ve indirgeyici ajan olarak davranmalarını sağlayan redoks özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Fenolik bileşiklerin yapılarında bulunan -OH sayısı arttıkça antioksidan etkileri de artmaktadır (Nizamlioğlu ve Nas 2010).

1.5.2. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması

Polifenoller fenol halkalarının sayısına ve bu halkaları birbirine bağlayan yapısal elemanlarına göre çeşitli gruplara ayrılmaktadır (Şekil 1.13). Fenolik bileşiklerle ilgili farklı kaynaklarda çok çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur ancak fenolik asitler ve flavonoidler en genel incelenen iki gruptur (Erdman *et al.* 2007; Nizamoğlu ve Nas 2010).



Şekil 1.13. Polifenollerin sınıflandırılması (Erdman *et al.* 2007)

A- Fenolik Asitler

Bitkilerde en fazla bulunan polifenoller fenolik asitlerdir. Fenolik asitler, aglikonlar, esterler, glikozidler veya bağlı komplekslerde dahil olmak üzere bitki içinde farklı formlarda ortaya çıkmaktadır (Garcia-Salas *et al.* 2010; Babbar *et al.* 2015). Fenolik asitler hidroksil gruplarının pozisyonuna göre hidroksisinnamik asit ve hidroksibenzoik asit olarak ikiye ayrılmaktadır. Bitkilerde büyük bir kısmı organik

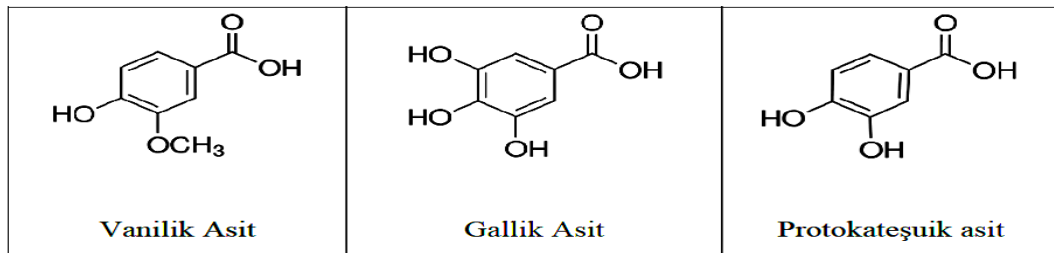
asitler ve şekerlerle esterleşmiş halde bulunan, fenolik asitlerin kimyasal yapıları Çizelge 1.6’da görülmektedir (Nizamoğlu ve Nas 2010).

Çizelge 1.6. Fenolik asitlerin genel yapısı a) Benzoik asit türevleri b) Sinamik asit türevleri.

Asit	R1	R2	R3	Asit	R1	R2	R3
<i>p</i> -Hidroksibenzoik	H	OH	H	<i>p</i> -Kumarik	H	OH	H
Pirokateşük	H	OH	OH	Kafeik	H	OH	OH
Vanilik	CH ₃ O	OH	H	Ferulik	CH ₃ O	OH	H
Siringik	CH ₃ O	OH	CH ₃ O	Sinapik	CH ₃ O	OH	CH ₃ O
Gallik	OH	OH	OH				

1- Hidroksibenzoik asit

Hidroksibenzoik asitler C₆H₅ fenilmetan yapısında olup, bitkisel gıdalarda genelde iz miktarda bulunmaktadır. En yaygınları vanilik asit, gallik asit ve protokateşük asittir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14. Bazı hidroksibenzoik asitlerin kimyasal yapıları.

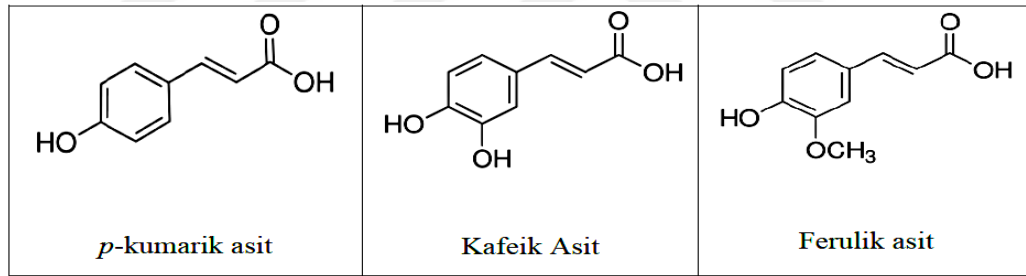
Vanilik asit: Molekül formülü C₈H₈O₄, moleküler ağırlığı 168,14 g/mol’dür. Vanilik asit (4-hidroksi-3metoksibenzoikasit) çoğunlukla lezzet ajanı olarak kullanılmaktadır.

Gallik asit: Gallik asit (3,4,5-trihidroksibenzoik asit), gıda, ilaç ve kozmetik alanında kullanılmaktadır (Cho *et al.* 2011). Molekül formülü $C_7H_6O_5$, molekül ağırlığı 107,12 g/mol'dür.

Purotokateşuik asit: Yeşil çay, fındık, badem başta olmak üzere birçok bitki, sebze ve meyvede yaygın olarak bulunan anti-oksidan özelliği olan basit bir fenol bileşimidir. Molekül formülü $C_7H_6O_4$, molekül ağırlığı 154,12 g/mol'dür.

2- Hidroksisinnamik asit

Hidroksisinnamik asitler ise C6-C3 fenilpropan yapısındadırlar. Çok yaygın bulunanları; *p*-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asitlerdir (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. Bazı hidroksisinnamik asitlerin kimyasal yapıları.

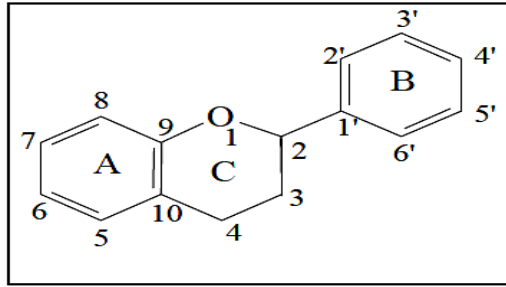
***p*-Kumarik asit:** Kumarik asit (3-hidroksisinnamik asit), sinamik asitten türemiş organik bir bileşiktir. Molekül formülü $C_9H_8O_3$, molekül ağırlığı 164,15 g/mol'dür (Akkan 2008). Mısır sapı, buğday sapı ve çimen gibi otsu bitkilerde hücre duvarında bulunan temel hidroksisinnamik asitlerdir (Xu *et al.* 2005).

Kafeik asit: En çok kahvede olmak üzere argan yağı ve arpada da bulunmaktadır. Antiviral, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan özellikleri vardır. Molekül formülü $C_17H_{16}O_4$, molekül ağırlığı 284.31 gr/mol olarak kaydedilmiştir.

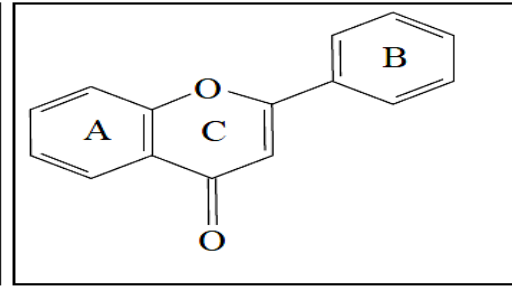
Ferulik asit: Bitkilerde en bol bulunan hidroksisinamik asit türevidir. Bitki hücre duvarlarında bulunmaktadır. Molekül formülü $C_{10}H_{10}O_4$, molekül ağırlığı 194,18 g/mol'dür (Sarangi and Sahoo 2010). En fazla tahıl kepeklerinde, meyve kabuklarında, sebzelerin köklerinde bulunmaktadır (Zhao and Moghadasian 2008).

B- Flavonoidler

Favonoidler, iki fenil halkasının propanzinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon atomu içeren, difenilpropan ($C_6-C_3-C_6$) yapısında karbon iskeletine sahip bileşiklerdir. Flavonoidlerin yapısındaki OH grupları, reaktif özelliklerinden dolayı kolaylıkla glikozitlenmektedirler (Nizamoğlu ve Nas 2010). Flavonoidler aglikon veya glikozitler şeklinde bulunmakta olup, flavonoid glikozitler bağırsağa girmeden önce şeker kısmından ayrılmakta iken, aglikonlar hücre membranlarından serbestçe geçebilmektedir (Güven vd 2010). Genellikle flavon (Şekil 1.17) türevlerine flavonoidler, flavan (Şekil 1.16) türevlerine ise flavanoidler denmektedir.



Şekil 1.16. Flavan kimyasal yapısı



Şekil 1.17. Flavon kimyasal yapısı

Flavanoller: Gıdalarda en yaygın olarak bulunan flavanoidlerdir. Önemli flavanoller kuersetin ve kampferoldür. Flavonollerce en zengin gıda kaynakları, soğan, kıvırcık lahana, pırasa, brokoli, elma ve yaban mersinidir. (Manach *et al.* 2004).

Flavonlar: Flavanollere göre meyvelerde ve sebzelerde daha azdırlar. Yiyeceklerde en belirgin flavonlar luteolin ve apigenindir. Maydanoz ve kereviz başlıca gıda kaynaklarıdır.

Flavanonlar: Turunçgillerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Limondaki temel aglikon naringenin ve hesperetindir.

Flavan-3-oller: Epikateşin gallat (ECG), gallokateşin, epigallokateşin (EGC) ve epigallokateşin gallat (EGCG) baklagillerin tohumlarında, üzümde ve çayda bulunurken, kateşin ve epikateşin meyvelerde bulunmaktadır (Arts *et al.* 2000).

Antosiyaninler: Doğada serbest halde bulunmazlar, şekerlerle glikozit yapmış olarak bulunmaktadır. Antosiyaninler meyve ve sebzelerin pembe, kırmızı ve mor renklerini veren suda çözünebilir nitelikteki renk pigmentleridir (Cemeroğlu 2004).

C- Tanenler (Fenolik polimerler)

Tanenler, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Kondense ve hidrolize tanenler olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Kondense tanenler polimerik flavonoidlerdir. Hidrolizlenebilir tanenler, gallik asit ve benzer bileşiklerin karbonhidratlara esterlenmiş yapılarıdır. Koyu renkli ve tadı buruk bileşiklerdir. Kırmızı ve beyaz şarapta, elma ve nar suyunda bulunmaktadır (Cadenas and Packer 2002).

D- Stilbenler

Bitkiler strese, enfeksiyona veya UV ışımaya maruz kaldığında, hastalık direncini artırmak için stilbenleri üretmektedirler. Stilbenler, daha çok üzüm asmaları, yerfıstığı ve çam ağaçları tarafından sentezlenmektedirler (Giachetti *et al.* 1999).

E- Kumarinler

Doğal ürünler olup yüksek biyolojik aktivite gösterirler (Sharma *et al.* 2005). Kumarinler, hint baklası, lavanta çiçeği, tatlı yonca otu ve meyan kökü gibi birçok bitki de ayrıca çilek, kayısı, visne ve tarçın gibi birçok meyvede bulunmaktadır.

Bitkiler bu yapıyı kendi bünyelerinde böcek savıcısı olarak üretmektedirler. (Behekar-Sushilkumar and Shinde-Devanand 2004).

1.5.3. Fenolik bileşiklerin enzim inhibisyon özellikleri

Fenolik bileşikler, enzimlere bağlanabilme özellikleri sayesinde enzimlerin katalitik etkilerini durdurmaktadırlar (Mai *et al.* 2007). Çeşitli hastalıkların oluşmasına neden olan enzimler üzerinde yapılan çalışmalar (Gholamhoseinian *et al.* 2010; Ranilla *et al.* 2010; Zheng *et al.* 2010; Sudha *et al.* 2011; Kaisoon *et al.* 2012; Sakulnarmrat and Konczak 2012; Siah *et al.* 2012; Dalar and Konczak 2013) fenolik bileşiklerin aktif enzim inhibitörleri olduklarını göstermiştir.

1.5.4. Fenolik bileşiklerin bitkilerdeki görevleri

Fenolik bileşiklerin bitki bünyesinde çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır. Bunlar;

- UV ışınlarından bitkiyi koruma (Lattanzio *et al.* 2008; Verma *et al.* 2009),
- Sinyal ve pigmentasyon
- Büyüme ve Gelişme (Lattanzio *et al.* 2008),
- Savunma (Lule and Xia 2005; Lattanzio *et al.* 2008),
- Tat ve Koku (Lule and Xia 2005; Nizamoğlu ve Nas 2010),
- Hüresel yapılara katılma (Naczka and Shahidi 2006).

1.6. Oleuropein

1.6.1. Tanımı ve genel bilgiler

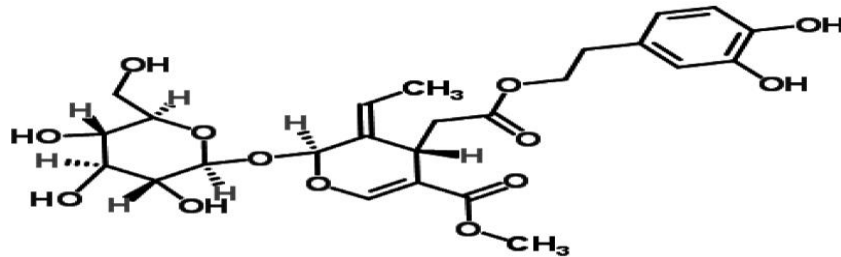
1908 yılında Bourquelot ve Vintilesco tarafından zeytinin meyvesi üzerinde yapılan bir çalışmada oleuropein (Ole) olarak adlandırılan fenolik bir bileşik fark edilmiştir. Bu bileşiği kristal yapılı olmayan, oldukça acı, suda ve alkolde çözünebilir ve eterde

çözünemeyen madde olarak anlatılmışlardır (Laguerre *et al.* 2009). Geçmişte ateş, kolik, alopesi, siyatik, felç, romatizmal ağrı ve hipertansiyonu tedavi etmek için halk hekimliğinde kullanılmıştır (Carrera-González *et al.* 2013).

Ole, *Oleaceae*, *Gentianaceae*, *Cornaleae* familyalarında ve bunun yanı sıra pek çok diğer bitkilerde bol miktarda bulunan sekoiridoit grubu bir bileşiktir (Hassen *et al.* 2015). Ole zeytin yaprağında bulunan en önemli fenolik bileşik olmakla birlikte, ayrıca zeytinyağı ve meyvesinde de bulunmaktadır (Yıldız ve Uylaşer 2011). Biyolojik değeri anlaşıldıktan sonra kurtbağrı, yasemin, leylak gibi zeytin yaprağı dışındaki pek çok Ole kaynağı da araştırılmaya başlanmıştır (Nenadis *et al.* 2007).

Zeytin yaprağında bulunan fenolik bileşikler, antioksidan özellikleri nedeniyle insan sağlığı açısından olumlu etkiye sahiptirler (Moudache *et al.* 2016). Zeytin yapraklarında Ole analizinde, yeşil yaprakların yeşil-sarımsı yapraklardan daha yüksek Ole seviyeleri sunduğu ortaya koyulmuştur (Ortega-García *et al.* 2008).

Molekül formülü $C_{25}H_{32}O_{13}$ ve molekül ağırlığı 540.514 g/mol'dür (Şekil 1.18). Ole, sekoiridoit grubunda yer alan bir fenolik bileşiktir. Üç yapısal alt birimden oluşmaktadır. Bunlar; hidrositriosol diğer bir deyişle 4-(2-hidroksietil) benzen-1,2 diol olarak adlandırılan bir polifenol ile sekoiridoit elenolik asit ve glikoz molekülüdür (Gikas *et al.* 2007). Hidroliz yoluyla aktif metaboliti olan hidrositirizole dönüşmektedir. Ole reaktif oksijeni ve nitrojen türlerini uzaklaştırmaktadır (Yıldız ve Uylaşer 2011).



Şekil 1.18. Oleuropein'in kimyasal yapısı (Winkelhausen *et al.* 2005).

Zeytinin farklı bölümlerinde Ole'yi belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında kızıl ötesi spektroskopi (Aouidi *et al.* 2012), voltametri (Cittan vd 2016), UV bulgulama ile kılcal elektroforez, kapiler elektroforez-gözenekli kılcal damar elektroforezi (Carrasco-Pancorbo *et al.* 2006), yer almaktadır.

Ole'nin biyosentezi karmaşık ve hala çok iyi açıklanamamıştır (Iaria *et al.* 2016). Ayrıca, yılın türüne ve mevsimine göre değişebilmektedir (Gutierrez-Rosales *et al.* 2012). Meyve gelişimi esnasında olgunlaşma dönemine kadar fenolik bileşimi ve içeriğindeki değişiklikler üzerinde çeşitli çalışmalar yoğunlaşmıştır (Alagna *et al.* 2012; Talhaoui *et al.* 2015).

Endojen glikozidaz ve esteraz aktivitelerinin, Ole hidrolizinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı hipotezi ortaya koyulmuştur (Gutierrez-Rosales *et al.* 2012).

Ole'nin kendisi insan vücudunda doğrudan emilemez, sindirim sisteminde parçalandıktan sonra emilebilmektedir (Chiou *et al.* 2007). Ole mideye alınması ile birlikte asidik ortam etkisiyle çeşitli metabolitlere ayrılmaktadır. β -glukozidaz enzimi ile β -glikozidik bağlar parçalanır ve Ole, aglikan ve glukoza ayrışmaktadır. Daha sonra aglikanlar dialdehitlere parçalanır ve stabil olmayan bu bileşikler, β -glukozidaz enzimi ile lipofilik özellikli transpoz sekoiridoitlere ayrışmaktadır. Güçlü asit etkisi ile bu bileşiklerde iki esteral gruba ayrılarak hidroksitriazol veya metanol fragmenti oluşturmaktadır (Furneri *et al.* 2009). İnsan vücuduna alınan Ole'nin vücutta tamamen hidroksitirozole ve diğer alt ürünlere metabolize olduğu, insan plazmasında ve dışkıında bulunmadığı bilinmektedir (Visioli *et al.* 2003; Christian *et al.* 2004).

Ole iyice değerlendirilmiş ve hidrolitik biyoaktif ön-maddesi olarak tanımlanmıştır (Bertolini *et al.* 2016). Bu doğal biyoaktif değerlendirmeler için karmaşık tirelimli yüksek performanslı sıvı kromatografi elektron spre y iyonizasyon kütle spektrometresinden yararlanan biyomoleküler yaklaşımlar kullanılmıştır (Ricciutelli *et al.* 2017).

Zeytinin Ole seviyesi meyvanın aşırı olgunlaşması ile beraber azalmaktadır (Nikolaumavrakıs 2009), zeytinin olgunlaşma sürecinde Ole miktarının yapraklarda artmış olduğu ortaya konmuştur (Ortega-García and Peragón 2010). Olgunlaşmamış zeytinin acı tadının sebebi de Ole'dir (Al-Rimawi 2014).

1.6.2. Etki mekanizmaları

Zeytin yaprağının; güçlü antioksidan ve antimikrobiyal, kan glukozunu ve kolesterolü düşürücü, immün sistemi güçlendirici, kan basıncını dengeleyici, cilt yaşlanmalarına karşı koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiş olup, antioksidan etkisinin C vitamininden, yeşil çaydan ve üzüm çekirdeğinden daha fazla olduğu belirtilmiştir (Bock *et al.* 2013). Barbaro ve ark. zeytinyağındaki ana polifenol olan Ole'nin sağlığa yararlı etkilerinin olduğunu belirtmiştir (Barbaro *et al.* 2014).

Antikanserojenik etki

Zeytin ekstrasından elde edilen Ole, kanseri önleyen bir etkiye sahiptir. Kanserli hücrelerin etrafını geri dönüşümsüz olarak saran Ole, hücrelerin çoğalmalarını, yayılmalarını ve başka bölgelere sıçramalarını engellemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda Ole ekstraktın kullanılmasıyla kötü huylu tümörlerin 9-12 gün içerisinde gerilediği gözlenmiştir. Radyasyona maruz kalarak gen değişikliği sonucu oluşan kanserli hücrelerin önlenmesinde de Ole etkili bir maddedir. X ışınlarına maruz kalınmasının öncesinde ve sonrasında Ole, kromozom yapısını koruyarak kanser oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (Benavente-Garcia *et al.* 2002). Han ve arkadaşları Ole'nin (200 gr / mL) silimarin meme kanseri hücrelerinin canlılığını azalttığını bildirmiştir (Han *et al.* 2009).

Kardiyovasküler etki

Zeytin yaprağı ekstraktının kan basıncını düşürücü, kalp ritmini düzenleyici, böylece koroner kan akışı üzerine olumlu etkisi olduğu, ayrıca kardiyovasküler sistemde de

birçok hastalığı önlediği ortaya çıkmıştır. (Andreadou *et al.* 2015; Janahmadi *et al.* 2015). Ole, antioksidan özelliği sayesinde LDL kolesterolünün okside olmasını önlemekte ve damar sertliği oluşumunu azaltmaktadır. Toplam kolesterol ve trigliserid miktarını düşürmektedir. Atardamarların kasılmasıyla gerçekleşen düzensiz kalp atışlarını da önlemektedir. Ayrıca enfarktüs riskini de azaltıcı özelliğe sahiptir (Andreadou *et al.* 2007).

Kan basıncını düşürücü etki

Yüksek tansiyon hastalarında, zeytin yaprağı ekstraktının kullanılmaya başlanmasından 3 ay sonra önemli derecede yüksek kan basıncının düştüğü gözlenmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürerek yüksek tansiyonu düşürücü özelliği olduğu tespit edilmiştir (Perrinjaquet-Moccettil *et al.* 2008).

Antidiyabetik etki

Ole, şeker hastalarında kan şekerini ayarlayıcı etki göstermektedir. Şeker hastalarında, oksidatif strese ve serbest radikallere maruz kalma sonucunda retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlar gelişmektedir. Ole serum insülinini artırırken, oksidatif strese bağlı bu diyabetik komplikasyonları antioksidan özelliği sayesinde azalttığı gözlenmiştir (Eidi *et al.* 2009). Ole verilen diyabetik tavşanlarda oksidatif stresin göstergelerinden, yükselen malondialdehit (MDA) seviyesinin Ole uygulamasından sonra anlamlı olarak azaldığı ortaya konmuştur (Al-Azzawie and Alhamdani 2006). Ole luteolin ve oleanolic asit bileşenlerinin de diyabetik sıçanlarda tokluk şekeri artışı üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (Komaki *et al.* 2003).

Antimikrobiyal etkisi

Yüzyıllarca yaşayabilen zeytin yaprağının mikroorganizmalara ve hastalıklara karşı direnci artırmadaki en güçlü etkisi antimikrobiyal aktivitesinden kaynaklanmaktadır.

Ole birçok bakteriyi (*Staphylococcus aureus*), küf (*Aspergillus niger*), mayayı (*Saccharomyces uvarum*) ve mantarı inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ole hidrolizi ile oluşan elenolikasit bileşiği ise; birçok virüs türünü güçlü bir şekilde inhibe edici özelliğe sahiptir (Sudjana *et al.* 2008). Ayrıca yapılan çalışmalarda, zeytin yaprağının sulu ekstraktından elde edilen fenolik bileşiklerin Anti-HIV özellik gösterdiği bildirilmiştir (Bao *et al.* 2007). Ole, mikroorganizmaların gelişme hızını geciktirdiği ve inhibe ettiği bildirilmektedir (Lee and Lee 2010). Ayrıca zeytin yaprağı viral enfeksiyon riskini önler, kritik amino asit üretimine müdahale eder ve viral dökülmeyi durdurmaktadır (Micol *et al.* 2005). Zeytin yaprağı özü, aynı zamanda sıtmaya neden olan *Plasmodium falciparum* dahil olmak üzere birçok gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmalar üzerinde olan inhibitör etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Markin *et al.* 2003).

Antioksidan / Anti-İnflamatuar etkisi

Ole, antioksidan özelliği sayesinde LDL kolesterolünün bakır sülfatla oksidasyonunu önemli derecede önlemektedir. Bu sayede oksidasyona bağlı olarak gelişen enfarktüs ve damar sertliğinden, periferik damar hastalıklarından, koroner kalp hastalıklarından da korunma sağlanmaktadır. Ayrıca şeker hastalarında oksidatif strese bağlı olarak gerçekleşen birçok komplikasyonlarda antioksidan kapasitesiyle engellenmektedir (Ferreira *et al.* 2006). Zeytin yaprağında bulunan Ole insan embriyonik fibroblastlarında hücre içi ROS seviyesini azalttığı ortaya konmuştur (Katsiki *et al.* 2007). Ayrıca Ole'nin bağırsak iskemisi / reperfüzyon hasarının ikincil olaylarına karşı olası bir tedaviyi temsil edebildiği bildirilmiştir (Campolo *et al.* 2013). Ole glutatyon sistemini kullanarak antioksidan savunma mekanizmalarına olumlu yönde etki etmektedir (Ioanna *et al.* 2006). De la Puerta ve ark. göre, Ole nitrik oksit temizleme ve hücredeki nitrik oksit sentaz artışına neden olmaktadır (De la Puerta *et al.* 2001). Manna ve ark. Ole'nin potansiyel koruyucu etkisini izole sıçan kalplerinde incelemiş ve zeytinyağının sağlığa faydalarını barındırdığı oleuropein ile ilgili olduğu hipotezini ortaya koymuşlardır (Manna *et al.* 2004).

Kronik yorgunluğu önleyici etki

İnsanlarda yorgunluğa, enerji düşüklüğüne sebep olan mikroorganizmaların, ekstraktın sahip olduğu antimikrobiyal kapasitesi ile etkisiz hale geldiği tespit edilmiştir.

Kemik sağlığı üzerine olan etki

Ole, menopozal osteoporoz türündeki kemik erimesini durdurucu aktiviteye sahiptir. Antioksidan ve iltihaplanmayı önleyici özelliği sayesinde kemiklerde mineral madde yoğunluğunun azalmasını engellemektedir (Puel *et al.* 2006).

Bağışıklığı güçlendirici etki

Kanda ve organlarda bakteri gelişimini azaltarak, toplam antioksidan kapasitesini (TAK) koruyarak bağışıklık sisteminin güçlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Ole, iltihap sentezini önlemekte veya fagositoz yoluyla enfeksiyonların giderilmesine yardımcı olmaktadır (Giamarellos *et al.* 2006).

Ateş düşürücü etki

Zeytin yaprağının kaynatılmasıyla elde edilen öz; 19. yüzyılın ortalarında şiddetli ve ölümcül hastalıklarda ateş düşürücü olarak kullanılmıştır. Zeytin yaprağı ekstraktının da ateş düşürücü özelliğinden dolayı sıtma semptomlarından korunmak ve tedavi olmak amacıyla kullanıldığı bilinmektedir.

1.7. Oksidatif stres

Mitokondriler hücrelerarası oksijen tüketiminde ve ROS oluşmasında ana kaynaktır. Bu şekilde ROS, serbest radikaller, reaktif azot bileşikleri (RNS), karbon merkezli ve sülfür merkezli radikaller oluşmaktadır. ROS üretimi hücresel solunum,

antibakteriyel savunma ve metabolik işlemler gibi endojen kaynaklı ya da iyonize radyasyon, sigara kullanımı, çevresel kirlenimler ve toksik maddeler gibi ekzojen kaynaklı da olmaktadır (Poljsak and Milisav 2012).

Oksidatif strese neden olan kaynak genellikle multifaktöryeldir ve nadiren tek bir mekanizmaya atfedilebilir. Pro-oksidanlar hücrenin TAK'ni aşması neticesinde serbest radikaller birikir ve proteinlere, lipidlere ve DNA'ya hücrenel ve dolayısıyla organ işlev bozukluğuna neden olan hasar ile oksidatif stres oluşmaktadır (Rani *et al.* 2016).

Serbest radikallerin canlı organizmalardaki yararlı etkileri ile zararları arasındaki hassas denge “redoks regülasyonu” olarak adlandırılmaktadır. Redoks regülasyonu süreci organizmayı oksidatif stresin zararlarından korur ve redoks dengesini sürdürmeye çalışmaktadır (Walczak-Jedrzejowska *et al.* 2013). Hücre bu denge bozukluğunu onarabilirse zarar görmemekte, ancak reaktif oksijen bileşikleri ile bu bileşikleri ortadan kaldırarak oksidatif stresi engelleyen bileşikler arasındaki denge bozulduğu zaman onarım sağlanamamaktadır. Bu durum bazı patolojik sonuçlara ve hatta organizmanın ölümüne yol açabilmektedir (Zitka *et al.* 2013).

Oksidatif stres, biyolojik sistemde, serbest radikallerin varlığının atma mekanizmalarını aştığının doğal bir fizyolojik süreci tarafından oluşturulan reaktif oksijen / azot türleri (ROS ve RNS) ile antioksidanlar arasındaki dengesizliktir (Dasuri *et al.* 2013).

İnsandaki primer ROS bileşikleri hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikali (O_2^-) ve hidroksil radikalidir ($\cdot OH$). Süperoksit radikali hemoglobinin otooksidasyonu sırasında oluşur ve fotolizlenir. Süperoksit kendi başına çok reaktif değildir ancak süperoksit dismutaz (SOD) ile katalizlenerek hidrojen peroksite dönüşür bu da demir varlığında oldukça reaktif olan hidroksil radikalini oluşturmaktadır (Salim 2014).

Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada, oksidatif stresin pek çok hastalığın patogeneğinde rol aldığı gösterilmektedir. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların başında; kardiyolojik hastalıklar (Griendling and Fitz 2003), nörolojik hastalıklar (Ameer 2016), diyabet (Salgueiro *et al.* 2013; Viskupicova *et al.* 2015), romatolojik hastalıklar, kanser (Mehta *et al.* 2016) ve yaşlanma (Lucas *et al.* 2016) gelmektedir. Oksidatif stresin bu kadar çok hastalığın patogeneğinde yer alışı araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir. Çeşitli yollar ile bu olumsuz etkilerin azaltılması veya yok edilmesi için yapılan araştırma sayısı her geçen gün artmaktadır (Sompong *et al.* 2015).

Kemoterapi neticesinde hücre zarı işlev bozukluklarının çoğunun doğrudan ya da dolaylı olarak oksidatif stresle bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Ma *et al.* 2015).

Yapılan çalışmalar sonucunda oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı antioksidanların kullanımını artmaktadır (Prauchner 2016). Son zamanlarda, antioksidan ajanların radyasyona bağlı oksidatif strese karşı koruyucu rolü üzerine araştırmalara giderek artan bir ilgi duyulmaktadır (Giardi *et al.* 2013). Eritrositler, ROS'lardan etkilenen ilk hücreler arasında olduğu için oksidatif stres çalışmalarında oldukça geniş çapta kullanılmaktadır (Carl *et al.* 2016).

Çizelge 1.7. Oksidatif stres biyobelirteçleri

Radikallerin ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi
Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	Lipid peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi (MDA ve aldehitler)
	Protein hasarının belirlenmesi
	DNA hasarının belirlenmesi (8-OHdG)
Antioksidan savunma sisteminin ölçümü	Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi (SOD, GSH-Px, CAT, GST ve GR)
	Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi
	Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (alfa-tokoferol, askorbik asit, glutatyon, melatonin).
Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se ve Fe elementleri

1.7.1. Oksidatif stresin hücrel lipit yapılar üzerine etkisi

ROS biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde oksidasyona yol açarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar (Gupta *et al.* 2014). Lipit peroksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan lipit peroksitleri (Lipit peroksit, siklik peroksit ve siklik endoperoksit) sonuçta sekonder veya son ürünler olan MDA, 4-Hidroksinonenal (HNE) ve hegzenal isimli aldehitlere dönüşmektedir. Membranlarda meydana gelen zincirleme peroksidasyon reaksiyonları ortama zincir kırıcı bir antioksidan eklenene kadar devam etmektedir. Antioksidanların yokluğunda peroksit radikalleri birbirleri ile çapraz kovalent bağ oluşturarak membran yapısını bozarak hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelmektedir (Catalá *et al.* 2006).

1.7.2. Oksidatif stresin hücrel protein yapılar üzerine etkisi

Oksidatif stres sonucunda oluşan başta hidroksil radikali olmak üzere ROS hücre içi proteinler üzerinde geri-dönüşümlü veya geri-dönüşümsüz oksidatif modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açmaktadır. Hücre içi protein yapılar okside olduklarında yan zincirleri (Prolin, Arginin, lizin ve treonin) üzerinde karbonil gruplar oluşmaktadır. Oksidatif stres sonucunda protein yapılar da oluşan oksidatif modifikasyonlar, hücre iskeletini oluşturan proteinlerde ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır. Protein karbonilasyonu ve tirozin nitasyonu geri-dönüşümsüz oksidatif modifikasyonlar olarak kabul edilirken sistein modifikasyonların geri-dönüşümlü olduğu kabul edilmektedir (Rao and Moller 2011).

1.7.3. Oksidatif stres ve DNA hasarı

SOR hücrel DNA seviyesinde ciddi hasarlara sebep olmaktadır (Stepniak and Karbownik-Lewinska 2016). Başta karsinogenezis olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde oksidatif DNA hasarı rol oynamaktadır. Yüksek reaktiviteye sahip olan hidroksil radikalleri DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu ekleyerek veya 2-

deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu çıkararak DNA molekülü ile reaksiyona girmektedir. Reaksiyon sonucu oluşan timin peroksil radikalleri indirgenir ve timin glikol, hidroksihidroperoksit,, 5-hidroksimetilurasil, 5-formilurasil ve 5 -hidroksi 5-metilhidantoin gibi oksidasyon ürünlerine dönüşmektedirler. DNA bazlarında ROS'a bağlı 20 farklı oksidatif modifikasyon görülebilmektedir. DNA baz mutasyonları içerisinde en fazla bilineni 8-OHdG (8-hidroksi-2'-deoksiguanozin)'dir. OH• radikalleri, guanin molekülünde 8. pozisyonda etkileşerek oksidasyona yol açmaktadır. Değişikliğe uğrayan DNA'nın oksidatif hasarı sonucunda 8-OHdG oluşmaktadır. Ayrıca Cu⁺² iyonları DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlanmakta olup H₂O₂ ile etkileşime girerek DNA hasarına katkıda bulunmaktadır. DNA hasarının miktarının belirlenmesinde 8-OHdG kullanılmaktadır (Kroese and Scheffer 2014).

Oksidatif stresin DNA yapısı üzerine bir başka etkisi ise, oluşan baz radikallerin proteinlerin aromatik aminoasitleri ile kombine olarak "DNA-protein" çapraz bağları oluşturmasıdır (Özcan vd 2015). Ayrıca OH• radikalleri DNA üzerindeki şeker kalıtlarından H atomu kopararak modifikasyonlara ve zincir kırılmalarına da neden olmaktadır. Sonuçta hücrelerin H₂O₂'ye veya diğer oksidan maddelere maruz kalması replikasyon ve transkripsiyon üzerine etkili olup DNA tamir mekanizmalarını baskılayarak DNA hasarını artırmaktadır.

Altuner ve ark. yaptıkları çalışmada tek doz sisplatinin (5mg/kg/d) sıçan yumurtalıklarındaki DNA hasarını arttırdığını gözlemlemişlerdir (Altuner vd 2013).

Hücre DNA hasarlarının onarımında DNA tamir mekanizmalarını kullanmaktadır. Vücudumuzun DNA hasarını onarma kapasitesi hiçbir zaman tam ve yeterince değildir. Bu hasarlar giderek birikerek genlerdeki mutasyona bağlı kazanılmış işlev bozuklukları görülmektedir. Hücre bölünmesini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar, hücre bölünmesini kontrol eden proteinleri değiştirerek hücre bölünmesinde aşırı bir uyarılmaya neden olmaktadır. P53 (tümör protein 53) geni insanların 17. kromozomunda bulunur, hücre genetik şifre olan DNA zarar

gördüğünde DNA tamir proteinlerini harekete geçirir. DNA tamir edilemeyecek kadar zarar gördüğünde programlanmış hücre ölümü olan apoptozu başlatır. P53 proteinini kodlayan gen mutasyona uğrayabilir. İlerleyen yaşla birlikte DNA mutasyonlarının oluşturduğu toplam etki ve vücudun savunma mekanizmasında meydana gelen gerileme dolayısıyla kanser oluşumu görülme sıklığı artabilmektedir (Geçkil vd 2011).

1.8. Antioksidanlar

1.8.1. Tanım ve genel bilgiler

Serbest radikallerin oluşumlarını inhibe eden, bunların neden oldukları oksidasyon olaylarını engelleyen, zararlı etkilerini azaltma ve/veya yok etme fonksiyonu gösteren maddeler “antioksidanlar” olarak adlandırılmaktadırlar. Antioksidanların oksidan maddelerle karşılaştıklarında oksidasyonu geciktirerek, inhibe ederek, serbest radikali zayıf bir moleküle çevirerek veya radikale bir hidrojen iyonu aktararak etkisiz hale getirdikleri bildirilmektedir (Tabakoğlu ve Turgut 2013).

Vücutta ki TAK’ın düşmesi ve buna bağlı olarak oksidatif stresin yükselmesi, kanser riskini artırmaktadır (Xu *et al.* 2016). Yine TAK seviyesindeki düşüş hücrelerde ki ROS birikimi ile ortaya çıkmakta ve bu da hücreyi potansiyel olarak apoptosise sürüklemektedir (Mukhopadhyay *et al.* 2015).

Antioksidan moleküllerin çoğu protein yapısında ve enzimdir; bir kısmı da küçük moleküllerdir. Antioksidanlar *in vivo* olarak üretilebildiği gibi diyetle dışardan da alınabilmektedir (Niki 2014).

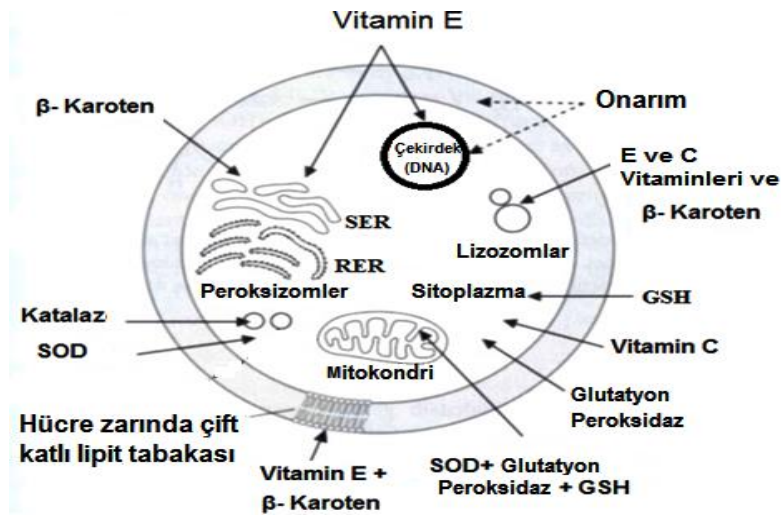
Antioksidanlar, oksidanların elektron transferiyle diğer moleküllerle reaksiyona girmesini önleyen moleküllerdir ve böylece hasar potansiyelini ortadan kaldırır ve hücrel redoks homeostazını sürdürürler (Chen *et al.* 2012; Soeur *et al.* 2015).

Bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen, propil gallat ve *t*-bütildihidrokinon gibi gıda endüstrisinde bozulmayı önlemek amacıyla sık kullanılan sentetik antioksidanlardır (Ertaş vd 2015). Rana ve ark. antioksidanlarla yapılan tedavinin Sis'in neden olduğu zararların ortadan kaldırılmasını sağlayabileceğini bildirmiştir (Rana *et al.* 2016).

1.8.2. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Serbest oksijen reaktifleri (SOR)'un oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek üzere organizmayı koruyan "Antioksidan savunma sistemi" (Şekil 1.19), 4 yolla etki göstermektedir (Niki 2014):

- 1- **Süpürücü etki**; SOR'u etkileyerek onu tutma ve yok etmesidir. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu yolla etki göstermektedirler.
- 2- **İnaktif şekle dönüştürücü etki**; SOR ile etkileşip ona bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltmasıdır. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptir.
- 3- **Zincir kırıcı etki**; serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engellemesidir (Hemoglobin ve minerallerin etkileri).
- 4- **Onarıcı etki**; serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması şeklindedir. Bu etkileri geliştirebilen endojen ve eksojen antioksidanlar mevcuttur.



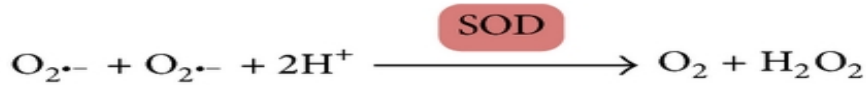
Şekil 1.19. Antioksidan savunma sisteminin serbest radikallere etkisi

1.8.3. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidan sistemi enzimatik ve olmak üzere iki tane önemli gruba ayrılmaktadır (Aslani and Ghobadi 2016). Enzimatik antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu engelleyip ve serbest radikallerin nötralize edilmesi görevini yapmaktadır. Bunlar arasında Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) gibi enzimler bulunmaktadır. Enzimatik olmayan antioksidanlara örnek olarak glutasyon, A,C,E vitaminleri, azot bileşikleri (UA) verilebilmektedir (Carocho and Ferreira 2013). Bitkiler daima oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı hazır enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemini korumaya çalışırlar (Hasanuzzaman *et al.* 2011).

1. Enzimatik antioksidanlar

a)- Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksiti katalizleyerek süpüren yapıda metal içeren bir proteindir. Hücrelerde ksantin oksidaz, NADPH oksidaz ve mitokondriyal elektron transfer sistemi aracılığıyla oksijen molekülünden süperoksit oluşmaktadır. Oluşan bu süperoksit SOD enzimleri aracılığıyla fazla birikmeden daha az reaktif olan hidrojen perokside çevrilir (Şekil 1.20). Daha sonra ise oluşan bu hidrojen peroksit katalaz ve glutasyon peroksidaz aracılığıyla su ve oksijene çevrilmektedir (Indo *et al.* 2015).



Şekil 1.20. SOD'un işlevi

Memelilerde tanımlanmış üç izoformu vardır. Bunlardan ilk izoform olan bakır-çinko SOD (SOD1, Cu,Zn-SOD), sitoplazmada, hücre çekirdeğinde ve plazmada bulunmaktadır. Mangan SOD (SOD2, Mn-SOD) ise mitokondride bulunmaktadır. Üçüncü izoform ise, ekstrasellüler SOD (EC-SOD)'dur. SOD1 kofaktör olarak bakır ve çinkoya ihtiyaç duymaktadır. Bu izoform antioksidan savunmada önemli bir rol

oyunmaktadır ve enzimin mutasyonu durumunda “amyotropik lateral skleroz (ALS)” gibi nörodejeneratif hastalıklar için zemin oluşmaktadır. EC-SOD da redoks aktivitesi için çinko ve bakır kullanmaktadır. Düz kas hücrelerinde yapılan ve salınan ECSOD nörolojik ve kardiyolojik hastalıklarda önemli rol oynar. SOD2 ise diğerlerinden farklı olarak kofaktör olarak mangan kullanmaktadır (Kwiecien *et al.* 2014).

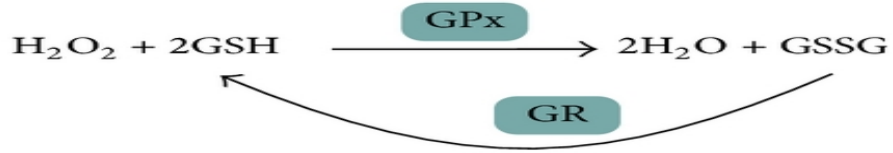
b)- Katalaz (CAT): Katalaz (CAT), H₂O₂'nin su ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen bir antioksidan enzimdir (Şekil 1.21). CAT'ın kesin katalitik mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır; ancak enzimin demiri kullanarak hidrojen peroksiti iki aşamada su ve oksijene dönüştürdüğü bilinmektedir. Katalaz, reaksiyon hızı en yüksek enzimlerden biridir ve bir molekül CAT dakikada 6 milyon molekül hidrojen peroksiti su ve oksijen molekülüne dönüştürebilmektedir. CAT'ın bu güçlü katalitik aktivitesinin dışında, peroksidatif aktivitesi de bulunmaktadır. CAT, yüksek konsantrasyonda H₂O₂ varlığında daha çok katalitik olarak etki gösterirken, peroksidatif etkisi H₂O₂'nin düşük konsantrasyonlarında gerçekleşmektedir (Lim *et al.* 2014; Zuo *et al.* 2015).



Şekil 1.21. CAT'ın işlevi

c)- Glutasyon Peroksidazlar: Glutasyon peroksidazlar (GPx) antioksidan enzimlerdir ve asıl işlevleri H₂O₂ ve organik hidroperoksitleri nötralize etmektir (Şekil 1.22). Benzer yapıda olan sekiz GPx formu vardır. Tüm GPx'ler hücreleri E vitamini ile sinerjik etki göstererek H₂O₂ birikimine karşı korumaktadır. Enzimatik aktiviteleri doğrudan selenyum alımına bağlıdır. Bu nedenle selenyum eksikliği ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu söylemek doğru olur. GPx1 özellikle eritrositler, karaciğer, böbrek ve akciğerlerde bulunmaktadır. Antioksidan etkilidir ve selenyum eksikliğinden etkilenen ilk enzimdir (Mehdi *et al.* 2013). GPx2 daha çok gastrointestinal dokuda ve karaciğerde bulunur, oksidatif hasara karşı

koruma sağlar ve %65 oranında GPx1 ile homoloji göstermektedir. GPx3 ise hücre dışı sıvıda ve plazmada bulunur; plazmadaki selenyumun %10-30'unu yansıtmaktadır. Plazmada antioksidan görevi görür ve ayrıca lipid hidroperoksitleri indirgemektedir (Schwaab *et al.* 1998). GPx4 etkisini daha çok testislerde göstermektedir. Spermin yapısal bir bileşenidir ve erkek fertilitesi ve de sperm fonksiyonları için önemli bir enzimdir. Diğer GPx'ler tanımlanmış olsalar da, işlevleri hakkında henüz çok ayrıntılı bilgi yoktur (Herbette *et al.* 2007).

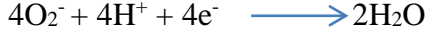


Şekil 1.22. GPx'in işlevi

d)- Glutatyon-s-transferaz (GST): Hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesinde etkilidir. H_2O_2 'yi suya çevirerek, methemoglobin oluşmasını engellemekte, membran lipidlerinin zarar görmesini önleyerek, hücre bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır. Dimerik bir yapıda olup, hücre sitoplazmasında yer almaktadır. Kimyasalların toksik etkilerine maruz kalınan durumlarda, savunma görevi yapmaktadır. Lipid hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlamaktadır. Selenyum eksikliğinde enzim aktivitesinin azaldığı belirtilmiştir (Finaud *et al.* 2006).

e)- Glutatyon Redüktaz (GR): Bir flavoprotein olan GR, NADPH yardımıyla okside glutatyonun (GSSG), GSH'a indirgenmesini katalize etmektedir. GSH'un indirgenmiş halde kalması birçok antioksidan enzim aktivitesi için önemlidir. GSH-Px ve CAT için büyük önem taşımakta, CAT azaldığı zaman GSH bağımlı enzimler aktive olmaktadır. Ayrıca, Selenyum düzeyindeki azalma GSH-Px ve GR düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. GR eksikliği eritrositlerin H_2O_2 'ye daha duyarlı hale gelmesine ve ozmotik frajilitede artışa yol açmaktadır (Singh and Mishra 2016).

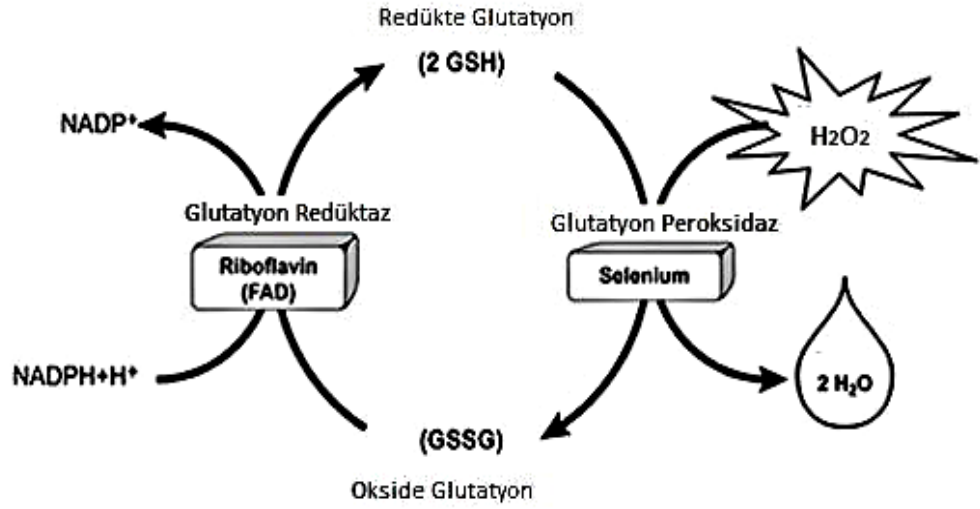
f)- Miyeloperoksidaz (MPO): Solunum zincirinin son enzimi olan Mitokondriyal sitokrom oksidaz süperoksidi (O_2^-) detoksifiye etmektedir.



Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli olarak devam etmektedir, bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanıp ve bol miktarda enerji (ATP) üretilmektedir. Ancak çoğu zaman süperoksit (O_2^-) yapımı mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşmakta ve bu durum da diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin (O_2^-) zararlı etkilerine engel olmaktadır (Kesa *et al.* 2017).

2- Enzim olmayan antioksidanlar

a)- Glutasyon (GSH): Glutasyon (GSH), glutamat, sistein ve glisinden oluşan tripeptid yapısındaki önemli bir tiyoldür. GSH, en fazla miktarda karaciğerde, daha sonra ise sırasıyla böbrek, dalak, ince barsak, beyin, pankreas, akciğerler, kalp ve kaslarda bulunmaktadır. Hücrelerde bulunan başlıca redoks tamponu olan GSH içerdiği sülfidril grubunun kolayca okside olması nedeniyle glutasyon disülfide (okside glutasyon, GSSG) okside olur ve sonra bu okside formdan glutasyon redüktaz ile tekrar GSH'a dönüşmektedir (Şekil 1.23). Vücuttaki GSH'ın okside formuyla redükte formunun oranı (GSH/GSSG, genelde 20/1) denge halindedir; ancak bu oran oksidatif stres varlığında azalır ve sonuçta GSSG miktarı artmaktadır (Walczak-Jedrzejowska *et al.* 2013; Aoyam and Nakaki 2015). Glutasyonun en önemli fonksiyonu süperoksit radikali, hidroksil radikali gibi reaktif oksijen bileşiklerini süpürerek antioksidan etki göstermesidir. Bir diğer fonksiyonu ise pek çok enzim için kofaktör rolü oynamasıdır. Örneğin, H_2O_2 veya diğer hidroperoksitlerin glutasyon peroksidazlarla (GPx'ler) gerçekleşen redüksiyonunda elektron donörü olarak görev yapmaktadır (Espinosa-Diez *et al.* 2015).



Şekil 1.23. Glutatyon döngüsü

b)- Vitaminler

Vitaminlerin, vücutta eser miktarda bulunmalarına rağmen fonksiyonlara katılırken fonksiyonları oldukça önemlidir. Gıdalarla alınan vitaminlerin bir kısmı meabolizmada biyokimyasal reaksiyonlara katılırken bir kısmı da radikallerin oluşturduğu hasarı önlemede antioksidan madde gibi işlev görürler (Zhao *et al.* 2016).

A vitamini: Alkoller (Retinoller) ve Retinoik asid, Aldehidler (Retinaller) (hayvansal kaynaklı) ve Beta-karoten (bitkisel kaynaklı) A vitamininin aktif şekilleridir. Sadece retinol A vitaminin tüm aktivitesini gösterirken diğerleri A vitaminin fonksiyonlarının ancak bazılarını yerine getirmektedir. A vitamini lipidlerle birlikte emildikten sonra şilomikronların yapısına girmekte daha sonra şilomikron kalıntıları halinde karaciğere gelerek orada retinal palmitat olarak depolanmaktadır. Çinko yetmezliğinde A vitamini azalmakta olup, A vitaminin karaciğerde depolanmasında ve kana salınmasında çinko önemli rol oynamaktadır.

A vitaminin türevlerinin fonksiyonları:

- Retinol; Reprodüktif olaylarda etkilidir.
- Retinal; Görme pigmenti rodopsinin bir komponentidir. Alaca karanlıkta görmeye yardımcı olmaktadır.
- Retinoik asid; Büyüme, farklılaşma ve epitelizasyonu etkilemektedir.

Retinoid ve karotenlerin antikanserojen etkileri vardır. Ayrıca, oksijen düşük parsiyel basınçlarında serbest peroksit radikallerinin dokularda yakalanmasında rol oynamaktadır. Vitamin A yetmezliğinde karaciğer depoları bitince karakteristik bulgular ortaya çıkmaktadır. Eksikliğinde epitel atrofiye uğramakta yerini keratinleşmiş bir doku almaktadır. En duyarlı hücreler olan gözyaşı bezleri ve kornea epitel hücrelerinde keratinizasyon, kseroftalmi ve keratomalazi ortaya çıkmaktadır. A vitamini eksikliğinde kemik büyümesi yavaşlamakta, immün cevap bozulmakta, bakterilerin solunum yolu epitel hücrelerine bağlanmaları sonucunda enfeksiyonlara eğilim artmaktadır (Adam ve Yiğitoğlu 2012)

C Vitamini (Askorbik asit): Vitamin C, askorbik asit olarak bilinen, suda erime özelliğine sahip, kollojen, karnitin ve nörotransmitter biyosentezinde esansiyel bir vitamindir. Bununla beraber, vitamin C, antioksidan, anti-aterojenik (arterlerde plak çökeltileri oluşumunu engelleyen), anti-karsinojenik ve immun-modülatör özelliklere de sahiptir. Vitamin C'nin pozitif etkileri arasında, mide kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser türlerinin oluşum insidensini azaltması da sayılabilmektedir. Vitamin C, vitamin E ile birlikte serbest radikallerin baskılanmasında ortak hareket etmektedir (Li and Schellhorn 2007). Askorbik asidin antioksidan aktiviteye sahip olan iki tane bileşiği vardır. Bunların ikisi de sindirim sistemi yoluyla vücuda alınırken, in vivo olarak enzimatik şekilde birbirlerine dönüşebilir ve isimleri L-askorbik asit ve L-dehidroaskorbik asittir. Askorbik asit süperoksit radikal anyonu, hidrojen peroksiti ve reaktif azot oksiti süpürmekte etkilidir (Barros *et al.* 2011).

E Vitaminleri (tokoferoller): E vitamini etkisi gösteren bileşiklere tokoferoller de denilmektedir. E vitamini aktivitesi en fazla olan α - tokoferoldür (Shahidi 2000). Tokoferoller yoğun olarak buğday, mısır, soya ve pamuk yağında bulunmaktadır. E vitaminleri ultraviyole, radyasyon gibi serbest radikal üreten faktörlere karşı cildi korumaktadırlar (Di Mambroa *et al.* 2003). Bazı hastalıkların tedavisinde E vitamininin olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Lipid peroksidasyonunu önleyerek vücuttaki biyolojik sistemi korur. E vitamininin tokotrienol türevi göğüs kanserinin ilerlemesini önlediği, kanda kolesterolü indirgeyici etki gösterdiği ve kemikteki Ca kaybını önlediği saptanmıştır (Al-Attar 2011).

c)- Selenyum: İmmün fonksiyonları attıran, apoptosizi indükleyen, hücre proliferasyonunu inhibe eden, karsinojen metabolizmasını değiştiren yapıdadır. Başta karaciğer ve bubreğ olmak üzere insanın tüm dokularında bulunmaktadır. Yiyeceklerde (deniz ürünleri, yumurta ve karaciğerde) selenosistein öncü maddesi olan selenitler, selenatlar ve selenometiyonin olarak bulunmaktadır (Günaldı 2009)

d-) Flavonoidler: Flavonoidler antioksidan aktivite özelliklerini birçok farklı yol yardımıyla göstermektedirler. Bunlar:

- 1- Reaktif oksijen türlerine ya da lipid perokside edici radikallere karşı radikal süpürme aktivitesi göstermektedirler. Radikal süpürme etkisi genellikle hidrojen atom transferi veya elektron vererek gerçekleşmektedir.
- 2- Geçiş metalleri katalizli reaktif türlerinin üretiminin metal kelatlanması yoluyla engellenmesi.
- 3- Diğer antioksidanlarla etkileşim göstererek (Niki and Noguchi 2000).

e)- Bilirubin: Bilirubinün büyük bir kısmı ömrünü dolduran eritrositlerin parçalanmasından kaynaklanmakta ve dolaşımdan karaciğere geçerek biyotransformasyona uğramaktadır. Bilirubin safra ve idrarla atılmaktadır. Antioksidan olarak peroksil radikallerini toplamaktadır (Dali 2013)

f)- Melatonin: Melatonin doğal bir nörotransmitter olup küçük ve lipofilik bir moleküldür. Vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev almaktadır. İlk defa 1993 de antioksidan özelliği ortaya çıkmıştır (Malm *et al.* 2017) Direk olarak oksijen kaynaklı serbest radikalleri detoksifiye eden melatonin toksik hidroksil radikalleri ile reaksiyona girerek bütün hücre biyomoleküllerini, oksidatif hasara karşı bölgesel olarak yerinde korumaktadır (Durand *et al.* 2017)

g)- Ürik Asit: Pürin metabolizmasının son ürünüdür. İnsanlarda pürin nükleozidleri olan adenozin ve guanozin katabolizmasının temel ürünüdür. Metal bağlayıcı ve serbest radikal temizleyicisi olarak görev almaktadırlar (Becker and Roessler 1995)

Gıda antioksidanları: Endüstriyel alanda gıda maddelerinin depolanma ve raf ömrünü arttırmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Ancak bu kimyasalların toksisiteleri nedeniyle, son zamanlarda doğal antioksidanlar üzerine yönelim olmuştur (Bulca 2014). Başlıca sentetik antioksidanlar:

- Butillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- Etoksigin
- Butillenmiş hidroksianisol (BHA)
- Propilgalat
- Sodyum benzoat
- Fe-superoksid dismutaz (Zhao et al 2016)

Kanserli hücreler kan damarları aracılığı ile en başta akciğerler olmak üzere vücudun değişik yerlerine dağılıp çoğalarak kitleler oluşturmaktadırlar. Bu hücreler hızlı bir şekilde çoğaldıklarından vücudun enerjisini savurgan bir şekilde kullanmakta ve hastalarda kilo kaybına bağlı olarak halsizlik oluşturmaktadırlar. Böbrek kanserlerinde kemoterapinin etkisi sınırlı ve tartışmalıdır. Ancak kanser yayılımı saptanmış ise bu durumda kemoterapi ile tedavisi gerekli görülmektedir. Kemoterapi uygulaması sonrasında akut böbrek yetmezliği ortaya çıkmakta ve böbrek yetmezliği sorunu diyaliz tedavisine sebep olmaktadır. Bu nedenle de uygulama öncesinde

kemoterapinin faydaları ve olası risklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Sisplatin'in (Sis) özellikle akciğer kanserinde kullanılan bir kemoterapi ilacı olduğu belirtilmekte ancak böbrek hasarı yapma potansiyeline sahip olduğu da rapor edilmektedir. Sis nefrotoksisitenin antioksidan ajanlarla engellendiği veya iyileştirildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Böylece mevcut çalışmada Sis maruziyetine bağlı olarak gelişen böbrek hasarlarına karşı Oleuropein'in (Ole) etkinliğinin olup olmadığı oksidan ve antioksidan parametrelerin ışığında ve ayrıntılı histolojik çalışmalarla ilk defa araştırılmıştır.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Eidi *et al.* (2009), çalışmalarında normal ve streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda zeytin yapraklarının alkol ekstresinin antidiyabetik etkisini araştırmışlardır. 14 gün süreyle zeytin yaprağı ekstraktı sıçanlara oral yoldan verilmiş, yapılan testlerde serum glukoz, toplam kolesterol, trigliserid, üre, ürik asit, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) düzeylerinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Verilen zeytin yaprağı ekstraktının, diabetli sıçanlarda serum insülini arttırdığını, normal sıçanlarda ise herhangi bir değişikliğin olmadığını ortaya koymuşlardır. Bilinen bir antidiyabetik ilaç olan glibenklamidin ve arasında bir karşılaştırma yapmışlar ve sonuç olarak zeytin yaprağı ekstraktının antidiyabetik etkisinin, glibenklamid ile gözlenenden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Lee and Lee (2010), yapmış oldukları çalışmada zeytin yaprağı ekstraktındaki hem bireysel hem de kombine fenoliklerin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Hem bireysel hem de kombine fenoliklerin iyi radikal temizleme yetenekleri sergilediğini ve ayrıca SOD benzeri aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Antimikrobiyal aktivite açısından hem Ole'nin hem de kafeik asitin mikroorganizmalara karşı inhibisyon etkileri gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Dahası, kombine fenoliklerin antimikrobiyal etkisinin, bireysel fenoliklerin antimikrobiyal etkisinden önemli derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar neticesinde zeytin yaprağı ekstresi fenoliklerinin kombinasyonunun antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu, bu ekstraktların değerli biyoaktif bir kaynak olabileceğini ve tıbbi alanda da uygulanabilir olduğunu göstermişlerdir.

Stakisaitis *et al.* (2010), sıçanlarda Sis kaynaklı nefrotoksisite ve hepatotoksisitede cinsiyetin rolünü araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada KRE, BUN, MDA, nitrik oksit metaboliti ve Mg seviyelerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda erkek ve dişi hayvanlarda kilo verme yüzdesi, MDA ve nitritin serum düzeyleri istatistiksel olarak

farklılık göstermedi. Bununla birlikte, BUN, KRE, Mg ve böbrek MDA düzeylerinin serum düzeyleri ile böbrek ağırlığı ve hasar skoru erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edildi. Sonuç olarak Sis'e bağlı nefrotoksisitenin cinsiyete bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Czerwińska *et al.* (2012), çalışmalarında eşzamanlı tip 2 diyabet ve renal hipertansiyon sıçan modelinde Ole'nin kardiyoprotektif etkilerinde oksidatif stresin rolünü incelemişlerdir. İskemi / reperfüzyon yaralanması olan hayvan kalplerinde Langendorff tekniği kullanmışlardır. Kan basıncı, kan şekeri, serum MDA ve eritrosit SOD değerlerini ölçmüşlerdir. Tedavi amaçlı olarak verilen Ole gruplarında bahse konu değerler normal seviyelere yaklaşmış olduğunu ve bu nedenle Ole'nin kısmen antioksidan özelliklerinden dolayı kardiyoproteksiyonu önerdiğini söylemişlerdir.

Kilic vd (2013), Sis kaynaklı nefrotoksisiteye karşı melatonin ve metabolitlerinin serbest radikal süpürme aktivitesine sahip olduğu bilinmesine rağmen koruyucu etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan bu çalışmayla sıçanlarda Sis kaynaklı nefrotoksisitesine karşı melatoninin koruyucu etki mekanizmasını araştırmışlardır. Sis uygulaması sonrasında BUN ve KRE seviyelerinde anlamlı artış gözlemlenmiştir. Yapılan histolojik analizlerde melatonin tedavisinden sonra nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 ve antioksidan enzim heme oksijenaz-1'in arttığı tespit edilmiştir. Eldeki veriler, melatoninin muhtemelen nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 / antioksidan enzim heme oksijenaz-1'in sinyallemesini modüle ederek sisplatin kaynaklı nefrotoksisitesini zayıflattığını düşünmüşlerdir.

Dasari and Tchounwou (2014), araştırmalarında çeşitli insan kanserlerinin tedavisinde kemoterapik ilaç olarak kullanılan platin bazlı ilaçların ve sisplatinin fizikokimyasal özelliklerini kapsamlı bir şekilde incelemişlerdir. Çalışmalarında ilaç kullanımlarını (tek başına veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde) tartışmak, moleküler etki mekanizmalarını ve potansiyel yan etkilerini ortaya koymayı amaçlamışlardır. Yapılan bazı çalışmalarda sisplatin ile kombine edilen bileşiklerin,

ilaç direncinin üstesinden geldiği ve istenmeyen yan etkileri azaltmak için en iyi terapötik yaklaşım olduğunu ortaya koymuşlardır.

Alam *et al.* (2015), sispaltinin yan etkilerini sınırlamak amacıyla folik asit (folat) fonksiyonlu albümin nanopartikülleri kullanılarak çalışma yapmışlardır. Folik asit ile tedavi edilen böbreklerin histopatolojik incelemesinde böbrek hasarı görülmemesine karşın, serbest sispaltin durumunda nefrotoksisite belirtisi gözlenmiştir. Folik asit türevlerinin, sispaltinin yan etkilerini azaltma potansiyeli olduğunu ortaya koymuşlardır.

Andreadou *et al.* (2015), zeytinlerde ana glikozid olarak bulunan Oleuropein'in kardiyovasküler etkilerini sıçanlarda araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda simüle iskemi / reperfüzyona (SI / R) bağlı kardiyomiyosit hasarına karşı Oleuropein'in koruyucu potansiyele sahip olduğunu, bu koruyucu etkinin de kısmen hücrel apoptozun zayıflamasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Bhat *et al.* (2015), araştırmalarında baş ve boyun kanseri tedavisinde Sis bazlı kemoterapi uygulanan hastalarda, sispaltinin Akut böbrek hasarı gelişimi için insidans ve risk faktörlerini, bunun uzun vadeli böbrek fonksiyonu ve hastanın sağkalımı üzerindeki etkisini belirlemeye çalışmışlardır. Böbrek fonksiyonlarını, serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı üzerinden değerlendirmişlerdir. Tedavi amaçlı uygulanan Sis, hastalarda kreatinin seviyesinin artmasına ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasına sebep olmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda, baş ve boyun kanseri tedavisinde yüksek doz sispaltin ve radyoterapi alan hastaların yarısından fazlasında Akut böbrek hasarının geliştiğini, uzun süreli böbrek fonksiyon kaybının oluştuğunu ve hasta sağkalımının kötüleştiğini bildirmişlerdir.

Chtourou *et al.* (2015), yaşlı sıçanlarda Sis kaynaklı striatum hasarına karşı yaygın bir flavonoid olan narın etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmalarda Sis grubunda oksidatif strese bağlı olarak malondialdehit (MDA), protein karbonil (PCO), reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrit konsantrasyonunda (NO) belirgin artma

gözlemişlerdir. Bu gruba daha sonra Nar verilmesi neticesinde, striatum dokusundaki bozulmaların antioksidan yeterliliğini arttırarak nöroprotektif özelliğini, antioksidan enzim aktivitelerindeki değişimi bertaraf ettiği ve MDA, PCO, ve NO konsantrasyonlarındaki artışı bastırabildiğini gözlemlemişlerdir. Böylece Nar'ın yaşlı farelerde Cis kaynaklı beyin hasarının tedavisinde etkin bir gıda ve sağlık ürünü olduğunu ima etmişlerdir.

Hassen *et al.* (2015), L-tiroksin genotoksitesini değerlendirmek ve standardize edilmiş oleuropein bakımından zengin kuru zeytin yaprağı özütünün hidrojen peroksit ve L-tiroksin kaynaklı DNA hasarına karşı insan periferik kan lökositlerinde antioksidatif ve antijenotoksik potansiyelini kuyruklu yıldız deneyi kullanarak araştırmışlardır. Çeşitli konsantrasyonlarda ekstrakt, iki DNA hasar indükleyicisi ile, iki farklı deneysel koşul altında, ön tedavi ve tedavi sonrası test etmişlerdir. Sonuçlar L-tiroksin'in genotoksik etki sergilediğini ve zeytin yaprağı özütünün tiroksin kaynaklı genotoksiteye karşı koruyucu etki gösterdiğini göstermişlerdir. DNA hasarlı hücrelerin sayısı, hem ön işleme tabi tutulmuş hem de tedavi sonrası numunelerde önemli ölçüde azalmıştır. Zeytin yaprağı özütünün tüm test edilen konsantrasyonlarının yararlı etkisini karşılaştırarak, her iki deneysel protokolde, özün ön-muamelede DNA hasarının azaltılmasında daha etkili olduğu ve L-tiroksin etkisine karşı koruyucu role sahip olduğunu ortaya koymuşlar ve zeytin yaprağı özütünün bu özelliğini güçlü serbest radikal süpürücü olarak hareket etme kapasitesi ile açıklamışlardır.

Janahmadi *et al.* (2015), çalışmalarında simüle iskemi / reperfüzyona bağlı kardiyomiyosit hasarına karşı Ole'nin kardiyovasküler etkisini açıklığa kavuşturmaya ve altta yatan mekanizmayı daha fazla araştırmışlardır. Burada Ole'nin, neonatal sıçan kardiyomiyositinde, simüle iskemi / reperfüzyona ile indüklenen hücre hasarını azalttığını, kültür ortamında MTT boya redüksiyonunu ve LDH aktivitesini azaltarak kanıtlandığını doğrulamışlardır. Ole'nin simüle iskemi / reperfüzyonundan sonra reaktif oksijen türlerini aşırı üretmeyi ve stabilize mitokondriyal zar potansiyelini de inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Akış sitometrisi değerlendirme sonuçları, oleuropein

tedavisiyle hücrel apoptozu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, Western blot analizi Ole'nin simüle iskemi / reperfüzyonundan sonra c-kaspaz-3 ve c-kaspaz-9'un ekspresyonunu zayıflattığını böylece Ole'nin yaralanmaya karşı koruyucu potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.

Naseem *et al.* (2015), sisplatin kaynaklı toksisite üzerine riboflavinin iyileştirici potansiyelinin cinsiyete bağlı olup olmadığını araştırmışlardır. Sıçanlarla yaptıkları çalışmada biyokimyasal tahliller, kuyruklu yıldız kümesi analizi ve histopatoloji metodu uygulamışlardır. Mevcut araştırmada, dişi farelerin sisplatin indüklenen toksisiteye karşı daha iyi tolerans sergilediği, antioksidan ve detoksifikasyon çalışmalarından (SOD, CAT, GSH, GST, MDA ve karbonil seviyesi) net olarak ortaya çıkmış ve riboflavin'in sisplatin toksisitesine karşı iyileştirici etkisi daha güçlü bulunmuştur. Tüm antioksidan enzimlerin aktivitesi dişi kombinasyon gruplarında, erkek eşdeğerlerinden daha düşük MDA ve karbonil içeriği tespit edildi. Bu nedenle, bu çalışma, sisplatinin erkek farelerde daha toksik olduğunu ve sisplatin toksisitesine karşı riboflavinin iyileştirici etkisinin dişi farelerde daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur.

Özcan vd (2015), çalışmalarında oksidatif stresin oluşum mekanizması, antioksidan sistemler ve etki mekanizmaları, hücre içi yapılara olan etkileri ve oksidatif strese oluşan yıkım ürünlerinin biyokimyasal yönden değerlendirmişlerdir. ROS'un çeşitli etkenlere bağlı olarak aşırı üretimi veya antioksidan sistemlerin yetersizliği nedeniyle detoksifikasyonlarındaki yavaşlama bu radikallerin birikimine ve hücrede bulunan lipit ve protein yapıdaki moleküllerle DNA üzerine toksik etkilere yol açtığını bildirmişlerdir. ROS'un birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğunu, yapılacak olan yeni ve kapsamlı araştırmaların gelecekte hastalıkların kliniğini açıklamada önemli rol oynayacağını düşünmüşlerdir.

Umeno *et al.* (2015), çalışmalarında doğal polifenoller ve izoflavonların antioksidatif ve antidiyabetik etkilerini incelemişlerdir. Bir gıdanın polifenollerinin etkisinin kimyasallardaki etkiyle aynı olmadığını

bildirmişlerdir. Antioksidatif ve antidiyabetik aktivitenin ısıtma gibi işlem yöntemleri ile değişebildiğini ortaya koymuşlardır. Kabuklu meyve, pulpa ve tohumda polifenol konsantrasyonlarının birbirinden farklı olduğunu yaptıkları çalışmalarda ortaya koymuşlardır.

Verma *et al.* (2015), Sis kaynaklı nefrotoksik farelerde plazma ve böbrek dokusunda TAK, TOD BUN, KRE, MDA seviyelerini ve oksidatif stres indeksini incelemişlerdir. Sis uygulanan gruba tedavi amaçlı verilen *Calendula officinalis*'in etanolik çiçek özütünün böbrek dokusunda antioksidan sistemini restore ederek Sis'e bağlı nefrotoksisiteyi koruduğunu ortaya koymuşlardır.

Ghasemi *et al.* (2016), araştırmalarında dişi Wistar sıçanlarında progesteronun koruyucu rolünü ve Sis kaynaklı nefrotoksisite üzerine östrojen ve progesteronun birlikte uygulanmasını incelemişlerdir. Sis uygulanan grupta BUN, KRE, böbrek doku hasar skoru ve böbrek ağırlığı düzeyleri artma, vücut ağırlığında ise azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Daha sonra Sis uygulanmış gruba progesteronun verilmesi sonucu böbrek doku hasar skorunun, vücut ağırlığı kaybının ve böbrek ağırlığının azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Belirli dozlarda östrojen ve progesteronun birlikte uygulanması sonucunda ise BUN, KRE, böbrek doku hasar skoru iyileşmiş ve Sis kaynaklı nefrotoksisitenin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak progesteronun Sis'in neden olduğu nefrotoksisite üzerindeki faydalı etkisinin doza bağlı olduğunu ve buna ek olarak östrojen ve progesteronun spesifik bir doz ile kombinasyonunun Sis'e bağlı nefrotoksisiteyi azalttığını ortaya koymuşlardır.

Moudache *et al.* (2016), çalışmalarında zeytin yaprağındaki fenolik bileşikler ve bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Zeytin yaprağı ve ekstratında 28 çeşit fenolik bileşik tespit etmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada serbest radikallerin %78'inin zeytin yaprağı özütünde bulunan antioksidanlar tarafından temizlendiğini ortaya koymuşlardır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alınan elli altı erişkin erkek Sprague-Dawley sıçan (200-250 gr ağırlığında) kullanıldı. Hayvanlara standart yem ve su verildi. Deney başlamadan önce sıçanların 7 gün boyunca laboratuvar ortamına uyumları sağlandı. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Deneysel Ataturk Üniversitesi Hayvan Denemeleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (protokol numarası: B.30.2.ATA.0.23.85-11). Tüm deneyler Hayvan Bilimleri Laboratuvar Hayvan Kaynakları Komisyonu tarafından yayımlanan Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'na uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. Kimyasallar

Hem Sis hem de Ole (HPLC derecesi \geq %98) Sigma'dan (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) satın alındı. Bütün ilaçlar ve kimyasallar her uygulama öncesinde taze olarak hazırlandı. Bu çalışmada kullanılan sisplatin ve Ole dozları ön laboratuvar deneylerine ve önceki literatür bilgilerine (Andreadou *et al.* 2009; Ademiluyi *et al.* 2014) dayanılarak seçildi.

3.3. Deneysel Çalışma

Sıçanlar tartılarak rasgele sekiz deney grubuna ayrıldı (her biri n=7): 1. grupta (kontrol), hayvanlara 1 mL damıtılmış su verildi. 2. grupta (Sis grubu) hayvanlara damıtılmış su (1 mL) içinde 7 mg Sis/kg verildi. 3. 4. ve 5. grupta (Ole grupları), sıçanlara 1 mL/Ole solüsyonu (50, 100 ve 200 mg/kg) verildi. 6. 7. ve 8. grupta (Sis/Ole) hayvanlara sisplatin uygulamasını takiben 1 mL Ole verildi.

Sıçanlara Sis enjeksiyonları intraperitoneal (i.p) yolla tek doz olarak bir gün uygulandı. Tek başına Ole ve Sis/Ole gruplarına toplam 3 günlük sürede günde tek doz i.p. enjeksiyonlar yapıldı. Enjeksiyondan sonraki 4. günde, sıçanlara izofluran ile anestezi uygulandı ve biyokimyasal çalışmalar için kan örnekleri alındı. Ayrıca daha ileri analizler için hayvanlardan böbrek örnekleri toplandı.

3.4. Biyokimyasal Analiz

3.4.1. Böbrek doku homojenatlarının hazırlanması

Taze böbrek dokuları buz soğukluğunda tuzlu su ile yıkandı ve -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Doku numuneleri tartıldı ve daha sonra pH 7.0'da 50 mM tuzlu fosfat tamponu içerisinde homojenize edildi. Homojenize edilmiş böbrek dokuları, daha sonraki analizler için 10.000 rpm'de 4 °C'de 15 dakika boyunca santrifüj edilerek süpernatantları elde edildi.

3.4.2. Malondialdehit'in ölçülmesi (MDA)

Doku süpernatantındaki MDA içeriğini ölçmek suretiyle lipid peroksidasyonu tespit edildi. Tüpün içeriği mekanik karıştırıcı ile karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımına tiyobarbitirik asit (TBA, %0.8 oranında) ilave edildi. Tüpler su banyosunda bir saat tutuldu (100 °C). MDA seviyesi spektrofotometre kullanılarak 532 nm'de MDA-TBA kompleksinin absorpsiyon katsayısı kullanılarak belirlendi (Gil *et al.* 2010).

3.4.3. Doku TAK ve TOD seviyelerinin ölçülmesi

Böbrekte total antioksidan kapasiteyi (TAK) değerlendirmek için doku homojenatına sodyum fosfat tamponu (100 mmol/L, pH 7.4), sodyum benzoat (10 mmol/L), asetik asit, daha sonra yeni hazırlanmış Fe-EDTA karışımı ve H₂O₂ (10 mmol/L) ilave edildi ve 60 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi. Daha sonra su banyosu içinde

soğutuldu. Ardından asetik asit ve TBA (tiyobarbütirik asit) ilave edildi ve 100 °C’de (kaynar su banyosunda) 10 dakika inkübe edilerek su banyosu içinde soğutuldu. TBARS (parlak sarı-kahverengi renkte) hidroksil radikalinin benzoate ile reaksiyona girmesi ile üretildi ve spektrofotometre ile 660 nm’de ölçüm yapıldı TAK sonuçları $\mu\text{mol Trolox Denklem/L}$ olarak ifade edildi (Koracevic 2001).

Ticari olarak temin edilebilen kitler (Rell Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak sıçan böbreklerinde total oksidan durum (TOD) kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Bu çalışmada ölçüm prensibi, numunede bulunan oksidanların demirli iyon-O-dianisidin kompleksini demir iyonuna okside etmesine ve demir iyonunun da asitli bir ortamda ksilenol ile turuncu renkli bir kompleks yapmasına dayandı. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile artırıldı. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu (530 nm) numunede bulunan oksidan moleküllerinin toplam miktarı ile ilgili olarak değerlendirildi. Mevcut çalışmada kalibrasyon hidrojen peroksitle yapıldı ve doku gramı başına $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri cinsinden ifade edildi (Eren vd 2015).

3.4.4. BUN, KRE ve UA seviyelerinin ölçülmesi

BUN, KRE ve UA seviyeleri, Beckman Coulter AU680 tipi otomatik analiz cihazı (Beckman Coulter, Miami, FL, ABD) kullanılarak ölçüldü.

3.5. Histolojik İncelemeler

Böbrek doku örnekleri %10’luk formalinde tespit edilerek parafin içine gömüldü ve kesitleri alındı (5 μm). Numuneler, genel histolojik yapıyı gözlemek için Hemotoksilen ve eozin ile boyandı (H-E). Böbrekte glikojen içeriği ve proteinli atıkları belirlemek için sırasıyla Periyodik asit-Schiff (PAS) ve Kongo kırmızısı boyama yöntemleri kullanıldı. Ayrıca böbrek fibrözünü değerlendirmek için Masson trikrom boyama yöntemi kullanıldı (Bancroft and Stevens 1982). Örneklerin yüksek

çözünürlüklü resimleri bir Olympus B×60 mikroskop kullanılarak ×200 büyütmede çekildi.

Hematoksilen ve Eozin (H-E) boyama metodu

Dokuların genel histolojik yapıları bu boyama metodu ile incelendi.

Boyama Tekniği;

1. Deparafinizasyon için kesitler 60°C'lik etüvde en az 24 saat bekletildi.
2. Deparafinizasyon için dokular;
 - a). Ksilol I havuzunda 10 dk,
 - b). Ksilol II havuzunda 10 dk,
 - c). Ksilol III havuzunda 10 dk bekletildi.
3. Dehidrasyon için dokular;
 - a). %70'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - b). %80'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - c). %96'lık Etil Alkolde 10 dk bekletildi.
4. Dokular 10 dk çeşme suyunda yıkandı ve süzüldü.
5. Kesitler hematoksin boyasında 3-5 dk bekletildi.
6. Boyanan kesitler akarsu altında 5 dk yıkandı.
7. Preparatlar asit alkole birkaç kez batırılıp çıkarıldı.
8. Kesitler tekrar akarsuda yıkandı.
9. Dokular eozin boyada 3-5 dk bekletildi.
10. Akarsuda yıkanarak boyanın fazlasının gitmesi sağlandı.
11. Çıkış alkol aşamaları için;
 - a). %96'lık Etil Alkolde 10 dk,
 - b). %80'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - c). %70'lik Etil Alkolde 10 dk bekletildi.
12. Çıkış ksilol aşamaları için;
 - a). Ksilol I havuzunda 10 dk,

- b). Ksilol II havuzunda 10 dk,
- c). Ksilol III havuzunda 10 dk bekletildi.

Preparatlar havada kurutuldu, kurutulan dokular entellan ve lamel ile kapatıldı.

Periyodik asit schiff (PAS) boyama metodu

Böbrekte glikojen içeriğini göstermek için kullanıldı.

Boyama Tekniği;

1. Deparafinizasyon için kesitler 60°C'lik etüvde en az 24 saat bekletildi.
2. Deparafinizasyon için dokular;
 - a). Ksilol I havuzunda 10 dk,
 - b). Ksilol II havuzunda 10 dk,
 - c). Ksilol III havuzunda 10 dk bekletildi.
3. Dehidrasyon için dokular;
 - a). %70'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - b). %80'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - c). %96'lık Etil Alkolde 10 dk bekletildi.
4. Dokular distile suda 5 dk yıkandı.
5. Kesitlere Periyodik Asit solüsyonu damlatılarak 5 dk bekletildi.
6. Dokular suda 5 dk yıkandı.
7. Schiff solüsyonu damlatılarak 15 dk bekletildi.
8. Akarsu altında 5 dk yıkandı.
9. Kesitler hematoksilin boyasında 2 dk bekletildi.
10. Akarsu altında 5 dk yıkandı.
11. Çıkış alkol aşamaları için;
 - a). %96'lık Etil Alkolde 10 dk,
 - b). %80'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - c). %70'lik Etil Alkolde 10 dk bekletildi.
12. Çıkış ksilol aşamaları için;

- a). Ksilol I havuzunda 10 dk,
- b). Ksilol II havuzunda 10 dk,
- c). Ksilol III havuzunda 10 dk bekletildi.

Preparatlar havada kurutuldu, entellan ve lamel ile kapatıldı.

Masson trikrom boyama metodu

Böbrek fibrozunu göstermek için kullanıldı.

Boyama Tekniği

1. Deparafinizasyon için kesitler 60°C'lik etüvde en az 24 saat bekletildi.
2. Deparafinizasyon için dokular;
 - a). Ksilol I havuzunda 10 dk,
 - b). Ksilol II havuzunda 10 dk,
 - c). Ksilol III havuzunda 10 dk bekletildi.
3. Dehidrasyon için dokular;
 - a). %70'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - b). %80'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - c). %96'lık Etil Alkolde 10 dk bekletildi.
4. Kesitler suda 5 dk yıkandı.
5. Dokular 5 dk hematoksilende bekletildi.
6. Preparatlar 5 dk akarsuda yıkandı.
7. 30 sn %1'lik asetik asit ile durulandı.
8. Kesitler 10 dk azophloxin solüsyonunda bekletildi.
9. Kesitler tungstophosphoric asit orange solüsyonunda 1dk bekletildi.
10. 30 sn %1'lik asetik asit ile durulandı.
11. Dokular light green solüsyonunda 2dk bekletildi
12. 30 sn %1'lik asetik asit ile durulandı.
13. %96'lık Etil Alkolde 10 dk,
14. %80'lik Etil Alkolde 10 dk,

15. %70'lik Etil Alkolde 10 dk bekletildi.

16. Dokular sırasıyla ksilol I, ksilol II ve ksilol III havuzunda 10'ar dk bekletildi.

Preparatlar havada kurutuldu, entellan ve lamel ile kapatıldı.

Kongo kırmızısı boyama metodu

Böbrek hücrelerinde protein birikimini göstermek için kullanıldı.

Boyama tekniği;

1. Deparafinizasyon için kesitler 60°C'lik etüvde en az 24 saat bekletildi.
2. Deparafinizasyon için dokular;
 - a). Ksilol I havuzunda 10 dk,
 - b). Ksilol II havuzunda 10 dk,
 - c). Ksilol III havuzunda 10 dk bekletildi.
3. Dehidrasyon için dokular;
 - a). %70'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - b). %80'lik Etil Alkolde 10 dk,
 - c). %96'lık Etil Alkolde 10 dk bekletildi.
4. Kesitler suda 5 dk yıkandı.
5. Kesitler Kongo kırmızısında 30 dk bekletildi
6. Dokular çeşme suyunda yıkandı
7. Kesitler distile suya daldırıldı
8. Preparatlar Lityum solüsyonunda 15 dk bekletildi
9. Kesitler distile suya daldırılıp artıldı
10. Kesitler Alkollü farklılaştırma tamponunda 20 sn bekletildi
11. Kesitler iyice durulanana kadar 5 dk çeşme suyunda yıkandı
12. Dokular Mayer hematoksilen boyasında 5 dk bekletildi
13. Kesitler çeşme suyunda 10 dk yıkandı
14. Kesitler %96'lık alkolde 10 dk bekletildi

15. Kesitler %80'lik alkolde 5 dk bekletildi
 16. Kesitler %70'lik alkolde 5 dk bekletildi
 17. Kesitler sırasıyla ksilol I, ksilol II ve ksilol III havuzunda 10'ar dk bekletildi.
- Preparatlar havada kurutuldu, entellan ve lamel ile kapatıldı.

3.6. Histolojik Değerlendirme

Böbreğin histolojik değerlendirmesi farklı patolojik bulgularla (konjesyon, inflamasyon, tübüler apaptoz, tübüler dilatasyonlar, amiloid birikimi, interstisyel fibröz, glomerüler fibroz ve mezenşimal matriks genişlemesi) değerlendirildi. Patolojik bulgular böbrek hasarının şiddetine göre 0-4 arasında puanlandı (Teixeira *et al.* 1982; Jablonski *et al.* 1983; Rule *et al.* 2010).

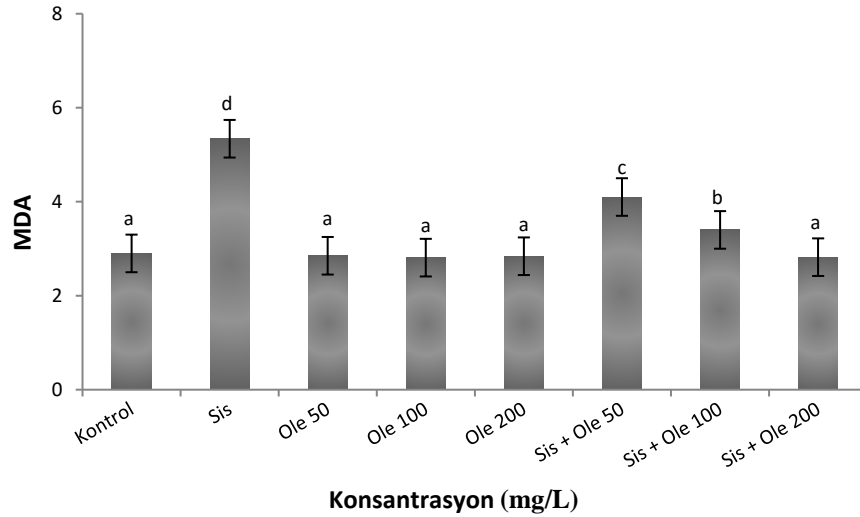
3.7. İstatistik Analiz

İstatistiksel analiz için Windows 18.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) SPSS kullanıldı. Deney verileri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edildi ve ardından çoklu karşılaştırmalar için HSL testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek sunuldu.

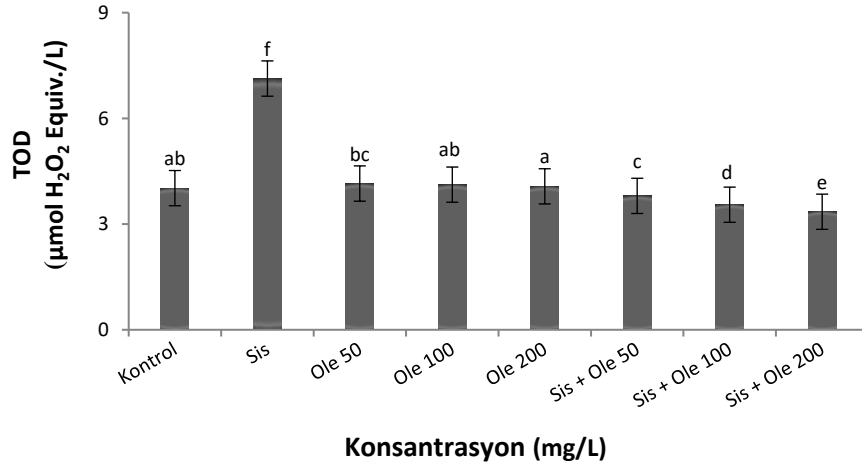
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Biyokimyasal Parametreler

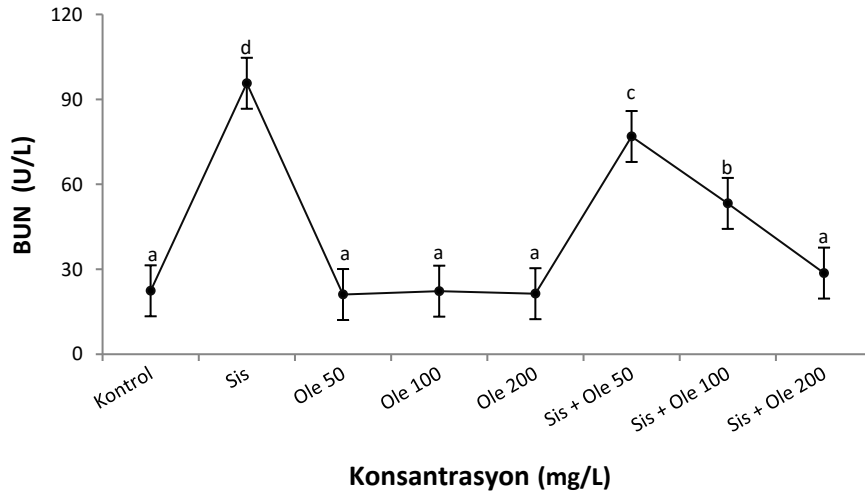
Kontrollerle karşılaştırıldığında Sis grubundaki sıçanların böbrek dokularında MDA ve TOD düzeylerinde belirgin bir yükselme gözlemlendi (Şekil 4.1 ve 4.2). Ayrıca, Sis grubunda serum BUN, KRE ve ürik asit konsantrasyonlarında artışlar tespit edildi (Şekil 4.3-4.5). Aksine, Sis uygulamasından sonra renal hücrelerde TAK seviyesi önemli ölçüde azaldı (Şekil 4.6). Sıçanların Ole ile tedavisi, Sis grubuyla karşılaştırıldığında biyokimyasal parametrelerin tersine çevrilmesine neden oldu. Bu pozitif etkinin artan Ole dozuyla ilişkili olduğu saptandı. Özellikle, yüksek doz Ole grubunda tüm parametreler, Sis grubundakilere kıyasla istatistiksel bakımdan anlamlı farklılıklar gösterdi ($p < 0.05$).



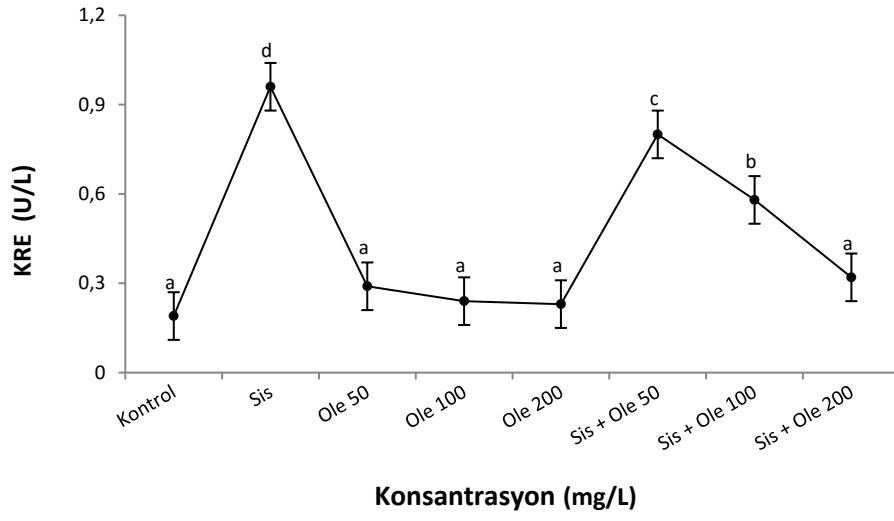
Şekil 4.1. Sis ile muameleden sonra Ole'nin böbrek MDA seviyesi üzerine etkisi. (Veriler ortalama \pm SD ($n = 7$) olarak sunulmuştur. Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir ($p < 0.05$). Kullanılan kısaltmalar: Sis: Sisplatin; Ole: Oleuropein.



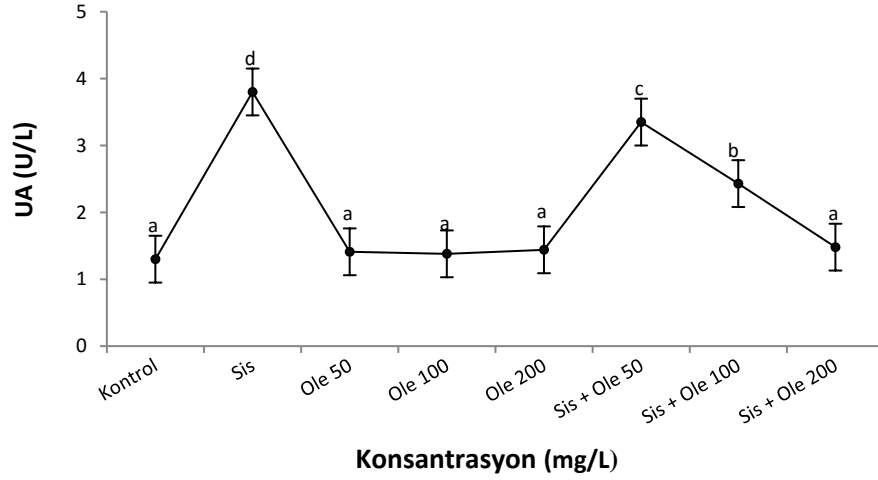
Şekil 4.2. Sis ile muameleden sonra Ole'nin böbrek TOD seviyesi üzerine etkisi. (Veriler ortalama \pm SD (n = 7) olarak sunulmuştur. Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir ($p < 0.05$). Kullanılan kısaltmalar: Sis: Sisplatin; Ole: Oleuropein).



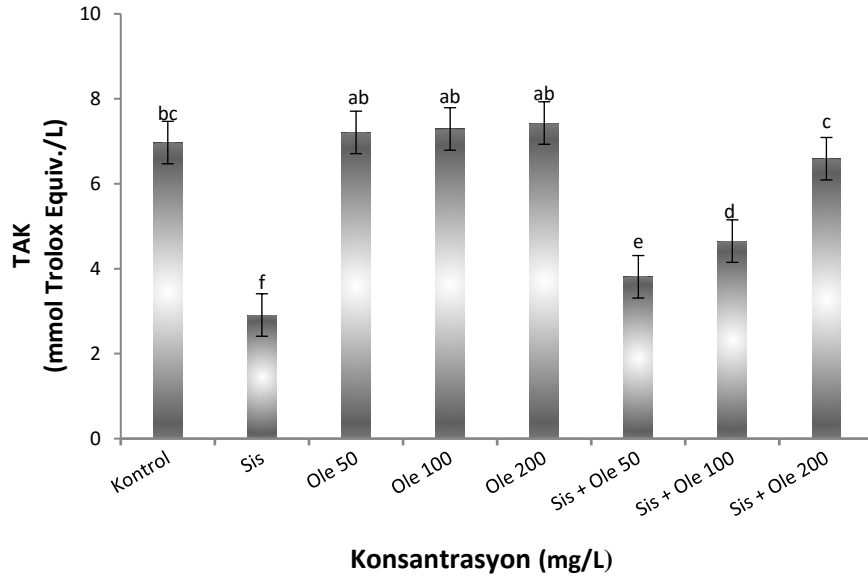
Şekil 4.3. Sis ile muameleden sonra Ole'nin BUN seviyesi üzerine etkisi. Aynı kolondaki farklı üst indis harfleri, istatistiksel farklılıkları ifade etmektedir ($p < 0.05$, n=7). Kullanılan kısaltmalar: Sis: Sisplatin; Ole: Oleuropein.



Şekil 4.4. Sis ile muameleden sonra Ole'nin KRE seviyesi üzerine etkisi. Aynı kolondaki farklı üst indis harfleri, istatistiksel farklılıkları ifade etmektedir ($p < 0.05$, $n=7$). Kullanılan kısaltmalar: Sis: Sisplatin; Ole: Oleuropein.



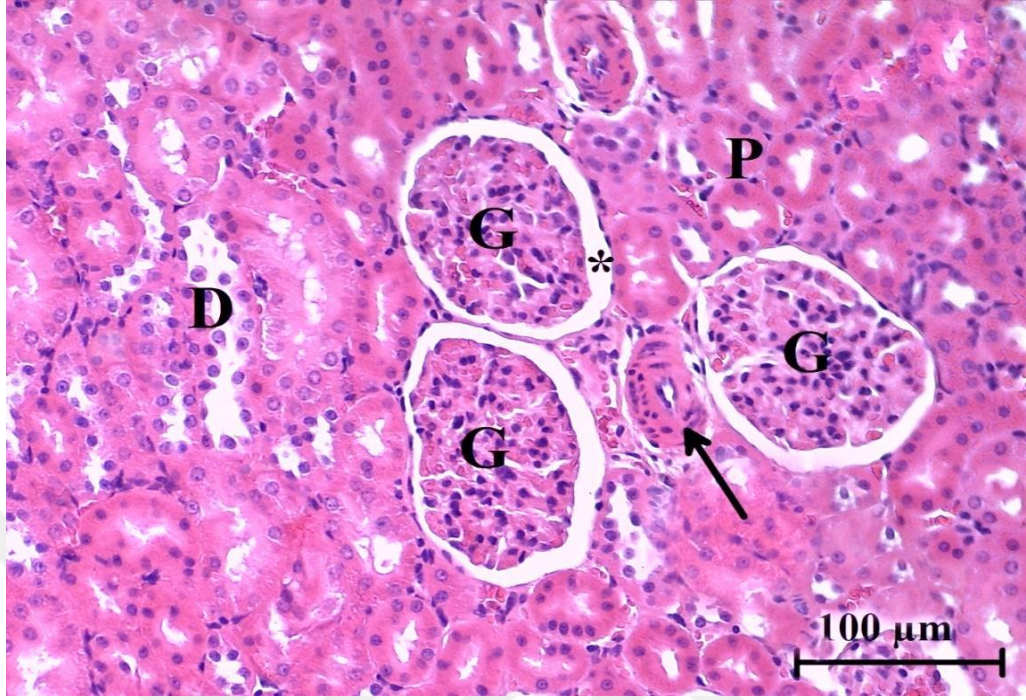
Şekil 4.5. Sis ile muameleden sonra Ole'nin UA seviyesi üzerine etkisi. Aynı kolondaki farklı üst indis harfleri, istatistiksel farklılıkları ifade etmektedir ($p < 0.05$, $n=7$). Kullanılan kısaltmalar: Sis: Sisplatin; Ole: Oleuropein.



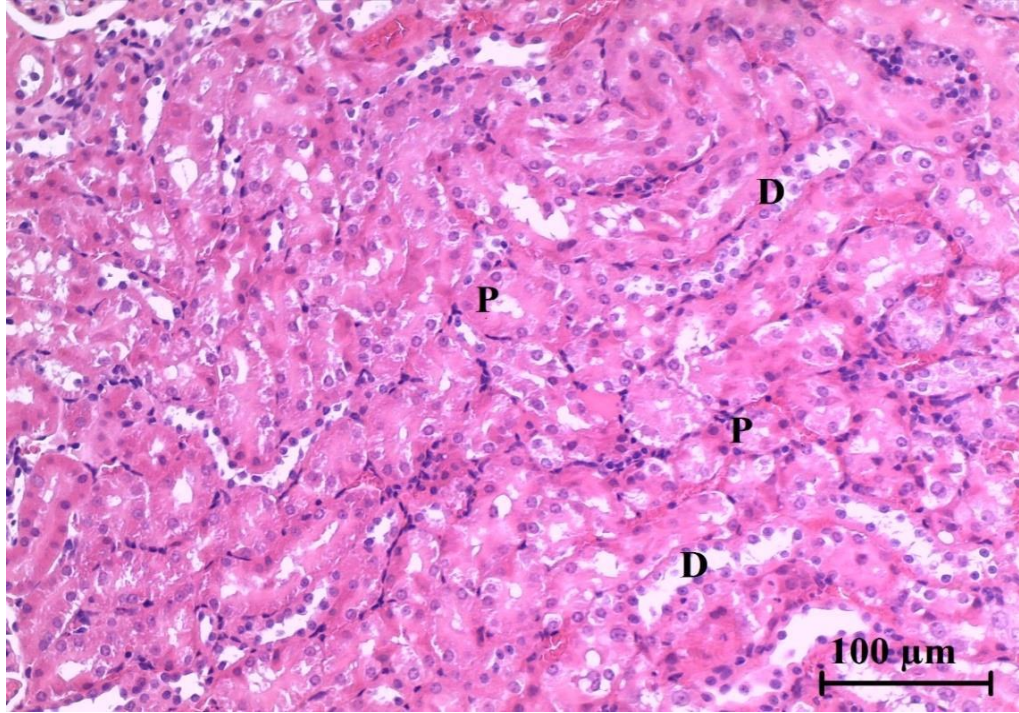
Şekil 4.6. Sis ile muameleden sonra Ole'nin TAK seviyesi üzerine etkisi. (Veriler ortalama \pm SD (n = 7) olarak sunulmuştur. Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılık önemlidir ($p < 0.05$). Kullanılan kısaltmalar: Sis: Sisplatin; Ole: Oleuropein).

4.2. Histopatolojik Gözlemler

Böbrek dokularının genel histolojik yapısını gözlemek amacıyla rutin H-E boyama metodu ile boyanmış preparatlarda yapılan incelemeler sonucunda kontrol gruplarının korteks ve medulla bölgelerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 4.7 ve 4.8).

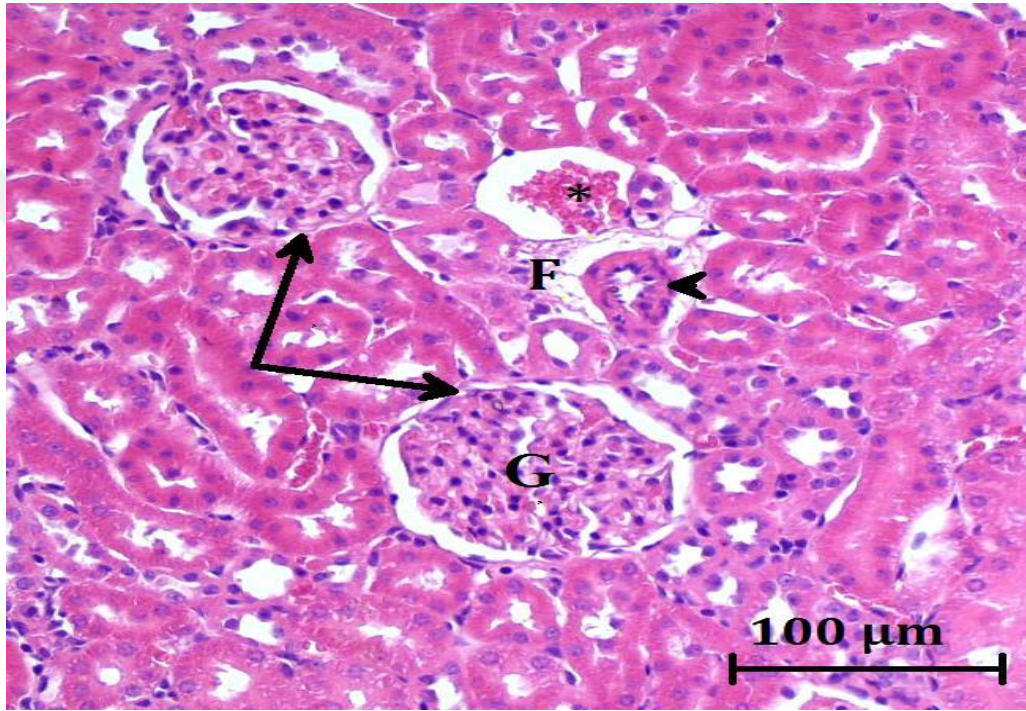


Şekil 4.7. Kontrol grubu böbreğin korteks histolojisi.
P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, Yıldız: Bowman mesafesi, G: Glomerülüs, Ok: Arteriol (H-E).



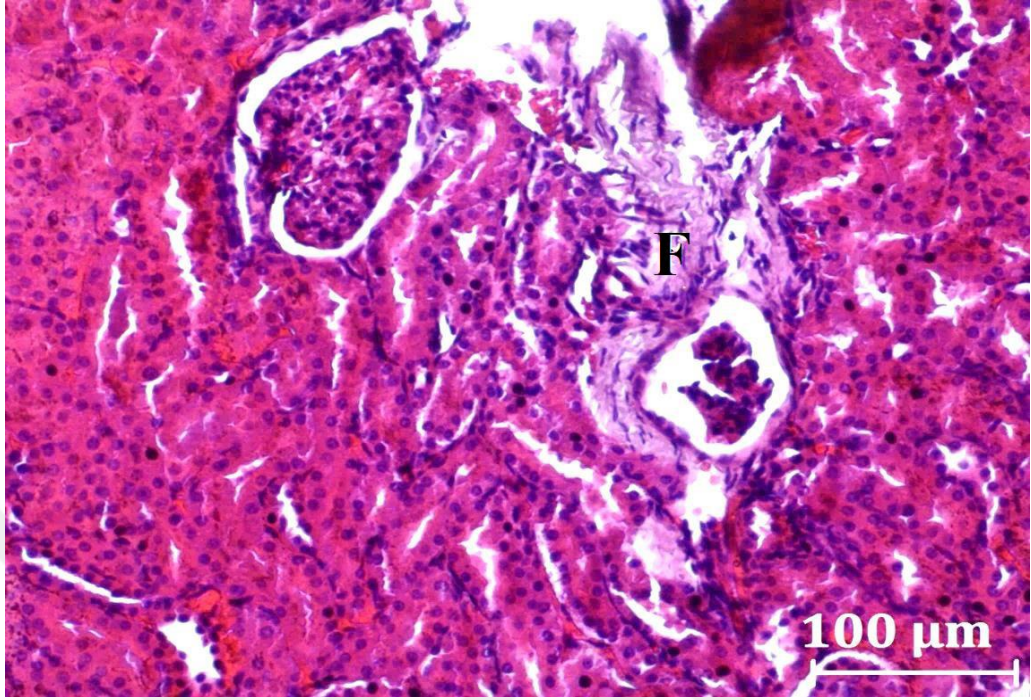
Şekil 4.8. Kontrol grubu böbreğin medulla bölgesi.
P: Proksimal tübül, D: Distal tübül(H-E).

Sis uygulanan sıçanların böbrek dokuları kontrollerle kıyaslandığında homojen olmayan boyanmalar, Bowman mesafesinde daralma, konjesyon, mezanşimde matriks artışı, lökosit infiltrasyonu, fibröz doku artışı, arterioskleröz, hemoraj, tübüllerde dilatasyon, tübül lümenlerinde protein birikimi, damar etraflarında bağ dokusu artışı gibi önemli histopatolojik bulgular gözlemlendi (Şekil 4.9-4.15).

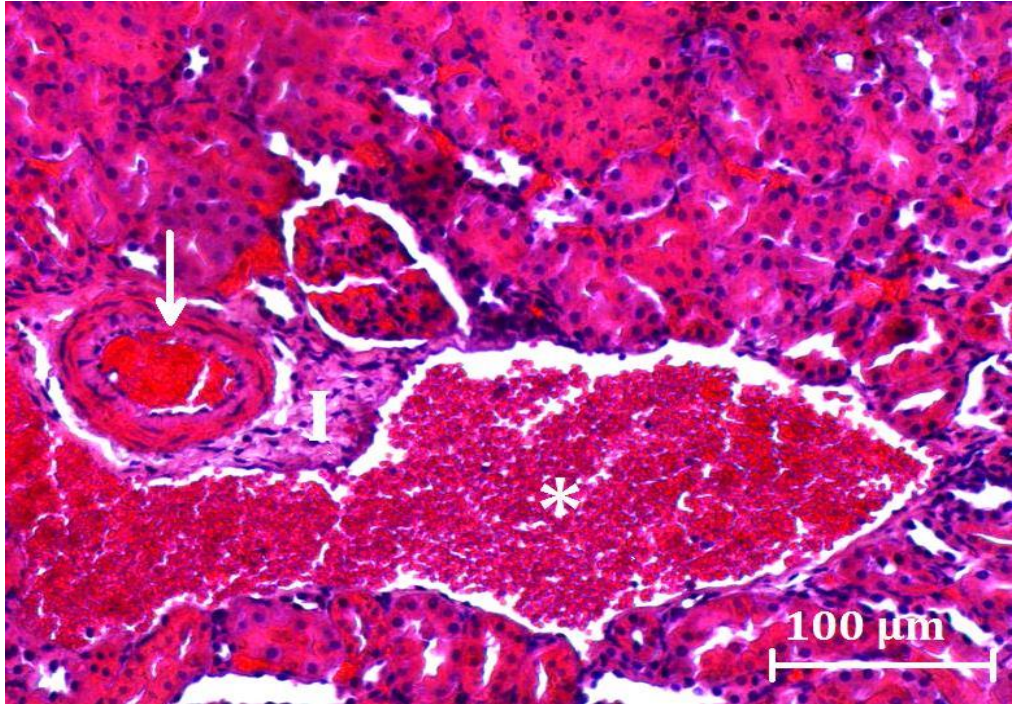


Şekil 4.9. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda kanama, damar etrafında fibröz doku artışı, bowman mesafesinde yer yer daralma görülmektedir.

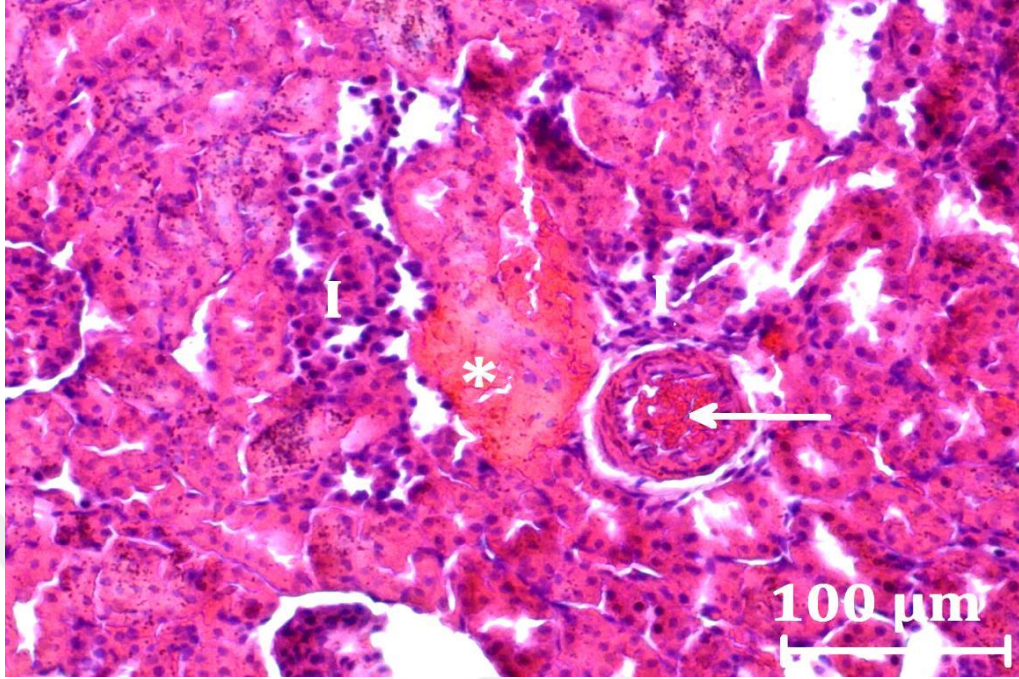
G: Glomerülüs, Yıldız: Konjesyon, Okbaşı: Arterioskleröz, F: Fibröz doku artışı, Oklar: Bowman mesafesinde daralmalar (H-E).



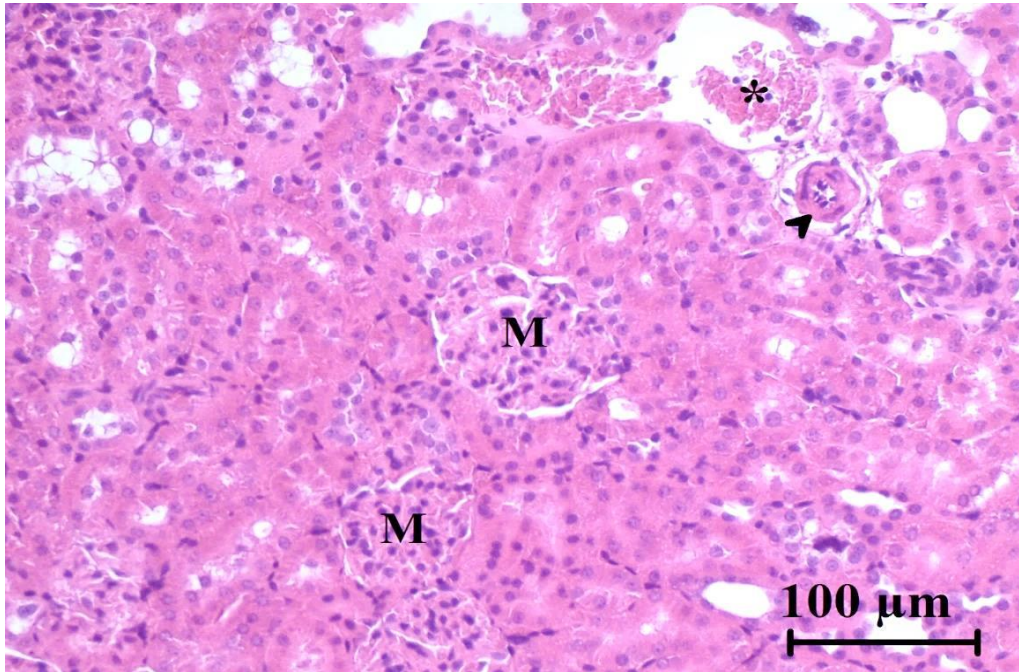
Şekil 4.10. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda koyu boyanma ve fibröz doku artışı görülmektedir.
F: Fibröz doku artışı, (H-E).



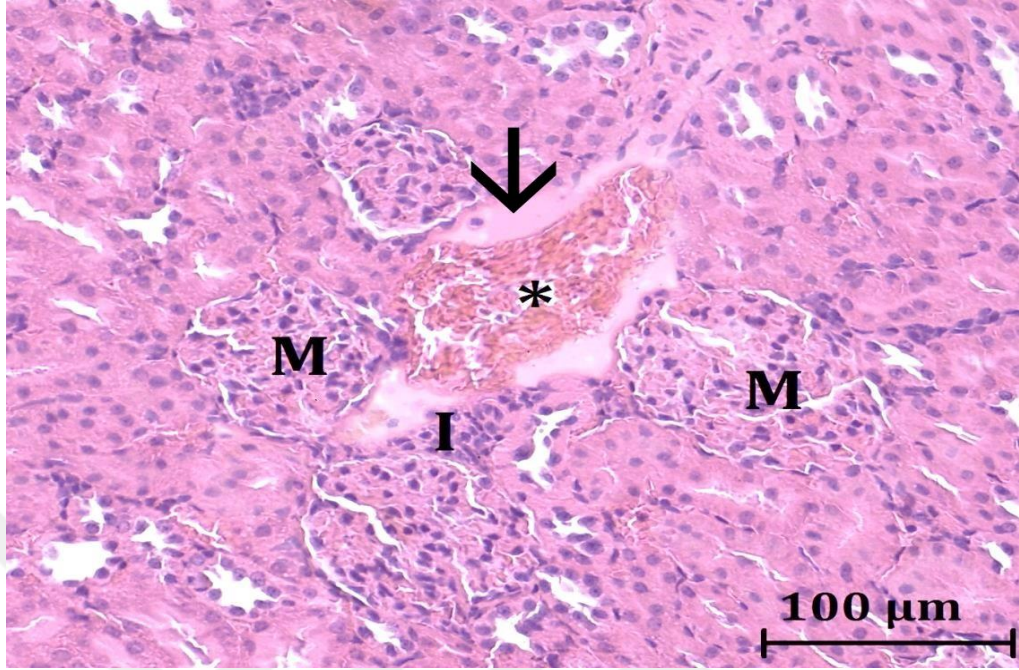
Şekil 4.11. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda konjesyon, lenfosit infiltrasyonu, ve arterioskleröz görülmektedir.
Yıldız: Konjesyon, I: Lenfosit infiltrasyonu, Ok: Arterioskleröz (H-E).



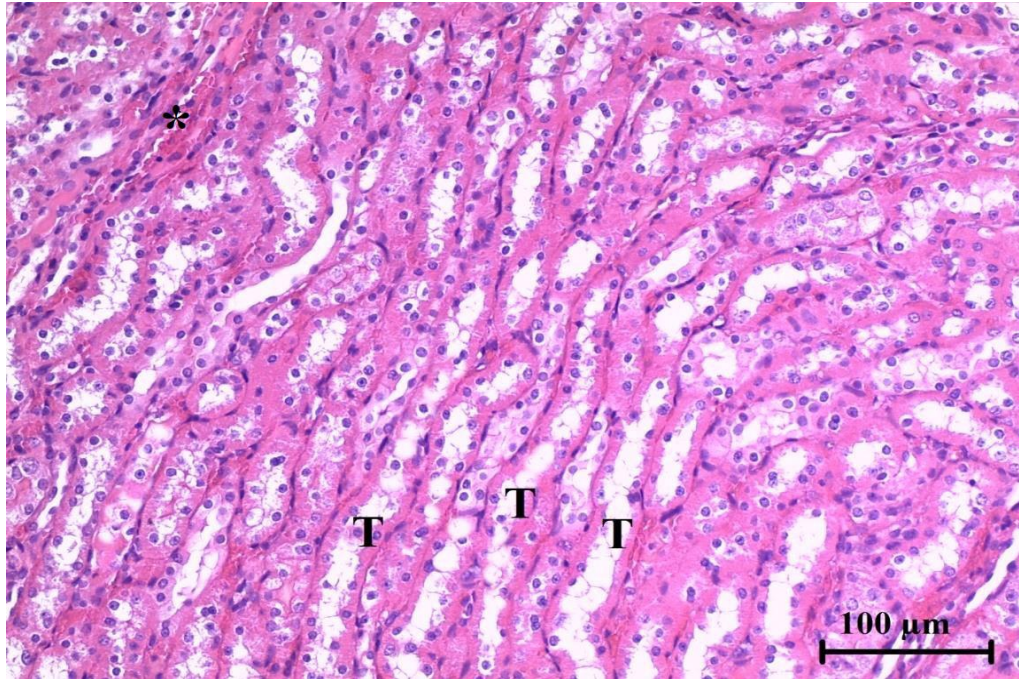
Şekil 4.12. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda hemoraj, lenfosit infiltrasyonu, ve arterioskleröz görülmektedir. Yıldız: Hemoraj, I: Lenfosit infiltrasyonu, Ok: Arterioskleröz (H-E).



Şekil 4.13. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda soluk boyanma, konjesyon, mezanşimal matriks artışı, ayirt edilemeyen Bowman mesafesi ve arterioskleröz görülmektedir. Yıldız: Konjesyon, M: Mezanşimal matriks artışı, Okbaşı: Arterioskleröz (H-E).

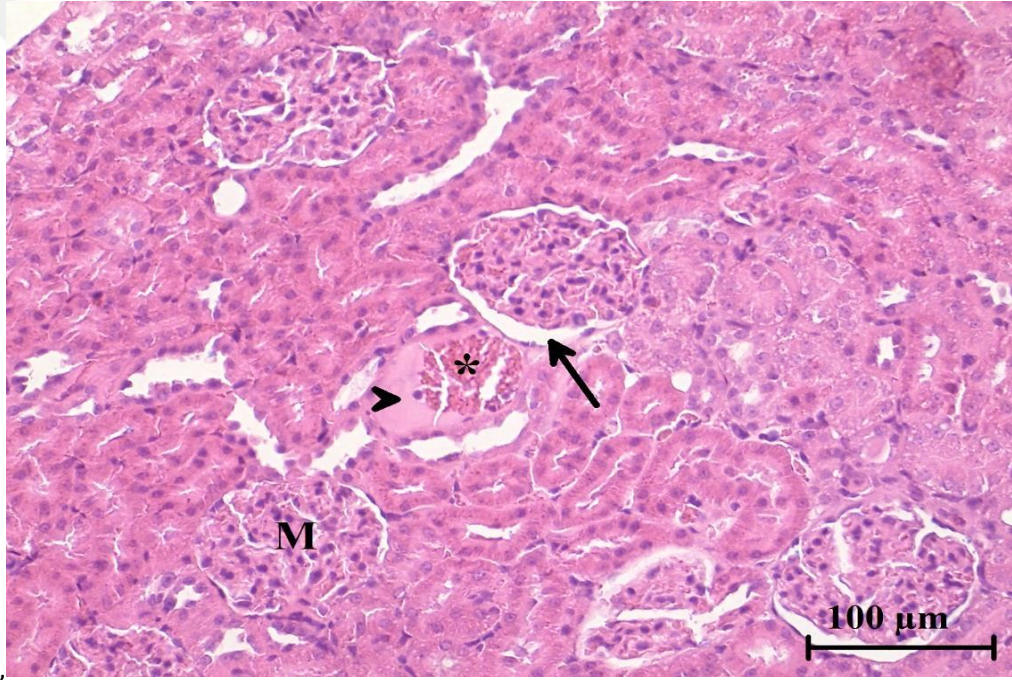


Şekil 4.14. Sis uygulanan hayvanların böbrek dokusunda konjesyon, mezanşimal matriks artışı, lenfosit infiltrasyonu, ayırt edilemeyen Bowman mesafesi ve Protein birikimi görülmektedir.
Yıldız: Konjesyon, M: Mezanşimal matriks artışı, I: Lenfosit infiltrasyon, Ok: Protein birikimi (H-E).



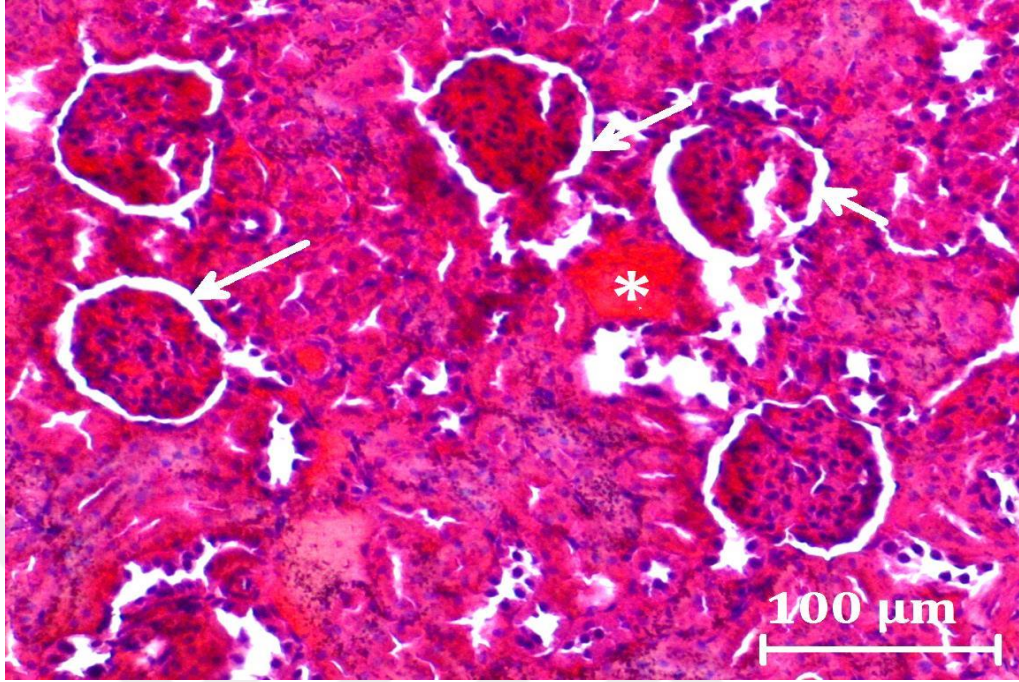
Şekil 4.15. Sis uygulanan hayvanlarda böbreğin medulla bölgesinde tübüler dilatasyonlar görülmektedir.
Yıldız: Hemoraj, T: Tübüler dilatasyon (H-E).

Tek başına Ole böbrek üzerinde herhangi bir patolojik etki oluşturmadı. Sis muamelesinden sonra hayvanlara tedavi amaçlı Ole verildiğinde ise böbrek dokularında görülen patolojik bulguların Ole uygulamasına bağlı bir şekilde azaldığı görüldü. 50 mg/kg grubundaki etkinin, verilen diğer dozlara oranla daha zayıf olduğu tespit edildi. Sis grubu ile karşılaştırıldığında yer yer soluk ve koyu boyanmalar, mezenkimal matriks ve konjesyonda belirgin olmayan azalmalara rastlandı (Şekil 4.16 ve 4.17). Aynı zamanda medulla bölgesindeki tübüllerde dilatasyonların zayıf bir şekilde azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.18).

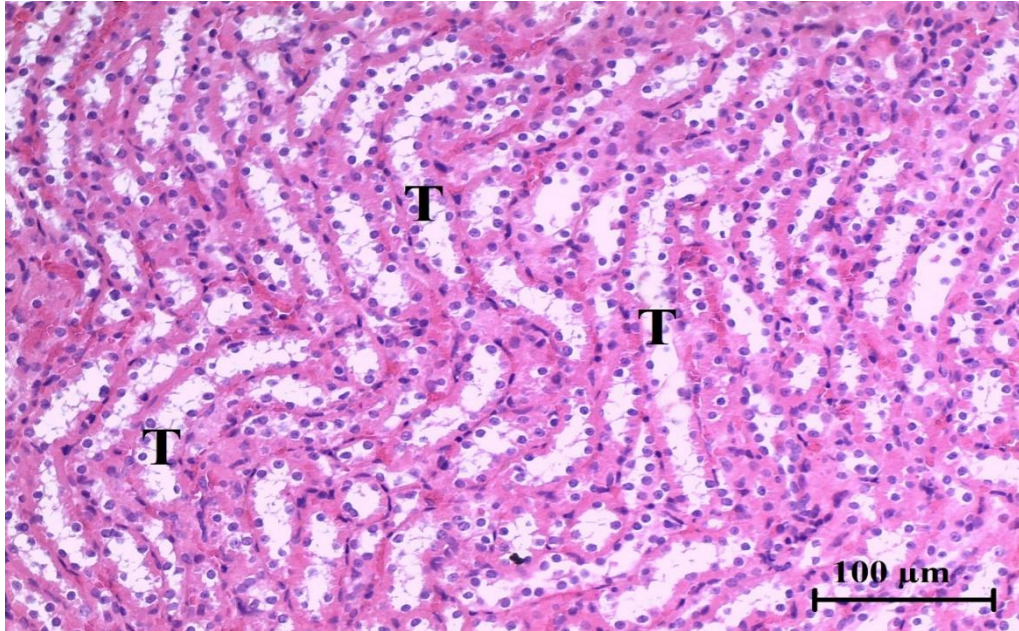


Şekil 4.16. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 50mg/kg Ole uygulandığında soluk boyanma konjesyon ve mezenkimal matrikste azalma.

Ok: Mezenkimal matrikste azalma, *, Yıldız: Konjesyon, M: Mezenkimal matriks, Protein birikimi (Okbaşı) (H-E).

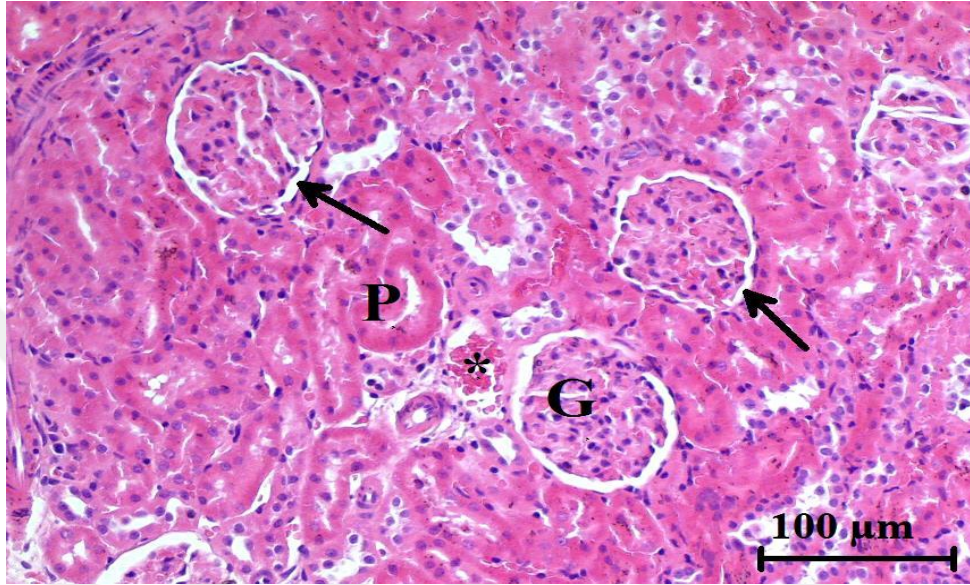


Şekil 4.17. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 50mg/kg Ole uygulandığında koyu boyanma, konjesyon ve mezenkimal matrikste azalma.
Yıldız: Konjesyon, Oklar: Mezenkimal matrikste azalma (H-E).

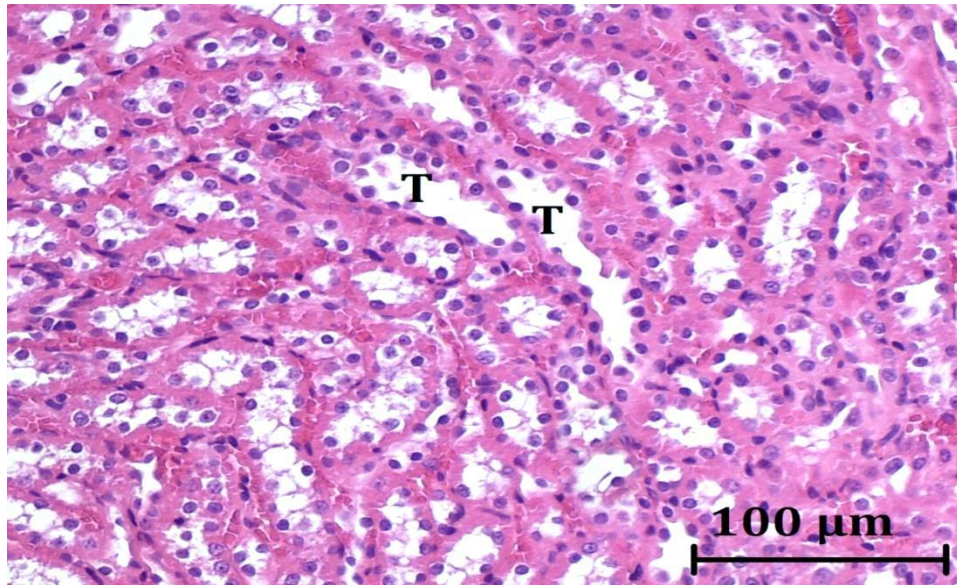


Şekil 4.18. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 50mg/kg Ole uygulandığında, böbrek medulla bölgesinde Sis grubuna kıyasla tübüler dilatasyonlarda belirgin olmayan azalmalar gözlemlendi.
T: Tübüler dilatasyon (H-E).

50 mg/kg doz Ole uygulanan grupla kıyaslandığında Sis+100 mg/kg Ole grubunda, mezenkimal matriks artışının, konjesyonun ve tübüler dilatasyonların daha da azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.19 ve 4.20).

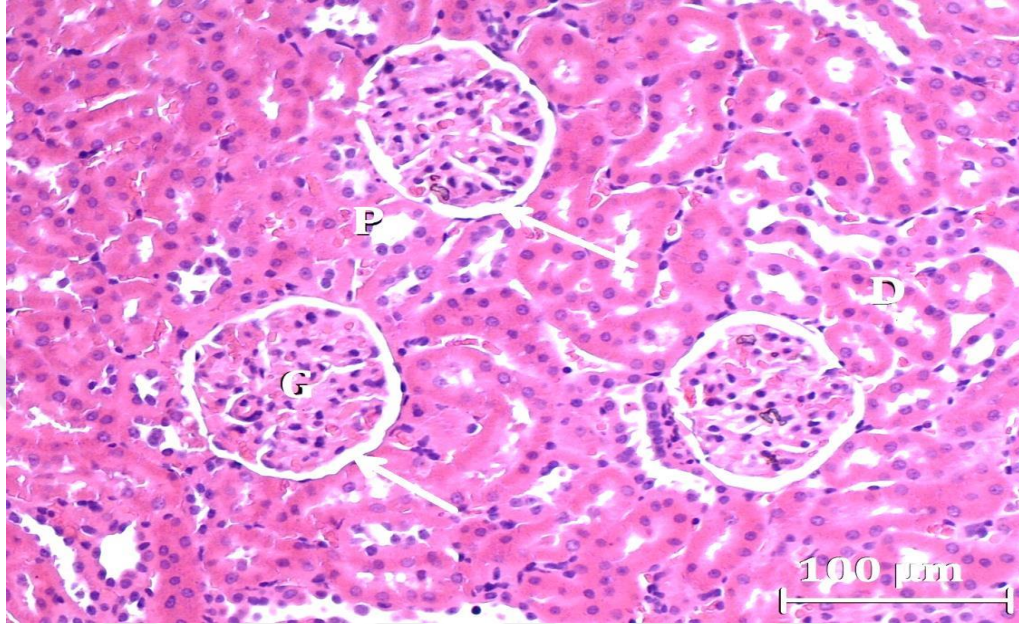


Şekil 4.19. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 100mg/kg Ole uygulandığında, böbrek korteks bölgesinde Bowman mesafesinin normale yakın ve konjesyonun azaldığı görüldü. G: Glomerülüs, P: Proksimal tübül, Yıldız: Konjesyon, Oklar: Mezenkimal matrikste azalma (H-E).

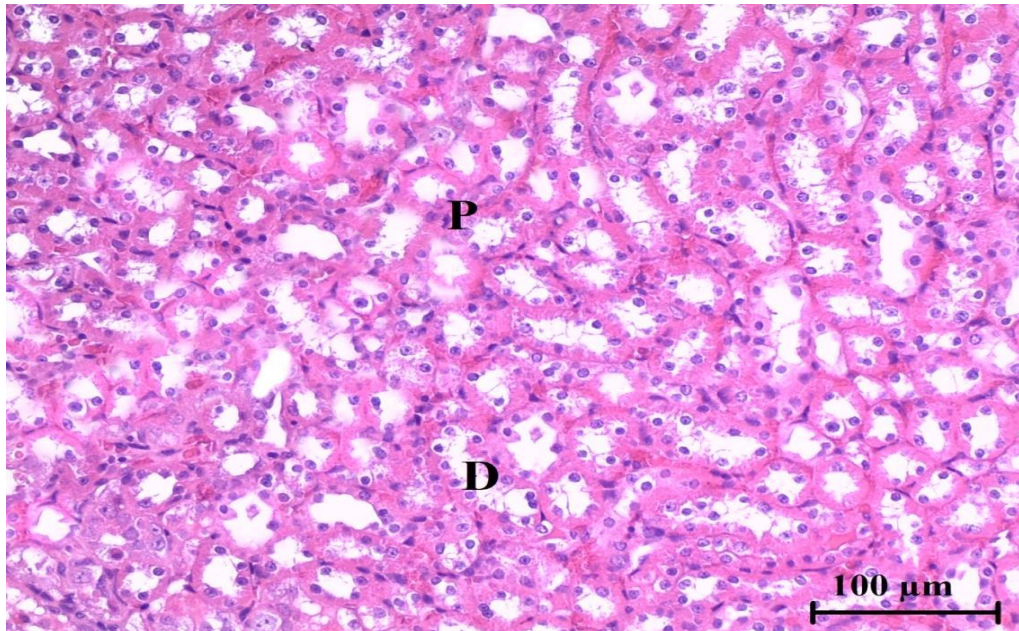


Şekil 4.20. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 100mg/kg Ole uygulanması sonucu, böbrek medulla bölgesinde tübüler dilatasyonlarda azalma görüldü. T: Azalan tübüler dilatasyon (H-E).

Sis+200 mg/kg Ole grupları incelendiğinde, kontrol gruplarına benzer görüntüler elde edildi (Şekil 4.21 ve 4.22).

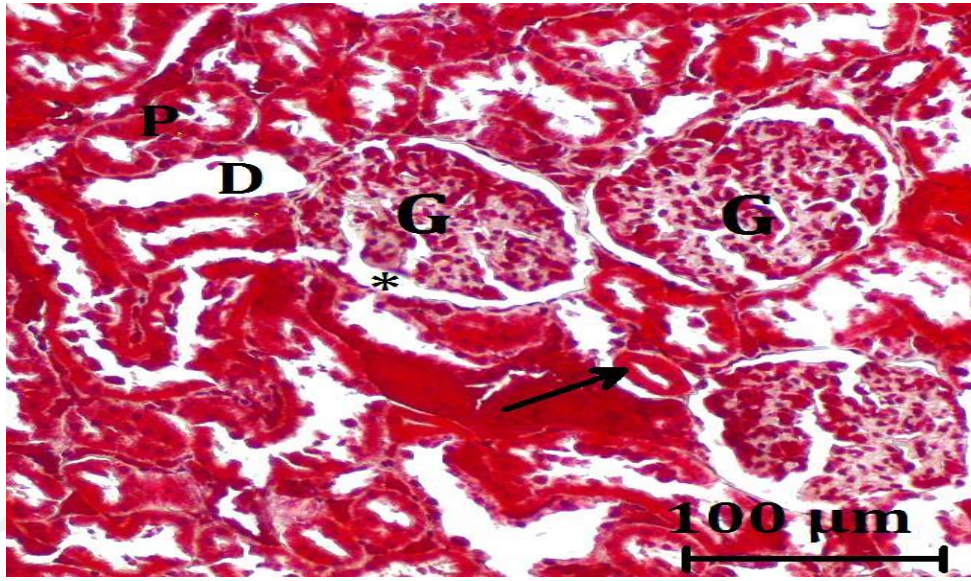


Şekil 4.21. Sis ile muamele edilmiş hayvanlara 200mg/kg Ole uygulandığında böbrek korteks bölgesi.
G: Glomerülüs, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, Oklar: Bowman measfesi (H-E).



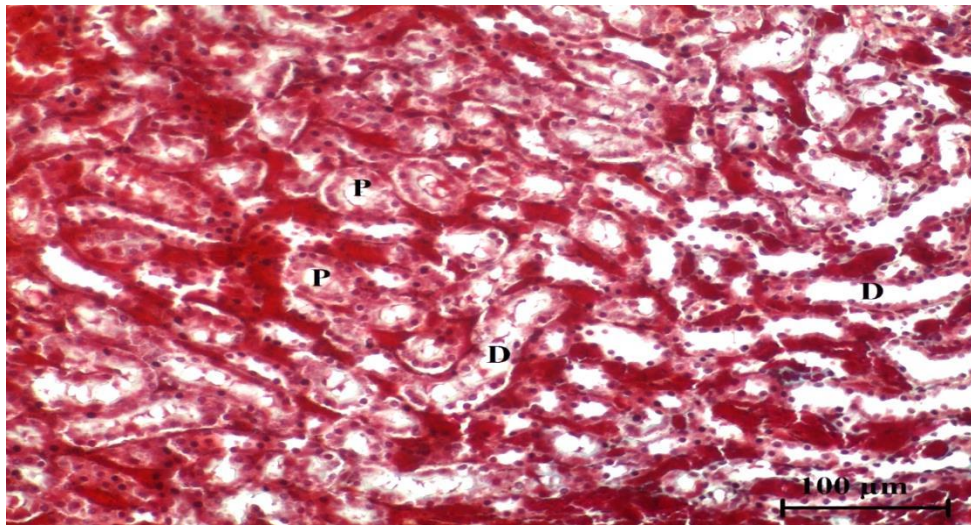
Şekil 4.22. Sis grubuna 200mg/kg Ole uygulanması sonucu, böbrek medulla bölgesinin kontrol gruplarıyla benzer özellikte olduğu görüldü (H-E).

Böbrek dokularında oluşan kollajen liflerin miktarını ve yerini tespit etmek amacıyla Masson trikrom boyama metodu kullanıldı. Kontrol gruplarından alınan kesitlerde normal histolojik yapı gözlenirken (Şekil 4.23 ve 4.24) Sis grubu böbrek dokularında ise damar etrafında, glomerülüslerin etrafında, interstisyel dokuda ve intertübüler alanlarda kollajen lif miktarlarında artış gözlemlendi (Şekil 4.25-27).



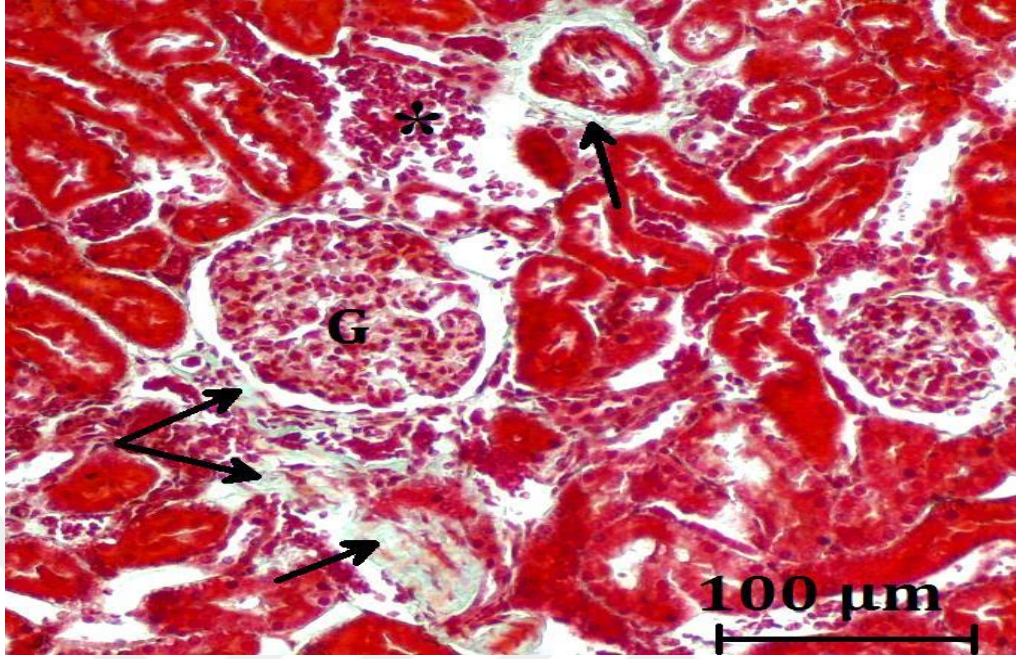
Şekil 4.23. Kontrol grubu normal böbrek histolojisi.

G: Glomerülüs, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül Yıldız: Bowman mesafesi, , Ok: Arteriol (Masson trikrom).

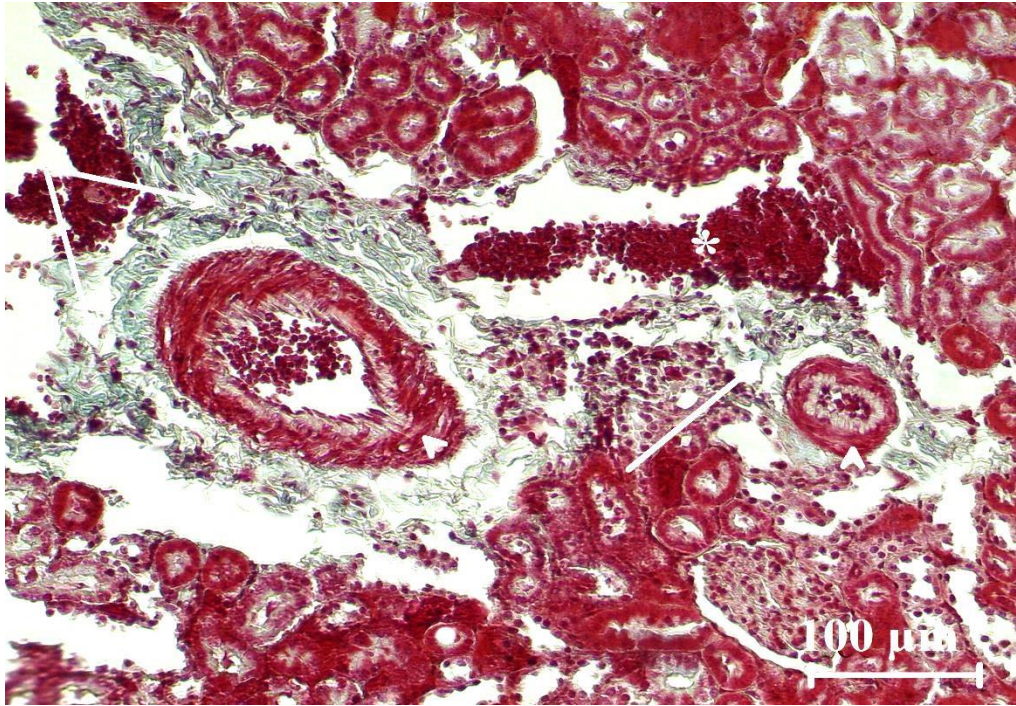


Şekil 4.24. Kontrol grubu böbrek medulla bölgesi normal histolojisi.

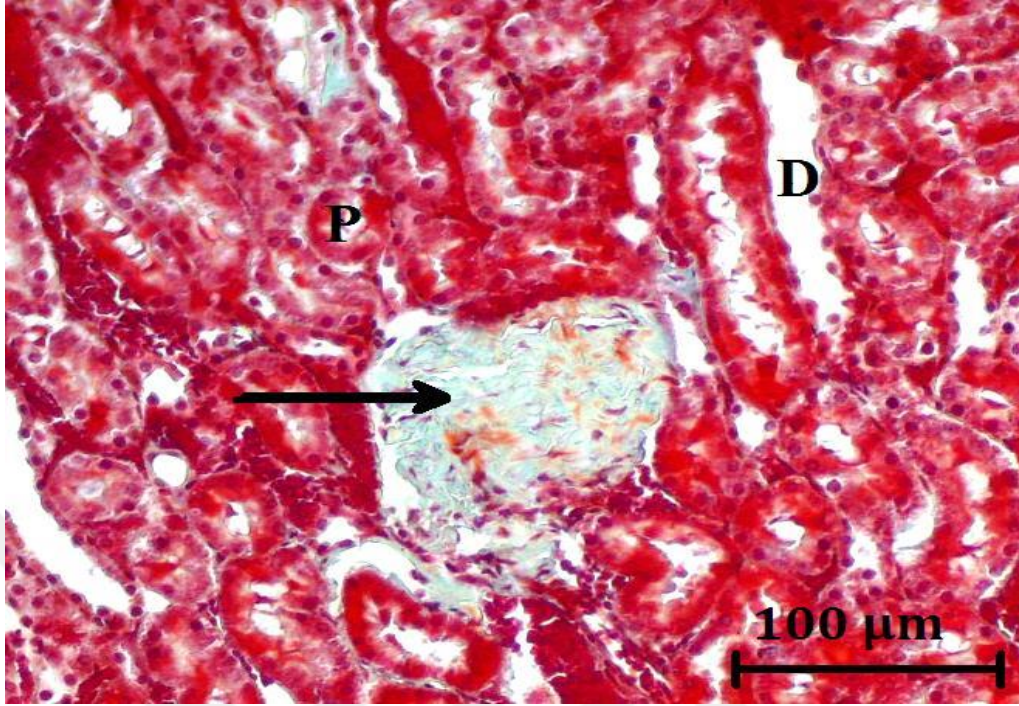
P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (Masson trikrom).



Şekil 4.25. Sis grubu böbrek dokusunda kontrollere kıyasla doku arasında, damar ve glomerülüs etrafında kollajen lif miktarında artış ve konjesyon görüldü.
Oklar: Kollajen lifler, Yıldız: Konjesyon, G: Glomerülüs (Masson trikrom).

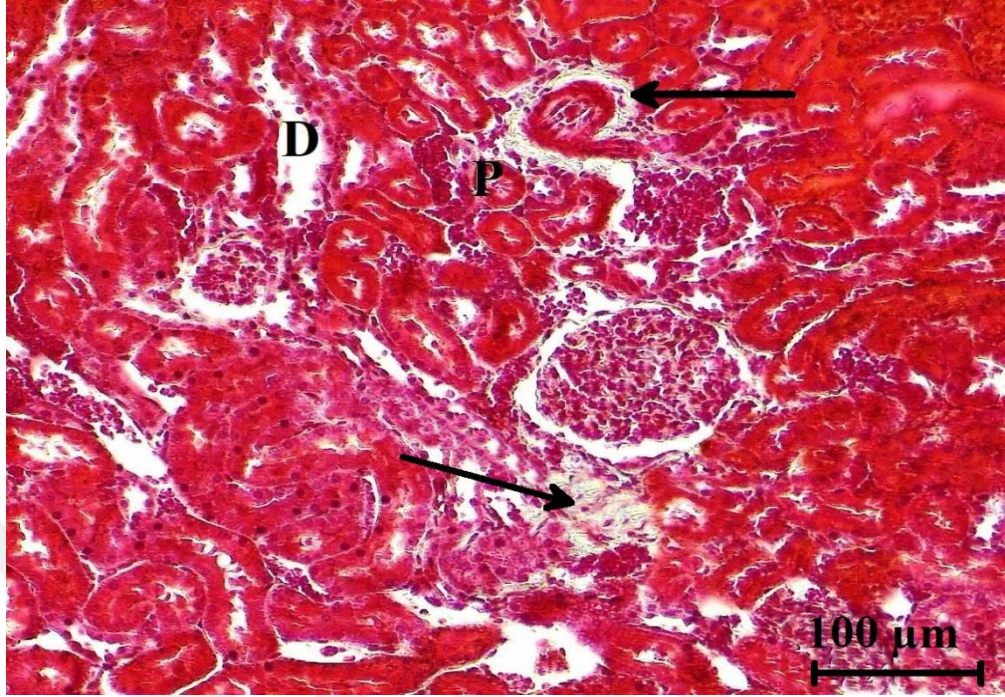


Şekil 4.26. Sis grubu hayvanlarda damar etrafında kollajen lif miktarında artış ve konjesyon görülmektedir.
Oklar: Kollajen lifler, Yıldız: Konjesyon, Okbaşı: Arterioskleröz (Masson trikrom).



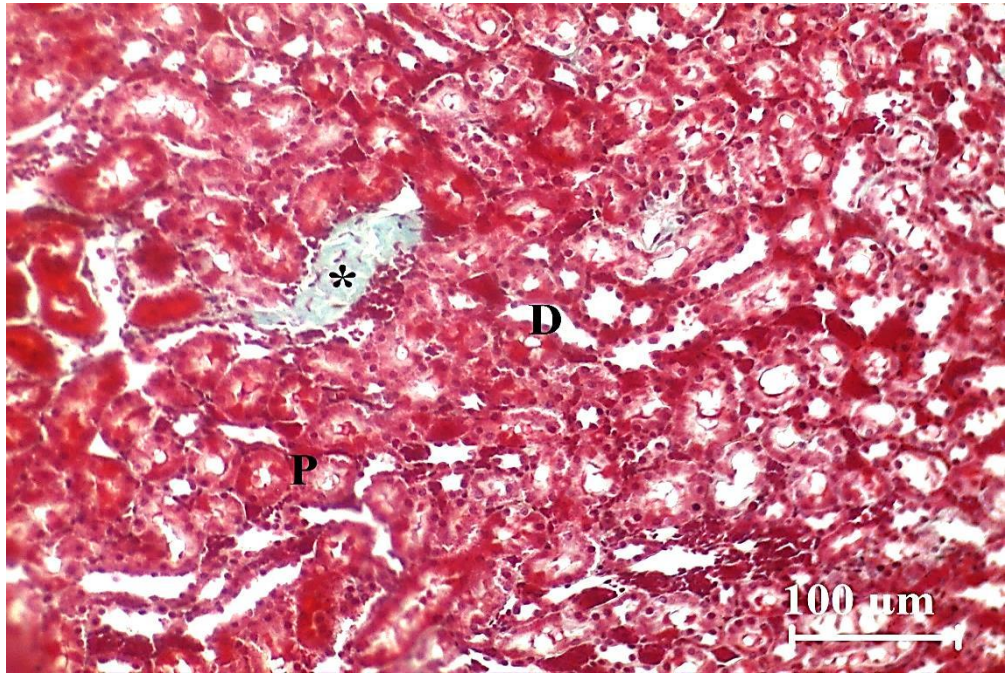
Şekil 4.27. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde tübüller arasında kollajen lif miktarında artış.
Ok: İntertübüler fibrözis, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (Masson trikrom).

Sis uygulanmış hayvanlara tedavi amacıyla Ole verildiğinde, kemoterapik ilacın sebep olduğu patolojik bulgularda azalma gözlemlendi. Meydana gelen bu olumlu etki 50 mg/kg Ole grubunda diğer dozlara göre çok zayıf bir şekilde gerçekleşti (Şekil 4.28 ve 4.29). 100 mg/kg Ole grubunda kollojen lif miktarı büyük ölçüde azalırken (Şekil 4.30 ve 4.31), 200 mg/kg Ole grubunda ise kontrollere benzer doku yapıları izlendi (Şekil 4.32 ve 4.33).



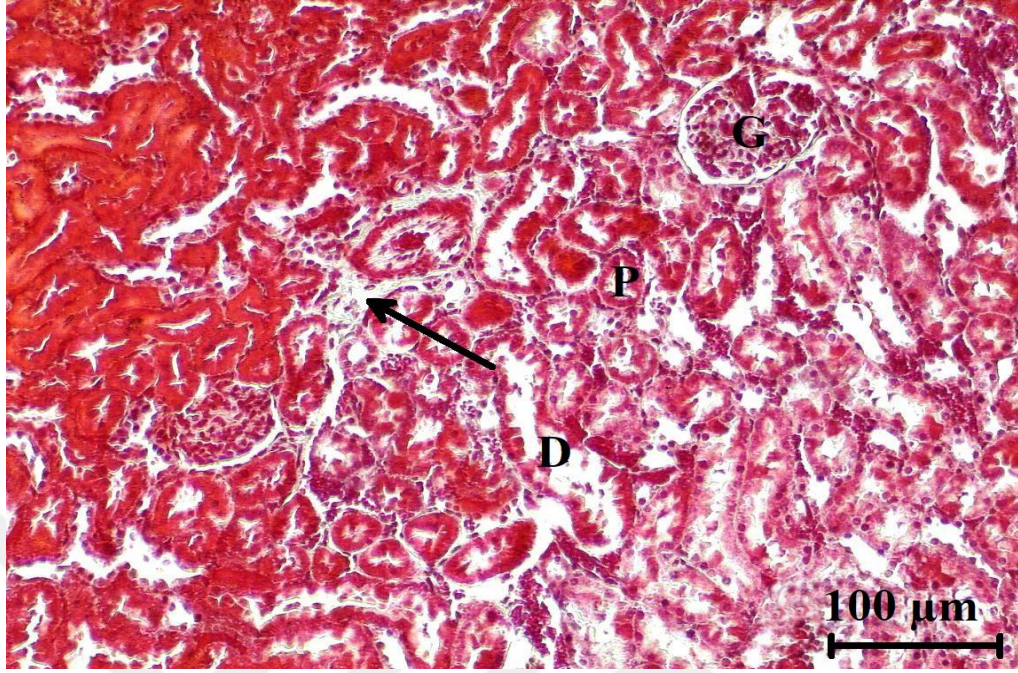
Şekil 4.28. Sis+50 mg/kg Ole grubunun böbrek dokusunda kallojen lif miktarında azalma.

G: Glomerülüs, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, Oklar: Kollajen lifler (Masson trikrom).



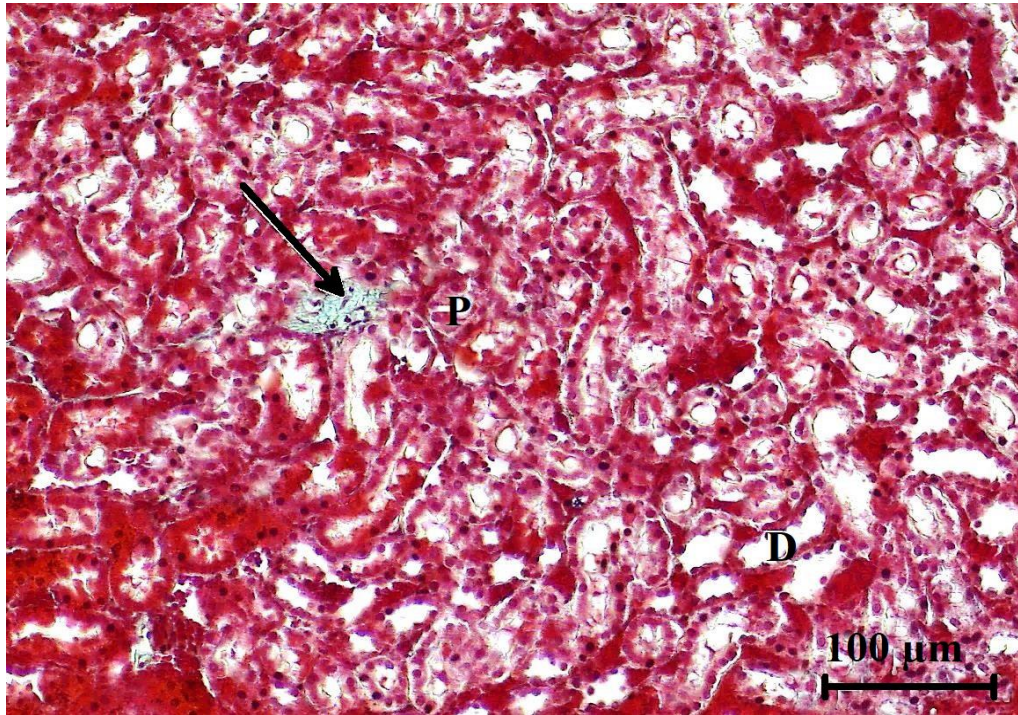
Şekil 4.29. Sis grubu hayvanlara +50 mg/kg Ole uygulandığında böbrek medulla bölgesinde kallojen lif miktarında azalma görüldü.

P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, Yıldız: Kollajen lifler (Masson trikrom).



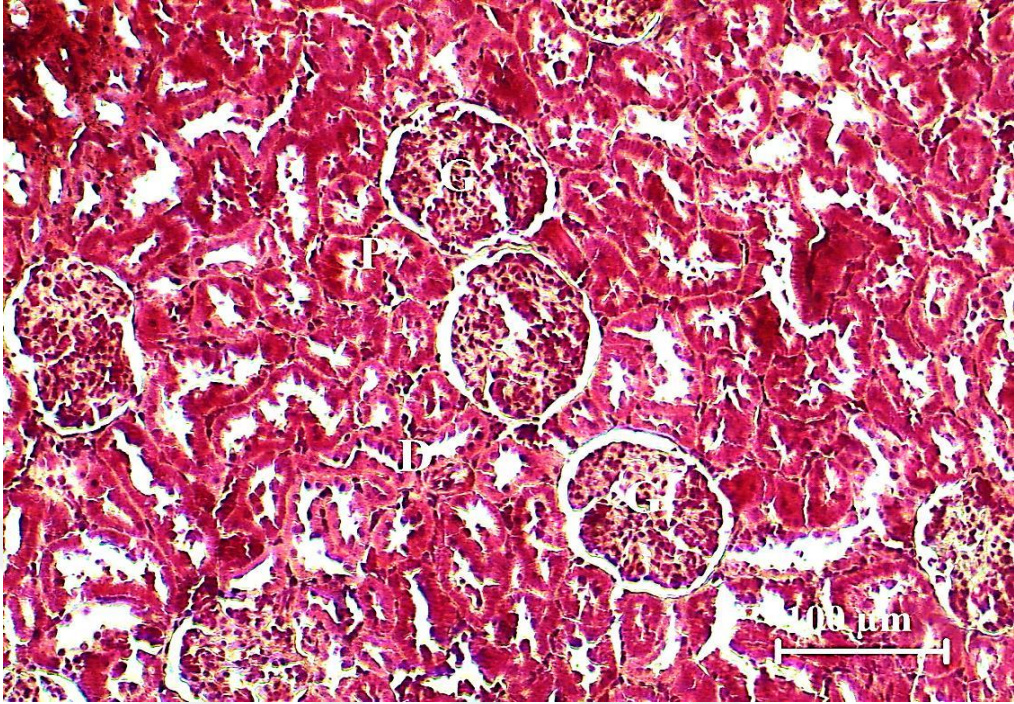
Şekil 4.30. Sis+100 mg/kg Ole grubunun böbrek dokusunda kollojen lif miktarında azalma.

G: Glomerülüs, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, Ok: Kollajen lifler (Masson trikrom).

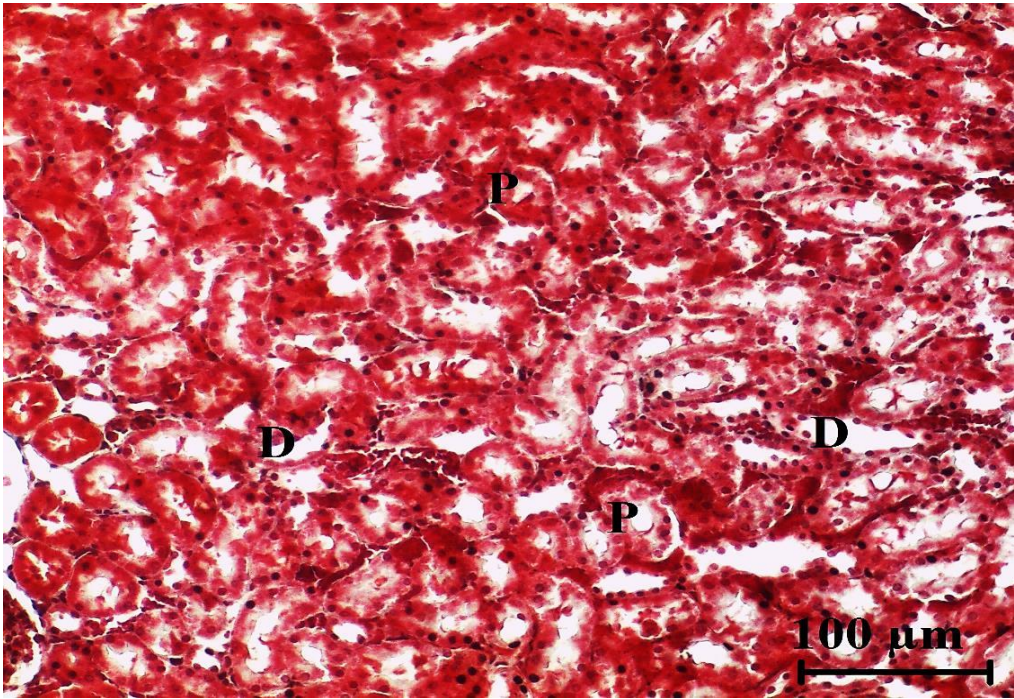


Şekil 4.31. Sis+100 mg/kg Ole uygulandığında böbrek medulla bölgesinde kollojen lif miktarında azalma görüldü.

P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, Ok: Kollajen lifler (Masson trikrom).

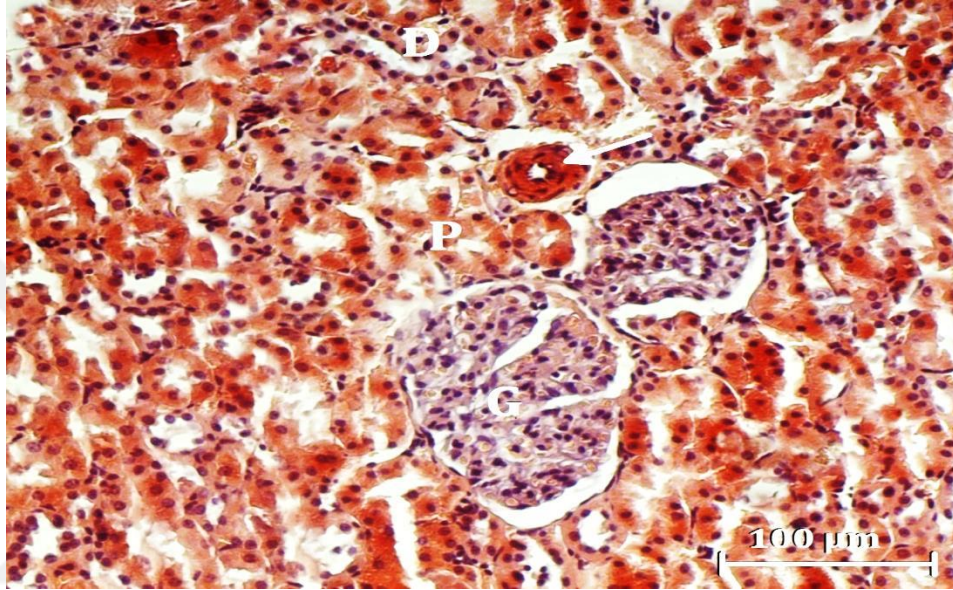


Şekil 4.32. Sis+200 mg/kg Ole uygulanan hayvanların böbrek korteks bölgesi.
G: Glomerülüs, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, (Masson trikrom).

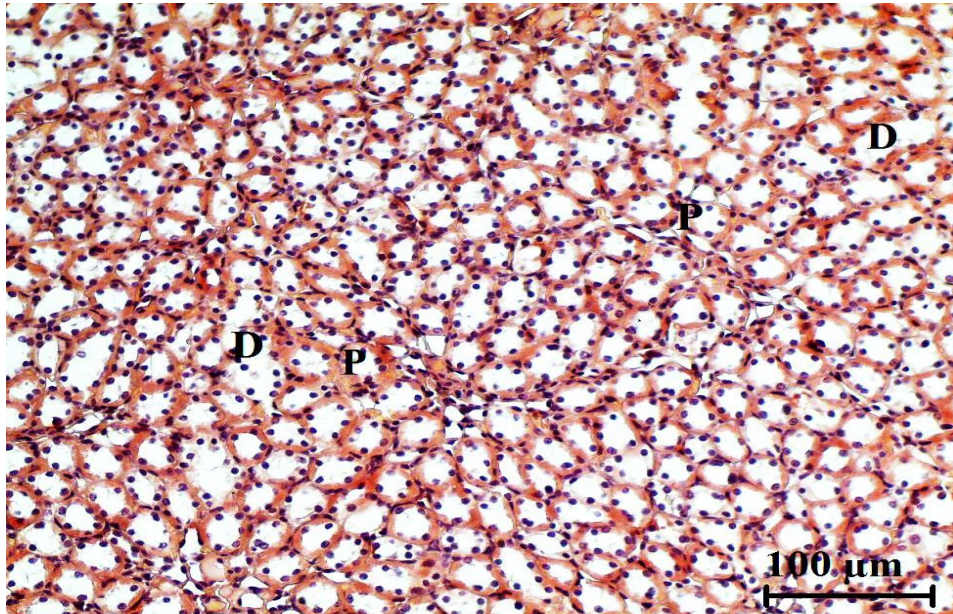


Şekil 4.33. Sis+200 mg/kg Ole uygulanan hayvanlarda böbrek medulla bölgesi.
P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, (Masson trikrom).

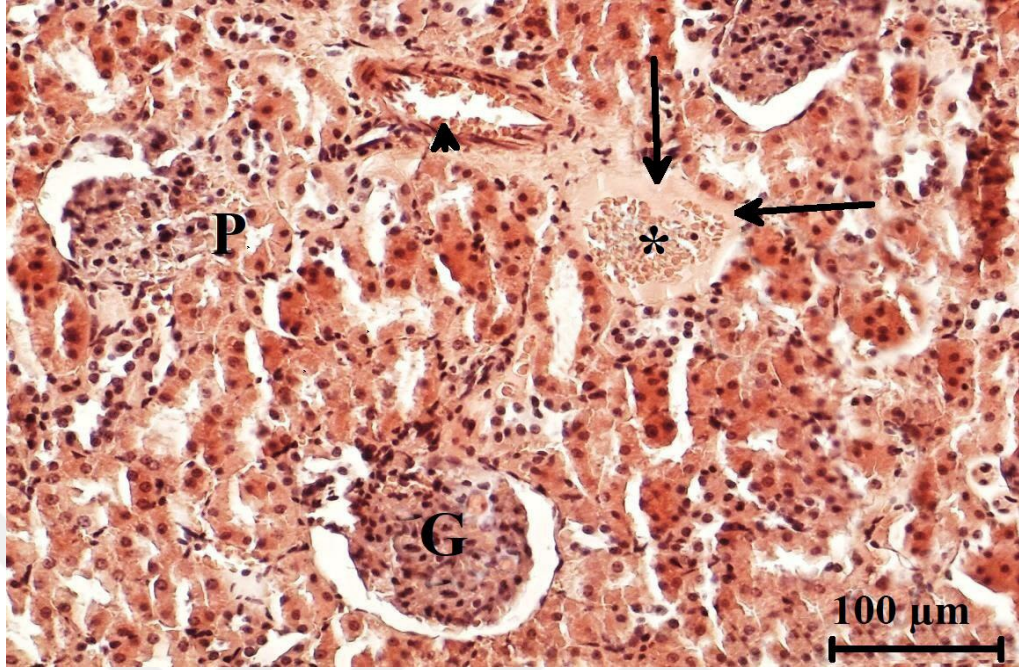
Kongo kırmızısı boyama yöntemi kullanılarak böbrek dokusunda oluşan protein birikimi incelendi. Kontrol grubunda normal histolojik yapı gözlenirken (Şekil 4.34 ve 4.35) Sis grubu hayvanlarda hücreler arasında ve glomerülüs içinde amiloid birikimi tespit edildi (Şekil 4.36 -38).



Şekil 4.34. Kontrol grubu böbrek korteks bölgesi normal histolojisi.
G: Glomerülüs, D: Distal tübül, P: Proksimal tübül, Ok:Arteriol (Kongo kırmızısı).

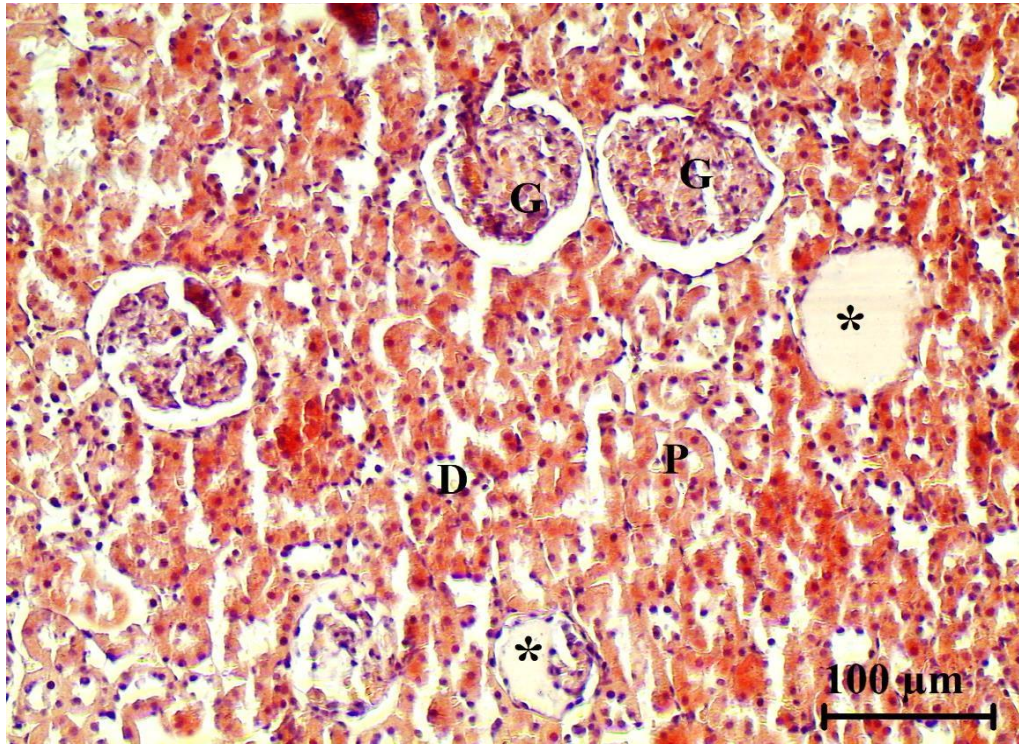


Şekil 4.35. Kontrol grubu böbrek medulla bölgesi.
P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (Kongo Kırmızısı).



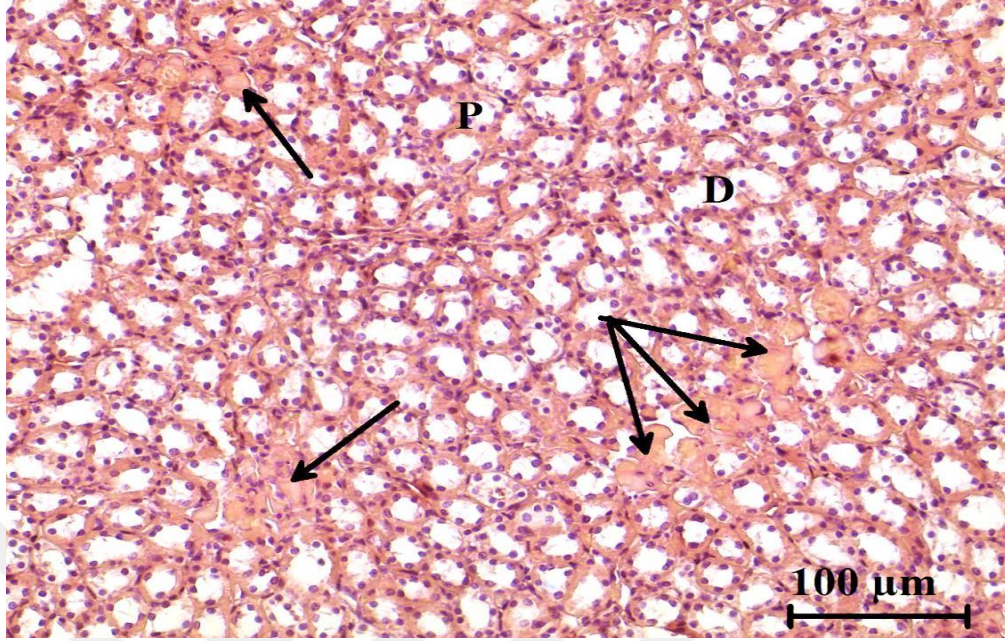
Şekil 4.36. Sis grubu hayvanların böbrek korteksinde amiloid birikimi

Oklar: Damar etrafında amiloid birikimi P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, Okbaşı: Arterioskleröz, Yıldız: Konjesyon (Kongo Kırmızısı).



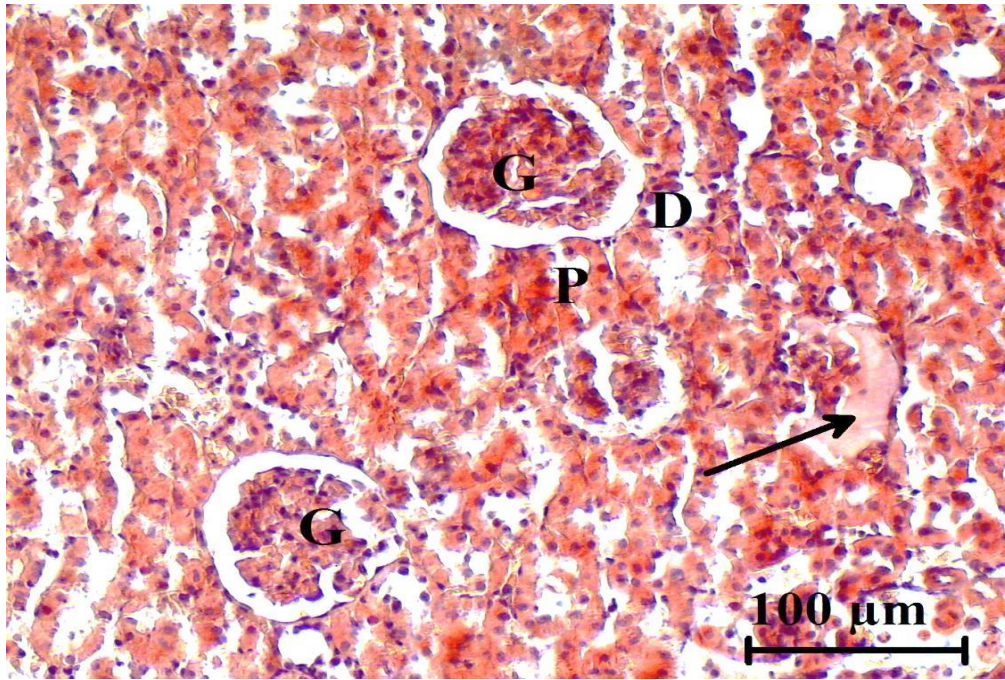
Şekil 4.37. Sis grubu hayvanların böbrek korteksinde amiloid birikimi.

Yıldızlar: İnterstisyel dokuda amiloid birikimi, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, G: Glomerulus (Kongo Kırmızısı).

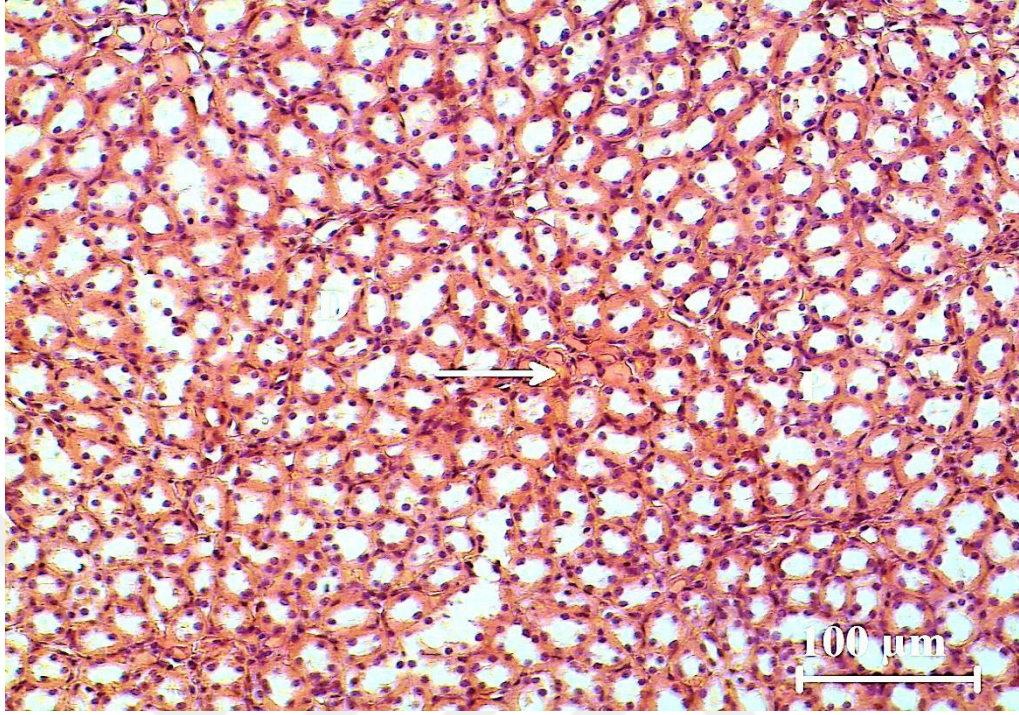


Şekil 4.38. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde amiloid birikimi.
Oklar: Amiloid birikimi, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, (Amiloid).

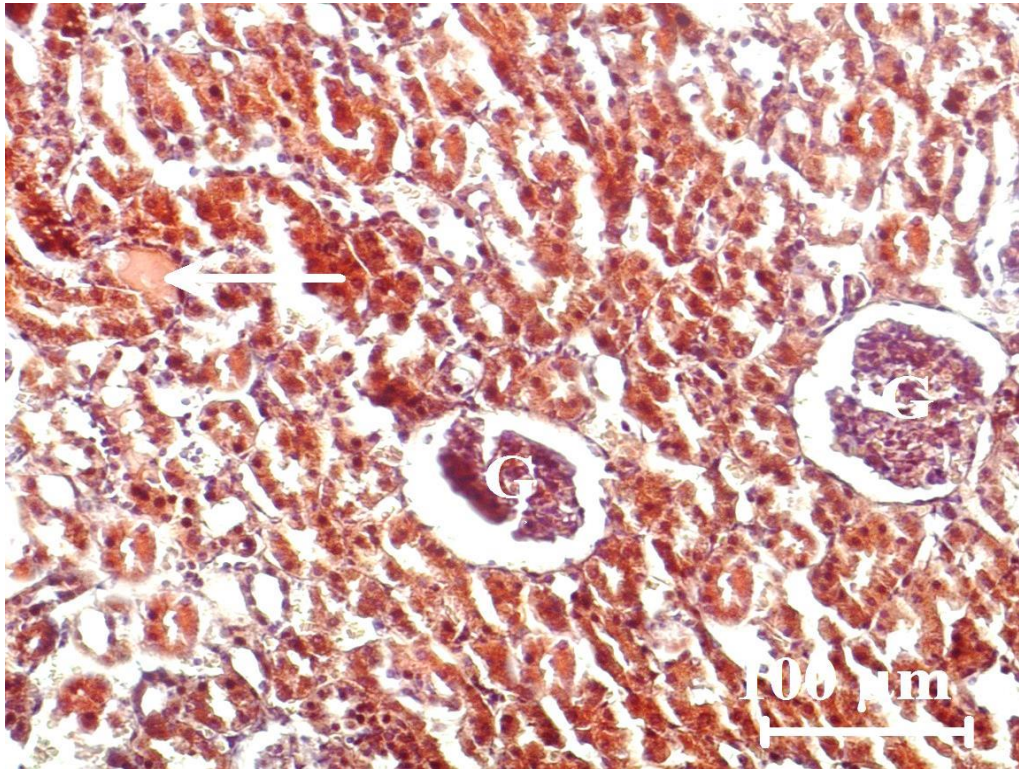
Ole muameleleri ile artan doza bağlı olarak protein birikiminin azaldığı tespit edildi (Şekil 4.39-44).



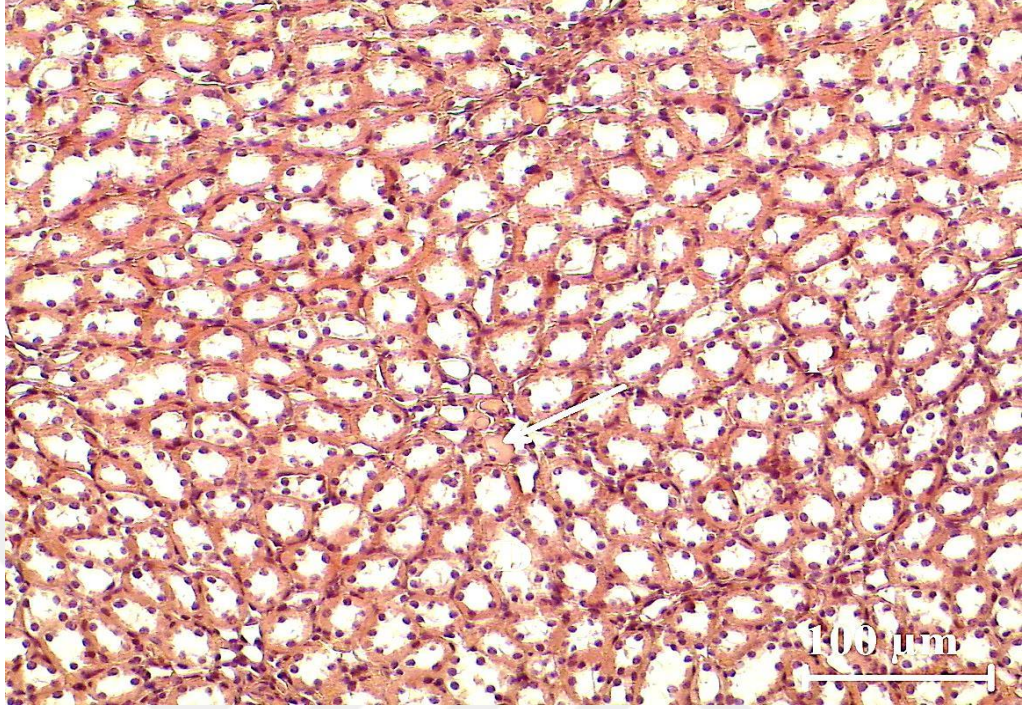
Şekil 4.39. Sis+50 mg/kg Ole grubu böbrek korteksinde amiloid birikimi.
Ok: Amiloid birikimi, G: Glomerülüs, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, (Amiloid).



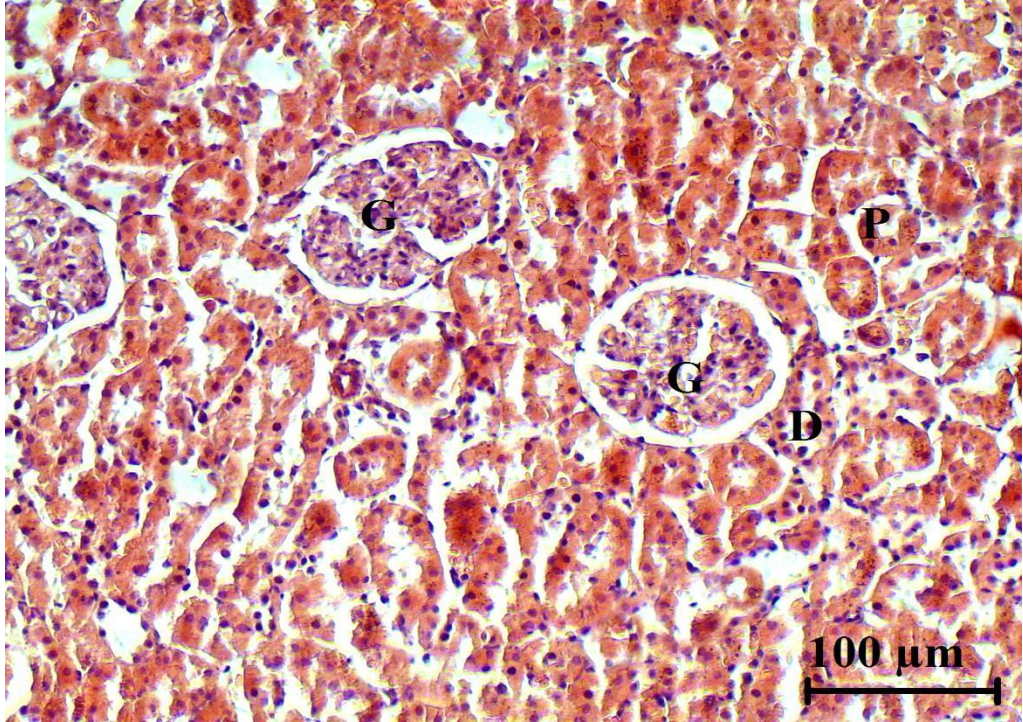
Şekil 4.40. Sis+50 mg/kg Ole grubu böbrek medulla bölgesi.
Ok: Amiloid birikimi, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, (Amiloid).



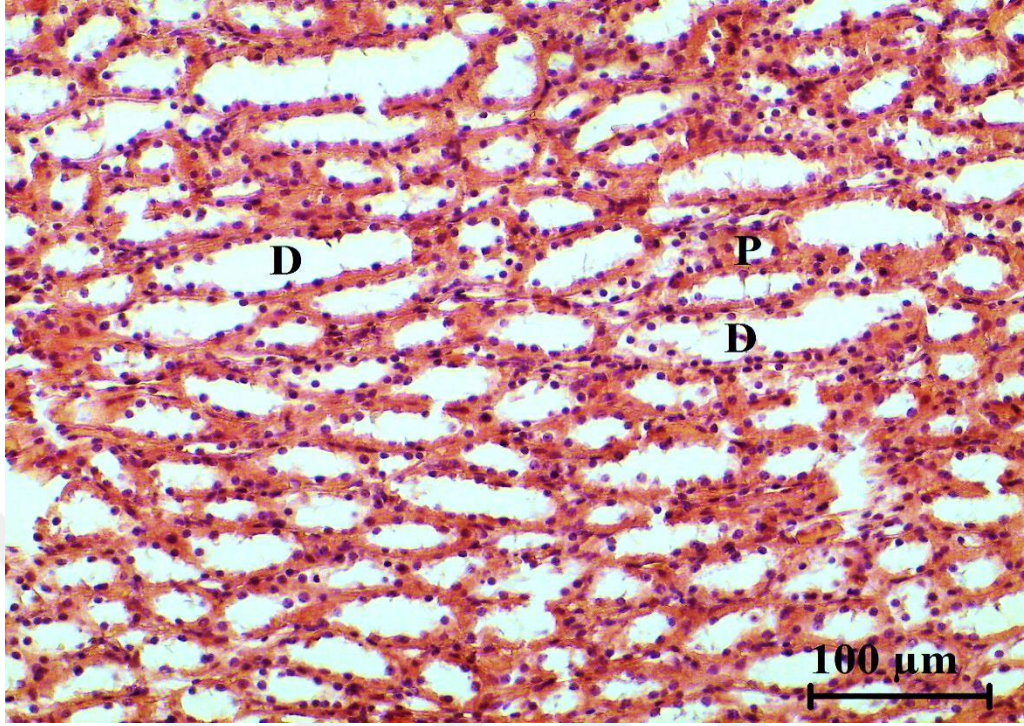
Şekil 4.41. Sis+100 mg/kg Ole grubunda böbrek korteksinde amiloid birikimi.
Ok: Amiloid birikimi, G: Glomerulus (Amiloid).



Şekil 4.42. Sis+100 mg/kg Ole grubunda böbrek medulla bölgesinde azalan amiloid birikimi.
Ok: Amiloid birikimi (Amiloid).

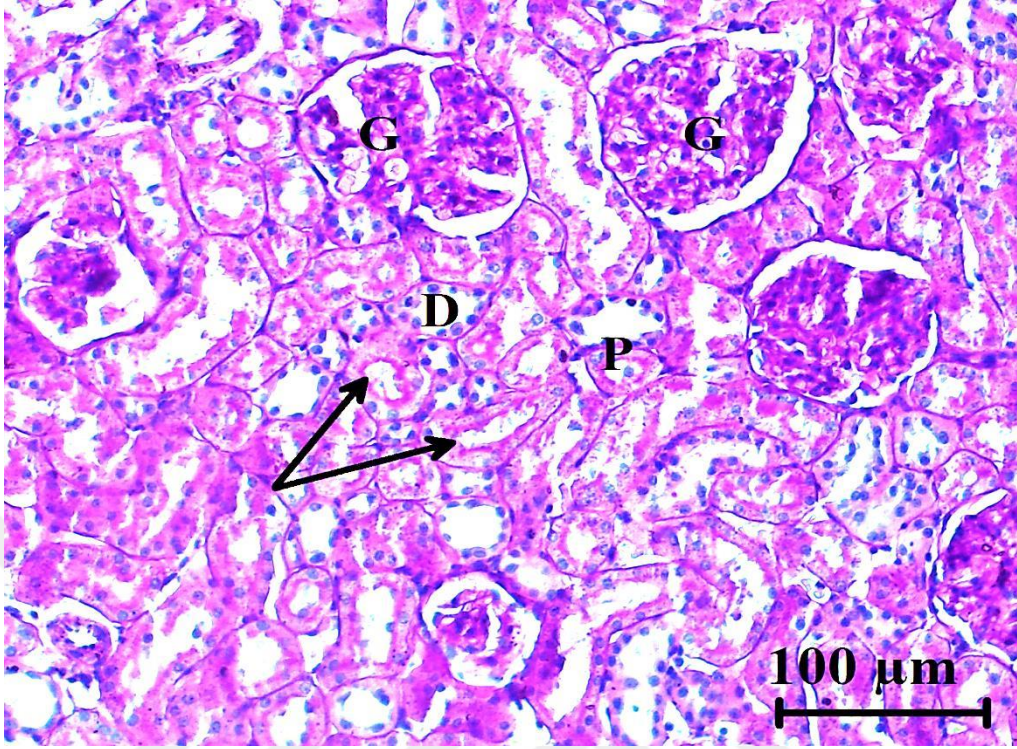


Şekil 4.43. 200 mg/kg Ole uygulanan Sis grubunda böbrek korteksi.
G: Glomerulus, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, (Amiloid).

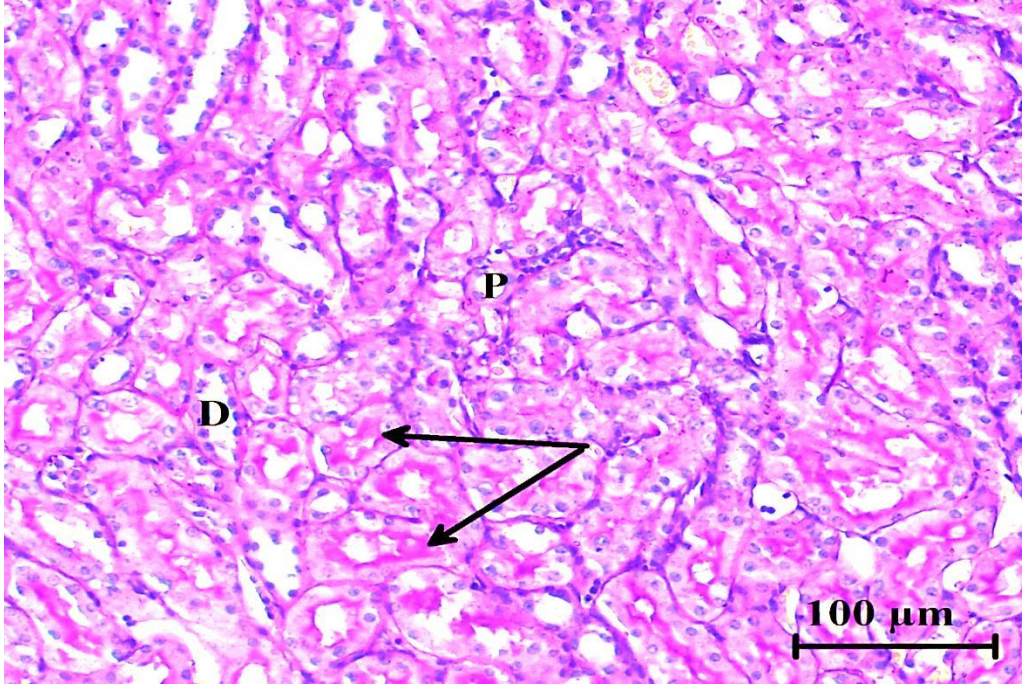


Şekil 4.44. Sis+200 mg/kg Ole grubunda böbrek medulla bölgesi.
P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (Amiloid).

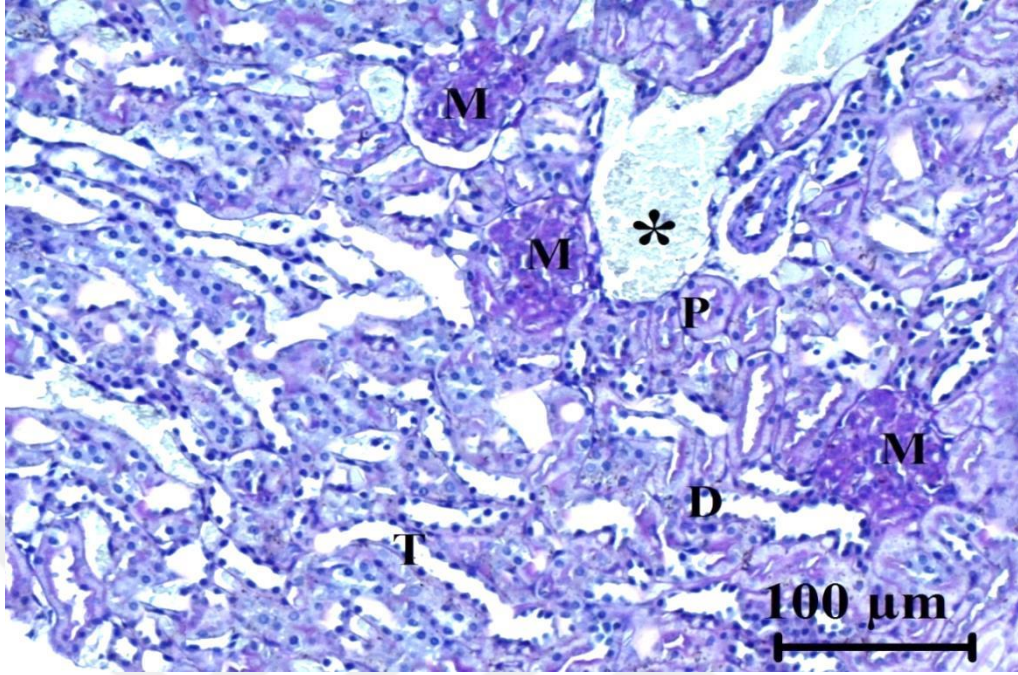
Böbrek tübüllerindeki fırçamsı kenar hücreleri ve protein birikimini tespit edebilmek amacıyla PAS boyama metodu kullanıldı. Kontrol gruplarında normal histolojik yapı gözlenirken (Şekil 4.45-46), Sis uygulanan grupların böbreklerinde fırçamsı kenarlarda bozulmalar, protein birikimi, glomerüluslarda mezenkimal matriks artışı, konjesyon, lenfosit infiltrasyonu, tübüllerde dilatasyonlara rastlandı (Şekil 4. 47-50).



Şekil 4.45. Kontrol grubu böbrek korteks bölgesi normal histolojisi.
Oklar: Fırçamsı kenar hücreleri, G: Glomerulus, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (PAS)

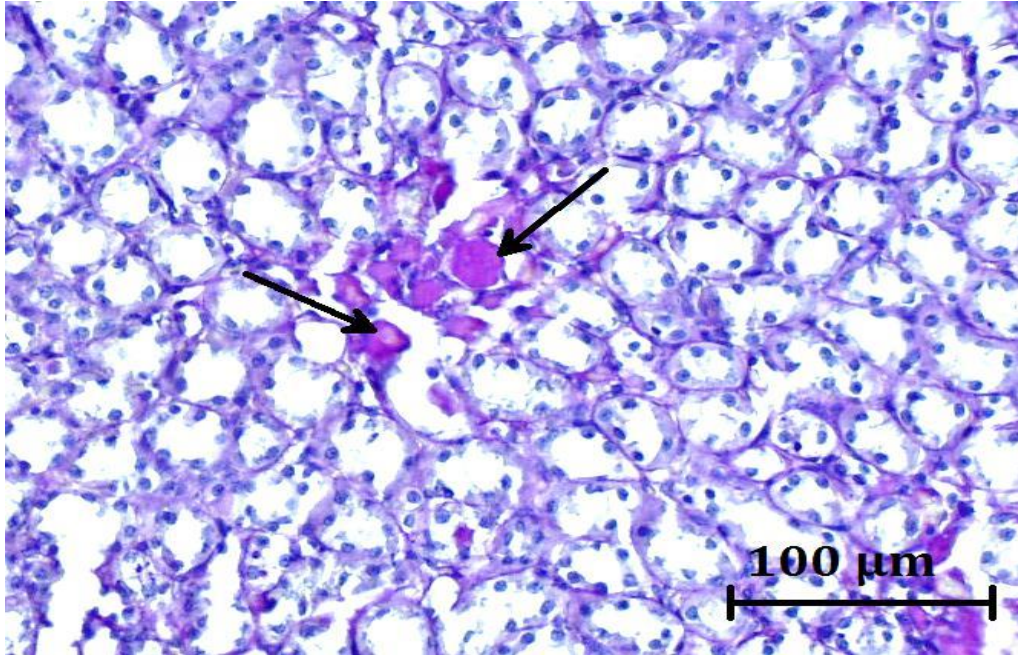


Şekil 4.46. Kontrol grubu böbrek medulla bölgesi.
Oklar: Fırçamsı kenar hücreleri, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (PAS)



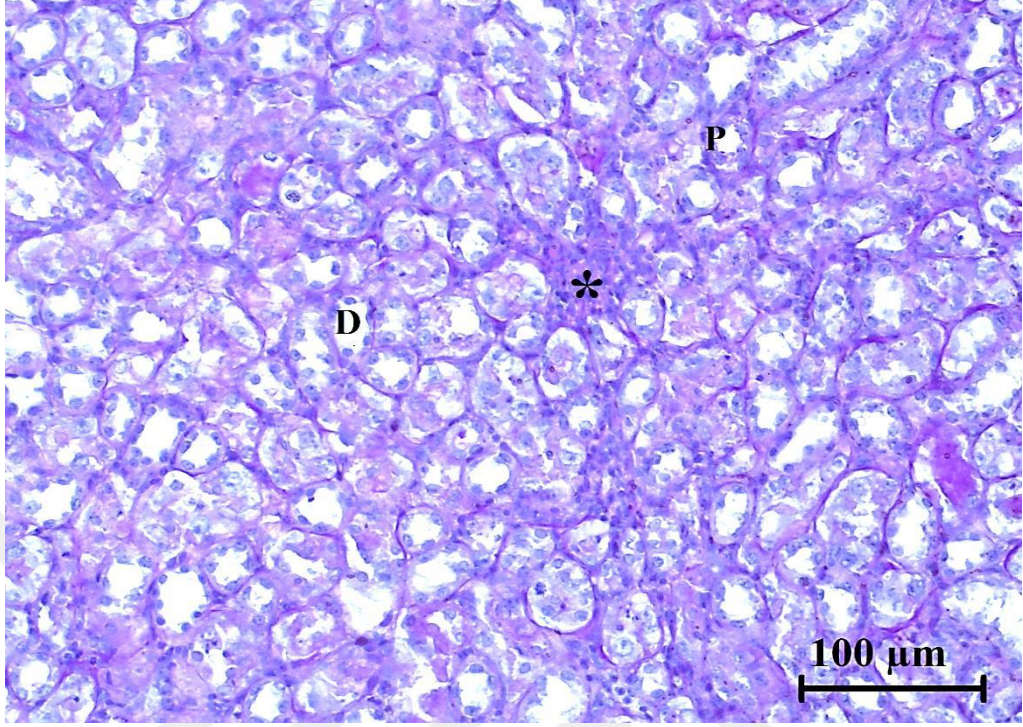
Şekil 4.47. Sis grubu böbrek korteks bölgesinde mezenkimal matriks artışı, konjesyon ve tübüler dilatasyon görülmektedir.

M: Mezenkimal matriks artışı, Yıldız: Konjesyon, T: Tübüler dilatasyon, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (PAS).

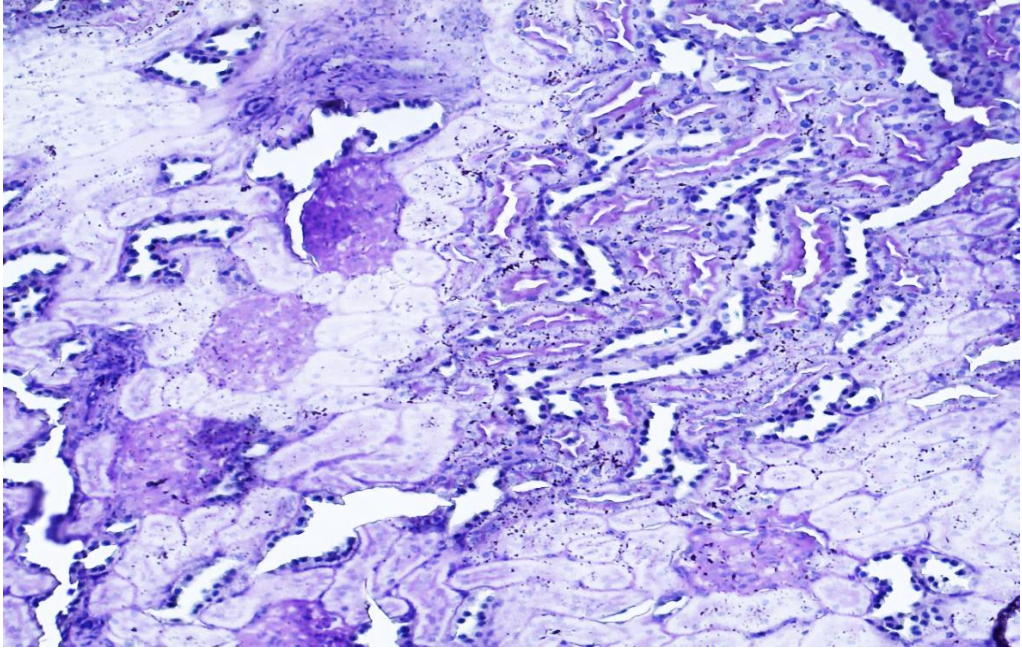


Şekil 4.48. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde amiloid birikimi.

Oklar: Amiloid birikimi(PAS)

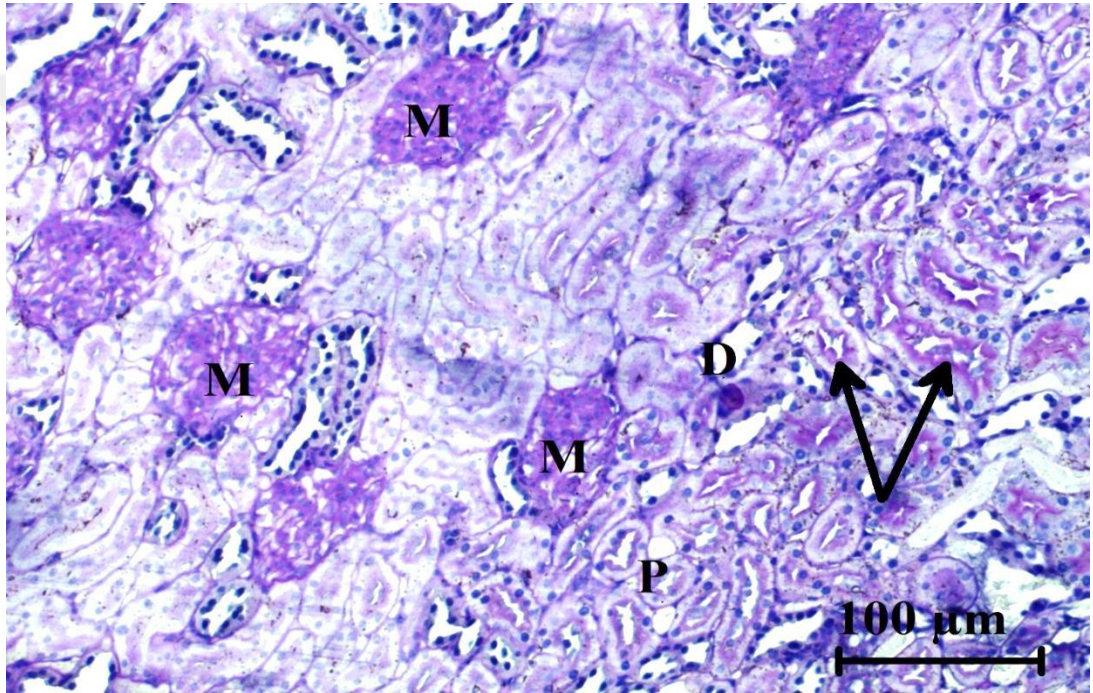


Şekil 4.49. Sis grubu böbrek medulla bölgesinde lenfosit infiltrasyonu.
Yıldız: Lenfosit infiltrasyonu, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (PAS).



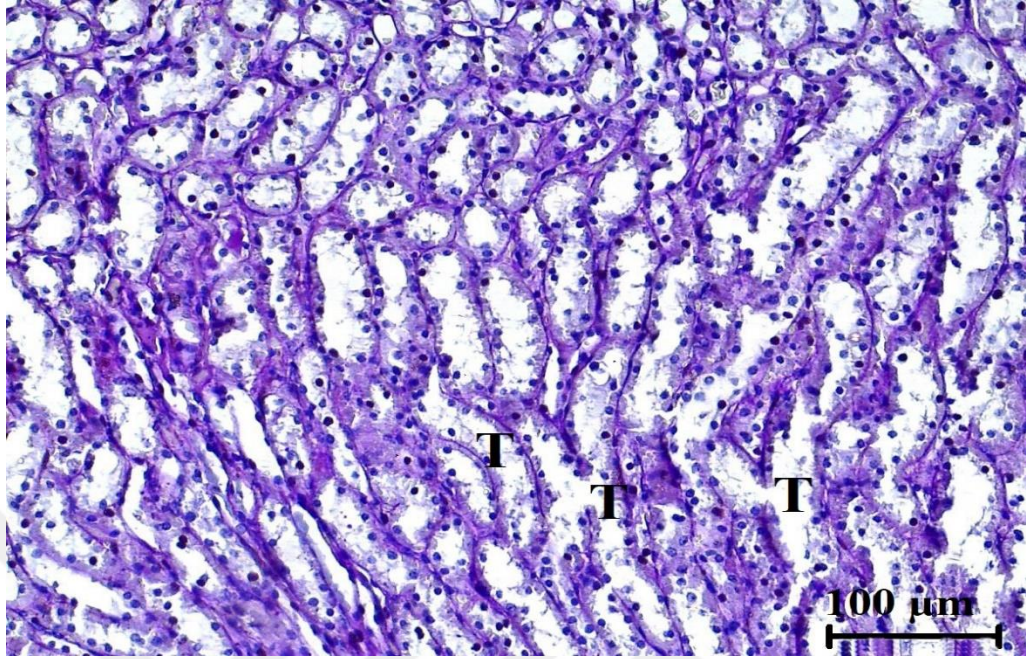
Şekil 4.50. Sis grubu böbrek korteks bölgesinde soluk boyanma ve bozulmuş fırçası kenara sahip tübüller (PAS).

Sis+50 mg/kg Ole grubunda tübül hücrelerinde fırçamsı kenarlar yer yer gözlenmeye başlarken medulla bölgesinde belirgin bir şekilde tübüler dilatasyonlar gözlemlendi (Şekil 4.51 ve Şekil 4.52), Sis+100 mg/kg Ole grubunda bowman mesafesinde artma ve fırçamsı kenarlarda belirgin bir artış gözlemlendi (Şekil 4.53). Sis+200 mg/kg Ole grubunda ise böbreğin korteks kısmı kontrollere benzer histolojik yapı gösterdi (Şekil 4.54).

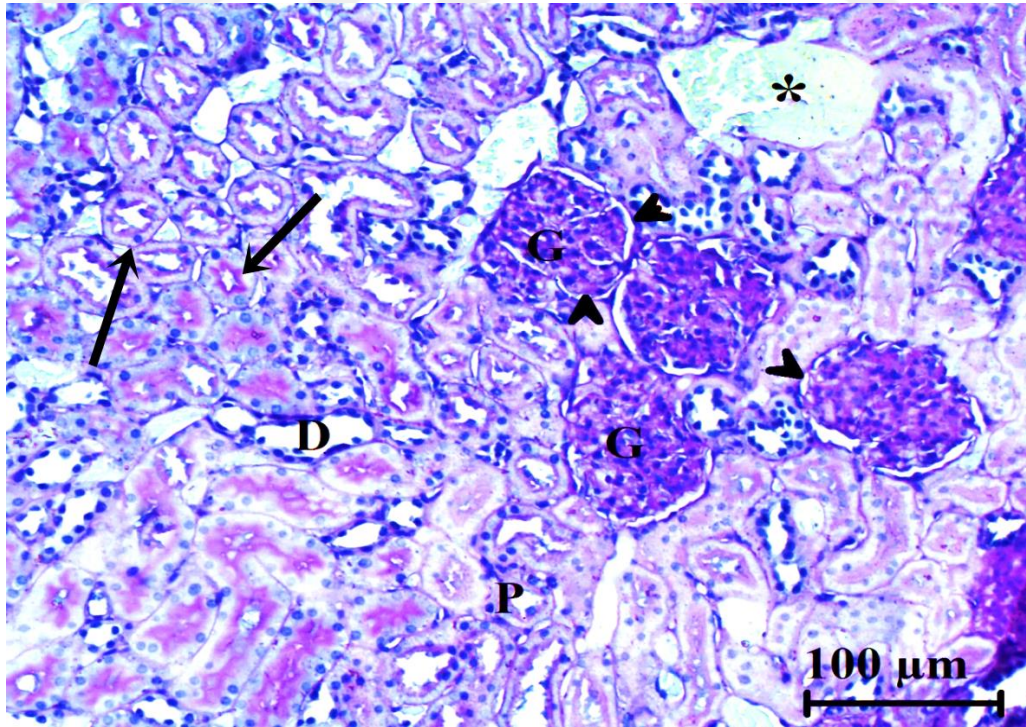


Şekil 4.51. Sis+50 mg/kg Ole grubunda böbrek korteks bölgesinde bazı yerlerde fırçamsı kenarlara sahip tübüller.

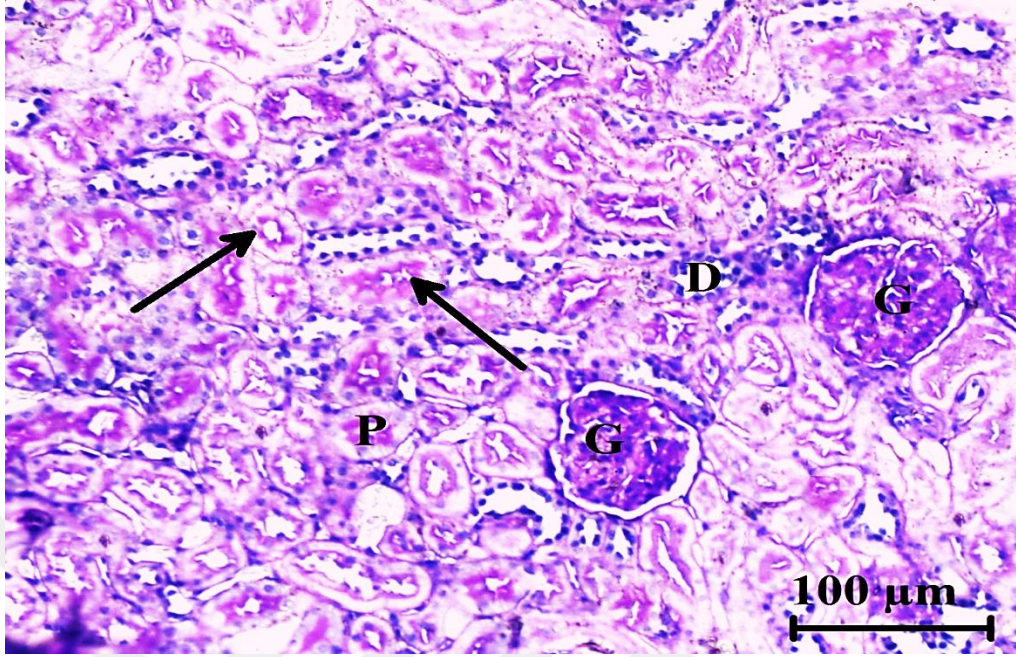
M: mezenkimal matriks artışı, Proksimal tübül, D: Distal tübü, Oklar: Fırçamsı kenara sahip tübüller (PAS).



Şekil 4.52. Sis+50 mg/kg Ole grubunda böbrek medulla bölgesinde tübüler dilatasyonlar (PAS).



Şekil 4.53. Sis+100 mg/kg Ole grubunda böbrek korteks bölgesinde bazı yerlerde fırçasmsı kenarlara sahip tübüller.
Okbaşı: Azalan mezenkimal matriks artışı, Proksimal tübül, D: Distal tübü, Oklar: Fırçasmsı kenara sahip tübüller (PAS).



Şekil 4.54. Sis+200 mg/kg Ole grubunda böbrek korteks bölgesinde fırçasmsı kenarlara sahip tübüller.

G: Glomerulus, Oklar: Fırçasmsı kenarlar, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül (PAS).

Gruplar arasındaki histopatolojik skorlar Çizelge 4.1’de sunuldu. Sis grubu ile karşılaştırıldığında 100 ve 200 mg/kg Ole grubunda doza bağlı olarak patolojik skorda azalmalar gözlemlendi. Ancak, Olenin yüksek dozunda (200 mg/kg) histopatolojik bulguların belirgin bir şekilde azaltıldığı ve kontrole yakın faydalı etkilerin olduğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Çizelge 4.1. Sis ve Ole gruplarında böbrek histopatolojik skoru

Gruplar	Konjesyon	İnflamasyon	Tübüler nekroz	Tübüler dilatasyon	İnterstisyel fibroz	Mezenkimal matriks artışı	Glomerüler fibroz	Amiloid
Kont	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Sis	4,51±0,54 ^a	3,85±0,64 ^a	3,54±0,93 ^a	3,89±0,67 ^a	1,47±0,30 ^a	1,29±0,54 ^a	3,05±0,78 ^a	3,84±1,86 ^a
Sis+Ole 50	2,99±0,38 ^{a,b}	3,72±0,49 ^a	3,45±0,75 ^a	3,74±0,56 ^a	1,15±0,25 ^a	0,70±0,32 ^{a,b}	2,60±0,55 ^a	3,15±0,31 ^a
Sis+Ole 100	2,87±0,44 ^{a,b}	2,01±0,28 ^{a,b}	0,80±0,46 ^{a,b}	0,70±0,43 ^{a,b}	0,90±0,15 ^{a,b}	0,45±0,15 ^{a,b}	1,45±0,62 ^{a,b}	1,34±0,87 ^{a,b}
Sis+Ole 200	0,43±0,21 ^b	0,63±0,11 ^b	0,59±0,24 ^b	0,95±0,27 ^b	0,40±0,11 ^b	0,24±0,16 ^b	0,45±0,37 ^b	0,42±0,18 ^b

Her grupta 7 örnek vardır. a,b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası farklılığın önemli olduğunu gösterir. Kullanılan kısaltmalar: Kont: Control; Sis: Cisplatin; Ole: Oleuropein. Sheashaa *et al.* (2016)'dan yararlanılmıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sis, FDA (ABD Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanmış ilk antikanser ilacıdır; bununla birlikte, Sis tedavisinde başlıca kısıtlama sebepleri için muhtemel mekanizmaların oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümüne bağlı nefrotoksisite olduğu bildirilmiştir (Lippert *et al.* 1999; Li *et al.* 2016). Bu nedenle günümüzde, kemoterapinin yan etkilerini azaltmak amacıyla yeni ilaçlar test edilmektedir. Mevcut çalışma, Sis'e maruz kalan böbrek hücrelerinde Ole muamelesinin hücre hasarlarını belirgin bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. Bu koruyucu etki, Ole'nin reaktif oksijen türleri (ROS) ile savaşıma ve renal disfonksiyonu en aza indirmeye yeteneğiyle ilişkili gözükmiştir.

Kemoterapinin sitotoksik etkilerinin öncelikle ROS ve bunların hücre hasarına neden olan ürünlerinden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Basu *et al.* 2016). Bu çalışmada, intrarenal oksidatif stresi değerlendirmek için belirteçler olarak MDA ve TOD seçilmiş ve Sis enjeksiyonunu takiben hayvanlarda intrarenal MDA düzeyinin belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Söz konusu kemoterapi ilacı ile muamele edilmiş sıçanlarda TOD düzeyleri için de paralel sonuçlar elde edilmiştir. Oksidatif hasar, ROS artışına bağlı olarak lipid peroksidasyonu ile indüklenebildiğinden (Keeney *et al.* 2015) MDA, hücrelerde lipid peroksidasyonu seviyelerini tespit edebilmek için kullanılan en önemli parametrelerden birisi olarak deneysel çalışmalarda tercih edilmiştir (Kurhaluk *et al.* 2017). TOD ise son zamanlarda böbrek hücrelerinde toplam oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla özellikle seçilmiş önemli parametrelerden birisidir (Salmas *et al.* 2017).

Oksidatif stresteki artış böbrek dokusunda MDA'daki artışı yansıtacağından mevcut araştırma ile aynı zamanda glomerüler ve tübüler hasar skorundaki artışın gelişmesine bağlı olarak akut böbrek yetmezliğinin BUN, KRE ve UA ölçümleri ile tahmin edilip edilemeyeceği araştırılmıştır. Araştırma bulguları Sis enjeksiyonundan bir gün sonra bile fonksiyonel parametreler ile MDA konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyonun olduğunu göstermiştir. Bu bulgular ayrıca, Sis tedavisinden

sonra MDA'yı ölçmenin Sis ile teşvik edilmiş böbrek hasarlarının tahmini için yararlı olabileceğini işaret etmiştir.

Kemoterapi sırasında antioksidan aktivitedeki değişikliklerin platin içeren ajanlarla tedavi edilen farklı kanser türlerinde sağ kalım süresini ve toksisiteyi etkileyebileceği belirtilmiştir (Meng *et al.* 2015; Tabassum *et al.* 2015). Mevcut araştırma ile 50 ve 100 mg/kg Ole grubunda MDA düzeyinin Sis grubuna kıyasla çok daha düşük olduğu gözlenmiştir. Üstelik 200 mg/kg Ole'nin varlığı böbrek hücrelerinde lipid peroksidasyonunun belirgin bir şekilde inhibisyonunu sağlamıştır ($p<0.05$). Bu sonuç önceki çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermiştir. Araştırmacılar, zeytinyağındaki ana polifenollerden birisi olan Ole'nin sağlık üzerinde faydalı etkiler sunabileceğini teklif etmişler ve polifenollerin spesifik tıbbi değere sahip önemli bir biyoaktif bileşik sınıfı olduğunu rapor etmişlerdir (Barbaro *et al.* 2014). Ayrıca, polifenoller arasında yer alan bazı flavonoidlerin radikal temizleme yeteneğine sahip çeşitli fenolik asitlere indirgenebildiği ve hem emilen flavonoidlerin hem de metabolitlerinin *in vivo* antioksidan aktivite sergiledikleri belirtilmiştir (Bouaziz *et al.* 2005). Mevcut çalışma Ole maruziyeti ile ilişkili olarak renal tedavilerde antioksidan durumun iyileştirebileceğini ve kemoterapi hastalarının oksidatif koşullarının dengelenebileceğini göstermiştir. Önceki çalışmalar kemoterapötik ilaç alan sıçanlarda oksidatif faktörlerin varyasyonlarını yeterince dikkate almamıştır. Bu çalışmada Ole tedavisi, Sis ile muamele edilmiş sıçanlarda TAK düzeylerini belirgin bir şekilde arttırmış ve TOD düzeyini sağlıklı sıçanlardakine benzer bir şekilde azaltmıştır. Söz konusu çalışma, dokularda TAK'ın belirgin bir şekilde artma nedeninin Sis tarafından indüklenen oksidatif stres şartları altında reaktif süperoksit iyonunun aşırı üretiminin engellenmesine bağlı olabileceğini net bir şekilde ortaya koymuştur. Araştırmacılar vücutta azaltılmış antioksidanlar ile artmış oksidatif stresin kanser riski ile ilişkilenebileceğini belirtmişlerdir (Xu *et al.* 2016). Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sisteminin hem ekzojen hem de endojen olarak üretilen çok sayıda zararlı kimyasala karşı hücrel savunmasında önemli rol oynayabileceği vurgulanmış (Aslani *et al.* 2016) ve ROS düzeylerini etkileyen antioksidanların tedaviden sonra hastanın prognozunu etkileyebileceği rapor edilmiştir (Ambrosone *et al.* 2001). Diğer taraftan ROS konjugasyonunu katalize

eden antioksidanların alkile edici maddeler ve platin bileşikleri gibi çeşitli kemoterapötik maddeleri dezenfekte ederek hücreleri oksidatif hasardan korudukları saptanmıştır (Sun *et al.* 2013).

Sis kaynaklı nefropatinin esas olarak tubulo interstisyel lezyonlarla karakterize edilebileceği kaydedilmiş (Joy and Nair 2008) ancak Sis ile teşvik edilen glomerüler hasar yoğunluğunun tespiti için herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut araştırmada Sis'e maruz kalmış sıçanların böbrek tübüllerinde konjesyon, tübüler nekroz, tübüler dilatasyon, amyloid birikimi, lenfosit infiltrasyonu, interstisyel fibröz ve ayrıca glomeruluslarında mezenkimal matriks artışı ve glomerüler fibröz gibi belirgin patolojik bulgular tespit edilmiştir. Araştırmanın *in vivo* verileri glomerüler hücrelerin en az tübüler hücreler kadar Sis muamelesine duyarlı olduğunu ortaya koymuştur. Son çalışmalar, Sis tarafından indüklenen akut lezyonların patogenezinde ROS oluşumunun, artan lipid peroksidasyonunun ve mevcut antioksidanların tüketilmesinin önemli bir role sahip olduğunu ve böbrek hücrelerinde çeşitli oksidatif hasar tiplerinden Sis'in sorumlu olduğunu ifade etmiştir (Honma *et al.* 2013). Mevcut çalışmada renal dokuda gözlenen patolojik bulgular ile TAK ve TOD arasında ilişki kurulup kurulamayacağı araştırılmış ve çalışma sonuçlarından yüksek serbest radikal üretimine maruz kalan sıçanlarda Ole alımının böbrek hasarlarının oluşum riskini azalttığı anlaşılmıştır. Böylece biyolojik dokulardaki TAK ölçümlerinin antioksidanlar tarafından sergilenen koruyucu etkinin endojen antioksidan savunmada bir iyileşmeyi ve buna bağlı olarak da kemoterapi riskini azaltabileceği kanaatine varılmıştır. Nitekim düşük TAK seviyesi sıçan böbrek dokusunda antioksidan sistem yetmezliğinin Sis'ten kaynaklandığını göstermiştir. TAK'daki düşüşün tübüler hücrelerde ROS birikimi ile kendini gösterdiği ve potansiyel olarak hücreleri apoptoza doğru sürüklediği rapor edilmiştir (Mukhopadhyay *et al.* 2015). Kemoterapi zehirlenmesi sonucunda, hücre zarının geçirgenlik özelliklerinde değişiklikler meydana geldiği ve bundan dolayı da hücre zarının seçici bir bariyer gibi davranmadığı, dolayısıyla iyon geçirgenliğinin, enzim aktivitesinin ve reseptör yanıtının bozulduğu belirtilmiştir (Dobrzyńska *et al.* 2003). Bu bağlamda, apoptozis ve Sis alımının neden olduğu hücre zarının işlevsel bozukluklarının çoğunun doğrudan veya dolaylı olarak oksidatif stresle bağlantılı

olduğu bildirilmiştir (Ma *et al.* 2015). Aynı zamanda araştırmacılar antioksidanlarla yapılan tedavinin, Sis'in neden olduğu zararların ortadan kaldırılmasını sağlayabileceğini beyan etmişlerdir (Rana *et al.* 2016).

Sis'in neden olduğu renal hasar, oksidatif stresle teşvik edilmiş fibrözis ile ilişkilendirilmiştir (Al-Faqeer *et al.* 2015). Renal interstisyel fibrözis, hücre dışı matris (ECM) proteinlerinin artan birikimine bağlı olarak Sis tedavisinin önemli bir komplikasyonu olarak düşünülmüştür (Nazneen *et al.* 2002). Bu çalışmada renal patolojik değişiklikler Hematoksilin-eozin, Periyodik Asit Schiff, Kongo kırmızısı ve Masson trikrom boyama yöntemleri kullanılarak detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Özellikle Masson boyası lezyonlarda fibrözün değerlendirilmesi için önemli bir boyama metodu olarak tercih edilmiştir (Liu *et al.* 2016). Bu nedenle, renal fibrözün değerlendirilmesi için sözü geçen boyama metodu kullanılarak mevcut çalışmada sıçan böbrekleri incelenmiştir. Çalışmada sıçanlara 7 mg/kg Sis ip yolla tek doz verilmiş ve sonuçlar Sis ile böbrek fibrözünün belirgin bir şekilde teşvik edildiğini göstermiştir. Akut deneyler, Sis'in 5-7 günlük tek intraperitoneal enjeksiyonuyla (6 veya 7 mg / kg) (van Rongen *et al.* 1988; Pérez-Rojas *et al.* 2009; Park *et al.* 2013; Sherif 2015) kronik deneyler ise 7 hafta boyunca 2 mg/kg Sis enjeksiyonları ile gerçekleştirilmiştir (Yamate *et al.* 2002; Park *et al.* 2013). Her iki deney grubunda da Sis tedavisi, belirgin tübulointerstisyel hasara, artan infiltrasyona, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), α -düz kas aktininine ve Tümör Büyüme Faktörü- β 1 (TGF- β 1) 'nin artan ifadesine sebep olmuş ayrıca fibronektin ile fare böbreklerinde yavaş yavaş gelişen fibröz doku oluşumuna yol açmıştır (Park *et al.* 2013). Başka bir çalışmada da dişi sıçanlara tek doz 5 mg/kg Sis 7 gün boyunca intravenöz olarak uygulanmış ve böbrek fibrözü hidroksprolin içeriğini ölçmek suretiyle değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışmada, Sis ile tedavi edilen hayvanlarda böbrek hidroksprolin içeriğinde belirgin artışlar tespit edilmiştir (van Rongen *et al.* 1988). Daha önceki çalışmalarda böbrek dokusunun mikroskopik incelemeleri sadece H & E ve PAS ile boyanan doku kesitleri ile gerçekleştirilmiş ve Sis'in toksik etkileri ile önemli tübüler hasarlar rapor edilmiştir. Araştırmacıların raporlarına göre Sis, tubulointerstisyel fibröz gibi morfolojik değişikliklerin gelişiminde anahtar rol oynayan TGF- β gibi büyüme faktörlerinin oluşumunu artırmıştır (Pérez-Rojas *et al.*

2009; Sherif 2015). Sherif vd (2015)'nin kaydeettiklerine göre de, arjunolic asit muamelesi sonrasında renal TGF- β ekspresyonunda ve 5 gün sonra da antifibrötik aktivitede önemli bir azalma olmuştur. Alfa-Mangostin'in Sis kaynaklı nefrotoksite üzerindeki renokoruyucu etkisi oksidatif/nitrosatif stress, inflamatuvar ve fibrötik belirteçlerdeki azalmayla birlikte 7 gün içinde katalaz aktivitesinin korunması ile ilişkilendirilmiştir (Pérez-Rojas *et al.* 2009). Mevcut çalışmanın bulguları ise Ole'nin böbrek hasarı olan hayvanlarda 3 gün içinde apoptoz gibi böbrek fibrözünün oluşumunu da inhibe ettiğini göstermiştir. Böylece, Ole'nin terapötik etkileri en açık bir şekilde gözlenmiştir. Başka bir deyişle bu çalışmada Ole, böbrekleri Sis kemoterapisine karşı tedavi etmek için başarıyla uygulanmıştır.

Sis'in renal damar ağında hasarlara neden olduğu ve böylelikle iskemik tübüler hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir. Aynı zamanda güçlü inflamatuvar ve oksidatif stres reaksiyonlarının artarak renal hücre hasarlarını daha da kötüleştirdiği rapor edilmiştir (Mazziotti *et al.* 2006; Miller *et al.* 2010). Bu sonuçlar, mevcut çalışmanın bulguları ile uyumlu gözükülmüştür. Son zamanlarda, fenolik bileşiklerin anti-inflamatuvar etkileri doza bağlı kabiliyetlerinden dolayı dikkatlice değerlendirilmiştir (Sitarek *et al.* 2015; Wang *et al.* 2015). Mevcut çalışmanın sonuçları, Ole'nin düşük konsantrasyonda böbrekte Sis ile teşvik edilmiş lenfosit infiltrasyonunu azalttığını göstermiştir. Üstelik Ole'nin varlığı ile inflamasyon reaksiyonunda lenfositler üzerinde konsantrasyona bağlı önemli bir inhibisyon sergilenmiştir. Patolojik skora bakıldığında, 100 ve 200 mg/kg Ole'nin Sis nefropatisine karşı 50 mg/kg Ole'ye kıyasal daha etkili olduğu görülmüştür. Bu fitokimyasal bileşiğin güçlü bir süperoksit anyon radikali yok edici özelliğine sahip olduğu ve nötrofil patlamasının önemli bir inhibitörü olduğu düşünülmüştür (Visioli *et al.* 1998; Kruk *et al.* 2005).

Hücrelerde amiloid agregatlarının toksik etkilerinin intraselüler serbest Ca^{2+} artışı, oksidatif stres, mitokondriyal bozulma ve nonspesifik membran permeabilizasyonu da dahil olmak üzere apoptoz ile sonuçlanan erken biyokimyasal değişiklikleri içerdiği rapor edilmiştir (Allan Butterfield 2002; Bucciantini *et al.* 2004). Sonuçta, renal fonksiyonun vasküler amiloid birikimiyle bozulduğu tespit edilmiştir. Bu nedenlerden dolayı, polifenoller de dahil olmak üzere doğal olarak bulunan

molekülleri bulmak veya sentetik olanları tasarlamak, hücreleri oksidatif strese karşı koruyabilmek veya esasen en erken evrelerde amiloid agregasyonunu engellemek için çok fazla çabayı gerekli kılmıştır (Kelly *et al.* 2013). Mevcut sonuçlar, Ole'nin hücreleri antioksidan özellikleriyle Sis'in neden olduğu sitotoksik etkilere karşı koruduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanısıra bu çalışma Ole'nin amiloid birikimini engelleyerek Sis'e karşı agregasyon toksisitesini gidermesiyle potansiyel olarak zeytinyağı tüketiminden gelen çok sayıda faydayı teyit etmiş ve olası böbrek hasarlarının ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak için Ole'nin farmakolojik kullanımını artıracak yeni çalışmalara rehberlik etmiştir.

Hidroksil radikalleri, süperoksit anyonu, nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi aşırı serbest radikal üretimi ve nitrosatif stres, Sis ile teşvik edilen renal fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (Kilic *et al.* 2013). Bu çalışmada, Sis muamelesi böbrek yetmezliğini gösteren renal belirteçlerin seviyelerinde belirgin yükselmelere neden olmuştur. Söz konusu çalışmada böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için ürik asit, KRE ve BUN'un serum konsantrasyonları ölçülmüştür. BUN, kanda protein metabolizmasının atık bir ürünü olan üre azotu miktarını ölçen önemli bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Kreatin fosfat'ın yıkım ürünlerinden olan KRE, böbrekler tarafından serbestçe filtrelenen ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) belirlenmesi için diğer önemli bir parametre olarak düşünülmüştür (Ghosh and Roy 2013). Yüksek ürik asit metabolik sendromu önceden tahmin edebilmek için gerekli görülmüş ve bu nedenle de rutin testlerde serum ürik asidinin ölçülmesi önerilmiştir (Abbasian *et al.* 2016). Mevcut çalışma ile böbreklerin iyi çalışmamasına bağlı olarak serum KRE, BUN ve ürik asit seviyeleri yükseldiğinden renal iltihabı, oksidatif stresi ve apoptozu önleme yeteneğine sahip bir madde, Sis kaynaklı nefropati'ye karşı savunma sağlamak için önemli bir klinik ilgiye sahip olacaktır düşüncesi uyanmıştır. Çalışma sonuçları Ole'nin serum KRE, BUN ve ürik asit düzeylerini önemli ölçüde düşürerek, Sis ile teşvik edilen renal disfonksiyona karşı iyileştirici rolü olduğunu göstermiştir. Ole tedavisi, Sis ile muamele edilen sıçanlarda yükselmiş TOD düzeylerini oldukça etkili bir şekilde zayıflatmıştır. Bu gözlemler Ole'nin böbrek dokularındaki serbest radikal üretimini ROS'u temizleyerek inhibe ettiğini göstermiştir. Bir mekanizma ile Ole'nin muhtemelen zincir kırıcı antioksidan

rol oynayarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu sona erdirebileceğini teklif etmiştir (Umeno *et al.* 2015). Diğer taraftan, Ole'nin fonksiyonel iki hidroksil grubuna sahip olduğu ve ayrıca orto-dipfenol grubunun bulunduğu bildirilmiştir. Bu durumda, Ole'nin süperoksit anyonunun moleküler oksijene enzimatik olmayan oksidasyonunu stimüle edebileceği ve sonuçta süperoksit radikallerini dismutazla uzaklaştırabileceği rapor edilmiştir (Chimi *et al.* 1991). Son araştırmaların deneysel sonuçları ile de Ole'nin moleküler yapısında benzersiz bir antioksidan aktif bölge olduğu gösterilmiştir (Gordon *et al.* 2001; Czerwińska *et al.* 2012). Ole'nin üç karbonlu alifatik zincirinin (C3) bu çarpıcı özelliğinin özel geometrisinden, rezonansından, şeker ve katekol parçalarının varlığı ve aralarındaki molekül içi hidrojen bağına atfedilen radikal yapısal stabilitesinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu pozisyon, küçük ve non-iyonik radikalleri temizlemek için antioksidan aktivitede önemli bir role sahip gözükmiştir (Fan *et al.* 2014; Hassanzadeh *et al.* 2014). Diğer raporlara göre de, Sis uygulamasını takiben hiponatremiye dehidrasyon ve aşırı idrara çıkma eşlik etmiştir. Oysa bitkisel yağ fraksiyonlarının distal tübüllerdeki Na⁺ ve K⁺ içeriğini koruma yetenekleriyle ve böylece de güçlü diüretik aktivite göstererek renal fonksiyonları düzenleme özelliğine sahip olabilecekleri düşünülmüştür (Somova *et al.* 2003).

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları oleuropein'in (Ole) sadece tübüler hücrelerde değil glomerüler hücrelerde de anti-oksidatif ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle Sis nefrotoksisitesini önlemede yeni ve etkili bir tedavi ajanı olabileceğini ortaya koymuştur. Nitekim klinik veriler Ole'nin, böbrekte Sis kaynaklı patolojik lezyonları ve fonksiyonel bozuklukları giderebildiğini belirgin bir şekilde ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- Abbasian, M., Ebrahimi, H., Delvarianzadeh, M., Norouzi, P, Fazli, M. 2016. Association between serum uric acid (SUA) levels and metabolic syndrome (MetS) components in personnel of Shahroud University of Medical Sciences. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 10 (3), 132-6.
- Abern, M.R., Tsivian, M., Polascik, T.J., Coogan, C.L. 2012. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology*, 80 (1), 140-6.
- Adam, B. ve Yiğitoğlu. R., 2012. *Tibbi Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri*, 628 s, İstanbul, Türkiye.
- Ademiluyi, A. O., Oboh, G., Agbebi, O. J., Boligon, A. A., Athayde, M. L. 2014. Sorghum [*Sorghum bicolor* (L.) Moench] leaf sheath dye protects against cisplatin-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Journal of medicinal food*, 17(12), 1332-1338.
- Ajila, C. M., Brar, S. K., Verma, M., Tyagi, R. D., Godbout, S., Valero, J. R. 2011. Extraction and analysis of polyphenols: recent trends. *Critical reviews in biotechnology*, 31(3), 227-249.
- Alagna, F., Mariotti, R., Panara, F., Caporali, S., Urbani, S., Veneziani, G., Perrotta, G. 2012. Olive phenolic compounds: metabolic and transcriptional profiling during fruit development. *BMC plant biology*, 12(1), 162.
- Alam, N., Dubey, R. D., Kumar, A., Koul, M., Sharma, N., Sharma, P. R., Gupta, P. N. 2015. Reduced toxicological manifestations of cisplatin following encapsulation in folate grafted albumin nanoparticles. *Life sciences*, 142, 76-85.
- Al-Attar, A. M. 2011. Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi journal of biological sciences*, 18(1), 63-72.
- Al-Azzawie, H. F., Alhamdani, M. S. 2006. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life sciences*, 78(12), 1371-1377.
- Al-Faqeer, N., Hajir, M., Nazer, L. 2015. Characteristics and outcomes of acute kidney injury resulting in hospital admission in patients with solid tumor: experience of a single center. *Hypertension*, 55, 53-57.
- Algaba, F., Akaza, H., López-Beltrán, A., Martignoni, G., Moch, H., Montironi, R., Reuter, V. 2011. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *European urology*, 60(4), 634-643.
- Allan Butterfield, D. 2002. Amyloid β -peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free radical research*, 36(12), 1307-1313.
- Alpers, C. E., Crawford, JM. 2009. *Robbins Pathology, Elsevier Saunders*, Chapter 20 (The Kidney). p 1015.
- Al-Rimawi, F. 2014. Development and validation of a simple reversed-phase HPLC-UV method for determination of oleuropein in olive leaves. *Journal of food and drug analysis*, 22(3), 285-289.

- Altuner, D., Gulaboglu, M., Yapca, O. E., Cetin, N. 2013. The effect of mirtazapine on cisplatin-induced oxidative damage and infertility in rat ovaries. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Ambrosone, C. B., Sweeney, C., Coles, B. F., Thompson, P. A., McClure, G. Y., Korourian, S., Hutchins, L. F. 2001. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer Research*, 61(19), 7130-7135.
- Ameer, K. 2016. Avocado as a Major Dietary Source of Antioxidants and Its Preventive Role in Neurodegenerative Diseases. In *The Benefits of Natural Products for Neurodegenerative Diseases*, 12, 337-354.
- Amin, M. B., Paner, G. P., Alvarado-Cabrero, I., Young, A. N., Stricker, H. J., Lyles, R. H., Moch, H. 2008. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *The American journal of surgical pathology*, 32(12), 1822-1834.
- Andreadou, I., Iliodromitis, E. K., Mikros, E., Constantinou, M., Agalias, A., Magiatis, P., Kremastinos, D. T. 2006. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *The journal of nutrition*, 136(8), 2213-2219.
- Andreadou, I., Sigala, F., Iliodromitis, E. K., Papaefthimiou, M., Sigalas, C., Aligiannis, N., Kremastinos, D. T. 2007. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 42(3), 549-558.
- Andreadou, I., Papaefthimiou, M., Zira, A., Constantinou, M., Sigala, F., Skaltsounis, A. L., Mikros, E. 2009. Metabonomic identification of novel biomarkers in doxorubicin cardiotoxicity and protective effect of the natural antioxidant oleuropein. *NMR in Biomedicine*, 22(6), 585-592.
- Andreadou, I., Benaki, D., Efentakis, P., Bibli, S. I., Milioni, A. I., Papachristodoulou, A., Iliodromitis, E. K. 2015. The natural olive constituent oleuropein induces nutritional cardioprotection in normal and cholesterol-fed rabbits: Comparison with preconditioning. *Planta medica*, 81(08), 655-663.
- Anonim, 2017. Böbrek ne işe yarar, özellikleri nelerdir, <http://www.ozelliklerinedir.com/bobrek-ne-ise-yarar-ozellikleri-nelerdir/> (19/07/2017).
- Anonim, 2017. Boşaltım sistemi, <http://www.biyolojisesi.net/uniteler/bosaltim-sistemi/bobreg-in-yapisi.html> (24/07/2017).
- Anonim, 2017. Nefronun yapısı, <http://www.biyolojisesi.net/uniteler/bosaltim-sistemi/nefronun-yapisi.html> (28/07/2017).
- Anonim, 2017. İnsanda boşaltım sistemi, <http://www.hakkindakisabilgi.net/insanda-bosaltim-sistemi/> (02/08/2017).
- Anonim, 2017. Hayvan biyolojisi ve insan, <https://bikifi.com/biki/hayvan-biyolojisi-ve-insan-bosaltim-sistemi> (04/08/2017).
- Anonim, 2017. Geri Emilme, <http://www.biyolojisesi.net/uniteler/bosaltim-sistemi/geri-emilme.html> (11/08/2017).
- Anonim, 2017. Böbreklerde salgılama, <https://www.delinetciler.org/showthread.php?t=161677> (29/08/2017).

- Anonim, 2017. Kanser istatistikleri, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/2106-2014> (04.09.2017)
- Anonim, 2017. Böbrek yetmezliği büyük dert, <http://www.dunyabulteni.net/haber/200066/bobrek-yetmezligi-buyuk-dert> (13/09/2017).
- Anonim, 2017, Böbrek kanseri, <http://www.tahirkaradeniz.com/bobrek-kanseri.html> (15/09/2017).
- Anonim, 2017. Böbrek kanserinin tedavisi, <http://www.sinanekici.com/bobrek-kanserinin-tedavisi-nasil-yapilir/> (18/09/2017).
- Anonim, 2017, Kanser dairesi, Kanser nedir, <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-nedir/4-kanser-nedir.html> (20/09/2017).
- Anonim, 2017, Üroonkoloji derneği, Böbrek kanseri, <http://uroonkoloji.org/hastalar-icin/bobrek-kanseri/>. (Erişim Tarihi: 27.09.2017)
- Aouidi, F., Dupuy, N., Artaud, J., Roussos, S., Msallem, M., Gaime, I. P., Hamdi, M. 2012. Rapid quantitative determination of oleuropein in olive leaves (*Olea europaea*) using mid-infrared spectroscopy combined with chemometric analyses. *Industrial Crops and Products*, 37(1), 292-297.
- Aoyama, K. and Nakaki, T. 2015. Glutathione in cellular redox homeostasis: association with the excitatory amino acid carrier 1 (EAAC1). *Molecules*, 20(5), 8742-8758.
- Arany, I, and Safirstein, RL. 2003. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 23(5), 460-464.
- Arnedos, M., Vielh, P., Soria, J. C., Andre, F. 2014. The genetic complexity of common cancers and the promise of personalized medicine: is there any hope?. *The Journal of pathology*, 232(2), 274-282.
- Arslan, D., Tatlı, A. M., Üyetürk, Ü. 2013. Kansere bağlı ağrı ve tedavisi. *Abant Medical Journal*, 2(3), 256-260.
- Arts, I. C., van de Putte, B., Hollman, P. C. 2000. Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 1. Fruits, vegetables, staple foods, and processed foods. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(5), 1746-1751.
- Aslani, B. A. and Ghobadi, S. 2016. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life sciences*, 146, 163-173.
- Aydemir, E. H. 2012. Kanser Hastasında Dermatolojik Sorunlar. *Kanser Hastasına Yaklaşım Tanı, Tedavi, Takipte Sorunlar*, Ed.: N. M. Mandel, H. Onat. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Babbar, N., Oberoi, H. S., Sandhu, S. K. 2015. Therapeutic and nutraceutical potential of bioactive compounds extracted from fruit residues. *Critical reviews in food science and nutrition*, 55(3), 319-337.
- Bahekar, S. S. and Shinde, D. B. 2004. Samarium (III) catalyzed one-pot construction of coumarins. *Tetrahedron letters*, 45(43), 7999-8001.
- Bancroft, J.D. and Stevens, A., 1982. *Theory and practice of histological techniques*. Churchill livingstone, edinburgh (2nd ed.), 662.
- Bao, J., Zhang, D. W., Zhang, J. Z. H., Huang, P. L., Huang, P. L., Lee-Huang, S. 2007. Computational study of bindings of olive leaf extract (OLE) to HIV- 1 fusion protein gp41. *FEBS letters*, 581(14), 2737-2742.

- Barbaro, B., Toietta, G., Maggio, R., Arciello, M., Tarocchi, M., Galli, A., Balsano, C. 2014. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International journal of molecular sciences*, 15(10), 18508-18524.
- Barros, A. I., Nunes, F. M., Gonçalves, B., Bennett, R. N., Silva, A. P. 2011. Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*Castanea sativa* Mill.). *Food chemistry*, 128(1), 165-172.
- Basu, A., Cajigas-Du Ross, C. K., Rios-Colon, L., Mediavilla-Varela, M., Daniels-Wells, T. R., Leoh, L. S., Casiano, C. A. 2016. LEDGF/p75 overexpression attenuates oxidative stress-induced necrosis and upregulates the oxidoreductase ERP57/PDIA3/GRP58 in prostate cancer. *PloS one*, 11(1), e0146549.
- Becker, M. A., Nosal, J. M., Switzer, R. L., Smith, P. R., Palella, T. D., Roessler, B. J. 1995. Point mutations in PRPS1, the gene encoding the PRPP synthetase (PRS) 1 isoform, underlie X-linked PRS superactivity associated with purine nucleotide inhibitor-resistance. In *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VIII*, 707-710, Springer, Boston, USA.
- Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Alcaraz, M. 2002. Radioprotective effects in vivo of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves against X-ray-induced chromosomal damage: comparative study versus several flavonoids and sulfur-containing compounds. *Journal of medicinal food*, 5(3), 125-135.
- Bertolini, T., Vicentini, L., Boschetti, S., Andreatta, P., Gatti, R. 2016. A novel liquid chromatography method using diode-array detector for the determination of oleuropein in dietary supplements. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 129, 198-202.
- Bhat, Z. Y., Cadnapaphornchai, P., Ginsburg, K., Sivagnanam, M., Chopra, S., Treadway, C. K., Doshi, M. D. 2015. Understanding the risk factors and long-term consequences of cisplatin-associated acute kidney injury: an observational cohort study. *PloS one*, 10(11), e0142225.
- Bhosle, J. and Hall, G. 2009. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 27(4), 173-177.
- Bouaziz, M., Grayer, R. J., Simmonds, M. S., Damak, M., Sayadi, S. 2005. Identification and antioxidant potential of flavonoids and low molecular weight phenols in olive cultivar Chemlali growing in Tunisia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(2), 236-241.
- Boulikas, T. 2009. Clinical overview on Lipoplatin: a successful liposomal formulation of cisplatin. *Expert opinion on investigational drugs*, 18(8), 1197-1218.
- Brenner, B. M., Rector, F. C., Barry, M. B. 2008. *Brenner and Rector's the kidney* Saunders Elsevier, 616.61.
- Bucciantini, M., Calloni, G., Chiti, F., Formigli, L., Nosi, D., Dobson, C. M., Stefani, M. 2004. Prefibrillar amyloid protein aggregates share common features of cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 279(30), 31374-31382.
- Bulca, S. 2014 çörek otunun bileşenleri ve bu yağın ve diğer bazı uçucu yağların antioksidan olarak gıda teknolojisinde kullanımı *Journal of Adnan Menderes University, Agricultural Faculty*. Vol. 11 Issue 2, 29-36.

- Burçak, G. ve Andican, G. 2004. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa tıp dergisi*, 35(4), 159-169.
- Buzlu, S., Daştan, N. B., Aydoğdu, A. 2015. Anksiyete. İçinde G. Can (Ed.), *Onkoloji Hemşireliğinde Kanıttan Uygulamaya Konsensus 2014*. Nobel Tıp Kitabevleri, 281-298, İstanbul.
- Cadenas, E. and Packer, L. 2002. *Handbook of Antioxidants (2bs.)*, 712p, Marcel Dekker, New York.
- Campolo, M., Di Paola, R., Impellizzeri, D., Crupi, R., Morittu, V. M., Procopio, A., Cuzzocrea, S. 2013. Effects of a polyphenol present in olive oil, oleuropein aglycone, in a murine model of intestinal ischemia/reperfusion injury. *Journal of leukocyte biology*, 93(2), 277-287.
- Capitanio, U. and Montorsi, F. 2016. Renal cancer. *The Lancet*, 387(10021), 894-906.
- Carl, H., Soumya, R., Srinivas, P., Vani, R. 2016. Oxidative stress in erythrocytes of banked ABO blood. *Hematology*, 21(10), 630-634.
- Carlson, B. M. 2014. *Human Embryology and Developmental Biology*. Fifth edition, Elsevier saunders,. Urogenital System: 376- 383.
- Carocho, M. and Ferreira, I. C. 2013. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15-25.
- Carrasco-Pancorbo, A., Gómez-Caravaca, A. M., Cerretani, L., Bendini, A., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A. 2006. Rapid quantification of the phenolic fraction of Spanish virgin olive oils by capillary electrophoresis with UV detection. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(21), 7984-7991.
- Carrera-González, M. P., Ramírez-Expósito, M. J., Mayas, M. D., Martínez-Martos, J. M. 2013. Protective role of oleuropein and its metabolite hydroxytyrosol on cancer. *Trends in food science & technology*, 31(2), 92-99.
- Catalá, A. 2006. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 38(9), 1482-1495.
- Cemeroğlu, B., 2004. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi 1. Cilt. Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 35, 77-88, Ankara.
- Cemeroğlu, B., 2009. Fenolik Bileşikler. Meyve Sebze İşleme Teknolojisi 1, Editör: Cemeroğlu B.,76-80, Ankara.
- Chen, L., Hu, J. Y., Wang, S. Q. 2012. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(5), 1013-1024.
- Chimi, H., Cillard, J., Cillard, P., Rahmani, M. 1991. Peroxyl and hydroxyl radical scavenging activity of some natural phenolic antioxidants. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 68(5), 307-312.
- Chiou, A., Salta, F. N., Kalogeropoulos, N., Mylona, A., Ntalla, I., Andrikopoulos, N. K. 2007. Retention and Distribution of Polyphenols after Pan- Frying of French Fries in Oils Enriched with Olive Leaf Extract. *Sensory and Nutritive Qualities of Food*, 72, 574-584.

- Chirino, Y. I. and Pedraza-Chaverri, J. 2009. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61(3), 223-242.
- Cho, Y. S., Kim, S. K., Ahn, C. B., Je, J. Y. 2011. Preparation, characterization, and antioxidant properties of gallic acid-grafted-chitosans. *Carbohydrate Polymers*, 83(4), 1617-1622.
- Christian, M. S., Sharper, V. A., Hoberman, A. M., Seng, J. E., Fu, L., Covell, D., Crea, R. 2004. The toxicity profile of hydrolyzed aqueous olive pulp extract. *Drug and chemical toxicology*, 27(4), 309-330.
- Chtourou, Y., Aouey, B., Kebieche, M., Fetoui, H. 2015. Protective role of naringin against cisplatin induced oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in rat striatum via suppressing ROS-mediated NF- κ B and P53 signaling pathways. *Chemico-biological interactions*, 239, 76-86.
- Cittan, M., Koçak, S., Çelik, A., Dost, K. 2016. Determination of oleuropein using multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon electrode by adsorptive stripping square wave voltammetry. *Talanta*, 159, 148-154.
- Cörüt, R. 2014. Kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen pulmoner komplikasyonlar. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.*
- Craig, A. A. and Sheila, A. B. 2010. *Cancer: Basic science and clinical aspects.* Wiley-Blackwell.; 1-6.
- Crozier, A., Jaganath, I. B., Clifford, M. N. 2009. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Natural product reports*, 26(8), 1001-1043.
- Cui, J., Li, X., Duan, Z., Xue, W., Wang, Z., Lu, S., Huang, J. D. 2015. Analysis of Kif5b expression during mouse kidney development. *PloS one*, 10(4), e0126002.
- Czerwińska, M., Kiss, A. K., Naruszewicz, M. 2012. A comparison of antioxidant activities of oleuropein and its dialdehydic derivative from olive oil, oleacein. *Food chemistry*, 131(3), 940-947.
- Çavuşoğlu, H. 2007. Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Türkiye Klinikleri, Journal of Medical Sciences*, 27(3), 398-406.
- Dalar, A., and Konczak, I. 2013. Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia. *Industrial crops and products*, 44, 383-390.
- Dali, B.A. 2013. Farklı dozlarda selenyum uygulamalarının haşhaş (*Papaver somniferum L.*) yapraklarında antioksidan enzimler üzerine etkisi. *Yüksek Lisans Tezi, Gazi Osman Paşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat, Türkiye.*
- Dasari, S., and Tchounwou, P. B. 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364-378.
- Dasuri, K., Zhang, L., Keller, J. N. 2013. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 170-185.
- de Bock, M., Derraik, J. G., Brennan, C. M., Biggs, J. B., Morgan, P. E., Hodgkinson, S. C., Cutfield, W. S. 2013. Olive (*Olea europaea L.*) leaf

- polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PloS one*, 8(3), e57622.
- De la Puerta, R., Domínguez, M. E. M., Ruíz-Gutiérrez, V., Flavill, J. A., Hoult, J. R. S. 2001. Effects of virgin olive oil phenolics on scavenging of reactive nitrogen species and upon nitregeric neurotransmission. *Life sciences*, 69(10), 1213-1222.
- Dere, F. (2010). *Anatomi atlası ve ders kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Di Mambro, V. M., Azzolini, A. E., Valim, Y. M., Fonseca, M. J. 2003. Comparison of antioxidant activities of tocopherols alone and in pharmaceutical formulations. *International journal of pharmaceutics*, 262(1), 93-99.
- Diez-Roux, G., Banfi, S., Sultan, M., Geffers, L., Anand, S., Rozado, D., Lin-Marq, N. 2011. A high-resolution anatomical atlas of the transcriptome in the mouse embryo. *PLoS biology*, 9(1), e1000582.
- Dobrzyńska, I., Sniecińska, A., Skrzydlewska, E., Figaszewski, Z. 2004. Green tea modulation of the biochemical and electric properties of rat liver cells that were affected by ethanol and aging. *Cellular and molecular biology letters*, 9(4A), 709-721.
- Dudek RW. 2011. *Embryology*. Fifth edition, Lipincott, Williams&Wilkins, ,Urinary System: 155-170.
- Durand, N., and Storz, P. 2017. Targeting reactive oxygen species in development and progression of pancreatic cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 17(1), 19-31.
- Eble, J. N. 2004. Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *World Health Organization Classification of Tumours*, 255-257.
- Eidi, A., Eidi, M., Darzi, R. 2009. Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytotherapy Research*, 23(3), 347-350.
- Eken A. 2016 'Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri'. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-986.pdf>, (15.09.2017)
- EL-Arabey, A. A. 2015. Gender difference in Cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model. *Nephro-urology monthly*, 7(2).
- Erdman, J. W., Balentine, D., Arab, L., Beecher, G., Dwyer, J. T., Folts, J., Messina, M. 2007. Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America flavonoids workshop, *The Journal of nutrition*, 137(3), 718-737.
- Eren, Y., Dirik, E., Neşelioğlu, S., Erel, Ö. 2015. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurologica Belgica*, 115(4), 643-649.
- Erkurt, M., Kuku, İ., Kaya, E., Aydoğdu, İ. 2009. Kanser kemoterapisi ve böbrek. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16, 63-68
- Ertas, A., Gören, A. C., Hasimi, N., Tolan, V., Kolak, U. 2015. Evaluation of antioxidant, cholinesterase inhibitory and antimicrobial properties of *Mentha longifolia* subsp. *noeana* and its secondary metabolites. *Records of Natural Products*, 9(1), 105
- Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., Lamas, S. 2015. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox biology*, 6, 183-197.

- Fan, H., Hui, J., Duan, Z., Fan, D., Mi, Y., Deng, J., Li, H. 2014. Novel scaffolds fabricated using oleuropein for bone tissue engineering. *BioMed research international*, 2014, 11.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M. 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. <http://globocan.iarc.fr>. (26.09.2017).
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Bray, F. 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. <http://globocan.iarc.fr>. (25.09.2017).
- Ferrazzano, G. F., Amato, I., Ingenito, A., Zarrelli, A., Pinto, G., Pollio, A. 2011. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review. *Molecules*, 16(2), 1486-1507.
- Ferreira, I. C., Barros, L., Soares, M. E., Bastos, M. L., Pereira, J. A. 2007. Antioxidant activity and phenolic contents of *Olea europaea* L. leaves sprayed with different copper formulations. *Food Chemistry*, 103(1), 188-195.
- Finaud, J., Lac, G., Filaire, E. 2006. Oxidative stress. *Sports medicine*, 36(4), 327-358.
- Florea, A. M. and Büsselberg, D. 2009. Anti-cancer drugs interfere with intracellular calcium signaling. *Neurotoxicology*, 30(5), 803-810.
- Formenti, S. C., and Demaria, S. 2013. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105(4), 256-265.
- Fraga, C. G., Galleano, M., Verstraeten, S. V., Oteiza, P. I. 2010. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular aspects of medicine*, 31(6), 435-445.
- Francescato, H. D. C., Coimbra, T. M., Costa, R. S., de LP Bianchi, M. 2004. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-induced acute tubular necrosis. *Kidney and Blood Pressure Research*, 27(3), 148-158.
- Fuessel, S., Kunze, D., Wirth, M. P. 2012. *Bladder Cancer - From Basic Science to Robotic Surgery*. Canda AE, editet, Germany.
- Furneri, P. M., Piperno, A., Bisignano, G. 2010. Antimycoplasmal activity of oleuropein. In *Olives and olive oil in health and disease prevention* (pp. 1355-1361).
- Garcia-Salas, P., Morales-Soto, A., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A. 2010. Phenolic-compound-extraction systems for fruit and vegetable samples. *Molecules*, 15(12), 8813-8826.
- Garnett-Benson, C., Hodge, J. W., Gameiro, S. R. 2015. Combination regimens of radiation therapy and therapeutic cancer vaccines: mechanisms and opportunities. In *Seminars in radiation oncology*, 25(1), 46-53.
- Geçkil, H., Özmen, M., Yeşilada, Ö. 2011. *Moleküler Hücre Biyolojisi*. 6. Baskıdan Çeviri. Ankara: Özkan Matbacılık
- Ghasemi, M., Nematbakhsh, M., Pezeshki, Z., Soltani, N., Moeini, M., Talebi, A. 2016. Nephroprotective effect of estrogen and progesterone combination on cisplatin-induced nephrotoxicity in ovariectomized female rats. *Indian journal of nephrology*, 26(3), 167.
- Ghayyoomi, M., Soltani, N., Nematbakhsh, M., Moslemi, F., Talebi, A., Shirdavani, S., Razmjoo, F. 2015. The effect of an specific inducible NO synthase

- inhibitor, S-methylisothiourea hemisulfate on cisplatin-induced nephrotoxicity; gender-related differences. *Advanced biomedical research*, 4.
- Gholamhoseinian, A., Shahouzehi, B., Sharifi-Far, F. 2010. Inhibitory effect of some plant extracts on pancreatic lipase. *IJP-International Journal of Pharmacology*, 6(1), 18-24.
- Ghosh, P., Roy, S. S., Chakraborty, P., Ghosh, S., Bhattacharya, S. 2013. Effects of organoselenium compound 2-(5-selenocyanato-pentyl)-benzo [de] isoquinoline 1, 3-dione on cisplatin induced nephrotoxicity and genotoxicity: an investigation of the influence of the compound on oxidative stress and antioxidant enzyme system. *Biometals*, 26(1), 61-73.
- Giachetti, C., Tognolo, C., Gnemi, P., Tenconi, A. 1999. Simultaneous determination of trans- and cis-resveratrol in spiked plasma by high-performance liquid chromatography with photo-diode array UV-vis and fluorimetric detection. *Chromatographia*, 50(9), 571-577.
- Giamarellos-Bourboulis, E. J., Geladopoulos, T., Chrisofos, M., Koutoukas, P., Vassiliadis, J., Alexandrou, I., Tzepe, I. 2006. Oleuropein: a novel immunomodulator conferring prolonged survival in experimental sepsis by *Pseudomonas aeruginosa*. *Shock*, 26(4), 410-416.
- Giardi, M. T., Touloupakis, E., Bertolotto, D., Mascetti, G. 2013. Preventive or potential therapeutic value of nutraceuticals against ionizing radiation-induced oxidative stress in exposed subjects and frequent fliers. *International journal of molecular sciences*, 14(8), 17168-17192.
- Gikas, E., Bazoti, F. N., Tsarboboulos, A. 2007. Conformation of oleuropein, the major bioactive compound of *Olea europea*. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 821(1), 125-132.
- Gil, H. W., Seok, S. J., Jeong, D. S., Yang, J. O., Lee, E. Y., Hong, S. Y. 2010. Plasma level of Total antioxidant capacity (TAC).
- Gordon, M. H., Paiva-Martins, F., Almeida, M. 2001. Antioxidant activity of hydroxytyrosol acetate compared with that of other olive oil polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(5), 2480-2485.
- Goren, M. P. 2003. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Pediatric Blood & Cancer*, 41(3), 186-189.
- Griendling, K. K., and FitzGerald, G. A. 2003. Oxidative stress and cardiovascular injury. *Circulation*, 108(17), 2034-2040.
- Grossman, E., Messerli, F. H., Boyko, V., Goldbourt, U. 2002. Is there an association between hypertension and cancer mortality?. *The American journal of medicine*, 112(6), 479-486.
- Guo, J., Zhou, X., Fu, B., Cao, R., Liu, W., Wang, G. 2016. Retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for treatment of metanephric adenoma (Report of 6 cases). *SpringerPlus*, 5(1), 1-5.
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Chaudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C., Pakuwal, U. 2014. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer. *Asian Pac Cancer Prev*, 15, 4405-4409.
- Gutierrez-Rosales, F., Romero, M. P., Casanovas, M., Motilva, M. J., Mínguez-Mosquera, M. I. 2012. β -Glucosidase involvement in the formation and transformation of oleuropein during the growth and development of olive

- fruits (*Olea europaea* L. cv. *Arbequina*) grown under different farming practices. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(17), 4348-4358.
- Guyton, A.C. JEH. *Böbreklerde İdrar Oluşumu. Tıbbi Fizyoloji*. 11 ed 2006. p. 307-15.
- Günaldı, M., 2009. Kan Selenyum düzeyi ve Glutatyon peroksidaz aktivitesinin Akut miyokart enfarktüsü gelişimi üzerinde etkisi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitimi ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
- Güven, E. Ç., Otkun, G. T., Boyacıoğlu, D. 2010. Flavonoidlerin biyoyararlılığını etkileyen faktörler. *Gıda Dergisi*, 35(5).
- Hagenkord, J. M., Gatalica, Z., Jonasch, E., Monzon, F. A. 2011. Clinical genomics of renal epithelial tumors. *Cancer genetics*, 204(6), 285-297.
- Han, J., Talorete, T. P., Yamada, P., Isoda, H. 2009. Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells. *Cytotechnology*, 59(1), 45-53.
- Handa, R. K., Territo, P. R., Blomgren, P. M., Persohn, S. A., Lin, C., Johnson, C. D., Hutchins, G. D. 2017. Development of a novel magnetic resonance imaging acquisition and analysis workflow for the quantification of shock wave lithotripsy-induced renal hemorrhagic injury. *Urolithiasis*, 1-7
- Hardy, T. M. and Tollefsbol, T. O. 2011. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer, 3(4): 503–518.
- Hasanuzzaman, M., Hossain, M. A., Fujita, M. 2011. Nitric oxide modulates antioxidant defense and the methylglyoxal detoxification system and reduces salinity-induced damage of wheat seedlings. *Plant Biotechnology Reports*, 5(4), 353.
- Hassanzadeh, K., Akhtari, K., Hassanzadeh, H., Zarei, S. A., Fakhraei, N., Hassanzadeh, K. 2014. The role of structural C--H compared with phenolic OH sites on the antioxidant activity of oleuropein and its derivatives as a great non-flavonoid family of the olive components: a DFT study. *Food Chem*, 164, 251–258.
- Hassen, I., Casabianca, H., Hosni, K. 2015. Biological activities of the natural antioxidant oleuropein: Exceeding the expectation—A mini-review. *Journal of Functional Foods*, 18, 926-940.
- Hensley, M. L., Hagerty, K. L., Kewalramani, T., Green, D. M., Meropol, N. J., Wasserman, T. H., Thigpen, J. T. 2009. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *Journal of clinical oncology*, 27(1), 127-145.
- Herbette, S., Roeckel- Drevet, P., Drevet, J. R. 2007. Seleno independent glutathione peroxidases. *The FEBS journal*, 274(9), 2163-2180.
- Hernández-Ledesma, B. and Hsieh, C. C. 2017. Chemopreventive role of food-derived proteins and peptides: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(11), 2358-2376.
- Honma, S., Takahashi, N., Shinohara, M., Nakamura, K., Mitazaki, S., Abe, S., Yoshida, M. 2013. Amelioration of cisplatin-induced mouse renal lesions by a cyclooxygenase (COX)-2 selective inhibitor. *European journal of pharmacology*, 715(1), 181-188.

- Hu, J., Mao, Y., White, K. 2003. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes and Control*, 14(8), 705-714.
- Iaria, D. L., Chiappetta, A., Muzzalupo, I. 2016. A de novo Transcriptomic approach to identify Flavonoids and Anthocyanins “switch-off” in olive (*Olea europaea* L.) drupes at different stages of maturation. *Frontiers in plant science*, 6, 1246.
- Ikarashi, Y., Kakihara, T., Imai, C., Tanaka, A., Watanabe, A., Uchiyama, M. 2004. Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatrics international*, 46(5), 570-575.
- Indo, H. P., Yen, H. C., Nakanishi, I., Matsumoto, K. I., Tamura, M., Nagano, Y., Minamiyama, Y. 2015. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 56(1), 1-7.
- Ishikawa, I., Saito, Y., Asaka, M., Tomosugi, N., Yuri, T., Watanabe, M., Honda, R. 2003. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clinical nephrology*, 59(3), 153-159.
- Israel, G. M. and Bosniak, M. A. 2008. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 28(5), 1325-1338.
- Jablonski, P., Howden, B. O., Rae, D. A., Birrell, C. S., Marshall, V. C., Tange, J. 1983. An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. *Transplantation*, 35(3), 198-204.
- Jamison, R. L. 2014. Resolving an 80-yr-old controversy: the beginning of the modern era of renal physiology. *Advances in physiology education*, 38(4), 286-295.
- Janahmadi, Z., Nekooeian, A. A., Moaref, A. R., Emamghoreishi, M. 2015. Oleuropein offers cardioprotection in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovascular toxicology*, 15(1), 61-68.
- Jinzaki, M., Silverman, S. G., Akita, H., Nagashima, Y., Mikami, S., Oya, M. 2014. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdominal imaging*, 39(3), 588-604.
- Joy, J., and Nair, C. K. K. 2008. Amelioration of cisplatin induced nephrotoxicity in Swiss albino mice by *Rubia cordifolia* extract. *Journal of cancer research and therapeutics*, 4(3), 111.
- Junker, K., Ficarra, V., Kwon, E. D., Leibovich, B. C., Thompson, R. H., Oosterwijk, E. 2013. Potential role of genetic markers in the management of kidney cancer. *European urology*, 63(2), 333-340.
- Junqueira LC, Carneiro J, (ed) Solakoğlu S, Aytekin Y. 2009. *Temel Histoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, 373-388.
- Kaelin, W. G. 2007. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 13(2), 680s-684s.
- Kaisoon, O., Konczak, I., Siriamornpun, S., 2012. Potential health enhancing properties of edible flowers from Thailand. *Food Research International*, 46 (2), 563-571.
- Katsiki, M., Chondrogianni, N., Chinou, I., Rivett, A. J., Gonos, E. S. 2007. The olive constituent oleuropein exhibits proteasome stimulatory properties in

- vitro and confers life span extension of human embryonic fibroblasts. *Rejuvenation research*, 10(2), 157-172.
- Keeney, J. T., Miriyala, S., Noel, T., Moscow, J. A., Clair, D. K. S., Butterfield, D. A. 2015. Superoxide induces protein oxidation in plasma and TNF- α elevation in macrophage culture: Insights into mechanisms of neurotoxicity following doxorubicin chemotherapy. *Cancer letters*, 367(2), 157-161.
- Kelly, K. J., Zhang, J., Han, L., Wang, M., Zhang, S., Dominguez, J. H. 2013. Intravenous renal cell transplantation with SAA1-positive cells prevents the progression of chronic renal failure in rats with ischemic-diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 305(12), 1804-1812.
- Kesa, P., Bhide, M., Lysakova, V., Musatov, A. 2017. Subunit analysis of mitochondrial cytochrome c oxidase and cytochrome bc 1 by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Analytical biochemistry*, 516, 6-8.
- Khan, N. and Mukhtar, H. 2010. Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea. *Cancer and Metastasis Reviews*, 29(3), 435-445.
- Kilic, E., Sahin, F., Ozercan, I. H., Sahin, K., Tuzcu, M., Yilmaz, O., Tuzcu, Z. 2013. Melatonin suppresses cisplatin-induced nephrotoxicity via activation of Nrf-2/HO-1 pathway. *Nutrition & metabolism*, 10(1), 7.
- Kitai, Y., Matsubara, T., Yanagita, M. 2015. Onco-nephrology: current concepts and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol*, 45(7), 617-28.
- Klaassen, C. D. 2001. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Companies Inc. Medical Publishing Division, USA.
- Komaki, E., Yamaguchi, S., Kinoshita, M., Kakehi, K., Ohta, Y., Tsukada, Y. 2003 Identification of anti- α -amylase components from olive leaf extracts. *Food Science and Technology Research*, 9(1), 35-39.
- Koracevic, D., Koracevic, G., Djordjevic, V., Andrejevic, S., Cosic, V. 2001. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *Journal of clinical pathology*, 54(5), 356-361.
- Koul, H., Huh, J. S., Rove, K. O., Crompton, L., Koul, S., Meacham, R. B., Kim, F. J. 2011. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *American journal of cancer research*, 1(2), 240.
- Kramar, A., Negrier, S., Sylvester, R., Joniau, S., Mulders, P., Powles, T., Bukowski, R. 2015. Guidelines for the definition of time-to-event end points in renal cell cancer clinical trials: results of the DATECAN project. *Annals of Oncology*, 26(12), 2392-2398.
- Kroese, L. J. and Scheffer, P. G. 2014. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: a systematic review. *Current atherosclerosis reports*, 16(11), 452.
- Kruk, I., Aboul- Enein, H. Y., Michalska, T., Lichszteld, K., Kładna, A. 2005. Scavenging of reactive oxygen species by the plant phenols genistein and oleuropein. *Luminescence*, 20(2), 81-89.
- Kurhaluk, N., Sliuta, A., Kyriienko, S., Winklewski, P. J. 2017. Melatonin restores white blood cell count, diminishes glycated haemoglobin level and prevents liver, kidney and muscle oxidative stress in mice exposed to acute ethanol intoxication. *Alcohol and Alcoholism*, 52(5), 521-528.

- Kwiecien, S., Jasnos, K., Magierowski, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Brzozowski, B., Brzozowski, T. 2014. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol*, 65(5), 613-622.
- Laguerre, M., Giraldo, L. J. L., Piombo, G., Figueroa-Espinoza, M. C., Pina, M., Benaissa, M., Villeneuve, P. 2009. Characterization of olive-leaf phenolics by ESI-MS and evaluation of their antioxidant capacities by the CAT assay. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 86(12), 1215-1225.
- Lattanzio, V., Kroon, P., Quideau, S., Treutter, D., 2008. Recent Advances in Polyphenol Research, Vol. 1, Chap. 1. Plant Phenolics- Secondary metabolites with diverse functions (Editors: F. Daayf, V. Lattanzio). Blackwell Publishing, West Sussex, UK. 393.
- Lee, O. H. and Lee, B. Y. 2010. Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource technology*, 101(10), 3751-3754.
- Lee, S. H., Park, S. U., Rha, K. H., Choi, Y. D., Hong, S. J., Yang, S. C., Chung, B. H. 2010. Trends in the incidence of benign pathological lesions at partial nephrectomy for presumed renal cell carcinoma in renal masses on preoperative computed tomography imaging: a single institute experience with 290 consecutive patients. *International journal of urology*, 17(6), 512-516.
- Leveridge, M. J., Bostrom, P. J., Koulouris, G., Finelli, A., Lawrentschuk, N. 2010. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nature Reviews Urology*, 7(6), 311-325.
- Li, C. Z., Jin, H. H., Sun, H. X., Zhang, Z. Z., Zheng, J. X., Li, S. H., Han, S. H. 2016. Eriodictyol attenuates cisplatin-induced kidney injury by inhibiting oxidative stress and inflammation. *European journal of pharmacology*, 772, 124-130.
- Li, W., Cheng, Y., Cheng, Y., Ren, H., Han, N. 2014. Clinical efficacy of radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery on localized renal cell carcinoma. *European journal of medical research*, 19(1), 58.
- Li, Y. and Schellhorn, H. E. 2007. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *The Journal of nutrition*, 137(10), 2171-2184.
- Lim, J. L., Wilhelmus, M. M., de Vries, H. E., Drukarch, B., Hoozemans, J. J., van Horssen, J. 2014. Antioxidative defense mechanisms controlled by Nrf2: state-of-the-art and clinical perspectives in neurodegenerative diseases. *Archives of toxicology*, 88(10), 1773-1786.
- Lippert, C.L., Dimmitt, D.C., Martin, L., Cramer, M.B., Plezia, P., Hahne, W.F. 1999. Pharmacokinetics of intravenous dolasetron in cancer patients receiving high-dose cisplatin-containing chemotherapy. *American Journal of Therapeutics*, 6, 129-36.
- Litwin, M. S. 2007. Urologic diseases in america, Washington, 337 - 341.
- Liu, X., Shen, M., Qi, Q., Zhang, H., Guo, S. W. 2016. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis. *Human Reproduction*, 31(4), 734-749.

- Ljungberg, B., Bensalah, K., Canfield, S., Dabestani, S., Hofmann, F., Hora, M., Mulders, P. 2015. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*, 67(5), 913-924.
- Lopez-Beltran, A., Carrasco, J. C., Cheng, L., Scarpelli, M., Kirkali, Z., Montironi, R. 2009. Update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *International journal of urology*, 16(5), 432-443.
- Lu, Y., Kawashima, A., Horii, I., Zhong, L. 2005. Cisplatin-induced cytotoxicity in BSO-exposed renal proximal tubular epithelial cells: sex, age, and species. *Renal failure*, 27(5), 629-633.
- Lucas, M. L., Carraro, C. C., Belló-Klein, A., Kalil, A. N., Aerts, N. 2016. Oxidative stress in carotid arteries of patients submitted to carotid endarterectomy. The role of aging process. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(8), 564-568.
- Ma, M. Z., Chen, G., Wang, P., Lu, W. H., Zhu, C. F., Song, M., Huang, P. 2015. Xc⁻ inhibitor sulfasalazine sensitizes colorectal cancer to cisplatin by a GSH-dependent mechanism. *Cancer letters*, 368(1), 88-96.
- Mai, T. T., Thu, N. N., Tien, P. G., Chuyen, N. V., 2007. Alpha-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Vietnamese edible plants and their relationships with polyphenol contents. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 53: 267276.
- Malm, G., Haugen, T. B., Rylander, L., Giwercman, A. 2017. Seasonal fluctuation in the secretion of the antioxidant melatonin is not associated with alterations in sperm DNA damage. *Asian journal of andrology*, 19(1), 52.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L. 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.
- Mandel, N. M. 2012. Kemoterapiye Bağlı Geç Yanetkiler. İçinde: Kanser Hastasına Yaklaşım Tanı, Tedavi, Takipte Sorunlar, Ed.: , N. M. Mandel, H. Onat. Nobel Tıp Kitabevleri, 441-446.
- Manna, C., Migliardi, V., Golino, P., Scognamiglio, A., Galletti, P., Chiariello, M., Zappia, V. 2004. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *The journal of nutritional biochemistry*, 15(8), 461-466.
- Marech, I., Gadaleta, C. D., Ranieri, G. 2014. Possible prognostic and therapeutic significance of c-Kit expression, mast cell count and microvessel density in renal cell carcinoma. *International journal of molecular sciences*, 15(7), 13060-13076.
- Markin, D., Duek, L., Berdicevsky, I. 2003. In vitro antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses*, 46(3- 4), 132-136.
- Maskell, C. M. 2008. Principles of cancer chemotherapy. Haskell CM, Berek JS Eds. *Cancer Treatment*, 5 th Ed., USA: W.B. Saunders Company, 62-71.
- Mavrakis, T. N. 2009. Exploitation of bioactive constituents of olive leaves, grape pomace, olive mills waste water and their application in phytoprotection. Thesis (PhD). Cranfield University.
- May, M., Ficarra, V., Shariat, S. F., Zigeuner, R., Chromecki, T., Cindolo, L., Aziz, A. 2013. Impact of clinical and histopathological parameters on disease specific survival in patients with collecting duct renal cell carcinoma:

- development of a disease specific risk model. *The Journal of urology*, 190(2), 458-463.
- Mazziotti, A., Mazzotti, F., Pantusa, M., Sportelli, L., Sindona, G. 2006. Pro-oxidant activity of oleuropein determined in vitro by electron spin resonance spin-trapping methodology. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(20), 7444-7449.
- Mehdi, Y., Hornick, J. L., Istasse, L., Dufrasne, I. 2013. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18(3), 3292-3311.
- Mehta, M., Basalingappa, K., Griffith, J. N., Andrade, D., Babu, A., Amreddy, N., Ramesh, R. 2016. HuR silencing elicits oxidative stress and DNA damage and sensitizes human triple-negative breast cancer cells to radiotherapy. *Oncotarget*, 7(40), 64820.
- Meng, X., Chen, H., Wang, G., Yu, Y., Xie, K. 2015. Hydrogen-rich saline attenuates chemotherapy-induced ovarian injury via regulation of oxidative stress. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(6), 2277-2282.
- Micol, V., Caturla, N., Pérez-Fons, L., Más, V., Pérez, L., Estepa, A. 2005. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral research*, 66(2), 129-136.
- Miller, R. P., Tadagavadi, R. K., Ramesh, G., Reeves, W. B. 2010. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2 (11), 2490-518.
- Mitjavila, M. T., Moreno, J. J. 2012. The effects of polyphenols on oxidative stress and the arachidonic acid cascade. Implications for the prevention/treatment of high prevalence diseases. *Biochemical pharmacology*, 84(9), 1113-1122
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N. 2009. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. Editör: Dalçık H., Yıldırım M. Nobel tıp Kitabevi., Ürogenital Sistem: 243-256.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., Torchia, M. G. 2015. *Before We Are Born E-Book: Essentials of Embryology and Birth Defects*. Ninth Edition, Elsevier, Urogenital System, 161-170.
- Moudache, M., Colon, M., Nerín, C., Zaidi, F. 2016. Phenolic content and antioxidant activity of olive by-products and antioxidant film containing olive leaf extract. *Food chemistry*, 212, 521-527.
- Mukhopadhyay, S., Das, D. N., Panda, P. K., Sinha, N., Naik, P. P., Bissoyi, A., Bhutia, S. K. 2015. Autophagy protein Ulk1 promotes mitochondrial apoptosis through reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 89, 311-321.
- Naczk, M. and Shahidi, F. 2006. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 41(5), 1523-1542.
- Naghiyev, R., Imamverdiyev, S., Sanli, O. 2016. The results of laparoscopic partial nephrectomy depending on the type of access and the tumour size. *Georgian medical news*, (259), 10-17.
- Naseem, I., Hassan, I., Alhazza, I. M., Chibber, S. 2015. Protective effect of riboflavin on cisplatin induced toxicities: a gender-dependent study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 303-314.

- Nazneen, A., Razzaque, M. S., Liu, D., Taguchi, T. 2002. Possible role of Ets-1 and MMP-1 in matrix remodeling in experimental cisplatin nephropathy. *Medical Electron Microscopy*, 35(4), 242-247.
- Nenadis, N., Vervoort, J., Boeren, S., Tsimidou, M. Z. 2007. *Syringa oblata* Lindl var. *Alba* as a source of oleuropein and related compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87(1), 160-166.
- Ng, C. S., Wood, C. G., Silverman, P. M., Tannir, N. M., Tamboli, P., Sandler, C. M. 2008. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *American Journal of Roentgenology*, 191(4), 1220-1232.
- Niki, E. 2014. Antioxidants: Basic principles, emerging concepts, and problems. *Biomedical journal*, 37(3), 106-111.
- Niki, E. and Noguchi, N. 2000. Evaluation of antioxidant capacity. What capacity is being measured by which method?. *IUBMB life*, 50(4- 5), 323-329.
- Nizamlioğlu, N. M. ve Sebahattin, N. A. S. 2010. Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Electronic Journal of Food Technologies*, 5(1), 20-35.
- Ortega-García, F., Blanco, S., Peinado, M. Á., Peragón, J. 2008. Polyphenol oxidase and its relationship with oleuropein concentration in fruits and leaves of olive (*Olea europaea*) cv. 'Picual' trees during fruit ripening. *Tree physiology*, 28(1), 45-54.
- Ortega-García, F., Peragón, J. 2010. HPLC analysis of oleuropein, hydroxytyrosol, and tyrosol in stems and roots of *Olea europaea* L. cv. Picual during ripening. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(13), 2295-2300.
- Ovalle, W. K., Nahirney, P. C., (ed) Müftüoğlu, S., Kaymaz, F., Atilla, P. *Netter's Essential Histology*. Güneş Tıp Kitabevleri. 2009, 354-370.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3).
- Özen, H. ve Türkeri, L. 2007. *Üroonkoloji Kitabı, Üroonkoloji Derneği*.
- Pabla, N. and Dong, Z. 2008. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney international*, 73(9), 994-1007.
- Park, J. S., Jo, C. H., Kim, S., Kim, G. H. 2013. Acute and chronic effects of dietary sodium restriction on renal tubulointerstitial fibrosis in cisplatin-treated rats. *Nephrol Dial Transplant* 28(3), 592-602.
- Pascual, D. and Borque, A. 2008. *Epidemiology of kidney cancer*. Hindawi Publishing Corporation, 1-7
- Pécuchet, N., Fournier, L. S., Oudard, S. 2013. New insights into the management of renal cell cancer. *Oncology*, 84(1), 22-31.
- Pelengaris S. and Khan M. 2013. *The molecular biology of cancer*. 2nd edition, Wiley-Blackwell, , 5-10.
- Pérez-Rojas, J. M., Cruz, C., Garcia-Lopez, P., Sánchez-González, D. J., Martínez-Martínez, C. M., Ceballos, G., Pedraza-Chaverri, J. 2009. Renoprotection by α -mangostin is related to the attenuation in renal oxidative/nitrosative stress induced by cisplatin nephrotoxicity. *Free radical research*, 43(11), 1122-1132.
- Permpongkosol, S., Link, R. E., Solomon, S. B., Kavoussi, L. R. 2006. Results of computerized tomography guided percutaneous ablation of renal masses with

- nondiagnostic pre-ablation pathological findings. *The Journal of urology*, 176(2), 463-467.
- Perrinjaquet- Moccetti, T., Busjahn, A., Schmidlin, C., Schmidt, A., Bradl, B., Aydogan, C. 2008. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytotherapy Research*, 22(9), 1239-1242.
- Pertl, M. M., Hevey, D., Boyle, N. T., Hughes, M. M., Collier, S., O'Dwyer, A. M., Connor, T. J. 2013. C-reactive protein predicts fatigue independently of depression in breast cancer patients prior to chemotherapy. *Brain, behavior, and immunity*, 34, 108-119.
- Peryy, M.C. 2008. Sciencefic basis of cancer chemotherapy. In: *The Chemotherapy Source Book*. 4nded. Ed.:M.C. Perry. Philedelpia, Lipincot Wiliams and Wilkings, 1-7
- Pischon, T., Lahmann, P. H., Boeing, H., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Overvad, K., Benetou, V. 2006. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 118(3), 728-738.
- Poljsak, B. and Milisav, I. 2012. The neglected significance of “antioxidative stress”. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 480895.
- Potente, M., Gerhardt, H., Carmeliet, P. 2011. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, 146(6), 873-887.
- Prauchner, C. A. 2016. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*. 43, 471-485.
- Procopio, G., Verzoni, E., Iacovelli, R., Colecchia, M., Torelli, T., Mariani, L. 2012. Is there a role for targeted therapies in the collecting ducts of Bellini carcinoma? Efficacy data from a retrospective analysis of 7 cases. *Clinical and experimental nephrology*, 16(3), 464-467.
- Puel, C., Mathey, J., Agalias, A., Kati-coulibaly, S., Mardon, J., Obled, C., Coxam, V. 2006. Dose–response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clinical Nutrition*, 25(5), 859-868.
- Rana, M. A., Khan, R. A., Nasiruddin, M., Khan, A. A. 2016. Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity by ethanolic extract of *Bauhinia purpurea*: An in vivo study in rats. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 27(1), 41.
- Rani, V., Deep, G., Singh, R. K., Palle, K., Yadav, U. C. 2016. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life sciences*, 148, 183-193.
- Ranilla, L. G., Kwon, Y. I., Apostolidis, E., Shetty, K. 2010. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresource technology*, 101(12), 4676-4689.
- Rao, R. and Møller, I. M. 2011. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics*, 11(21), 4166-4173.
- Razo-Rodríguez, A. C., Chirino, Y. I., Sánchez-González, D. J., Martínez-Martínez, C. M., Cruz, C., Pedraza-Chaverri, J. 2008. Garlic powder ameliorates

- cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress. *Journal of medicinal food*, 11(3), 582-586.
- Ricciutelli, M., Marconi, S., Boarelli, M. C., Caprioli, G., Sagratini, G., Ballini, R., Fiorini, D. 2017. Olive oil polyphenols: A quantitative method by high-performance liquid-chromatography-diode-array detection for their determination and the assessment of the related health claim. *Journal of Chromatography A*, 1481, 53-63.
- Rubagotti, A., Martorana, G., Boccardo, F. M. 2006. Epidemiology of kidney cancer. *European urology supplements*, 5(8), 558-565.
- Rule, A. D., Amer, H., Cornell, L. D., Taler, S. J., Cosio, F. G., Kremers, W. K., Stegall, M. D. 2010. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Annals of internal medicine*, 152(9), 561-567.
- Sadler, R. M. 2012. *The ecology of reproduction in wild and domestic mammals*. Springer Science & Business Media.
- Sakulnarmrat, K. and Konczak, I. 2012. Composition of native Australian herbs polyphenolic-rich fractions and in vitro inhibitory activities against key enzymes relevant to metabolic syndrome. *Food chemistry*, 134(2), 1011-1019.
- Salgueiro, A. C., Leal, C. Q., Bianchini, M. C., Prado, I. O., Mendez, A. S., Puntel, R. L., Puntel, G. O. 2013. The influence of *Bauhinia forficata* Link subsp. *pruinosa* tea on lipid peroxidation and non-protein SH groups in human erythrocytes exposed to high glucose concentrations. *Journal of ethnopharmacology*, 148(1), 81-87.
- Salim, S. 2014. Oxidative stress and psychological disorders. *Current neuropharmacology*, 12(2), 140-147.
- Salmas, R. E., Gulhan, M. F., Durdagi, S., Sahna, E., Abdullah, H. I., Selamoglu, Z. 2017. Effects of propolis, caffeic acid phenethyl ester, and pollen on renal injury in hypertensive rat: An experimental and theoretical approach. *Cell Biochemistry and Function*, 35(6), 304-314.
- Saral, S., Ozcelik, E., Cetin, A., Saral, O., Basak, N., Aydın, M., Ciftci, O. 2016. Protective role of *Diospyros lotus* on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Andrologia*, 48(3), 308-317.
- Sarangi, P. K. and Sahoo, H. P. 2010. Ferulic acid production from wheat bran using *Staphylococcus aureus*. *New York Science Journal*, 3, 79-81.
- Sawyers, C. L., Abate-Shen, C., Anderson, K. C., Barker, A., Baselga, J., Berger, N. A., Foti, M., Jemal, A., Lawrence, T. S., Li, C. I., Mardis, E. R., Neumann, P. J., Pardoll, D. M., Prendergast, G. C., Reed, J. C., Weiner, G. J. 2013. AACR Cancer Progress Report. *Clin Cancer Res.*, 15, 19(20),S4-98.
- Schwaab, V., Faure, J., Dufaure, J. P., Drevet, J. R. 1998. GPx3: The plasma-type glutathione peroxidase is expressed under androgenic control in the mouse epididymis and vas deferens. *Molecular reproduction and development*, 51(4), 362-372.
- Shahidi, F. 2000. Antioxidants in food and food antioxidants. *Molecular Nutrition and Food Research*, 44(3), 158-163.

- Sharma, G. V. M., Reddy, J. J., Lakshmi, P. S., Krishna, P. R. 2005. An efficient ZrCl₄ catalyzed one-pot solvent free protocol for the synthesis of 4-substituted coumarins. *Tetrahedron letters*, 46(36), 6119-6121.
- Sheashaa, H., Lotfy, A., Elhusseini, F., Aziz, A. A., Baiomy, A., Awad, S., Zahran, F. 2016. Protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells against acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in Sprague-Dawley rats. *Experimental and therapeutic medicine*, 11(5), 1573-1580.
- Sherif, I. O. 2015. Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by triterpenoid saponin of *Terminalia arjuna*. *Clinical and experimental nephrology*, 19(4), 591-597.
- Siah, S. D., Konczak, I., Agboola, S., Wood, J. A., Blanchard, C. L. 2012. In vitro investigations of the potential health benefits of Australian-grown faba beans (*Vicia faba* L.): chemopreventative capacity and inhibitory effects on the angiotensin-converting enzyme, α -glucosidase and lipase. *British Journal of Nutrition*, 108(S1), S123-S134.
- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal, A. 2014. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 64(1), 9-29.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fedewa, S. A., Ahnen, D. J., Meester, R. G., Barzi, A., Jemal, A. 2017. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(3), 177-193.
- Singer, E. A., Gupta, G. N., Marchalik, D., Srinivasan, R. 2013. Evolving therapeutic targets in renal cell carcinoma. *Current opinion in oncology*, 25(3), 273-280.
- Singh, S. and Mishra, A. K. 2016. Unraveling of cross talk between Ca²⁺ and ROS regulating enzymes in *Anabaena* 7120 and ntcA mutant. *Journal of basic microbiology*, 56(7), 762-778.
- Sitarek, P., Skąła, E., Wysokińska, H., Wielanek, M., Szemraj, J., Toma, M., Śliwiński, T. 2016. The effect of *Leonurus sibiricus* plant extracts on stimulating repair and protective activity against oxidative DNA damage in CHO cells and content of phenolic compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Soeur, J., Eilstein, J., Lereaux, G., Jones, C., Marrot, L. 2015. Skin resistance to oxidative stress induced by resveratrol: from Nrf2 activation to GSH biosynthesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 78, 213-223.
- Somova, L. I., Shode, F. O., Ramnanan, P., Nadar, A. 2003. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 84(2), 299-305.
- Sompong, W., Cheng, H., Adisakwattana, S. 2015. Protective effects of ferulic acid on high glucose-induced protein glycation, lipid peroxidation, and membrane ion pump activity in human erythrocytes. *PloS one*, 10(6), e0129495.
- Sorrell, D.C. 2005. Chemotherapy toxicities and management. In: *Cancer Nursing Principles and Practice*, Ed.: S. L. Groenwald United State of America: Jones and Bartlett Publishers, p : 413-457.
- Sridhar, T., Symonds, R. P. 2009. Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 19(3), 61-67.

- Stakisaitis, D., Dudeniene, G., Jankunas, R. J., Grazeliene, G., Didziapetriene, J., Pundziene, B. 2010. Cisplatin increases urinary sodium excretion in rats: gender-related differences. *Medicina (Kaunas)*, 46(1), 45-50.
- Stalikas, C. D. 2007. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of separation science*, 30(18), 3268-3295.
- Stemmer, K. 2008. Molecular characteristics of kidney cancer. phd thesis. Biology, der Universität Konstanz. 2008; 1-5.
- Stepniak, J. and Karbownik-Lewinska, M. 2016. 17 β -estradiol prevents experimentally-induced oxidative damage to membrane lipids and nuclear DNA in porcine ovary. *Systems biology in reproductive medicine*, 62(1), 17-21.
- Sudha, P., Zinjarde, S. S., Bhargava, S. Y., Kumar, A. R. 2011. Potent α -amylase inhibitory activity of Indian Ayurvedic medicinal plants. *BMC complementary and alternative medicine*, 11(1), 5.
- Sudjana, A. N., D'Orazio, C., Ryan, V., Rasool, N., Ng, J., Islam, N., Hammer, K. A. 2009. Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. *International journal of antimicrobial agents*, 33(5), 461-463.
- Sun, X., Ai, M., Wang, Y., Shen, S., Gu, Y., Jin, Y., Yu, Q. 2013. Selective induction of tumor cell apoptosis by a novel P450-mediated reactive oxygen species (ROS) inducer methyl 3-(4-nitrophenyl) propiolate. *Journal of Biological Chemistry*, 288(13), 8826-8837.
- Şimşek, N. 2010. Kemoterapi Hazırlayan ve Uygulayan Hemşirelerin Önlem Alma Durumları ve Etkileyen Faktörler, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Tabakoğlu, E. ve Durgut, R. 2013. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Dergisi*, 3(1), 69-75.
- Tabassum, H., Waseem, M., Parvez, S., Qureshi, M. I. 2015. Oxaliplatin-induced oxidative stress provokes toxicity in isolated rat liver mitochondria. *Archives of medical research*, 46(8), 597-603.
- Talhaoui, N., Gómez-Caravaca, A. M., León, L., De la Rosa, R., Fernández-Gutiérrez, A., Segura-Carretero, A. 2015. Pattern of variation of fruit traits and phenol content in olive fruits from six different cultivars. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(48), 10466-10476.
- Tang, S. Y., & Halliwell, B. (2010). Medicinal plants and antioxidants: what do we learn from cell culture and *Caenorhabditis elegans* studies?. *Biochemical and biophysical research communications*, 394(1), 1-5.
- Teixeira, R. B., Kelley, J., Alpert, H., Pardo, V., Vaamonde, C. A. 1982. Complete protection from gentamicin-induced acute renal failure in the diabetes mellitus rat. *Kidney international*, 21(4), 600-612.
- Telli, O., Sarıcı, H., Yüçetürk, C. N., Özgür, B. C., Kabar, M. 2013. Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Evaluation of 21 Cases with a Large Radical Nephrectomy Series Kromofob Renal Hücreli Kanser: Radikal Nefrektomi Serisinde Saptanan 21 Vakanın Değerlendirilmesi.
- Thomasset, S. C., Berry, D. P., Garcea, G., Marczylo, T., Steward, W. P., Gescher, A. J. 2007. Dietary polyphenolic phytochemicals—promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *International Journal of Cancer*, 120(3), 451-458.

- Tsao, R. 2010. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231-1246.
- Tuncel, E., 2008. Klinik Radyoloji, Nobel and Güneş Tıp Kitapevi, Bursa.
- Umar Lule, S. and Xia, W. 2005. Food phenolics, pros and cons: a review. *Food Reviews International*, 21(4), 367-388.
- Umeno, A., Takashima, M., Murotomi, K., Nakajima, Y., Koike, T., Matsuo, T., Yoshida, Y. 2015. Radical-scavenging activity and antioxidative effects of olive leaf components oleuropein and hydroxytyrosol in comparison with homovanillic alcohol. *Journal of oleo science*, 64(7), 793-800.
- Ünlü H, Karadağ A, Taşkın L, Terzioğlu F. 2010. Onkoloji Alanında Çalışan Hemşirelerin Yerine Getirdikleri Rol ve İşlevler. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 1, 13-28.
- Ünsar, S., Yıldız, F.Ü., Kurt, S., Özcan, H. 2007. Kanserli Hastalarda Evde Bakım ve Semptom Kontrolü. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2(5), 89-106.
- Üstüner, Z. ve Taş, F. 2011. Kanser Tedavi Prensipleri İçinde: İç Hastalıkları Onkoloji, Ed.: H. Onat, Nobel Tıp Kitabevi, p: 43-67, İstanbul.
- van Rongen, E., Kuijpers, W. C., Van der Kogel, A. J. 1987. Interaction of cisplatin and x-rays in rat kidney. *NCI monographs: a publication of the National Cancer Institute*, (6), 19-22.
- Verma, B., Hucl, P., Chibbar, R. N. 2009. Phenolic acid composition and antioxidant capacity of acid and alkali hydrolysed wheat bran fractions. *Food Chemistry*, 116(4), 947-954.
- Verma, P. K., Raina, R., Sultana, M., Singh, M., Kumar, P. 2016. Total antioxidant and oxidant status of plasma and renal tissue of cisplatin-induced nephrotoxic rats: protection by floral extracts of *Calendula officinalis* Linn. *Renal failure*, 38(1), 142-150.
- Visioli, F., Bellomo, G., Galli, C. 1998. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochemical and biophysical research communications*, 247(1), 60-64.
- Visioli, F., Galli, C., Grande, S., Colonnelli, K., Patelli, C., Galli, G., Caruso, D. 2003. Hydroxytyrosol excretion differs between rats and humans and depends on the vehicle of administration. *The Journal of nutrition*, 133(8), 2612-2615.
- Viskupicova, J., Blaskovic, D., Galiniak, S., Soszyński, M., Bartosz, G., Horakova, L., Sadowska-Bartosz, I. 2015. Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes in vitro. *Redox biology*, 5, 381-387.
- Walczak-Jedrzejowska, R., Wolski, J. K., Slowikowska-Hilczler, J. 2013. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central European journal of urology*, 66(1), 60.
- Walsh, R. and Vaughan, W., 2005. Çeviri Editörleri: M. Kadri Anafarta, M. Önder Yaman. *Campbell Üroloji*, Güneş Kitabevi. 8.baskı, Cilt1, Bölüm6.
- Wang, H., Jia, Z., Sun, J., Xu, L., Zhao, B., Yu, K., Wang, R. 2015. Nitrooleic acid protects against cisplatin nephropathy: role of COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade. *Mediators of inflammation*.
- Wang, Y., Ma, X., Huang, Q., Du, Q., Gong, H., Shang, J., Zhang, X. 2016. Comparison of robot- assisted and laparoscopic partial nephrectomy for complex renal tumours with a RENAL nephrometry score ≥ 7 : peri- operative and oncological outcomes. *BJU international*, 117(1), 126-130.

- Waring, W. S. and Moonie, A. 2011. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clinical toxicology*, 49(8), 720-728.
- Wild, C. P. and Stewart, B. W. (Eds.). 2014. *World Cancer Report 2014*. World Health Organization.
- Winkelhausen, E., Pospiech, R., Laufenberg, G. 2005. Antifungal activity of phenolic compounds extracted from dried olive pomace. *Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia*, 24(1), 41-46.
- Xu, F., Sun, R. C., Sun, J. X., Liu, C. F., He, B. H., Fan, J. S. 2005. Determination of cell wall ferulic and p-coumaric acids in sugarcane bagasse. *Analytica Chimica Acta*, 552(1), 207-217.
- Xu, I. M. J., Lai, R. K. H., Lin, S. H., Tse, A. P. W., Chiu, D. K. C., Koh, H. Y., Ng, I. O. L. 2016. Transketolase counteracts oxidative stress to drive cancer development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(6), 725-734.
- Yamate, J., Sato, K., Ide, M., Nakanishi, M., Kuwamura, M., Sakuma, S., Nakatsuji, S. 2002. Participation of different macrophage populations and myofibroblastic cells in chronically developed renal interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal injury in rats. *Veterinary pathology*, 39(3), 322-333.
- Yang, H., Liu, C., Yang, D., Zhang, H., Xi, Z. 2009. Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: the role of particle size, shape and composition. *Journal of applied Toxicology*, 29(1), 69-78.
- Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, N., Nugent, K. 2007. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *The American journal of the medical sciences*, 334(2), 115-124.
- Yasuyuki, S., Takahiro, S., Yoshio, T. 1991. Change of lipid peroxide levels in rat tissues after cisplatin administration. *Toxicology letters*, 57(2), 159-166.
- Yavuzşen, T. ve Kömürçü, Ş. 2008. Kanser hastalarında halsizlik semptomunun değerlendirilmesi ve birlikte görülen klinik problemler. *Gülhane Tıp Dergisi*, 50, 141-146.
- Yıldız, G. ve Uylaşer, V. 2011. Doğal bir antimikrobiyel: oleuropein. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 25(1).
- Yılmaz, B., Erdem, D., Kemal, Y. 2011. Kanser hastalarında beslenme. *İç hastalıkları dergisi*, 18(3), 133-143.
- Yin-Goen, Q., Dale, J., Yang, W. L., Phan, J., Moffitt, R., Petros, J. A., Young, A. N. 2006. Advances in molecular classification of renal neoplasms. *Histology and histopathology*, 21(3), 325-339.
- Yörükoğlu, K. 2005. Böbrek hücreli kanserlerde sınıflama, sitogenetik ve patolojik prognostik faktörler, *Türk Üroloji Dergisi*, 31 (3), 305-317.
- Yu, Y., Jin, H., Holder, D., Ozer, J. S., Villarreal, S., Shughrue, P., Muniappa, N. 2010. Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nature biotechnology*, 28(5), 470-477.
- Zamani, Z., Nematbakhsh, M., Eshraghi-Jazi, F., Talebi, A., Jilanchi, S., Navidi, M., Ashrafi, F. 2016. Effect of enalapril in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats; gender-related difference. *Advanced biomedical research*, 5, 14.
- Zelevsky, M. J., Greco, C., Motzer, R., Magsanoc, J. M., Pei, X., Lovelock, M., Yamada, Y. 2012. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for

- extracranial metastases from renal cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82(5), 1744-1748.
- Zhao, L. G., Shu, X. O., Li, H. L., Zhang, W., Gao, J., Sun, J. W., Xiang, Y. B. 2017. Dietary antioxidant vitamins intake and mortality: A report from two cohort studies of Chinese adults in Shanghai. *Journal of epidemiology*, 27(3), 89-97.
- Zhao, Z. and Moghadasian, M. H. 2008. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*, 109(4), 691-702.
- Zheng, C. D., Duan, Y. Q., Gao, J. M., Ruan, Z. G. 2010. Screening for anti-lipase properties of 37 traditional Chinese medicinal herbs. *Journal of the Chinese Medical Association*, 73(6), 319-324.
- Zitka, O., Krizkova, S., Skalickova, S., Kopel, P., Babula, P., Adam, V., Kizek, R. 2013. Electrochemical study of DNA damaged by oxidation stress. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 16(2), 130-141.
- Zuo, L., Zhou, T., Pannell, B. K., Ziegler, A. C., Best, T. M. 2015. Biological and physiological role of reactive oxygen species—the good, the bad and the ugly. *Acta Physiologica*, 214(3), 329-348.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Trabzon'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 1998 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne yerleşti. 2003 yılında yerleştiği bölümden mezun oldu. 2014 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Genel Biyoloji Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.

