

PAPER DETAILS

TITLE: Sisplatinin Neden Oldugu Nefrotoksisite Ve Ultrastrüktürel Hasar Üzerine Kurkuminin Koruyucu Etkisi

AUTHORS: Hülya BİRİNCİ,Büsra SEN HALICIOGLU,Mustafa ÖZTATLICI,Mehmet YÜNCÜ

PAGES: 598-605

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1580360>



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(4): 598-605

Sisplatinin Neden Olduğu Nefrotoksisite ve Ultrastrüktürel Hasar Üzerine Kurkuminin Koruyucu Etkisi

The Protective Effect of Curcumin on Nephrotoxicity and Ultrastructural Damage Induced by Cisplatin

Hülya Birinci^{1*}, Büşra Şen Halıcıoğlu¹, Mustafa Öztatlıcı², Mehmet Yüncü¹

¹ Gaziantep University, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey.

² Manisa Celal Bayar University, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Turkey.

e-mail: busrasen89@gmail.com, mustafa.oztatlici@cbu.edu.tr, yuncu@gantep.edu.tr.

ORCID: 0000-0002-6749-9665

ORCID: 0000-0003-4089-5243

ORCID: 0000-0001-9914-7122

ORCID: 0000-0002-2519-6834

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Hülya Birinci

Gönderim Tarihi / Received: 16.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 27.02.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 881099

Öz

Giriş ve Amaç: Antineoplastik bir ajan olan sisplatinin önemli yan etkilerinden biri de nefrotoksisitedir. Sisplatin böbrek genel yapısının bozulmasına ve fonksiyon kaybına sebep olur. Böbrekte glomerüler filtrasyonun düşmesine, serum kreatininin yükselmesine, serum potasyum ve magnezyum seviyelerinin düşmesine ve iskemik-nekrotik hasara yol açmaktadır. Kurkuminin, antioksidan, antifibrojenik, antikanserojenik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Bu çalışmada, sıçanlarda, sisplatinin böbreklerde yaptığı hasara karşı kurkuminin koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Wistar albino cinsi 26 erişkin sıçan 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 6 gün boyunca DMSO intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. Sisplatin grubuna 3. gün 20 mg/kg sisplatin i.p. olarak tek doz uygulandı. Kurkumin grubuna 6 gün boyunca günde 200 mg/kg kurkumin i.p. olarak verildi. Sisplatin +kurkumin grubuna 6 gün boyunca günde 200 mg/kg kurkumin ve 3. gün tek doz 20 mg/kg sisplatin i.p. olarak verildi. Sıçanlar 7. gün sakrifiye edildi. Alınan böbrek dokularında ışık ve elektron mikroskopik değerlendirmelerin yanı sıra biyokimyasal analizler yapıldı.

Bulgular: Yalnızca kurkumin verdiğimiz grupta herhangi bir hasar yoktu ve kontrol grubundakilere benzerdi. Sisplatin verilen grupta ise renal kortekste konjesyon, intraselüler kastlar ve tübüler nekroz izlendi. Ancak kurkumin+sisplatin grubunda bu hasarlar azaldı ve dokudaki genel hücre organizasyonunun normale yakın olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Sisplatinin neden olduğu nefrotoksisiteye karşı kurkuminin koruyucu bir ajan olabileceği önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek, Elektron mikroskobu, Kurkumin, Nefrotoksisite, Sisplatin.

Abstract

Objective: Nephrotoxicity is one of the important side effect of cisplatin which is an antineoplastic agent. It involves decreased glomerular filtration rate, high serum creatinin, lower serum potassium and magnesium levels and ischemic-necrotic damage on kidney. This situation causes degeneration of the general organ structure and loss of function. Curcumin is a compound that has primarily antioxidant, antifibrogenic, anticarsinogenic and antiinflammatory properties. In this study, it's aimed to investigate the recuperative effect of curcumin against cisplatin-caused kidney damage in rats.

Materials and Methods: Wistar albino 26 Adult rats were divided into four groups. Control group received DMSO for six days via intraperitoneally. A single dose of 20 mg/kg cisplatin is intraperitoneally injected to cisplatin group on the third day of experiment. The curcumin+cisplatin group received intraperitoneal 200 mg/kg curcumin for six days and 20 mg/kg cisplatin on the third day. The curcumin group received 200 mg/kg curcumin for six days. The rats

were sacrificed at the seventh day. The kidney tissues were taken and necessary procedures were applied for light and electron microscopic evaluations and biochemical assays.

Results: There was no damage in the curcumin group and the results of this group was similar to the normal group. In the cisplatin group, we had showed congestion, intracellular casts and tubular necrosis in renal cortex. However, in the cisplatin+curcumin group, degenerative alterations decreased and general cell organisation of renal tissue was close to the normal group.

Conclusion: It has been suggested that curcumin may be a protective agent against cisplatin-induced nephrotoxicity.

Keywords: Cisplatin, Curcumin, Electron microscope, Kidney, Nephrotoxicity.

1. Giriş

Sisplatin (CIS) antitümör etkili bir kemoterapötik ajandır. Platin içeren bu ilaç, kanser hücrelerindeki pürin bazlarına bağlanarak DNA kırıklarına neden olmakta ve hücre proliferasyonunu bloke etmektedir [1]. Özellikle ovaryum, testis, baş ve boyun kanserleri gibi çeşitli kanser tiplerinde kullanılmaktadır [2]. Ancak sisplatin dozu, sebep olduğu toksisiteden dolayı oldukça sınırlıdır. En önemli yan etkileri hepatotoksisite ve nefrotoksisitedir [3]. Çalışmalar, tek bir CIS enjeksiyonunu takiben hastaların %28-36'sında doza bağlı nefrotoksisitenin geliştiğini bildirmişlerdir [4]. İleri yaştaki hastalar arasında, ilaç uyarımlı nefrotoksisite %66 kadar yüksek olabilmektedir [5].

CIS nefrotoksisitesi 2 temel faktöre dayanır: 1. sisplatinin böbrekteki yüksek konsantrasyonu ve 2. renal transport sistemi üzerine toksik etkileri. Sisplatin büyük ölçüde böbrekler tarafından boşaltılır; idrar veya sindirim yoluyla atılımı azdır. Ancak, renal boşaltımda, ilaç böbrekte birikir ve böbreklerde toksik olmayan kan seviyeleri toksik seviyelere bile ulaşabilir. Tübüler epitelyal hücrelerdeki sisplatin konsantrasyonları, kandakinden 5 kat fazladır. Sisplatinle uyarılan renal toksisite doz bağımlıdır ve bu nedenle doz artımı olasılığını sınırlar; sonuç olarak, tedavi etkinliği olumsuz olarak etkilenir. Toksik etkiler ilk önce proksimal tübülde olur, glomerül ve distal tübül daha sonra etkilenmektedir. Tek doz sisplatin uygulanmış hastaların %25 ile %35'inde renal fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Glomerüler filtrasyonun %20-%40 azalması, ilacın intravenöz olarak uygulanmasından 10 gün sonra gözlemlenmekte ve ardından kreatinin seviyesi artışı, glomerüler filtrasyon oranının (GFR) azalması, hipomagnesemi (kanda magnezyum düşüklüğü) ve hipokalemi görülmektedir [5-7].

CIS kaynaklı nefrotoksisiteden sorumlu olan ve değişen oksidatif durum, inflamatuvar reaksiyon ve apoptoz dahil birden fazla mekanizma olduğu bilinmektedir [8]. Önceki çalışmalar, oksidatif stresin, böbrek dokusunda antioksidan enzimlerin aktivitesini azaltarak [9] ve reaktif oksijen türlerini (ROS) artırarak CIS'in neden olduğu böbrek hasarının patogenezinde rol oynadığını bildirmiştir [10].

Kurkumin, zencefilgiller (zingiberacea) ailesine ait büyük yapraklı, sarı çiçekli *Curcuma Longa* bitkisinin rizomlarından elde edilen doğal organik bir maddedir ve antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar ve antiseptik özellikler gösterdiği bildirilmiştir [11]. Kurkuminin kandaki kolesterol seviyesini azalttığı, Tip2 diyabet, romatoid artirit, multiple skleroz ve alzheimer gibi hastalıkların semptomlarını baskıladığı, karaciğer

hasarını önlediği ve yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir [12]. Yapısındaki fenil halkalarına bağlı hidroksil grupları kurkuminin antioksidan aktivitesinden sorumlu iken yapısındaki keton grupları ve çift bağların antiinflamatuvar, antikanser ve antimutajen aktivitelerden sorumlu olduğu belirlenmiştir. Araştırmalar, kurkuminin antioksidan aktivitesinin vitamin E'ye göre on kat daha etkili olduğunu göstermişlerdir [13]. Kurkumin, antioksidan etkisini, oksidatif enzimleri inhibe ederek, oksidatif yolları etkileyerek, bu yollar sonucu meydana gelen ürünleri engelleyerek ve demir gibi metal iyonlarının oksidatif özelliklerini zararsız hale getirerek göstermektedir [14]. Bu çalışmada sisplatin ile indüklenen böbrek hasarına karşı kurkuminin etkilerinin biyokimyasal, histopatolojik ve elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1 Deneyisel model

Deney sırasında uygulanan bütün işlemler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 21.10.2014 tarihli etik kurul kararı (Karar no:05 Protokol no:71) ile onaylandı. Çalışmada 200-250 gram ağırlığında toplam 26 adet erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar, su ve yiyecek kısıtlaması olmadan, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda muhafaza edildi. Sıçanlar kontrol grubu (n=5), sisplatin grubu (n=7), kurkumin grubu (n=7) ve sisplatin+kurkumin grubu (n=7) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 6 gün boyunca günde tek doz olmak üzere 0,1 ml Dimetilsülfoksit (DMSO) intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. Kurkumin grubuna 6 gün boyunca günde tek doz olmak üzere 200 mg/kg kurkumin i.p. olarak verildi. Sisplatin grubuna 3. gün tek doz olacak şekilde 20 mg/kg sisplatin i.p. olarak verildi. Diğer günler placebo etkisi için sadece DMSO (0,1 ml i.p.) verildi. Kurkumin+Sisplatin grubuna 6 gün boyunca günde tek doz olacak şekilde 200 mg/kg kurkumin i.p. olarak ve 3. gün tek doz olacak şekilde 20 mg/kg sisplatin i.p. olarak verildi. Sıçanlara enjekte edilen kurkumin 1 ml DMSO içerisinde çözülerek verildi. Yedinci günün sonunda tüm sıçanlar kurban edildiler ve böbrek dokuları çıkarıldı. Sağ böbrekler histopatolojik analiz için %10'luk formaldehid içerisinde; sol böbreklerin yarısı 1mm³ büyüklüğünde parçalara ayrılarak elektron mikroskopik inceleme için %4'lük paraformaldehit içerisinde ve kalan diğer yarısı biyokimyasal analiz için salin içerisinde alındı.

2.2 Histopatolojik Analiz

Formaldehid içerisine alınan böbrekler 1 gece akar eme suyu altında bekletildi ve rutin parafin doku takibi yapıldı. Parafine gömülü dokulardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hem Hematoksilen ve eozin hem de Massonun trikrom boyası ile boyanarak Leica MD750 ışık mikroskobuna entegre Olympus DP26-CU kamera sistemi ile fotoğraflandı.

2.3 Elektron mikroskopik Analiz

Birincil fiksasyon için gluteraldehid içerisinde 4 saat bekletilen böbrek dokuları, ikincil fiksasyon için osmiyum tetraoksit içerisinde 2 saat bekletildi. Fosfat tamponu ile yıkanan dokular artan alkol serilerinden geçirildi ve 30 dakika propilen oksit ile muamele edildi. Sıvı rezinde 1 gece bekletilen dokular taze rezine gömüldü ve polimerizasyon için 60°C’de 1 gece bekletildikten sonra dokulardan ultramikrotom (Reichert Ultracut S, Avusturya) ile 500 A° kalınlığında ince kesitler alındı. Alınan kesitler bakır gridlere yerleştirildi ve uranil asetat -kurşun sitrat ile boyandı. JEOL-JEM, 1400 Transmisyon Elektron Mikroskobu ile görüntülendi.

2.4 Biyokimyasal Analizler

Lipid peroksidasyon ürünü olan renal Malondialdehit (MDA) içeriğİ, MDA’nın tiyobarbitürik asit (TBA) reaktivitesi ölçülerek değeriendirildi. Bu amaçla böbrek dokusu yıkandı, homojenize edildi ve toplam 200 mL numune 1800 mL distile suda yeniden süspanse edildi, 1 mL %20 trikloroasetik asit (TCA) ve 2 mL %0,67 TBA eklendi ve ısıtıldı. 100°C’de 10 dakika Karışımlar daha sonra santrifüjlendi ve süpernatant toplandı. Absorbans, 530 nm dalga boyunda okundu. Böbrek dokularındaki Süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri daha önce açıklanan yöntem ile belirlendi [15].

2.5 İstatistiksel analiz

Histopatolojik ve elektron mikroskopik bulgular kalitatif olarak değeriendirildi. Biyokimyasal analizler sonucunda alınan veriler SPSS 15.0 Programı kullanılarak analiz edildi. Grupların ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını değeriendirmek için tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) testi uygulandı. Test sonucunda p değeri 0,05’ den küçük olan parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olduğu kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1.Bulgular

3.1.1 Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubuna ait hematoksilen-eozin boyamaları sonucunda böbrek glomerllerinin normal görünümde olduğu, renal korteksteki böbrek cisimciklerinin bowman boşluğu ve pariyetal hücre yaprağında hasara rastlanmadığı, proksimal tübül ve distal tübül hücrelerinde de anormal bir görünümün olmadığı belirlendi (Resim 1A ve 1B). Kurkumin grubundaki böbrek glomerllerinin ve tübüler epitel hücrelerinin kontrol grubuna benzer şekilde olduğu gözlendi (Resim 1C ve 1D). Sisplatin grubunda yüksek miktarda intratübüler kast, renal kortekste serbest hemorajik alanlar ve kapiller hemoraji ve yer yer iskemik-nekrotik alanlar (koagülasyon nekrozu) görüldü.

Proksimal ve distal tübüllerde dejenerasyon, dökülme, düzleşme ve dilatasyon gözlendi. Tübül epitel hücrelerinde vakuolizasyona ve nekroza rastlandı. Bazı tübül lümenlerinde piknotik çekirdekler görüldü. Renal korteksteki bazı glomerüllerde nötrofil infiltrasyonu tespit edildi. Az sayıda böbrek cisimciğinde pariyetal hücre tabakasında dejenerasyon bulundu (Resim 1E ve 1F). Kurkumin+sisplatin grubuna ait dokularda böbrek cisimciklerinin normal görünümde olduğu, nötrofil infiltrasyonunun ve pariyetal hücre tabakasında dejenerasyonun olmadığı belirlendi. Sisplatin grubuna ait görüntülerde tespit edilen nekrotik alanlara kurkumin+sisplatin grubunda rastlanmadı. Yine sadece sisplatin verilen grupta gözlenen hemorajik alanlar kurkumin+sisplatin grubunda azaldı. Tübül epitel hücrelerinde görülen dökülme, dejenerasyon, düzleşme ve dilatasyon kurkumin grubunda azaldı. İnterasetler kastlara kurkumin+sisplatin grubunda da rastlandı ancak sadece sisplatin alan gruba göre daha az olduğu tespit edildi (Resim 1G ve 1H).

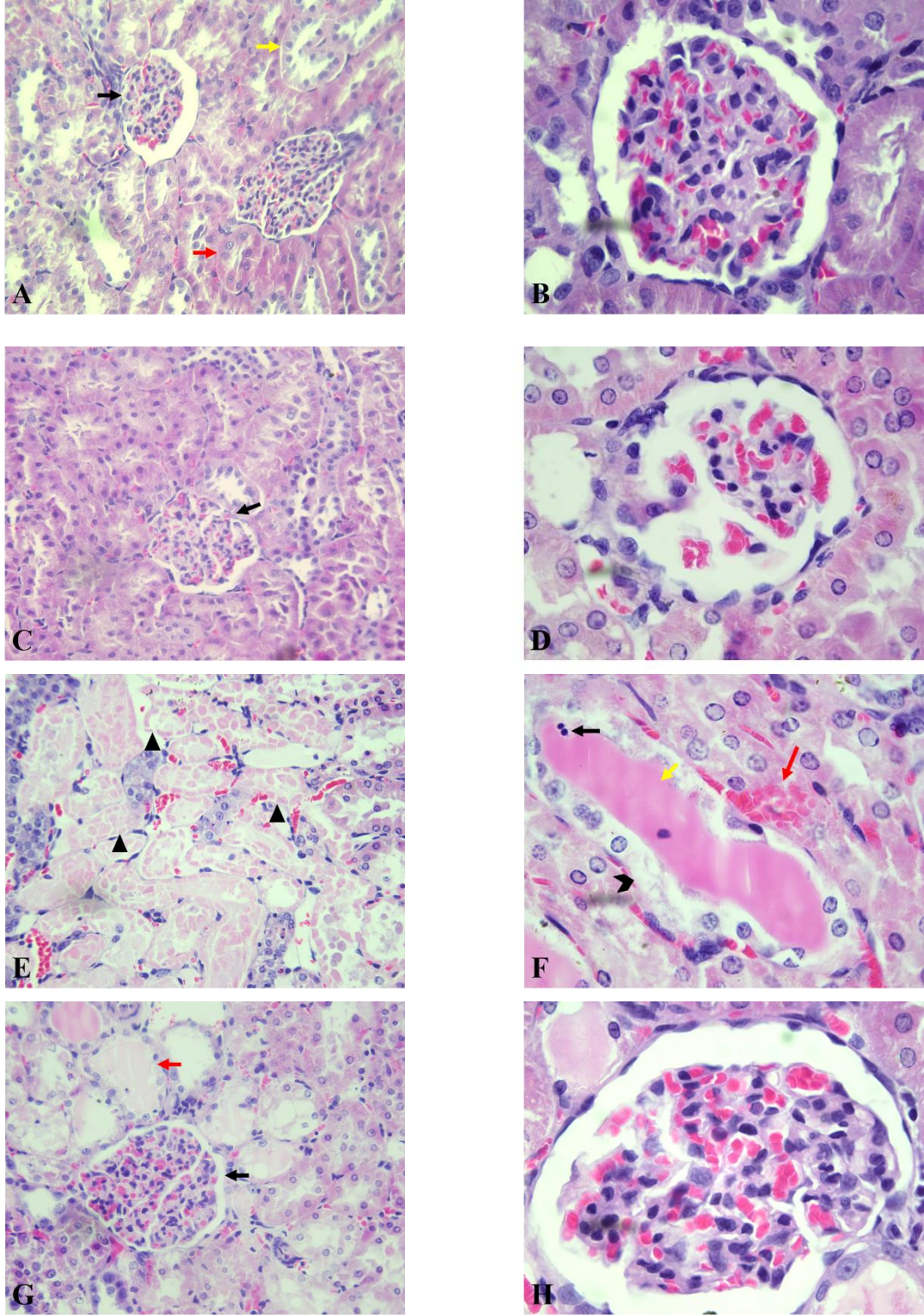
Masson trikrom boyası bağ dokularını göstermeye yardımcı olan bir boyama tekniğİ olduğundan, bu incelemelerde sisplatinin böbrekte fibrozis oluşturup oluşturmadığı kontrol edildi. Kontrol grubu bulgularında böbrekteki bağ dokusu alanlarının normal morfolojiye uygun olduğu görüldü (Resim 2A). Kurkumin grubuna ait bulgular da kontrol grubuna benzer morfolojiler elde edildi (Resim 2B). Sisplatin grubuna ait bulgular da çalışmamızda uygulanan dozdaki sisplatinin herhangi bir bağ dokusu artışına yani böbrekte fibrozise sebep olmadığı görüldü (Resim 2C). Kurkumin+sisplatin grubunda da bulgular yine kontrol grubuna benzerdi. Verilen dozdaki sisplatinin neden olduğu herhangi bir fibrötik alan gözlenmedi (Resim 2D).

3.1.2 Elektron Mikroskopik Bulgular

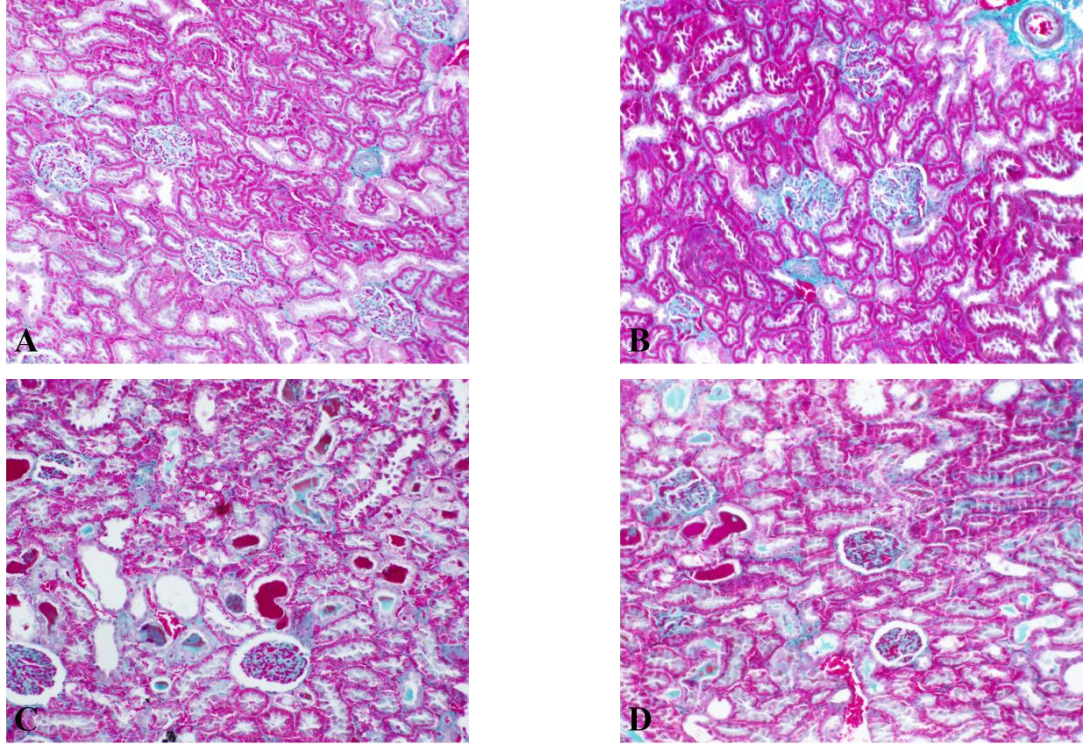
Kontrol grubuna ait proksimal tübül hücrelerinin çekirdekleri, lizozomları, mitokondriyonları ve mikrovillusları normal düzende görüldü. Bazal lamina kalınlığı normal gözlendi (Resim 3A). Kurkumin grubuna ait elektron mikroskopik görüntülerde böbrek morfolojisinin kontrol grubuna benzer olduğu tespit edildi (Resim 3B). Sisplatin grubundaki bazı proksimal tübül hücrelerinin çekirdeklerinin dejenere olduğu, lizozomlarının arttığı, sitoplazmada çok sayıda vakuol oluştuğu ve bazal laminada düzensiz kalınlaşma ve kıvrıntılarının olduğu bulundu (Resim 3C). Sisplatin+kurkumin grubuna ait böbrek hücrelerinde lizozom sayısının azaldığı, çekirdeğİn normal görünümde olduğu, vakuolizasyonun kaybolduğu ve bazal laminadaki düzensiz kalınlaşmanın hafiflediğİ fakat düzensiz kıvrıntılarının değİşmediğİ bulundu (Resim 3D).

3.1.3 Biyokimyasal Bulgular

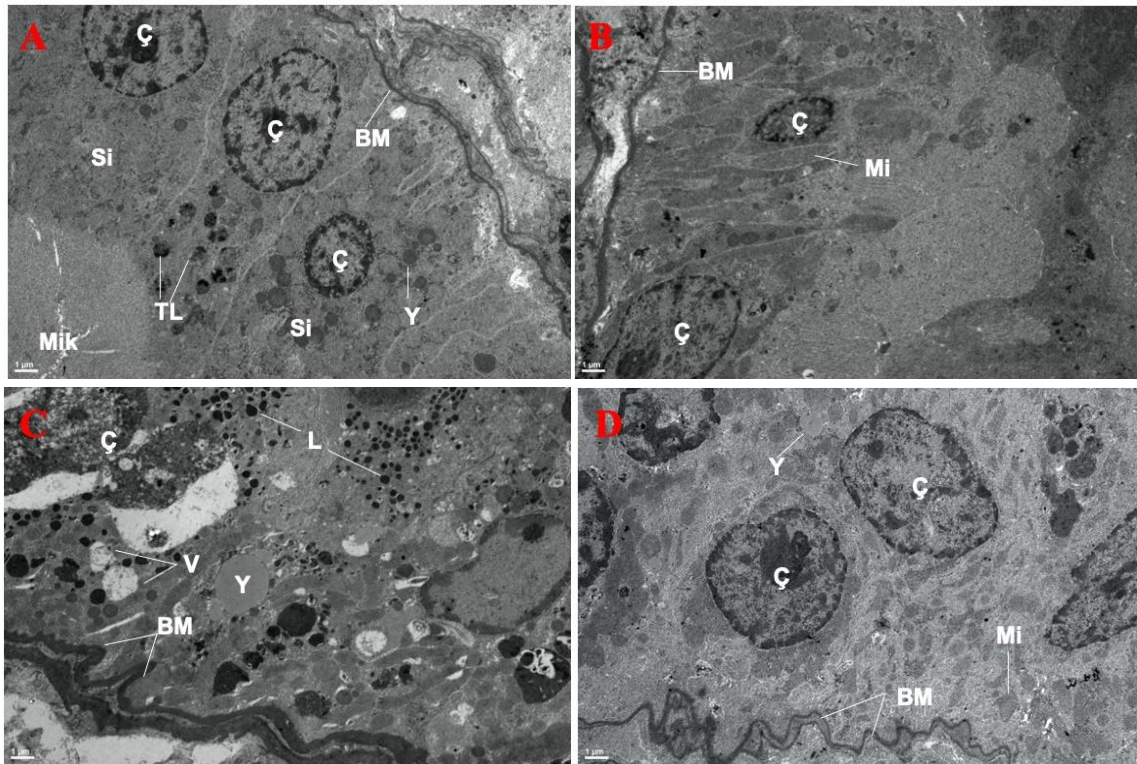
Oksidatif stresi belirlemek için böbrek dokularında yapılan biyokimyasal analizler sonucunda MDA’nın sisplatin grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık 2 arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0,05). Sisplatin+kurkumin grubunda ise sisplatin grubuna göre MDA seviyesinin anlamlı olarak azaldığı saptandı (p<0,05)



Resim 1. Gruplara ait Hematoksilen-eozin boyamaları. **A, B)** Kontrol grubuna ait normal böbrek dokusu. Siyah ok: Böbrek cisimciği, Kırmızı ok: Proksimal tübül, Sarı ok: Distal tübül **C, D)** Kurkumin grubuna ait böbrek dokusu. Siyah ok: Böbrek cisimciği **E, F)** Sisplatin grubuna ait böbrek dokusu. Siyah üçgen: Tübül epitel hücrelerinde iskemik-nekrotik alanlar, Siyah ok: Piknotik çekirdekler, Siyah ok başı: Dejenere tübül epitel hücreleri, Kırmızı ok: Kapiller hemoraji Sarı ok: İntratübüler kast **G, H)** Kurkumin+sisplatin grubu. Siyah ok: Böbrek cisimciği, Kırmızı ok: İntratübüler kast. Büyütme A,C,E,G Büyütme 200X; B,D,F,H Büyütme 400X.



Resim 2. Gruplara ait Massonun trikrom boyama görüntüleri **A)** Kontrol grubu **B)** Kurkumin grubu **C)** Sisplatin grubu **D)** Kurkumin+sisplatin grubu. Büyütme 100X.



Resim 3. Gruplara ait elektron mikroskop görüntüleri. **A)** Normal morfolojiye sahip kontrol grubu proksimal tübül **B)** Kontrol grubuna benzer, normal morfolojinin görüldüğü kurkumin grubu **C)** Bazal membranda kalınlaşma ve kıvrıntı, yağ damlacığı birikimi, vakuol ve dejenere tübül hücrelerinin izlendiği sisplatin grubu **D)** Azalmış bazal membran kalınlığı ile devam eden bazal membran kıvrıntılarının görüldüğü kurkumin+sisplatin grubu. Bar 1 μ m BM: Bazal membran Ç: Çekirdek Mi: Mitokondri L: lizozom Mik: Mikrovillus TL: Tersiyer lizozom Si: Sitoplazma Y: yağ damlacığı.

Sadece kurkuminin MDA seviyelerinde negatif bir etkisinin olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 1). Böbreklerdeki SOD seviyeleri incelendiğinde, sisplatin grubunda kontrol grubuna göre 2 kattan fazla azalma bulundu ($p<0,05$). Sisplatin+kurkumin grubunda ise

SOD seviyelerinin sisplatin grubuna göre arttığı belirlendi ($p=0,012$). Kurkumin grubu ile sisplatin+kurkumin grubu ve kontrol ile kurkumin+sisplatin grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Böbrek dokularındaki biyokimyasal analiz sonuçları (ortalama $\pm$ std sapma)

GRUP ADI	SOD (U/mg)	MDA (μ mol/mg)
Kontrol	24,17 $\pm$ 4,64	0,42 $\pm$ 0,03
Kurkumin	20,79 $\pm$ 4,08	0,47 $\pm$ 0,02
Sisplatin	11,01 $\pm$ 2,67*	0,81 $\pm$ 0,04*
Kurkumin+Sisplatin	18,43 $\pm$ 1,86* ^a	0,54 $\pm$ 0,06* ^a

*: $p<0,05$, kontrol grubuna göre kıyaslama; ^a: $p<0,05$, Sisplatin grubuna göre kıyaslama

3.2. Tartışma

Akut renal hastalıklar, non-esterodiyol antiinflamatuvar, antibiyotik, antineoplastik vb. ilaçların kullanılmasıyla oluşabilmektedir [16,17]. Akut renal hasara yol açan ilaçlardan biri sisplatin'dir. Siplatinin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyerek karaciğer ve testis gibi organlarda oksidatif stresin oluşmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Önemli yan etkilerinden biri de nefrotoksisitedir. Sisplatin kemoterapisi gören hastaların yaklaşık üçte biri nefrotoksisiteye uğramaktadır. Böbrek tübül hücrelerinin sisplatine maruz kalması, karmaşık sinyal yollarını aktive ederek, tübül hücre hasarına ve ölümüne yol açmaktadır [5].

Kurkumin, turmerikten türeyen besinsel bir antioksidandır ve terapötik özellikleri sayesinde antik zamanlardan beri bilinmektedir. Kurkuminin serbest oksijen radikallerini elimine ettiği, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve deneysel modellerde antikarsinojenik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir [18]. Ayrıca nefrotoksik ajanlara karşı da kurkuminin etkinliği değerlendirilmiştir. Farombi ve Ekor, gentamisin'in böbrekte yaptığı hasara karşı kurkuminin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, üriner protein, kreatinin, idrar glukozu ve gama glutamil transferaz gibi biyokimyasal parametreleri ve histolojik bulguları incelemişlerdir. Biyokimyasal sonuçlar, kurkuminin, gentamisin'in oksidatif etkilerini iyileştirdiğini göstermiştir [19]. Literatürde sisplatinin i.p. olarak 5-20 mg arasındaki dozlarda uygulandığı çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda plazma üre ve kreatinin seviyelerinde artış, üriner N-asetil-beta-D-glukozaminidaz aktivitesinde artış, plazma, böbrek, eritrosit ve karaciğerdeki MDA seviyelerinde artış, renal SOD, GPx katalaz, glutatyon seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir [20-23]. Çetin ve arkadaşları sisplatinin antioksidan sisteme ve oksidasyona etkilerine bakmışlardır. Tek doz 10 mg/kg sisplatin uygulanan sıçan grubunda, oksidan parametrelerini (ksantin oksidaz enzimi ve MDA seviyesi) ve antioksidan parametrelerini (SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimleri) incelediklerinde, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin renal aktivitesinde belirgin bir düşüş ile birlikte ksantin oksidaz enzim aktivitesinde belirgin bir artış gözlemişlerdir. Yine böbrek MDA seviyeleri de

artmıştır. Bu sonuçlar sisplatinin reaktif oksijen türlerini arttırdığını, antioksidan sistemi zayıflattığını ve oksidatif stres sonucunda nefrotoksisiteye sebep olduğunu göstermektedir [24]. Çalışmamızda yapılan biyokimyasal analizlerde böbrek dokusu MDA ve SOD değerleri incelendi. Sadece sisplatin verilen grupta MDA seviyelerinin arttığı ve SOD seviyelerinin azaldığı saptandı. İstatistiksel analizlere göre bu sonuçlar anlamlı bulundu. Yalnızca kurkumin verilen gruba ait MDA ve SOD değerlerinin kontrole benzer olduğu tespit edildi. Kurkumin+sisplatin grubunda ise MDA seviyelerinde azalma, SOD seviyelerinde artma meydana geldi. Buna göre kurkuminin böbreğin antioksidan sistemini koruyabildiği gözlemlendi.

Araştırmacılar, sisplatinin böbrek dokusunda neden olduğu histopatolojik değişiklikleri kaydetmişlerdir. Bu değişiklikler; diffüz akut tübül nekroz [20], renal tübüllerde vakuolizasyon, nekroz, epitelyal deskuamasyon [24], renal sınır epitelyal hücrelerinde ödem, interstisyel dokuda ödem [22], karyomegali, tübül lümeninde protein artıkları, tübül epitelyum hücrelerinde deskuamasyon ve parankimal dejenerasyon [223], elektron mikroskopta glomerüler bazal membranda irregüler kalınlaşmalar ve ayaksız çıkıntılarda oluşan füzyondur [25]. Karakoc ve arkadaşları sisplatinin nefrotoksik etkilerini incelemişlerdir. Sisplatin verilen sıçanların böbreklerinde, glomerüler konjesyon, tübül dejenerasyon, nükleer kondensasyon, apoptozis ve düzensiz inflamasyon gördüklerini bildirmişlerdir [26]. Kurkuminin böbrek korteksinde indüklenmiş hasarları iyileştirdiğini gösteren çalışmalar da yer almaktadır. Turkey ve arkadaşları kurkuminin, tübülointerstisyel fibröz, kanamayı, hiyalin kastları ve glomerüler bazal membran kalınlaşmasını azalttığını rapor etmişlerdir [27]. Çalışmamızın histopatolojik bulguları analiz edildiğinde, sadece sisplatin verilen grupta renal hasar olduğu saptandı. Böbrek dokusundaki glomerüllerde nötrofil infiltrasyonuna rastlandı. Bazı alanlarda böbrek cisimciğinin pariyetal hücre tabakasında dökülmeler de gözlemlendi. Renal kortekste proksimal ve distal tübüllerde dejenerasyon, dilatasyon ve dökülme, tübül hücrelerinde vakuolizasyon, piknotik çekirdekler görüldü. Tübül lümenlerinde intratübül kastlara rastlandı. Bunun nedeninin, dejenere olan tübül

hücrelerinin absorpsiyon mekanizmasındaki yetersizlik olabileceği değerlendirildi. Yine renal kortekste geniş çoklu alanlarda konjesyon, kapiller hemoraji ve iskemiye bağlı nekroz görüldü. Sisplatin ile beraber verilen kurkuminin, sisplatinin böbreklerde gösterdiği hemoraji, konjesyon, tübüler hücre dejenerasyonu, nekroz ve dilatasyon bulgularına karşı koruyucu olduğu gösterildi. Masson trikrom boyaması sonuçlarında fibrötik alan değerlendirmesi yapıldı. Kontrol grubuna göre kıyaslandığında, sadece sisplatin ve sisplatin+kurkumin verilen gruplarda herhangi bir fibrötik doku artışının olmadığı tespit edildi.

Kurkuminin sisplatinin neden olduğu renal hasara karşı koruyucu etkisinin elektron mikroskopik olarak olarak incelendiği tek bir çalışma vardır. Mercantepe ve arkadaşları, sisplatin ve kurkumini birlikte kullanmışlardır. Sisplatinin böbrekte oluşturduğu nekroz, intratübüler kast, hücre dejenerasyonu, bazal membran kalınlaşması patolojilerinin sisplatin ile birlikte kurkumin verilen grupta bulunmadığını bildirmişlerdir [25]. Çalışmamızda yapılan elektron mikroskopik analiz sonuçlarının morfolojik değerlendirmesinde, sisplatinin neden olduğu bazal membran kalınlaşması, yağ birikimi ve tübüler hücre çekirdeği hasarının sisplatin+kurkuminin grubunda azaldığı saptandı. Kurkuminin böbrek dokusunda protektif etkiler gösterdiği belirlendi.

4. Sonuç

Çalışmamızda literatürden elde edilen bilgiler ışığında sisplatinin neden olduğu böbrek hasarına kurkuminin iyileştirici etkisine bakıldı ve anlamlı sonuçlar elde edildi. Biyokimyasal analiz verilerine göre kurkumin sisplatin kaynaklı MDA ve SOD değişimlerini pozitif yönde etkiledi. Histopatolojik bulgular morfolojik olarak değerlendirildiğinde kurkumin+sisplatin grubunda renal kortekste nekrotik alanlar çoğunlukla kayboldu. Tübüler dejenerasyon, dilatasyon ve vakuolizasyon oranı kurkumin uygulamasıyla azaldı veya tamamen ortadan kalktı. Bu gruptaki glomerüllerin kontrol grubundakine benzer histolojiye sahip olduğu görüldü. İntratübüler kast oluşumu ve hemorajik alanlar kurkumin ile tamamen kaybolmadı fakat sisplatin grubuna göre azaldığı saptandı. Sisplatinin böbrekteki fibrotik alan artışına neden olmadığı tespit edildi. Sisplatine maruziyeti ile böbrek korteksindeki glomerüllerin ve tübüler hücrelerin harabiyete uğradığı ve kurkuminin bu toksik etkileri önleyebildiği gözlemlendi. Elde edilen sonuçlar literatürdeki bilgilerle de uyum sağlamaktadır. Kurkuminin insan vücuduna etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için farklı organlarda yapılacak buna benzer çalışmalara ve tüm vücut dokularında yapılacak moleküler analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Elektron mikroskop çalışmalarındaki katkılarından dolayı Çukurova Üniversitesi Tıbbi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sait Polat başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ederiz.

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından T.F.YLT.16.05 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Referanslar

1. Chirino, Y.I, Pedraza-Chaverri, J, Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2009, 61(3), 223-242.
2. Palipoch, S, Punsawad, C, Koomhin, P, Suwannalert, P, Hepatoprotective effect of curcumin and alpha-tocopherol against cisplatin-induced oxidative stress, *BMC complementary and alternative medicine*, 2014, 14(1), 111.
3. Pezeshki, Z, Khosravi, A, Nekuei, M, Khoshnood, S, Zandi, E, Eslamian, M, Talebi, A, Emami, SNED, Nematbakhsh, M. Time course of cisplatin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity, *J Nephropathol*, 2017, 6, 163–167.
4. Amirshahrokhi, K, Khalili, A.R, Thalidomide ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in an experimental model, *Inflammation*, 2015, 38, 476–484.
5. Pabla, N, Dong, Z, Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies, *Kidney international*, 2008, 73(9), p. 994-1007.
6. dos Santos, N.A.G, Rodrigues, M.A.C, Martins, N.M, dos Santos, A.C, Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update, *Archives of toxicology*, 2012, 86(8), 1233-1250.
7. Peres, L.A.B, Cunha Júnior, A.D.D, Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms, *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2013, 35(4), 332-340.
8. Li, C.Z, Jin, H.H, Sun, H.X, Zhang, Z.Z, Zheng, J.X, Li, S.H, Han, S.H, Eriodictyol attenuates cisplatin-induced kidney injury by inhibiting oxidative stress and inflammation, *Eur J Pharmacol*, 2016, 772, 124–130.
9. Ognjanović, B.I, Djordjević, N.Z, Matić, M.M, Obradović, J.M, Mladenović, J.M, Štajn, A.Š, Saičić, Z.S, Lipid peroxidative damage on cisplatin exposure and alterations in antioxidant defense system in rat kidneys: a possible protective effect of selenium, *Int J Mol Sci*, 2012, 13, 1790–1803.
10. Hosohata, K, Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury, *International journal of molecular sciences*, 2016, 17(11), 1826.
11. Rivera-Espinoza, Y, Muriel, P, Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage, *Liver International*, 2009, 29, 10, 1457-1466.
12. Aggarwal, B.B, Kumar, A, Bharti, A.C, Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies, *Anticancer Research*, 2003, 23, 363-398.
13. Ahmed, A.Y, Gad, A.M, El-Raouf, O.M.A, Curcumin ameliorates diclofenac sodium-induced nephrotoxicity in male albino rats, *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31, e21951.
14. Pulido-Moran, M, Moreno-Fernandez, J, Ramirez-Tortosa, C, et al., Curcumin and health, *Molecules*, 2016, 21(3), 264.
15. Sankar, P, Telang, A.G, Manimaran, A, Protective effect of curcumin on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2012, 64(5), 487-493.
16. Trujillo, J, Chirino, Y.I, Molina-Jijón, E, Andérica-Romero, A.C, Tapia, E, Pedraza-Chaverri, J, Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings, *Redox biology*, 2013, 1(1), 448-456.
17. Coca, S.G, Singanamala, S, Parikh, C.R, Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, *Kidney international*, 2012, 81(5), 442-448.
18. Giordano, A, Tommonaro, G, Curcumin and cancer, *Nutrients*, 2019, 11(10), 2376.
19. Farombi, E. O, Ekor, M, Curcumin attenuates gentamicin-induced renal oxidative damage in rats, *Food and chemical Toxicology*, 2006, 44(9), 1443-1448.
20. Abdelrahman, A.M, Al Salam, S, AlMahruqi, A.S, Al husseni, I.S, Mansour, M.A, Ali, B.H, Nacetylcysteine improves renal hemodynamics in rats with cisplatin-induced nephrotoxicity, *J Appl Toxicol*, 2010, 30(1), 15-21.
21. Atasayar, S, Güreer-Orhan, H, Orhan, H, Gürel, B, Girgin, G,

- Ozgüneş, H, Preventive effect of aminoguanidine compared to vitamin E and C on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, *Exp Toxicol Pathol*, 2009, 61(1), 23-32.
22. Maliakel, D.M, Kagiya, T.V, Nair, C.K, Prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity by glucosides of ascorbic acid and alpha-tocopherol, *Exp Toxicol Pathol*, 2008, 60(6), 521-7.
23. Jariyawat, S, Kigpituck, P, Suksen, K, Chuncharunee, A, Chaovanalikit, A, Piyachaturawat, P, Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice by cyrcuma cumosa roxhb. ethanol extract, *J Nat Med*, 2009, 63(4), 430-436.
24. Çetin, R, Devrim, E, Kılıçoğlu, B, Avcı, A, Çandır, Ö, Durak, İ, Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods, *Journal of Applied Toxicology*, 2006, 26(1), 42-46.
25. Mercantepe, F, Mercantepe, T, Topcu, A, Yılmaz, A, Tumkaya, L, Protective effects of amifostine, curcumin, and melatonin against cisplatin-induced acute kidney injury, *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2018, 391(9), 915-931.
26. Karakoc, H.T, Altintas, R, Parlakpinar, H, Polat, A, Samdanci, E, Sagir, M, Duran, Z.R, Protective Effects of Molsidomine Against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity, *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 2014, 24(4), 585-593.
27. Tirkey, N, Kaur, G, Vij, G, Chopra, K, Curcumin, a diferuloylmethane, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rat kidneys, *BMC pharmacology*, 2005, 5(1), 15.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

