

Akut Kısa Süreli Selenyum Tedavisi: Akut Böbrek Hasarında Kurtarıcı Bir Tedavi Olabilir mi?

Acute Short-Term Selenium Treatment: Could It Be a Salvage Therapy in Acute Kidney Injury?

Aysel TAKTAK¹, Umut Selda BAYRAKÇI², Esra KARAKUŞ³, Banu ÇELİKEL ACAR⁴, Adem KÖKSOY⁵, Murat ALIŞIK⁶, Salim NEŞELİOĞLU⁶, Özcan EREL⁶

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Hatay, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefrolojisi, Ankara, Türkiye

³Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye

⁶Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: İskemi/Reperfüzyon (İR) hasarı nativ ve nakil böbrekte akut böbrek hasarının önemli bir nedenidir. Bu durum oksidatif bir ortam oluşturarak doku hasarına neden olur. Bu çalışmanın amacı kısa süreli akut selenyum (Se) tedavisinin oksidatif durum ve akut böbrek hasarına etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 18 yetişkin Long Evans cinsi rat rastgele 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi altında steril koşullarda batın insize edildi, bilateral böbrek damar yapıları ayrıldı. Sol renal arter kleplendi, sağ nefrektomi yapıldı, 45 dakika iskemi uygulanmasını takiben sol renal arter klempini açıldı ve 4 saat reperfüzyon uygulandı. İR ve Se tedavisi grubuna, cerrahi işlemden 4 saat önce ve reperfüzyon periyodunun bitiminden 4 saat sonra 0.625 mg/kg Se oral verildi. İR grubuna benzer protokol ile 1 cc steril salin oral uygulandı. Sham grubu dışında tüm ratlar ikinci ilaç uygulamasından 4 saat sonra sakrifiye edildi. Kan ve doku örnekleri alınarak histopatolojik değerlendirme ve kan kreatinin, total thiol, nativ thiol, disülfid düzey ve dinamik thiol/disülfid oran ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Selenyum tedavisi alan grupta İR hasarı öncesi ve sonrası thiol düzeylerinde anlamlı azalma görülmezken İR grubunda thiol düzeyinde anlamlı düşme gözlemlendi ($p=0.345$, $p=0.028$). Selenyum tedavisi alan ve almayan gruplar böbrek fonksiyonları ve histopatolojik açıdan karşılaştırıldığında Se tedavisi alan ratlarda anlamlı iyileşme saptanmadı ($p=0.053$).

Sonuç: Kısa süreli akut Se tedavisi hücrenin oksidatif durumunu düzeltmekle birlikte bu durum histopatolojik ve biyokimyasal iyileşme için yetersizdir. Ayrıca halihazırda hasarlı böbrekte Se tedavisinin mevcut durumu kötüleştirdiği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek hasarı, İskemi/Reperfüzyon hasarı, Kurtarıcı tedavi, Oksidatif stres, Selenyum

ABSTRACT

Objective: Ischemia/Reperfusion (IR) injury is an important cause of acute kidney injury (AKI) in native and transplanted kidneys. This condition aggravates tissue damage by initiating an oxidative status. This study evaluates the effect of acute short-term selenium (Se) treatment on oxidative status and acute kidney injury.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışma, Gazi Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulunca onaylandı (66332047-604.01.02-3).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **TAKTAK A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **BAYRAKÇI US:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, **ÇELİKEL ACAR B:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **KÖKSOY A:** Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **ALIŞIK M:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **NEŞELİOĞLU S:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **EREL Ö:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması.

Atıf yazım şekli / How to cite : Taktak A, Bayrakçı US, Karakuş E, Çelikel Acar B, Köksoy A, Alışık M ve ark. Akut Kısa Süreli Selenyum Tedavisi: Akut Böbrek Hasarında Kurtarıcı Bir Tedavi Olabilir mi?. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:210-214.



TAKTAK A
BAYRAKÇI US
KARAKUŞ E
ÇELİKEL ACAR B
KÖKSOY A
ALIŞIK M
NEŞELİOĞLU S
EREL Ö

: 0000-0001-7724-9160
: 0000-0002-5301-2617
: 0000-0002-6592-4533
: 0000-0002-1808-3655
: 0000-0003-4814-759X
: 0000-0003-0434-3206
: 0000-0002-0974-5717
: 0000-0002-2996-3236

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aysel TAKTAK
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji Bölümü, Hatay, Türkiye
E-posta: aysel.taktak@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 02.05.2021

Kabul tarihi / Accepted : 16.06.2021

Elektronik yayın tarihi : 27.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.931486

Material and Methods: A total of 18 adult male Long Evans rats were randomly allocated into three groups. Under general anaesthesia and sterile conditions, the anterior abdominal wall was incised, and bilateral renal vessels were separated. Left renal artery was clamped, right nephrectomy was performed after 45 min of ischemia, left renal artery was de-clamped, and 4 hours reperfusion was performed. In IR and Se treated group, 0.625 mg/kg Se was administered orally 4 hours before the surgical procedure and 4 hours after the reperfusion period. In the IR group, one cc sterile saline was given orally with a similar protocol. All rats except the sham group were sacrificed after 4 hours following the second dose of saline and Se administration. Blood samples and kidney saved for histopathological investigation and creatinine, total thiol, native thiol, disulfides levels and dynamic thiol/disulfide ratio determinations.

Results: While there was no significant decrease in thiol levels before and after IR injury in the Se treated group, a significant decrease was observed in the IR group ($p=0.345$, $p=0.028$). There was no statistically significant improvement when the groups were compared in terms of renal functions and histopathological evaluation ($p=0.053$).

Conclusion: Our study revealed that acute short-term Se treatment improves the kidney redox status. However, histopathological changes in kidney and plasma creatinine levels remain unaffected. Moreover, Se administration increases the existing kidney damage after the injury has occurred.

Key Words: Acute kidney injury, Ischemia-reperfusion injury, Oxidative stress salvage therapy, Selenium

GİRİŞ

İskemi/Reperfüzyon hasarı (İR) kanlanması azalan bir organda perfüzyon ve oksijenizasyonun yeniden sağlanması ile gelişen hasardır. Başta enfeksiyonlar, enfarktüs ve organ nakli olmak üzere çeşitli klinik durumlar İR hasarına neden olabilir. İR hasarı temelde reaktif oksijen radikallerinin (rOR) tetiklediği inflamatuvar bir süreçtir (1). Reaktif oksijen radikalleri hücre zarı lipitleri, lipoproteinler ve nükleik asitler ile etkileşerek hücre yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına nihayetinde hücre hasarına yol açar (2). Doku ve organları oksidatif hasarın etkilerine karşı koruyacak bir çok endojen mekanizma mevcuttur. Bu endojen anti-oksidan mekanizmalar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GP), katalaz gibi enzimatik ve glutatyon, melatonin, serüloplazmin, transferin gibi non-enzimatik bileşenlerden oluşur (3,4). Thioller (RSH) karbon atomuna bağlı sülfidril grubu (-SH) içeren organik yapılardır. Organizmada bulunan total thiol hücre içi ve hücre dışında serbest thiol veya glutatyon formunda iken, dolaşımda büyük oranda albümine bağlıdır (5). Thioller oksidanlar ile reaksiyona girerek disülfid bağları (RSSR) oluşturur ve tekrar indirgenerek thiol gruplarına dönüşür. Dinamik thiol-disülfid dengesi olarak tanımlanan bu çift yönlü reaksiyon hücrenin redoks durumunun önemli göstergelerinden biri olup glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz ile sağlanır (6). Selenyum (Se) glutatyon peroksidazın yapısında bulunur, bu bakımdan vücudun anti-oksidan savunma mekanizmalarında son derece önemli bir eser elementtir (7).

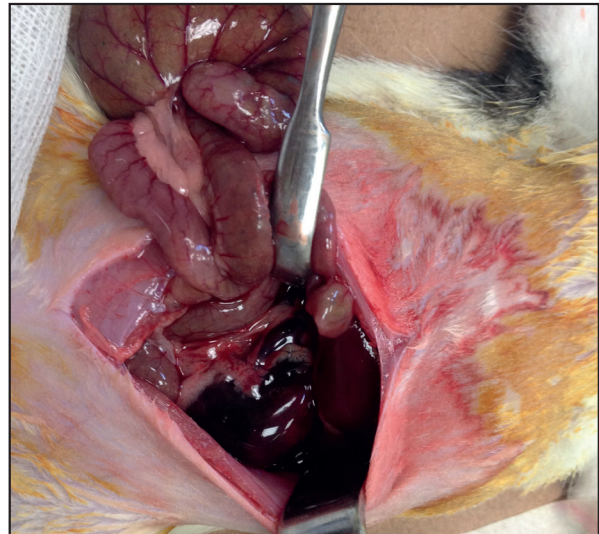
Çalışmamızda İR ilişkili böbrek hasarı oluşturulan ratlarda akut-kısa dönem Se tedavisinin böbrek fonksiyonları, hücre redoksu ve histopatolojik değişiklikler üzerine olan etkisi değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma ağırlıkları 250-300 gr olan Long Evans türü 18 erişkin erkek rat üzerinde yapıldı. Tüm ratlar aynı ortamda, sabit sıcaklıkta ($20\pm 2^\circ\text{C}$), 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsünde, musluk suyu ve yiyeceklere serbest erişimin olduğu ad Libitum beslenme koşullarında muhafaza edildi.

Ratlar eşit sayıda 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi altında, steril koşullarda karın ön duvarı orta hattın insizyon ile açıldı, bilateral böbrek damarları kör disseksiyon ile ayrıldı, atravmatik klemp ile sol böbrek kan akımı kesildi. İskemi böbrek renginde koyulaşma olarak gözlemlendi (Şekil 1). Sağ nefrektomi uygulandı. Sol böbrek klempini 45 dk sonra açıldı, böbreğin tekrar kendi rengine dönmesiyle reperfüzyon izlendi, 4 saat reperfüzyon uygulandı. İskemi/Reperfüzyon grubuna cerrahi prosedürden 4 saat önce ve 4 saatlik reperfüzyon periyodunun bitiminden 4 saat sonra 0.625 mg/kg Se (Selenometionin 100 mcg/100 tablet, Solgar) oral olarak verildi (İR/Se grubu). Kontrol grubunda İR/Se grubuna benzer cerrahi işlemler uygulandı, işlem öncesi ve sonrasında 1 cc steril salin oral olarak verildi (İR/0 grubu). Sham grubuna benzer cerrahi prosedür uygulandı, ancak sol renal ven klemplenmedi ve sağ nefrektomi yapılmadı. Batın steril kapatıldı.

Tüm cerrahi prosedür, ratlarda optimal vücut ısısını koruyacak şekilde ısıtılmış masa üzerinde steril teknikle uygulandı. Genel anestezi intra müsküler Xylazine (5 mg/kg/doz) ve Ketamin (45 mg/kg/doz) ile sağlandı.



Şekil 1: İskemik sol böbrek

Sham grubu dışında, tüm ratlar cerrahi prosedürün 12. saatinde (ikinci ilaç dozunun 4. saatinde) sakrifiye edildi. Deney bitimi tüm ratlardan kan ve doku örnekleri alınarak, kan kreatinin, total tiol, nativ tiol, disülfid düzeyi, dinamik tiol/disülfid oran ölçümleri ve histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Her rattan iki kan örneği elde edildi. İlk kan örneği cerrahi prosedür öncesi kuyruk arterinden alındı. Takiben ilaç uygulamaları yapıldı. İkinci kan örneği sakrifikasyon sırasında genel anestezi altında intrakardiyak alındı. Kan kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyon göstergesi olarak kabul edildi. Total tiol, nativ tiol, disülfid, dinamik tiol/disülfid oranları hücrenin oksidatif durumunun tespitinde kullanıldı. Dinamik tiol/disülfid oranı Erel ve ark. (8) yeni tanımlamış olduğu yöntem ile değerlendirildi.

Nefrektomi materyali, standart formalin fiksasyonu ve parafin gömme ile hazırlandı, 5µm kalınlığındaki doku örnekleri hemotoksilen-eozin ile boyandı. Böbrek hasarı; renal tübüler ödem, tübüler dilatasyon, konjesyon, tübüllerde silendir oluşumu, epitel hücre nekrozu görülmesi olarak tanımlandı. Her örnek x400 büyütme altında en az 20 ayrı noktadan değerlendirildi. Bulgular normal (-), hafif (+), orta (++), ciddi (+++) olarak Korkmaz ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmayla benzer şekilde derecelendirildi. Bu çalışma Gazi Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulunca onaylandı (66332047-604.01.02-3).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) 21.0 programı ile yapıldı. Numerik

veriler ortalama ve standart sapma ve median olarak verildi. Gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. İkili grupların Posthoc analizi Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Verilerin korelasyon analizi Spearman's korelasyon testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kan kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak kabul edildi. İskemi/Reperfüzyon hasarı oluşturulan gruplarda (İR/Se ve İR/0) kan kreatinin düzeyindeki artış sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlıydı ($p=0.027$). İlginç bir şekilde İR/Se grubunda kan kreatinin düzeyi İR/0 grubundan yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.053$).

Serum total tiol, nativ tiol, disülfid ve tiol/disülfid oranları hücrenin oksidatif göstergeleri olarak kabul edildi. İR/0 grubunda cerrahi prosedür öncesi ve sonrası total tiol düzeyinde belirgin düşme gözlemlendi; cerrahi prosedür öncesi total tiol düzeyi 329.05 ± 24.09 mmol/L iken İR hasarı sonrası 181.9 ± 20.71 mmol/L olarak saptandı ($p=0.028$). İR/Se grubu değerlendirildiğinde İR hasarı öncesi total tiol 314.68 ± 22.72 mmol/L iken cerrahi prosedür sonrası 283.77 ± 52.63 mmol/L olarak ölçüldü, total tiol seviyesinde istatistiksel anlamlı değişim görülmedi ($p=0.345$). Benzer şekilde nativ tiol düzeyleri de İR/Se grubunda anlamlı azalma göstermedi. İskemi/Reperfüzyon hasarı sonrası İR/Se ve İR/0 grupları tiol/disülfid oranı açısından karşılaştırıldığında Se tedavisi alan grupta tiol/

Tablo I: Grupların kan kreatinin, total tiol, nativ tiol ve dinamik tiol/disülfid oranları.

Gruplar	Kreatinin (mg/dl)	Total Tiol (mmol/L)	Nativ Tiol (mmol/L)	Tiol/Disülfid Oranı
İR (1)	0.4±0.04	329.05±24.09	195.55±22.31	13.45±1.95
İR (2)	1.17±0.12	181.90±20.71	130.35±17.74	9.8±2.25
p*	0.040	0.028	0.035	0.032
İR/Se (1)	0.5±0.8	314.68±22.72	156.38±15.4	24.05±14.23
İR/Se (2)	3.07±1.17	283.77±52.63	131.02±46.7	18.52±3.56
p†	0.028	0.345	0.478	0.337
p‡	0.053	0.033	0.337	0.004

İR (1): Salin tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, cerrahi öncesi, **İR (2):** Salin tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, reperfüzyon sonrası, **İR/Se (1):** Selenyum tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, cerrahi öncesi, **İR/Se (2):** Selenyum tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, reperfüzyon sonrası. **p*:** Salin tedavisi alan grup (İR/0) işlem öncesi ve sonrası, **p†:** Selenyum tedavisi alan grup (İR/Se) işlem öncesi ve sonrası, **p‡:** Selenyum ve salin tedavisi alan gruplar işlem sonrası

Tablo II: Grupların histopatolojik bulguları.

	Tübüler epitel ödemi	Tübüler dilatasyon	Epitel nekrozu	Tübüler silendir	Konjesyon
İR	-	-	-	-	-
İR/0	++	++	++	++	++
İR/Se	+++	+++	+++	+++	+++

İR: İskemi/reperfüzyon uygulanmamış olan sağ nefrektomi materyali, **İR/0:** Salin ile tedavi edilen grup iskemi/reperfüzyon hasarlı sol nefrektomi materyali, **İR/Se:** Selenyum ile tedavi edilen grup iskemi/reperfüzyon hasarlı sol nefrektomi materyali.

disülfid oranı 18.52 ± 3.56 iken İR/0 grubunda 9.8 ± 2.25 olarak ölçüldü ($p=0.004$). Bu durum Se tedavisinin anlamlı derecede hücre redoksunu iyileştirdiğini göstermektedir. Tüm grupların biyokimyasal sonuçları tablo I'de özetlenmiştir.

Gruplar histopatolojik açıdan karşılaştırıldığında Se tedavisi alan grupta histopatolojik değişikliklerin daha şiddetli olduğu görüldü. Grupların histopatolojik bulguları tablo II'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

İskemi/Reperfüzyon hasarı nativ ve nakil böbrekte akut böbrek hasarının en önemli sebeplerinden biridir. Akut böbrek hasarı, glomerüler ve tübüler hasar ile ilişkili olarak glomerüler filtrasyon hızının azalması, oligoüri ve üremik toksinlerin birikimiyle karakterizedir (10). Burada glomerüler ve tübüler hasar özellikle dokuların re-oksjenizasyonu sırasında artan rOR ile ilişkilidir. Reaktif oksijen radikalleri hücrenin hemen tüm komponentleriyle reaksiyona girerek hücrede yapısal ve fonksiyonel hasara neden olur (11). Thioller, doku ve organizmayı rOR'nin etkilerine karşı koruyan önemli anti-oksidan organik yapılarıdır (12). Yapılan çalışmalarda İR hasarı sürecinde thiol miktarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (12,13). Selenyum anti-oksidan sistemlerde etkin bir eser elementtir. Anti-oksidan etkisi oksidan/antioksidan sistemin düzenlenmesi ve tamponlanmasıdır (14,15). Bundan dolayı çeşitli doku ve organlarda gelişen İR hasarında Se tedavisinin etkisi özel bir ilgi konusudur.

Ostadalova ve ark. (16), Se desteğinin 10-günlük ratlarda iskemisi sonrası kardiyak kontraktilitenin düzelmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde yetişkin ratlarda da Se desteği İR hasarının kalp üzerindeki etkilerini azaltmaktadır (17). Hasanvand ve ark. (18) yapmış oldukları bir çalışmada 2 hafta boyunca 0.2 mg/kg intra peritoneal Se tedavisi uyguladıkları ratlarda, İR hasarı sonrasında renal biyokimyasal ve histopatolojik hasarlanmanın Se tedavisi almayan ratlara kıyasla daha hafif olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda iki doz 0.625 mg/kg Se tedavisi oral olarak uygulandı. Kısa süreli akut Se tedavisi ile renal dokuda oksidatif durumun olumlu etkilendiğini göstermekle birlikte tedavi alan ratlarda kan kreatinin düzeyinin istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek olduğunu ve histopatolojik etkilenimin daha ağır olduğunu gördük. Bu durumun Se tedavisinin yüksek dozuyla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak Rendjelovic ve ark. (19) yapmış oldukları bir çalışmada 9 gün süresince 1 mg/kg Se tedavisi uygulanan ratlarda gentamisin ilişkili nefrotoksisite gelişiminin Se tedavisi almayan ratlara oranla azalmış olduğunu göstermişlerdir. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda yeterli biyokimyasal iyileşmenin görülmemesi doz ilişkili olmaktan ziyade süre ile ilişkili olarak değerlendirilebilir. Literatürdeki çalışmaların da değerlendirdiğimizde renal doku söz konusu olduğunda uzun vadeli Se tedavisinin renal biyokimyasal ve histopatolojik olumlu etkileri görülmektedir (18-21). Öte yandan çalışmamızda Se tedavisi yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak

intra peritoneal değil oral olarak verilmiştir. Bu durumda Se tedavisinin yeterli etkinlik sağlayacak kan düzeyine ulaşmadığı düşünülebilir. Ancak çalışmamızda yeterli anti-oksidan etkinlik gösterilmiştir, bu durum oral tedavi ile yeterli Se kan düzeyine ulaşıldığını göstermektedir.

İskemi/Reperfüzyon ilişkili akut böbrek hasarı, renal tübüler inflamasyon, tübül epitel hücrelerinin ödemlenmesi, nekroze olması ve dökülmesi, tübüllerde tıkanıklık oluşmasıyla karakterizedir (22). Çalışmamızda İR hasarına maruz bırakılan ratlarda tübüler hasarlanma bulguları görüldü, Se tedavisi alan ratlarda tedavinin histopatolojik olumlu etkisi gösterilemedi. İlginç şekilde Se tedavisi alan ratlarda İR sonrası oluşan histopatolojik bulgular salın alan ratlardan daha belirgindi. Öztürk ve ark. (23) intestinal İR hasarı oluşturulan ratlarda, iskemisi öncesi Se tedavisinin antioksidan, biyokimyasal ve histopatolojik olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda 2. doz Se, 4 saatlik reperfüzyon sonrası uygulanmıştır. Bu durum Se tedavisinin halihazırda hasarlı böbrekte toksik etki yaptığını dolayısıyla kurtarıcı bir tedavi olarak özellikle reperfüzyon sonrası uygulanmasının olumsuz etkileri olacağını düşündürmektedir.

İR hasarı sonrası değişen dozlarda tek doz Se tedavisinin etkileri değerlendirildiğinde, farklı doku ve organlarda değişen sonuçlar elde edilen çalışmalar dikkati çekmektedir. Akman ve ark. (24) intussussepsiyon ilişkili İR hasarı oluşturdukları deneysel bir modelde, 0.2 mg/kg tek doz Se tedavisinin intestinal redoksu olumlu yönde etkilediğini ancak histopatolojik değişiklikler üzerinde etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada histopatolojik düzelme görülmemesi, benzer çalışmalardan farklı olarak mezenterik arter klemplenmeksizin İR hasarının mekanik olarak oluşturulmasına ve dolayısıyla diğer çalışmalardan daha ağır histopatolojik hasar gelişmiş olmasına bağlanmıştır. Ancak biz çalışmamızda antioksidan iyileşmeye karşın yeterli histopatolojik iyileşme görülmemesini, doku düzeyindeki cevabın gelişmesi için sürenin yetersiz olmasıyla da ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Buna karşın Avlan ve ark. (25) ve Bozkurt ve ark. (26) ise 0.2 mg/kg tek doz Se tedavisinin İR hasarı oluşturulmuş rat testis ve over dokusunda hücre redoksunda ve histopatolojik düzeyde olumlu etkisini aynı anda gözlemlemişlerdir. Bu durum çeşitli doku ve organların İR hasarına duyarlılıklarının, tedavi cevaplarının, iyileşme sürelerinin değişkenliği ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, bu aşamada İR hasarı öncesi ve sonrası tek doz Se uygulamasının böbrek dokusu üzerinde redoksu olumlu yönde değiştirdiğini ancak biyokimyasal ve histopatolojik düzeyde etkisiz olduğunu hatta halihazırda hasarlanmış dokuda belirti ve bulguları akut dönemde arttırdığını düşünmekteyiz. Travma, transplantasyon, kardiyovasküler cerrahi girişimler gibi nedenlere bağlı olarak gelişen akut renal hasarda, akut kısa süreli Se tedavisinin yerini netleştirmek açısından daha geniş örneklem, değişen dozlar ve sürelerin değerlendirildiği çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol* 2009;130:41-50.
2. Baud L, Ardaillou R. Reactive oxygen species: Production and role in the kidney. *Am J Physiol* 1986;251:1765-76.
3. Halliwell B, Aeschbach R, Loliger L, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995;33:601-17.
4. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim* 2009;22:5-13.
5. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244-53.
6. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulphide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1318-29.
7. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
8. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
9. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective effect of rutin on the ischemia/reperfusion-induced damage in rat kidney. *J Surg Res* 2010;164:309-15.
10. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1503-20.
11. Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A. Combination antioxidant effect of erythropoietin and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:1209-16.
12. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, Anwar N. Total thiols: Biomedical importance and their alteration in various disorders. *Online J Health Allied Scs* 2009;8:2.
13. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T, Danaee A. Protective effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. *J Pharm Sci* 2005;8:387-93.
14. Savaşkan NE, Brauer AU, Kühbacher M, Eyüpoğlu İY, Kyriakopoulos A, Ninnemann O, et al. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB* 2008;17:112-14.
15. Hondal RJ, Marino SM, Gladyshev VN. Selenocysteine in Thiol/Disulfide-like Exchange Reactions. *Antioxid Redox Signal* 2013;18:1675-89.
16. Ostadalova I, Vobecky M, Chvojkova Z, Mikova D, Hampl V, Wilhwm J, et al. Selenium protects the immature rat heart against ischemia/reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 2007;300: 259-67.
17. Turan B, Saini HK, Zhang M, Prajapati D, Elimban V, Dhalla NS. Selenium improves cardiac function by attenuating the activation of NF-kappa B due to ischemia-reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1388-97.
18. Hasanvand A, Abbaszadeh A, Darabi S, Nazari A, Gholami M, Kharazmkia A. Evaluation of selenium on kidney function following ischemic injury in rats; protective effects and antioxidant activity. *J Renal Inj Prev* 2016;6:93-98.
19. Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, Velickovic L, Sokovic D, Stoilkovic M. Protective effect of selenium on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol* 2012;35:141-8.
20. Gunes S, Sahinturk V, Karasati P, Sahin IK, Ayhanci A. Cardioprotective effect of selenium against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Biol Trace Elem Res* 2017;177:107-14.
21. Ozbal S, Erbil G, Koçdor H, Tuğyan K, Pekçetin Ç, Özoğul C. The effects of selenium against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Neurosci Lett* 2008;438:265-69.
22. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2007;376: 1-43.
23. Öztürk C, Avlan D, Cinel İ, Cinel L, Ünlü A, Camdeviren H. Selenium Pretreatment Prevents Bacterial Translocation in Rat Intestinal Ischemia/Reperfusion Model. *Pharmaco Research* 2002;45:171-7.
24. Akman H, Somuncu S, Dikmen G, Ayva Ş, Soyer T, Doğan P. Protective Effect of Selenium on Intussusception-induced Ischemia/Reperfusion Intertinal Oxidative Injury in Rats. *Turk J Med Sci* 2020;40:391-7.
25. Avlan D, Erdoğan K, Çimen B, Apa DD, Ciner İ, Aksöyek S. The Protective Effect of Selenium on Ipsilateral and Contralateral Testes in Testicular Reperfusion Injury. *Pediatr Surg Int* 2005;21:274-8.
26. Bozkurt S, Arikan DC, Kurutaş EB, Sayar H, Okumuş M, Coskun A. Selenium Has a Protective Effect on Ischemia/Reperfusion Injury in a Rat Ovary Model Biochemical and Histopathologic Evaluation. *J Ped Surg* 2012;47:1735-41.