



DeneySEL Araştırma/*Experimental Research*

Kısmi üreter obstrüksiyonu oluşturulan tavşanlarda kafeik asit fenetil ester'in böbrek hasarlanması üzerine etkileri

Effects of caffeic acid phenethyl ester on renal damage in rabbits with partial ureteral obstruction

Bülent Akçora^{*a} Muhammed Enes Altuğ^b, Sibel Hakverdi^c, Tünay Kontaş^d, Atakan Öztürk^e, Suphi Bayraktar^e

^a Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay

^b Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Hatay

^c Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Hatay

^d Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay

^e Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Hatay

MAKALE BİLGİLERİ

Makale Geçmişi:

Geliş 08 / 04 / 2010

Kabul 10 / 04 / 2010

*Yazışma Adresi

Bülent Akçora

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi AD., Serinyol, Hatay
e-posta: bakcora@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Üreter

Tıkanıklık

Kafeik Asit Fenetil Ester

Tavşan

Hidronefroz

Nefropati

Key Words :

Ureter

Obstruction

Caffeic Acid Phenethyl Ester

Rabbit

Hydronephrosis

Nephropathy

ÖZET

Üriner sistemin ostrüktif hastalıkları, tıkanıklığın şiddeti ve süresine bağlı olarak böbrek hasarlanmasıyla sonuçlanabilen önemli üriner sistem patolojileridir. Ostrüksiyonun böbrek üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla birçok farmakolojik ajanın olumlu etkileri deneysel olarak gösterilmiştir. Bu çalışma, parsiyel üreteral obstrüksiyon oluşturulan tavşanlarda, kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla planlandı. 21 adet Yeni Zelanda türü tavşan 7'şer adet denekten oluşan 3 gruba ayrıldı. Grup 1; kontrol, grup 2; parsiyel üreteral obstrüksiyon, grup 3; parsiyel üreteral obstrüksiyon + CAPE olarak ayrılan tavşanlar 3 haftalık izlem sonrasında sakrifiye edildi. Böbrek dokularında biyokimyasal olarak malondialdehid (MDA), nitrik oksit (NO), superoksit dismutaz (SOD) ve myeloperoksidaz (MPO) seviyeleri ölçüldü. Histopatolojik olarak Hemotoksilen-eozin'le boyanmış preparatlar, Cleasson ve ark. tarafından tanımlanan hasarlanma kriterleri açısından değerlendirildi. Gruplar arasında MDA, NO, ve SOD seviyeleri açısından anlamlı değişiklik saptanmadı. MPO değerleri Grup 1, 2 ve 3 için sırasıyla; $0,22 \pm 0,07$ U/g protein, $0,36 \pm 0,09$ U/g protein, $0,27 \pm 0,10$ U/g protein idi. Grup 2 ve grup 1 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Histopatolojik olarak grup 2 ile grup 3 kıyaslandığında, 9 adet değerlendirme kriterinden iki tanesinde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$); grup 3'deki hasarlanma grup 2'den daha azdı. Tam üreter obstrüksiyon modellerinde, böbrek hasarlanmasının değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlar veren MDA, NO ve SOD, çalışmamızda kullanılan parsiyel obstrüksiyon modelinde, anlamlı değişiklikler göstermemiştir. MPO ve bazı histopatolojik kriterler göz önüne alındığında CAPE tedavisinin üreteral obstrüksiyona bağlı böbrek hasarlanmasında kısmen faydalı etkilere sahip olduğunu söyleyebiliriz.

J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:163-168

ABSTRACT

Obstructive urologic diseases may cause renal injury related to intensity and duration of occlusion. In experimental studies, many pharmacological agents were used to decrease the harmful effects of obstruction on kidney. This study was designed to investigate effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the partial ureteral obstruction in rabbits.

Twenty-one New Zealand rabbits were divided randomly into 3 groups each containing 7 animals. Group 1, 2 and 3 were defined as control (sham), partially obstructed, and partially obstructed plus CAPE treatment, respectively. All animals were sacrificed at the end of 3 weeks. Malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and myeloperoxidase (MPO) levels were measured. In addition, kidney tissues stained with Hematoxylin-eosine were evaluated using Cleasson's histopathological criteria.

MDA, NO and SOD levels were not significantly different among all groups. Mean MPO levels of groups 1, 2 and 3 were 0.22 ± 0.07 U/g protein, 0.36 ± 0.09 U/g protein, 0.27 ± 0.10 U/g protein respectively. A significant increase was found in group 2 when compared to group 1 ($p < 0.05$).

Kidneys of group 3 were significantly protected in terms of 2 out of 9 histopathologic criteria when compared to group 2 ($p<0.05$). There was significant difference between group 2 and group 3 in terms 2 out of 9 histopathologic criteria ($p<0.05$); injury of kidneys in group 3 was less than in group 2.

MDA, NO and SOD levels which are used to detect renal injury in complete ureteral obstruction model, did not show any significant difference in partial obstruction model in our study. In the light of our biochemical and histopathologic findings, we can say that CAPE treatment has a tendency to decrease the degree of renal injury in the partial obstruction model.

J. Exp. Clin. Med., 2009; 26:163-168

© 2009 OMÜ Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Üriner sistem tıkanıklığı, yaygın olarak karşılaşılan ürolojik problemlerden birisidir. Tam veya kısmi tıkanıklık şeklinde olabileceği gibi, akut veya kronik zeminde de karşımıza çıkabilir (Efrati ve ark., 2009). Tıkanıklığın tedavisiz kalması durumunda ise tıkanıklığın şiddeti ve süresi ile bağlantılı olarak geri dönüşümsüz böbrek hasarı oluşabilmektedir. Çocukluk yaş grubunda, üretero pelvik bileşke darlığı (UPD), kısmi üreter darlıklarının en sık karşılaşılan sebebidir (Koff ve Peller, 1995). Son 20 yılda ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla konjenital hidronefroz olguları prenatal dönemde kolayca saptanabilmektedir. Neonatal hidronefrozların bir kısmı doğumdan sonra kendiliğinden iyileşme potansiyeline sahip olduğu için, güncel yaklaşım hemen ameliyat etmek değil, profilaktik antibiyotik baskısı altında bir süre izlemektir. Ancak bu izlem süresi içinde bazı hastalarda, sintigrafik olarak gösterilebilen böbrek hasarlanması oluşabilmektedir. Üreteral obstrüksiyonun böbrek üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek amacıyla, kaptopril, indometazin (Öztürk ve ark., 2001), rosiglitazon (Efrati ve ark., 2009) ve sulfosalazin (Demirbilek ve ark., 2007) gibi birçok farmakolojik ajan deneysel çalışmalarda kullanılmış, ancak bunların hiçbirisi henüz klinik kullanım alanına girememiştir.

Bal arısı tarafından üretilen propolisin aktif komponenti olan kafeik asit fenetil ester (CAPE), antiinflamatuvar (Chen ve ark., 2001), antioksidan (Rao ve ark., 1992), antimikrobial ve antineoplastik (Fesen ve ark., 1994) etkilere sahiptir. Bu güne kadar, obstrüktif böbrek hasarlanması üzerine CAPE'nin etkilerini ortaya koyan herhangi bir deneysel araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, tek taraflı parsiyel üreteral obstrüksiyon oluşturulmuş tavşanlarda, CAPE'nin koruyucu etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. Araştırma Yöntemi

Mustafa Kemal Üniversitesi hayvan etik kurulu tarafından onaylanan çalışmada ağırlıkları 1800-2100 gr arasında değişen 21 adet Yeni Zelanda türü tavşan kullanıldı. Deneyler European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC)' uygun olarak yapıldı. Tüm cerrahi işlemler 40 mg/kg ketamin hidroklorid (Alfamine®, Egevet), 5 mg/kg ksilazin hidroklorid

(Rompun®, Bayer) 1 mg/kg, atropin sülfat (Atropan®, Vetaş)'ın intramüsküler uygulanmasının ardından spondan solunum ile yapıldı. Denekler 7'şer tavşandan oluşan, kontrol (grup 1), parsiyel obstrüksiyon (grup 2) ve parsiyel obstrüksiyon+CAPE (grup 3) şeklinde 3 gruba ayrıldı. Sağ lateral pozisyonda, steril şartlar sağlandıktan sonra vertikal flank insizyonla sol böbreğe ulaşıldı ve böbrek insizyondan dışarıya doğurtuldu. Kontrol grubuna sadece üreteropelvik bölgenin diseksiyonu uygulandıktan sonra insizyon kapatıldı. Diğer iki gruba parsiyel üreteral darlık Ekinci ve ark., (2003) tarafından tanımlandığı şekilde yapıldı. Üreteropelvik bileşke hizasına paralel olarak yerleştirilen 18 G intraket iğnesinin etrafından 5/0 ipek ile bağlanarak standart genişlikte darlık oluşturulmaya çalışıldı. İntraket iğnesi çıkarıldıktan sonra (Şek.1) insizyon kapatılarak işlem sonlandırıldı. Grup 3'deki deneklere 10 µmol/kg dozunda CAPE gavaj yardımıyla ağızdan 3 hafta boyunca verildi. Üçüncü haftanın sonunda tüm denekler anestezi altında sakrifiye edilerek kontrol grubunun sadece sol böbreği, diğer grupların her iki böbreği histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme için eksize edildi.



Şek.1 Parsiyel üreter obstrüksiyonun yapılışı.

3. Biyokimyasal Değerlendirme

Doku homojenatinin hazırlanması için dokular tartıldı ve küçük parçalara ayrıldı. Daha sonra bir cam homojenizatör ile buz soğukluğunda 5 Mm EDTA içeren potasyum fosfat buffer (PBS, pH 7.4) ile %10'luk homojenat elde edildi. Homojenat 4 0C'de 15000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

Tablo 1. Obstrüktif (sol) ve nonobstrüktif (sağ) böbreklerin MDA, MPO, NO ve SOD değerleri.

	MDA		MPO		NO		SOD	
	(µmol/g protein)		(U/g protein)		(µmol/g protein)		(U/g protein)	
	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Grup 1	16,1±2,4	16,1±2,4	0,22±0,07	0,22±0,07	6,4±2,4	6,4±2,4	10,3±3,4	10,3±3,4
Grup 2	17,4±3,0	15,2±1,4	0,36±0,09*	0,19±0,03	10,2±3,0	10,2±3,7	10,8±1,7	8,1±1,7
Grup 3	17,6±4,3	13,8±2,0	0,27±0,10	0,18±0,05	9,6±5,2	9,0±3,1	7,3±3,6	7,6±4,3

* Grup 1 ile karşılaştırıldığında P<0,05.

* Grup 2 ile karşılaştırıldığında P<0,05.

Tablo 2. Böbreklerin Claesson ve ark.'nın tanımlandığı kriterlere göre histolojik değerlendirmesi.

	Grup 1	Grup 2		Grup 3	
	Sol	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Papillada deformasyon	0	4	0	4	0
Toplayıcı kanallarda dilatasyon	0	6*	1	5*	1
Toplayıcı kanallarda granülosit birikimi	0	6*	1	6*	0
İnterstisyel lenfosit infiltrasyonu	0	7*	0	3**	1
Kortekste lenfosit infiltrasyonu	0	7*	2	2**	2
Medüller ödem veya kalsifikasyonsuz nekroz	0	7*	2	6*	1
Medüller kalsifikasyon	0	1	0	1	0
Medüller kanama veya demir pigmenti birikimi	0	0	0	0	0
Pelvik epitelde mikrokistik hiperplazi	0	5*	1	6*	0
Toplam Lezyonlu Böbrek Sayısı	0	7	3	7	3
Toplam Lezyon Sayısı	0	43	7	33	5
Toplam Böbrek Sayısı	7	7	7	7	7

* Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında P<0,05

Malondialdehid (MDA) seviyesi Yoshiko ve ark., (1979) tarafından tanımlanmış olan metoda göre saptandı. Nitrik oksit (NO) seviyesi, Griess reaksiyonu esas alınarak tespit edildi. Total (Cu-Zn and Mn) superoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ise Sun ve ark., 1989'nin metoduna göre saptandı.

Myeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesi tayini enzimatik yöntemle kinetik olarak MPO tarafından oksitlenen H₂O₂'nin, O-dianisidine redüklenmesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm'de absorbanlarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Bir ünite MPO aktivitesi, bir dakikada 1 µmol peroksidi indirgeyen enzim aktivitesi olarak tanımlanmıştır.

4. Histopatolojik Değerlendirme

Alınan materyaller bir gün süre ile % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Daha sonra rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4 µm kalınlığında hazırlanan kesitler Hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi. Claesson ve ark., (1989)'nin tanımlandığı şekliyle papillada deformasyon, toplayıcı kanallarda dilatasyon, toplayıcı kanallarda granülosit birikimi, interstisyel lenfosit infiltrasyonu, kortekste lenfosit infiltrasyonu, medüller ödem veya kalsifikasyonsuz nekroz, medüller kalsifikas

yon, medüller kanama veya demir pigmenti birikimi, pelvik epitelde mikrokistik hiperplazi kriterlerine bakıldı.

5. İstatistik

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (13.0 versiyonu) programı kullanılarak yapıldı. Biyokimyasal sonuçlar Ortalama (mean) ± Standart sapma (SD) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılarak değerlendirildi. Histopatolojik verilerin analizinde ise Fisher's exact testi kullanıldı. P değeri 0,05 den küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

6. Sonuçlar

Böbrek dokularının MDA, NO, SOD ve MPO seviyeleri Tablo 1'de görülmektedir. Sadece MPO değeri grup 2'de anlamlı olarak artmış (P<0,05), CAPE tedavisi yapılan grup 3'de ise kontrol değerlerine yaklaşmıştır, ancak anlamlı bulunmamıştır (P=0,07). MDA, NO ve SOD değerlerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Histopatolojik değerlendirme Claesson ve ark., (1989) tarafından tanımlanan kriterlere göre yapılmıştır (Tablo 2). Grup 1 de belirgin histolojik hasarlanma olurken, CAPE tedavisi yapılan grup 3'te kortikal ve medül-

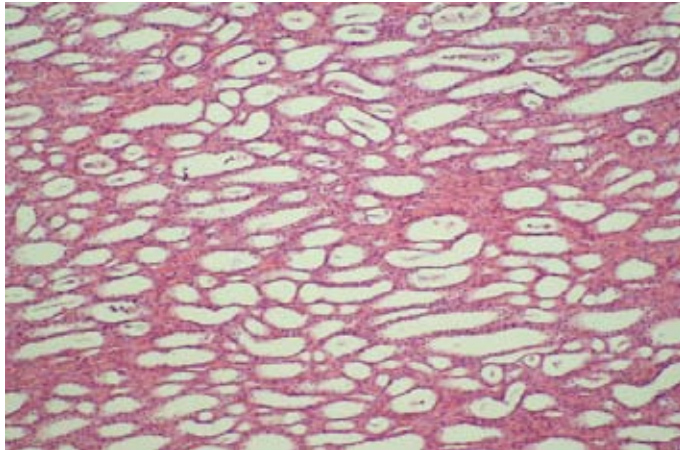


Şek. 2 Sakrifikasyon sırasında kontrol grubu ve parsiyel obstrüksiyon grubuna (Grup 2) ait böbreklerin görünümü.

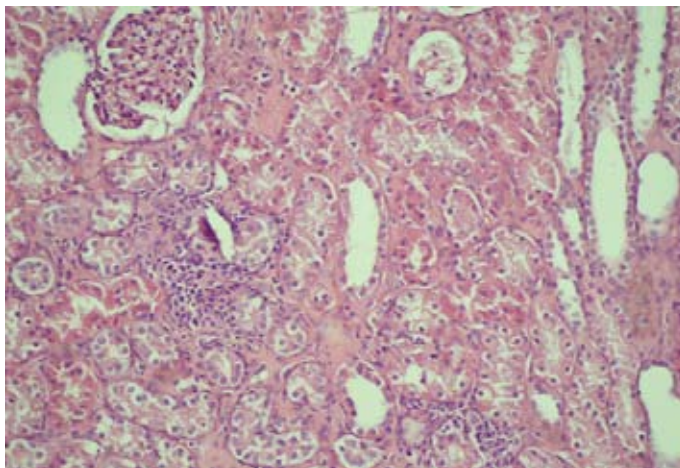
lar seviyedeki lenfosit infiltrasyonu anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Obstrüksiyon yapılmayan karşı taraf (sağ) böbreklerin bazılarında patolojik değişiklikler saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7. Tartışma

Ultrasonografinin yaygın olarak kullanımıyla birlikte, özellikle prenatal dönemde saptanabilen üriner sistemin obstrüktif hastalıkları ile daha sık karşılaşmaya başlanmıştır. Üreter tıkanıklığına bağlı gelişen ilerleyici renal tübül atrofisi ve interstisyel fibrozis, uzun dönemde böbrek yetmezliği ve hipertansiyonla sonuçlanabilir (Halachmi ve Pillar, 2008).



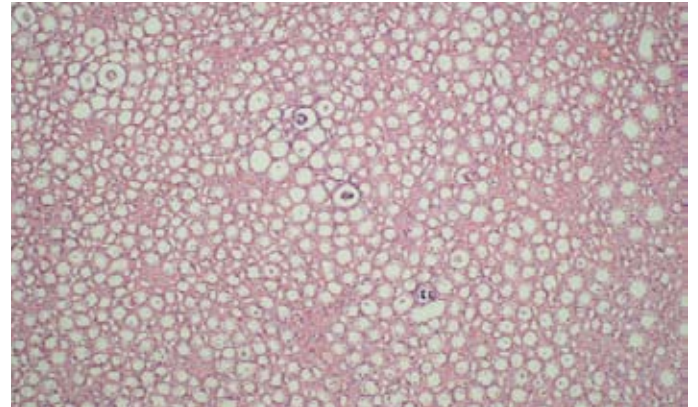
Şek. 3 Fokal mikrokistik hiperplazi ve toplayıcı tübüllerde dilatasyon, x200.



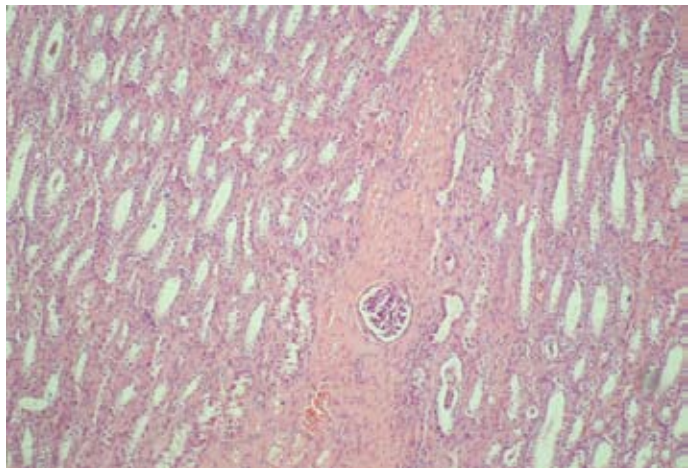
Şek. 4 Kortikal lenfosit infiltrasyonu ve inflamasyon, x200

Obstrüksiyonun akut dönemde ise, obstrüksiyonun proksimalindeki basınç artışını düşürmek için pelvik dilatasyon, böbrek kan akımı değişiklikleri ve glomeruler filtrasyonun azalması gibi bazı mekanizmalar devreye girer (Vaughan ve ark., 1970; Ekinçi ve ark., 2003). DeneySEL çalışmalarda, akut üreteral obstrüksiyondan sonra böbrek kan akımında bazı değişiklikler ortaya konmuştur. İlk 90 dakika içinde, prostoglandin E2'nin etkisiyle afferent arteriollerde oluşan dilatasyon sonucunda renal kan akımında artma, daha sonraki süreçte ise tromboksan A2 ve anjiyotensin II'nin etkisiyle afferent ve efferent arteriollerdeki vazokonstriksiyon nedeniyle böbrek kan akımında azalma saptanmıştır (Dal Canton ve ark., 1979; Savaş ve ark., 2007). Ancak kan akımındaki bu değişiklikler reaktif oksijen radikallerinin (ROR) neden olduğu iskemik hasarlanmaya neden olabilmektedir (Kinter ve ark., 1999). Doğal antioksidan savunma mekanizmaları içinde yer alan SOD, glutatyon ve katalaz gibi enzimler, ROR'nin hücre zarı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaya çalışır. Genel paradigma, ROR miktarı antioksidan kapasitenin üzerine çıktığında, doku hasarlanması gerçekleştiği yönündedir (Kinter ve ark., 1999).

Propolisinin aktif bileşeni olan CAPE'nin birçok organ ve dokunun toksik ve iskemi/reperfüzyon hasarlanmasında koruyucu etkinliğe sahip olduğu hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. CAPE kullanımı ile, karbon tetraklorid (Ogetürk ve ark., 2005), gentamisin, gliserol (Ogetürk ve ark., 2004), doksorubisin (Aydogdu ve ark.,



Şek. 5 Medüller toplayıcı tübüllerde minimal dilatasyon ve kalsifikasyon, x100.



Şek. 6 Fibrozis, x100

2004), sispilin (Yagmurca ve ark., 2004) gibi nefrotoksik ilaçlara ve iskemik hasarlanmaya (Ozen ve ark., 2004) karşı böbreğin korunduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. CAPE'nin tirozin kinaz, siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktivitesini baskıladığı ve böylece lipid peroksidasyonunu engellediği, aynı zamanda en az diklofenak ve hidrokortizon kadar antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Koksel ve ark., 2005). Biz bu çalışmada CAPE'nin obstrüktif üropatide koruyucu rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Sakrifikasyon sırasında, nefrektomi materyallerinin makroskopik olarak incelenmesinde, yapılan obstrüksiyonun hafif derecede hidronefroza neden olduğu, korteks kalınlığında ise değişiklik yapmadığı saptandı (Şek. 2). Alınan dokular histopatolojik değişiklikler yanında, MDA, NO, SOD, MPO seviyelerindeki değişiklikleri açısından değerlendirildi.

Histolojik değerlendirmede Claesson ve ark., (1989) tarafından önerilen 9 kriter kullanıldı (Tablo 1 ve Şek. 3-6). Kontrol grubundaki böbreklerin tamamının normal histolojik yapıda ve diğer iki gruptan anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Grup 2 ve 3'e ait obstrüksiyon uygulanan böbrekler birbiriyle kıyaslandığında, CAPE kullanılan grupta histolojik olarak daha hafif bir hasarlanma saptansa da sadece kortikal ve medüller seviyedeki lenfosit infiltrasyonu kriterlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Deneklerin nonobstrüktif karşı taraf böbreklerinde ise hafif hasarlanma bulguları saptandı (Tablo 2) ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

MPO aktivitesi dokulardaki lökosit birikimi ve inflamatuvar yanıtı gösteren biyokimyasal göstergelerden bir tanesidir (Ysebaert ve ark., 2000). Çalışmamızın sonuçlarına göre, obstrüksiyon grubunda MPO değerlerinin anlamlı olarak arttığını ve CAPE tedavisinin bu aktiviteyi, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısmen azalttığını ve kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığını söyleyebiliriz. Bu sonuç; histopatolojik değerlendirme kriterlerinden olan kortikal ve medüller düzeylerdeki lenfosit infiltrasyonu ile tutarlılık göstermektedir.

Çocukluk yaş grubunda görülen hidronefrozların

çoğunluğunu, üreteropelvik veya üreterovezikal bileşke darlıkları gibi kısmi tıkanıklık yapan patolojiler oluşturmalarına rağmen literatür gözden geçirildiğinde, genellikle tam üreter obstrüksiyonu yapılan deneysel modellere rastlanmaktadır (Kinter ve ark., 1999; Demirbilek ve ark., 2007). Bu çalışmalarda MDA, NO ve SOD gibi iskem/reperfüzyon hasarlanması ile ilişkili biyokimyasal belirleyicilerin anlamlı değişiklikler gösterdiği görülmektedir. Bu durum, tam üreteral tıkanıklığın, böbrek kan akımında yaptığı değişikliklere bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 18 G intraket yardımıyla kısmi üreteral obstrüksiyon yapılmış olup, bu işlem hafif derecede bir hidronefroz ile sonuçlanmıştır. MDA, NO ve SOD ölçümleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler, hafif hidronefroza sebep olan kısmi üreter darlığının, böbrek kan akımında anlamlı değişikliklere ve iskemik hasarlanmaya neden olmadığını düşündürmektedir.

Tek taraflı üreter tıkanıklığının karşı taraftaki sağlam böbreği de olumsuz yönde etkilediği çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Ricardo ve ark., 1997; Ekinci ve ark., 2003). Karşı böbrekteki apoptotik ve inflamatuvar değişikliklerin, anjiotensin II ve tromboksan A2 gibi mediatörlere bağlı olduğu sanılmaktadır (Ekinci ve ark., 2003). Çalışmamızda, obstrüksiyon uygulanan grupların karşı böbreklerinde, biyokimyasal verilerde anlamlı değişiklikler saptanmasa da, bazı deneklerde histolojik olarak medüller ödem ve toplayıcı kanallarda granülosit birikimi gibi değişiklikler tespit edilmiştir (Tablo 2). Muhtemelen karşı böbreğin hasarlanma derecesi parsiyel obstrüksiyonun şiddeti ve süresi ile ilişkilidir ve çalışmamızdaki deneklerde 3 hafta sonundaki karşı böbrek hasarlanması ancak minimal düzeylerde gerçekleşmiştir. Biyokimyasal değerlendirme ise karşı böbrekte herhangi bir hasarlanma göstermemiştir.

Sonuç olarak, CAPE tedavisi, kısmi üreter obstrüksiyonunun neden olduğu histopatolojik değişikliklerden bir kısmında anlamlı iyileşme sağlamış olup, inflamatuvar yanıtta da bir miktar azalma eğilimine neden olmuştur.

KAYNAKLAR

- Aydogdu, N., Atmaca, G., Yalcin, O., Batcioglu, K., Kaymak, K., 2004. Caffeic acid phenethyl ester as a protective agent against doxorubicin nephrotoxicity in rats. *Clin. Chim. Acta.* 348, 27–34.
- Chen, Y.J., Shiao, M.S., Wang, S.Y., 2001. The antioxidant caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis associated with selective scavenging of hydrogen peroxide in human leukemic HL-60 cells. *Anti-Cancer Drugs.* 12, 143–149.
- Claesson, G., Svensson, L., Robertson, B., Josephson, S., Cederlund, T., 1989. Experimental obstructive hydronephrosis in newborn rats. A one-year follow-up study of renal function and morphology. *J. Urol.* 142, 1602–1607.
- Dal Canton, A., Corradi, A., Stanziale, R., Maruccio, G., Migone, L., 1979. Effects of 24-hour unilateral ureteral obstruction on glomerular hemodynamics in rat kidney. *Kidney Int.* 15, 457–462.
- Demirbilek, S., Emre, M.H., Aydin, E.N., Edali, M.N., Aksoy, R.T., Akin, M., Gurunluoglu, K., Tas, E., Ay, S., Yilmaz, Z., 2007. Sulfasalazine reduces inflammatory renal injury in unilateral ureteral obstruction. *Pediatr. Nephrol.* 22, 804–812.

- Efrati, S., Berman, S., Chachashvili, A., Cohen, N., Siman-Tov, Y., Averbukh, Z., Weissgarten, J., 2009. Rosiglitazone treatment attenuates renal tissue inflammation generated by urinary tract obstruction. *Nephrology*. 14, 189–197.
- Ekinci, S., Ciftci, A.O., Atilla, P., Muftuoglu, S., Senocak, M.E., Buyukpamukcu, N., 2003. Ureteropelvic junction obstruction causes histologic alterations in contralateral kidney. *J. Pediatr. Surg.* 38, 1650–1655.
- Fesen, M.R., Pommier, Y., Leteurtre, F., Hiroguchi, S., Yung, J., Kohn, K.W., 1994. Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochem. Pharmacol.* 48, 595–608.
- Halachmi, S., Pillar, G., 2008. Congenital urological anomalies diagnosed in adulthood management considerations. *J. Pediatr. Urol.* 4, 2–7.
- Kinter, M., Wolstenholme, J.T., Thornhill, B.A., Newton, E.A., McCormick, M.L., Chevalier, R.L., 1999. Unilateral ureteral obstruction impairs renal antioxidant enzyme activation during sodium depletion. *Kidney Int.* 55, 1327–1334.
- Koff, S.A., Peller, P.A., 1995. Diagnosis criteria for assessing obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis using the renal growth-renal function chart. *J. Urol.* 254, 662–6.
- Koksel, O., Ozdulger, A., Tamer, L., Cinel, L., Ercil, M., Değirmenci, U., Unlu, S., Kanık, A., 2006. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 19, 90–95.
- Ogeturk, M., Kus, I., Colakoglu, N., Zararsiz, I., Ilhan, N., Sarsilmaz, M., 2004. Effects of caffeic acid phenethyl ester on glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 31, 575–579.
- Ogeturk, M., Kus, I., Colakoglu, N., Zararsiz, I., Ilhan, N., Sarsilmaz, M., 2005. Caffeic acid phenethyl ester protects kidneys against carbon tetrachloride toxicity in rats. *J. Ethnopharmacol.* 97, 273–280.
- Ozen, S., Akyol, O., Iraz, M., Sogut, S., Ozugurlu, F., Ozyurt, H., Odaci, E., Yildirim, Z., 2004. Protective role of alpha-tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys. *Clin. Chim. Acta.* 339, 33–41.
- Öztürk, H., Dokucu, A.I., Otçu, S., Gezici, A., Ketani, A., Yildiz, F.R., Ozdemir, E., Yücesan, S., 2001. The protective effects of captopril and nitric oxide on solitary kidney after chronic partial ureteric obstruction. *BJU Int.* 88, 93–99.
- Rao, C.V., Desai, D., Kaul, B., Amin, S., Reddy, B.S., 1992. Effect of caffeic acid esters on carcinogen-induced mutagenicity and human colon adenocarcinoma cell growth. *Chem. Biol. Interact.* 84, 277–290.
- Ricardo, S.D., Ding, G., Eufemio, M., Diamond, J.R., 1997. Antioxidant expression in experimental hydronephrosis: role of mechanical stretch and growth factors. *Am. J. Physiol.* 272: 789–978.
- Yagmurca, M., Erdogan, H., Iraz, M., Songur, A., Ucar, M., Fadillioglu, E., 2004. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *J. Appl. Toxicol.* 24, 27–35.
- Yoshiko, T., Kawada, K., Shimada, T., 1979. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135, 372–376.
- Ysebaert, D.K., Greef, K.E., Vercauteren, S.R., Ghielli, M., Verpooten, G.A., Eyskens, E.J., De Broe, M.E., 2000. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15, 152–157.
- Sud'ina, G.F., Mirzoeva, O.K., Puskareva, G.A., Korshunova, G.A., Sumbatyan, N.V., Varfolomeev, S.D., 1993. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett.* 329, 21–24.
- Sun, Y., Oberley, L.W., Ying, L.A., 1988. Simple method for clinical assay of SOD. *Clin. Chem.* 34, 497–500.
- Vaughan, E.D., Sorenson, E.J., Gillenwater, J.Y., 1970. The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. *Invest. Urol.* 8, 78–90.