

Original Article / Araştırma Makalesi

**BÖBREK İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA KALPAİN İNHİBİTÖRÜ OLAN
AK295 UYGULANAN SIÇANLARDA SERUM ÜRE VE KREATİN DEĞERLERİ**
**Serum Urea and Creatin Values in Rats Administered with AK295, a Calpain Inhibitor,
in Renal Ischemia-Reperfusion Injury**

Songül AYDEMİR¹  Mahmut BİNEN² 
¹İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Malatya
²Artvin Devlet Hastanesi, Artvin

Geliş Tarihi / Received: 09.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.02.2022

ÖZ

Nekroz ve apoptoz gibi hücre ölümü ile sonuçlanan olaylarda kalpainler, kaspazlarla birlikte çalışan proteazlardır. Sıçan omurilik travma modellerinde kalpain inhibitörlerinin (AK295) apoptozu yavaşlattığı veya durdurduğu bilinmektedir. Bu çalışmada 28 adet erkek wistar albino sıçan rastgele seçilerek dört gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol, İskemi-Reperfüzyon (İ/R), İskemi-Reperfüzyon+AK295, İskemi-Reperfüzyon+DMSO (dimetil sülfoksit) olarak belirlendi. İskemi sonrasında böbreklerde oluşan hasarda kalpain inhibitörü olan AK295'in etkisi incelendi. Sıçanlara sağ böbrek nefrektomisi uygulanarak 30 dakika total iskemi yapıldı. 24 saatlik reperfüzyon periyodu tamamlandıktan sonra anestezi uygulandı. Bu çalışmamızda, böbrek hasarında önemli indikatörler olan serum kreatin ve üre değerleri tayin edildi. Kontrol, I/R, I/R + AK295, and I/R + DMSO gruplarında ortalama üre değerleri; sırasıyla 35.4 ± 22.3, 156.4 ± 9.01, 150.8 ± 5.8, ve 165.2 ± 6.1 mg/dL olarak bulundu. İ/R + AK295 ve İ/R + DMSO değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı (p<0.05) derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Böbrekte İ/R oluşturulan sıçanlarda, AK295'in oluşan böbrek hasarını kısmen azalttığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: AK295, Böbrek, İskemi-Reperfüzyon, Kalpain inhibitörü.

ABSTRACT

In events that result in cell death such as necrosis and apoptosis, calpains are proteases functioning with caspases. Calpain inhibitors (AK295) are known to slow down or stop apoptosis in spinal cord trauma models in rats. In this study, 28 male Wistar albino rats were randomly selected and divided into four groups. Groups were determined as; control, Ischemia-Reperfusion (I/R), Ischemia-Reperfusion+AK295, Ischemia-Reperfusion+DMSO (dimethyl sulfoxide). On kidney damage after ischemia, the effect of AK295, a calpain inhibitor, was investigated. 30 minutes total ischemia was performed following right kidney nephrectomy application to rats. Anesthesia was administered after the reperfusion for 24-hour was completed. The serum creatinine and urea values, which are important indicators in kidney damage, were measured. The mean urea values in the groups of control, I/R, I/R + AK295, and I/R + DMSO were measured as 35.4 ± 22.3, 156.4 ± 9.01, 150.8 ± 5.8, and 165.2 ± 6.1 mg/dL, respectively. It has been determined that the results of groups I/R+AK295 and I/R+DMSO were statistically significantly higher than those of the control group (p<0.05). It was determined that the AK295 partly reduced kidney injury in rats, which have been performed renal IR.

Keywords: AK295, Calpain inhibitor, Ischemia-Reperfusion, Kidney.

GİRİŞ

Arteriyal veya venöz kan akımının çeşitli nedenlerle azalması veya tamamen kesilmesine bağlı olarak doku ve organların oksijenden yoksun kalıp beslenememesi sonucunda iskemi oluşur (Wei ve Dong, 2012). İskemi, dokulara gelen arteriyel akımın engellenmesi veya venöz dönüşün azalmasıyla ortaya çıkan dolaşımdaki kan kaybıdır. İskemi ile hücrelerde bütünlük kaybolur ve hücrelerde apoptoz gözlenir. İskemi döneminde hücrelerde bir takım metabolik ve yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile oksidatif fosforilasyon azaldığı gibi adenosin trifosfat (ATP) kullanımı devam etmesine rağmen ATP ve fosfokreatin sentezi de azalır (Kalogeris, Baines, Krenz, ve Korthuis, 2012).

İskemiye uğramış olan doku veya organlara tekrardan kan akımının sağlanması ile kan ve dolayısıyla oksijenin doku veya organlara ulaşması olayına reperfüzyon denir. Hücre içerisinde birikmiş H⁺ kan akışı sayesinde hücreden uzaklaştırılır ve hücre içi pH normale döner. Ancak iskemik dokunun yeniden kanlanması dokuda iskemik dönemde meydana gelen hasardan çok daha ciddi hasarlar ortaya çıkar (Aragno vd., 2003).

İskemiye uğramış dokuya oksijenlenmiş kanın yeniden verilmesi ile birtakım serbest radikallerin hücrede hasar oluşturduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Oksidatif fosforilasyonun değişmesi, ATP'nin azalmasına neden olur. Sonuçta hücre içi Ca²⁺ artar ve bu olaya bağlı olarak hücre iskelet yapısının bozulması gerçekleşir. Reperfüzyon sırasında hem serbest radikaller hem de nitrik oksit ve peroksi nitrit gibi toksik metabolitleri miktarlarında artış gerçekleşir (Chatterjee vd., 2002; Kahraman, Erkasap, Serteser, Köken, 2003).

İskemi-reperfüzyon (İ/R) olayı sonucu meydana gelen hasarlar oksijen yetmezliği ile başlayan nötrofil ve serbest oksijen radikalleri aracılığıyla inflamatuvar yanıtlara yol açan patolojik bir durumdur. İskemi ile dokuya gelen kan akımının kesilmesi, hücrede birtakım kimyasal olayların başlamasına ve hücre fonksiyonlarının bozukluğuna neden olur. Hücrelerde ATP aerobik metabolizma ile sentezlenir. Ancak oksijen yetersizliğinde yani iskemi süresince anaerobik metabolizma devreye girer ve laktik asit birikimi artar. Hücrede meydana gelen bu asidoz sonucu normal enzim aktiviteleri değişir, yüksek enerji bağları parçalanır, hücre canlılığını sürdürebilmesi için gerekli enerjiyi kaybeder. Reperfüzyon ile, kan akımının yeniden düzelmesiyle hücrelerde iyileşme görülebileceği gibi; bazı durumlarda iskemiye uğramış bir dokuda, reperfüzyon rağmen, zedelenme giderek daha da kötüleşebilir (Viñas vd., 2006).

İskemi-reperfüzyon hasarına karşı oldukça duyarlı organlardan biri de böbrektir. Böbrek nakli, kısmi nefrektomi, kardiyopulmoner bypass, sepsis, çeşitli ürolojik cerrahi müdahaleler ve hidronefroz gibi çeşitli durumlarda da böbrek iskemisi oluşmaktadır. Reperfüzyona uğramış bölgeye gelen nötrofiller ve üreden açığa çıkan aracı moleküller ortamda birikince dokularda reperfüzyon sonrası hücre ölümleri meydana gelmektedir. Böbreğin korteksinden medullasına doğru gidildikçe kanlanması azalır. Bu nedenle, böbrekte iskeminin etkileri, iskemiye en duyarlı bölge olan böbrek medullasında başlar. İskemi hasarı tübüllerde fonksiyon eksikliğine neden olur. Böbreğin medullar kısmında iskemi sonucu oluşan hipoksi, hücresel enerji depolarının tükenmesinden dolayı endotel hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde aktin hücre iskeletinin bozulmasına neden olmaktadır (Friedewald ve Rabb, 2004; Khalil, Aziz, ve Hall, 2006).

Günümüzde ilginin giderek arttığı kalpainler de hücre ölümünde rol oynayan bir başka proteaz enzim grubudur. Kalpainler, hücrelerin ileri derecede hasar görmesinde ve hücre iskeletinin parçalanmasından sorumlu sistein proteaz enzimlerdir. Hücre iskeletinin şekillendirilmesinde ve subletal aksonal membran hasarlanmalarında onarımı kolaylaştırma gibi ek görevleri de yine bu enzimler gerçekleştirmektedir. Apoptoz ve nekroz gibi olaylarda da kalpainler kaspaz enzimleriyle birlikte çalışmaktadırlar (Blight ve Zimber, 2001). Son zamanlarda hücre ölümünü engellemek için kalpain inhibitörlerine ilgi artmaktadır.

Kalpain proteazlar, birçok patofizyolojik yolda rol oynamaları sebebi ile kalpain inhibitörleri ile yapılan çalışmalar bahsedilen hastalıkların tedavisine yönelik çalışmalara rehberlik etmeleri nedeniyle önemlidirler. Kalpain inhibitörleri, hücre ölümünün istenmediği olaylarda kullanıldığı ve bu şekilde apoptozu engellenebildiği bildirilmiştir (Croall ve DeMartino, 1991; Goll, Thompson, Li, Wei ve Cong, 2003).

Böbrek, kalp kası, beyin, iskelet kası, akciğer, karaciğer ve yağ dokularında kalpain proteazlar bulunmaktadır. Hücre iskeletini oluşturan proteinler ve yapısal proteinler(spectrin, α -actinin, dystrophin, tubulin), membrana bağlı proteinler ve bazı reseptörler (EGF receptor, G-proteins anion channel), kalmodulin bulunduran proteinler (calcium pump, inositol 1.4.5-trisphosphate kinase), kas lifi proteinleri (troponin I, troponin T, myosin), transkripsiyon faktörleri (c-fos, c-jun) ve birkaç önemli enzim (protein kinase C, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, cAMP-dependent kinase) yapısında kalpain substratları bulundurmaktadırlar. Kalpainlerin birçok hastalıkta rol oynadıkları saptanmıştır (Saez, Ramirez-Lorca, Moron, ve Ruiz, 2006; Suzuki, Hata, Kawabata ve Sorimachi, 2004; Wang ve Yuen, 1997).

Akdemir vd. (2008)'ne göre tarafından yapılan bir çalışmada; sıçanlarda travmatik spinal kord hasarı oluşturulmuş ve adı geçen indikatörün sinir hücrelerinde hücre ölümlerini önlediği tespit edilmiştir. Bunun yanında spinal kord sonucu hücrelerde oluşan hasarın azaldığı ve hücre fonksiyonlarının iyileşmesini sağladığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada; ratlarda oluşturulan beyin hasarı sonrası, AK295'in, merkezi sinir sisteminde zihinsel işlevlerin alt yapısı olan nöral sistemlerin ve geniş boyutlu nörokognitif şebekelerin seçici olarak tutulduğu hasarları bariz bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir (Saatman vd., 1996).

Çalışmamızda; böbrek iskemi reperfüzyon oluşturulan sıçanlarda kalpain inhibitörü AK295' in serum üre ve kreatin miktarlarının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan sıçanlar İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde üretilen Wistar Albino cinsi 250–300 gr aralığında erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar standart şartlarda (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, havalandırmalı, %40-%60 ortalama %50 olacak şekilde rölatif nem oranına sahip ve 20-24 °C ortam sıcaklığına sahip odalarda) özel kafeslerde bakıldı. Deneyde kullanılan hayvanlarda, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulun'da 2009/33 nolu etik kurulu kararına uygun olarak çalışıldı. İskemi-reperfüzyon yapıncaya kadar su ve yiyecek kısıtlaması yapılmadı.

Deney düzeni ve gruplar

1. Grup (Sham-Kontrol Grubu): Genel anestezi altında karın bölgesinden sadece açma kapama yapıldı. 24 saat sonra kan örnekleri alındı.

2. Grup (Renal İ/R Grubu): Bu gruptaki sıçanlara sağ nefrektomi uygulanıp sol böbrek 30 dk iskemi ve 24 saat reperfüzyona maruz bırakıldı ve sonrasında kan alındı.

3. Grup (Renal İ/R +AK295 Grubu): İskemiden 30 dakika önce 2mg/kg olacak şekilde tek doz AK295 kalpain inhibitörü dimetil sülfoksit (DMSO) solüsyonu içinde çözülerek intraperitoneal olarak uygulandı ve Grup 2'ye uygulanan iskemi reperfüzyon yöntemi aynen uygulandı. 24 saat sonra kan alındı.

4. Grup (Renal I/R Grubu+DMSO): İskemi öncesi 2mg/ kg DMSO solüsyonu uygulanıp Grup 2'ye uygulanan iskemi reperfüzyon yöntemi aynen uygulandı. 24 saat sonra kan alındı.

Anestezi

Sıçanlara intramüsküler anestezi madde olarak ketamin hidroklorür (75 mg/kg; Ketalar, Parke- Davis. Eczacıbaşı, İstanbul) ve ksilazin hidroklorid (5 mg/kg; Rompun, Bayer

İlaç) uygulanarak deney masasına alındı. DMSO da çözünerek hazırlanan AK295 Calbiochem GmGH (Kimeks Kimya, İstanbul) iskemiden 30 dk önce intraperitoneal olarak uygulandı.

İskemi–reperfüzyon

Deney hayvanlarının vücut ısısı korunarak karın bölgesi traş edildi ve steril delikli örtüyle kapatıldı. Orta hat kesisi ile karın içine ulaşıldı ve eksplorasyonda sağ ve sol renal arterler ve ven bulunduktan sonra sağ nefrektomi yapıldı. Ardından sol renal pedikül, klemp aracılığı ile kan akımı kesildi. Deney işlemi sırasında sıçanlarda oluşabilecek sıvı kaybını önlemek için intraperitoneal izotonik verildi. 30 dk iskemi sonunda klemp çıkarılarak kan akımının yeniden başlaması sağlandı. Klemp çıkarıldıktan 2-3 dk sonra böbreklerde renk değişiminin görülmesiyle birlikte venöz akımın yeniden başladığına karar verildi. Reperfüzyonun 24. saatinde sıçanlardan ksilazin ve ketamin anestezisi altında biyokimyasal analizler için 5 cc kan örneği alındı ve deney sakrifikasyonla sonlandırıldı.

Biyokimya Analizleri

Üre ve kreatin analizi için kan örnekleri 3000 rpm (10 dk) santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri biyokimyasal analizler yapıncaya kadar -70 °C’de saklandı. Serum örneklerinde üre ve kreatin ölçümleri spektrofotometrik yöntemle analiz edildi (OLYMPUS AU-640).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS.15 paket programı yardımı ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkların incelenmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Anlamlılık seviyesi olarak 0.05 alınmış olup, $p > 0.05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı, $p < 0.05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu belirtilmiştir.

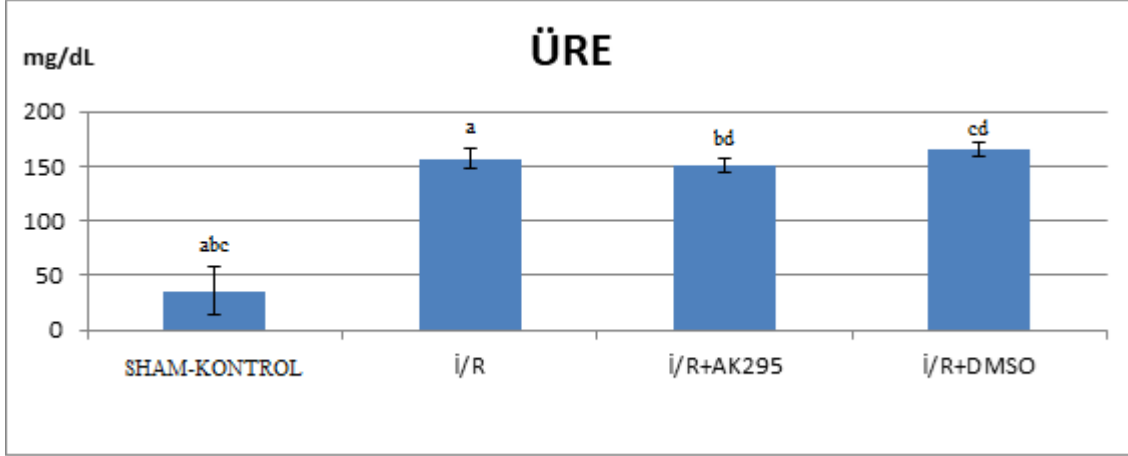
BULGULAR

Serum Üre Değerleri

İskemi reperfüzyon işlemi uygulanan grupta üre değerleri Sham-kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İ/R + AK295 ve İ/R + DMSO değerlerinin, Sham-kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun yanında; İ/R + AK295 değeri (150.8 ± 5.8 mg/dL); İ/R değerine (156.4 ± 9.01 mg/dL) göre düşük bulunmuştur. Aynı zamanda İ/R + AK295 üre değeri (150.8 ± 5.8 mg/dL), İ/R + DMSO üre

grubundaki değerlere (165.2 ± 6.1 mg/dL) göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Şekil 1. Ortalama Üre Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

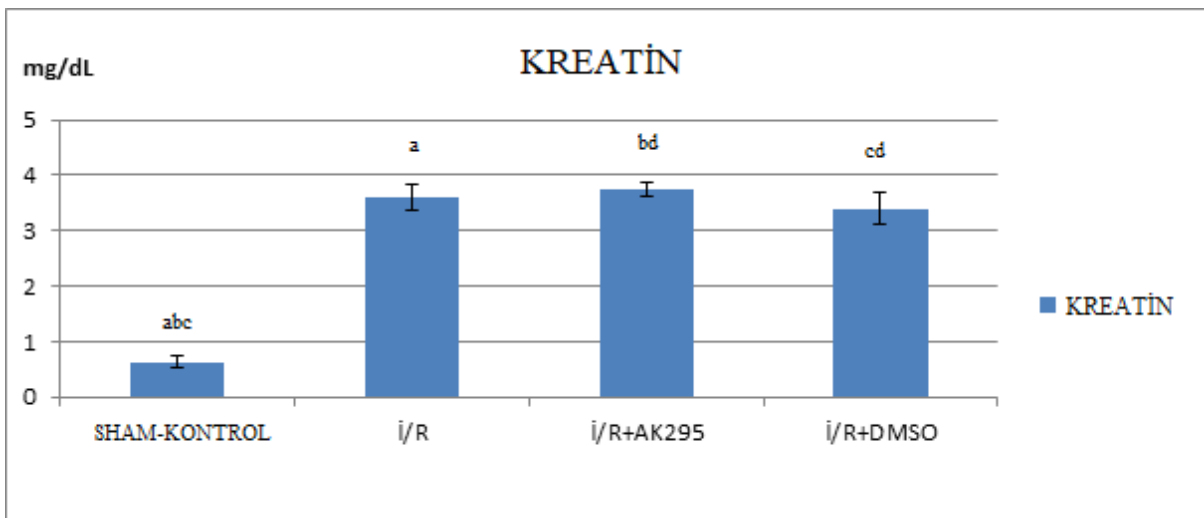


- a, SHAM-KONTROL grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$
b, İ/R grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$
c, İ/R+AK295 grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$
d, İ/R+DMSO grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

Kreatin Değerleri

İ/R, İ/R + AK295 ve İ/R + DMSO değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca İ/R + AK295 değeri de İ/R + DMSO grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) derecede yüksek olduğu bulunmuştur. İ/R ile İ/R+AK295 ve İ/R ile İ/R+DMSO grupları arasında ise anlamlı fark bulunmadı.

Şekil 2. Ortalama Kreatin Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı



- a, SHAM-KONTROL grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$
b, İ/R grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$
c, İ/R+AK295 grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$
d, İ/R+DMSO grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

TARTIŞMA

Kalpainler lizozomsuz kalsiyum bağımlı hücre içi proteazlardır. Kalpainlerin sinyal iletimi, hücre çoğalması, farklılaşma, apoptoz gibi kalsiyum ile düzenlenen çeşitli olaylarda rol oynamaktadırlar. Kalpain proteazlar; sitoskeletal, hücre zarı metabolizması olaylarında ve iskemi reperfüzyon hasarı patogeneğinde rol oynamaktadır. İskemi –reperfüzyonla oluşan hipoksi sonucu kalpain aktivasyonu gerçekleşir. Kalpain aktivasyonunun böbrek hasarı patofizyolojisinde önemli rol oynadığı ile ilgili *invivo* ve *in vitro* çalışmalar bulunmaktadır. Kalpain inhibitörlerinin böbrek iskemi-reperfüzyondan önce sıçanlara uygulanması, sıçan böbreğinde iskemi-reperfüzyonun neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğunu ve hasarını önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Chatterjee vd. (2001)'e göre iskemi reperfüzyon öncesi sıçanlara Calpain I uygulaması sonucu; Calpain I inhibitörünün sıçan böbreğinin iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan böbrek fonksiyon bozukluğunu ve hasarını önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (Chatterjee vd., 2002). Ayrıca renal iskemi-reperfüzyon işlemi uygulanan sıçanlarda kalpain I inhibitörünün plazma üre ve kreatin seviyelerinin iskemi-reperfüzyon grubuna göre önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır.

AK295 ketoamid kalpain inhibitörüdür. Bu kalpain inhibitörü leupeptin veya kalpain inhibitör I gibi sıklıkla kullanılan inhibitörlere göre daha güçlüdür. AK295 aynı zamanda diğer sistein proteazlarına göre kalpainler üzerinde daha seçicidir. AK295 hücre zarından kolayca geçip, kalpain aktivasyonunu inhibe etmektedir. Saatman vd. (1996)'e göre Böbrek iskemi reperfüzyon hasarında AK295 kalpain inhibitörünün etkisine ait bir çalışma bulunmamaktadır (Saatman vd., 1996). Bu nedenle bu çalışma, böbrek iskemi reperfüzyon hasarında AK295'in etkinliğini göstermesi bakımından önemli bir çalışmadır. Beyin iskemisi ve beyin travması modellerinin birçoğunda hücre proteolizi ve hücre ölümünü kalpain inhibitörlerinin azalttığı saptanmıştır (Hong vd., 1994). Deneysel spinal kord hasarı oluşturulan sıçanlarda AK295 kalpain inhibitörünün yeni bir terapötik bileşik olabileceğini ve spinal kord hasarının düzeltebileceğini belirtmişlerdir (Çolak vd., 2009).

İskemi sonucu değişen hücre içi mekanizmalar yüzünden hücrelerde hipoksi oluşmakta ve hipoksi sonrasında hücrede farklı yanıtlar oluşmaktadır (Aragno vd., 2003; Chowdhury, Sacks ve Sheerin, 2004; Shiva, Sharma, Kulkarni, Mulay ve Gaikwad, 2020). Beyin iskemisi ve beyin travması modellerinin birçoğunda kalpain inhibitörlerinin hücre proteolizini ve apoptozu azalttığı saptanmıştır (Hai vd., 2005; Hong vd., 1994; Yazihan vd., 2008). Kalpainlerin substratları hücre iskeleti ile ilişkili proteinler olup; kinazlar, fosfatazlar,

membran reseptörleri ve taşıyıcı moleküller olarak görev yapmaktadırlar (Sorimachi ve Suzuki, 2001).

Böbrek fonksiyon bozukluğu sonucunda artmış olan plazma kreatin, üre seviyeleri, böbrek I/R hasarının biyokimyasal sonuçlarından birkaçıdır. Böbrekteki tübüler nekroz gelişmeden önceki aşamada üre ve kreatin seviyelerinde yükselme meydana gelmesi glomerüler filtrasyon için önemli bir göstergedir. Üre ve kreatin serumdaki artışın sebebinin tübüler engellenme ya da tübüllerde geriye sızdırmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (Karimi, Ramezani ve Tahoonian, 2005). Üre miktarındaki artış I/R sonrası böbrek yetmezliğinin göstergesidir.

Çalışmamızda; 30 dk iskemi ve 24 saat reperfüzyon uygulayarak oluşturduğumuz modelde; İ/R, İ/R + AK295 ve İ/R + DMSO üre değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Saptanan veriler böbrek fonksiyonunda bozulmanın meydana geldiğini göstermektedir. İskemi reperfüzyon işlemi uygulanan gruplarda üre değerleri; İ/R + AK295 grubundaki değeri; İ/R değerine göre düşük bulunmuştur. Aynı zamanda; İ/R + AK295 grubundaki üre değeri, İ/R + DMSO grubundaki değerlere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Elde edilen üre sonuçlarına göre, bir kalpain inhibitörü olan AK295'in iskemi reperfüzyon oluşturulan gruplarda böbrek hasarını kısmi olarak iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Böbrek yetersizliğinin tanısında kreatin değerlerini de saptamak önemlidir. Glomerüler yapı süzülmeden zarar görmüş ise kreatin değerleri farklı etkilenir. Böbrek I/R hasarı sonrasında serum kreatin seviyesindeki yükselme, böbrek proksimal tübül hücrelerinde meydana gelen fonksiyon bozukluğunu işaret eden önemli bir parametredir (Thiemermann vd., 2003). Bu verilerin kontrol grubuna göre yüksek bulunması iskemi-reperfüzyon oluşturduğumuz sıçanların böbrek fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğunu ispatlamaktadır. Çalışmamızda kullanılan bir kalpain inhibitörü olan AK295'in iskemi-reperfüzyon oluşturulan gruplarda böbrek hasarının göstergelerinden biri olan kreatin değerlerine ise etki etmediği tespit edilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Böbrek hasarının renal fonksiyon bozukluğu sonucunda oluşan plazma kreatin ve üre seviyelerindeki yükselmeler böbrek yetersizliğinin tanısına işaret eden önemli parametrelerdir. Elde edilen üre sonuçlarına göre, bir kalpain inhibitörü olan AK295'in iskemi reperfüzyon oluşturulan gruplarda böbrek hasarını kısmi olarak iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Böylece, böbrek hasarı olduğu durumlarda apoptozu engellemek amacıyla kalpain inhibitörü yeni bir alternatif olabilir.

Not: Bu proje İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2009/48).

KAYNAKLAR

- Akdemir, O., Uçankale, M., Karaoğlan, A., Barut, S., Sağmanligil, A., Bilguvar, K., ...Colak, A. (2008). Therapeutic efficacy of SJA6017, a calpain inhibitor, in rat spinal cord injury. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 15(10), 1130–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.08.011>
- Aragno, M., Cutrin, J. C., Mastrocola, R., Perrelli, M. G., Restivo, F., Poli, G., ...Bocuzzi, G. (2003). Oxidative stress and kidney dysfunction due to ischemia/reperfusion in rat: attenuation by dehydroepiandrosterone. *Kidney international*, 64(3), 836–843. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00152.x>
- Blight, A. R., Zimber, M. P. (2001). Acute spinal cord injury: pharmacotherapy and drug development perspectives. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*, 2(6), 801–808.
- Chatterjee, P. K., Brown, P. A., Cuzzocrea, S., Zacharowski, K., Stewart, K. N., Mota-Filipe, H., ... Thiemermann, C. (2001). Calpain inhibitor-1 reduces renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *Kidney international*, 59(6), 2073–2083. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00722.x>
- Chatterjee, P. K., Patel, N. S., Kvale, E. O., Cuzzocrea, S., Brown, P. A., Stewart, K. N., ... Thiemermann, C. (2002). Inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney international*, 61(3), 862–871. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00234.x>
- Chowdhury, P., Sacks, S. H., Sheerin, N. S. (2004). Minireview: functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney international*, 66(4), 1334–1344. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00896.x>
- Çolak, A., Kaya, M., Karaoğlan, A., Sağmanligil, A., Akdemir, O., Sahan, E., Celik, O. (2009). Calpain inhibitor AK 295 inhibits calpain-induced apoptosis and improves neurologic function after traumatic spinal cord injury in rats. *Neurocirugia (Asturias, Spain)*, 20(3), 245–254.
- Croall, D. E., DeMartino, G. N. (1991). Calcium-activated neutral protease (calpain) system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 71(3), 813–847. <https://doi.org/10.1152/physrev.1991.71.3.813>
- Friedewald, J. J., Rabb, H. (2004). Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney international*, 66(2), 486–491. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.761_3.x
- Goll, D. E., Thompson, V. F., Li, H., Wei, W., Cong, J. (2003). The calpain system. *Physiological reviews*, 83(3), 731–801. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2002>
- Hai S, Takemura S, Minamiyama Y, Yamasaki K, Yamamoto S, Kodai S, ...Suehiro S. Mitochondrial K(ATP) channel opener prevents ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Transplant Proc.* 2005 Jan-Feb;37(1) 428-431. doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.112. PMID: 15808666.
- Hong, S. C., Goto, Y., Lanzino, G., Soleau, S., Kassell, N. F., Lee, K. S. (1994). Neuroprotection with a calpain inhibitor in a model of focal cerebral ischemia. *Stroke*, 25(3), 663–669. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.3.663>
- Kahraman, A., Erkasap, N., Serteser, M., Köken, T. (2003). Protective effect of quercetin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal of nephrology*, 16(2), 219–224.

- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., Korthuis, R. J. (2012). *Cell biology of ischemia/reperfusion injury. International review of cell and molecular biology*, 298, 229–317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>
- Karimi, G., Ramezani, M., Tahoonian, Z. (2005). *Cisplatin nephrotoxicity and protection by milk thistle extract in rats. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2(3), 383–386. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh103>
- Khalil, A. A., Aziz, F. A., Hall, J. C. (2006). *Reperfusion injury. Plastic and reconstructive surgery*, 117(3), 1024–1033. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000204766.17127.54>
- Saatman, K. E., Murai, H., Bartus, R. T., Smith, D. H., Hayward, N. J., Perri, B. R., McIntosh, T. K. (1996). *Calpain inhibitor AK295 attenuates motor and cognitive deficits following experimental brain injury in the rat. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(8), 3428–3433. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.8.3428>
- Saez, M. E., Ramirez-Lorca, R., Moron, F. J., Ruiz, A. (2006). *The therapeutic potential of the calpain family: new aspects. Drug discovery today*, 11(19-20), 917–923. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.08.009>
- Serracino-Inglott, F., Habib, N. A., Mathie, R. T. (2001). *Hepatic ischemia-reperfusion injury. American journal of surgery*, 181(2), 160–166. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00573-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00573-0)
- Shiva, N., Sharma, N., Kulkarni, Y. A., Mulay, S. R., Gaikwad, A. B. (2020). *Renal ischemia/reperfusion injury: An insight on in vitro and in vivo models. Life sciences*, 256, 117860. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117860>
- Sorimachi, H., & Suzuki, K. (2001). *The structure of calpain. Journal of biochemistry*, 129(5), 653–664. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a002903>
- Suzuki, K., Hata, S., Kawabata, Y., Sorimachi, H. (2004). *Structure, activation, and biology of calpain. Diabetes*, 53 Suppl 1, S12–S18. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s12>
- Thiemermann, C., Patel, N. S., Kvale, E. O., Cockerill, G. W., Brown, P. A., Stewart, K. N., Cuzzocrea, S., ... Chatterjee, P. K. (2003). *High density lipoprotein (HDL) reduces renal ischemia/reperfusion injury. Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 14(7), 1833–1843. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000075552.97794.8c>
- Viñas, J. L., Sola, A., Genescà, M., Alfaro, V., Pi, F., Hotter, G. (2006). *NO and NOS isoforms in the development of apoptosis in renal ischemia/reperfusion. Free radical biology & medicine*, 40(6), 992–1003. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.046>
- Wang, K. K., Yuen, P. W. (1997). *Development and therapeutic potential of calpain inhibitors. Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 37, 117–152. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60949-7](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60949-7)
- Wei, Q., Dong, Z. (2012). *Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks. American journal of physiology. Renal physiology*, 303(11), F1487–F1494. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00352.2012>
- Yazihan, N., Ataoglu, H., Kavas, G. O., Akyurek, N., Yener, B., Aydm, C. (2008). *The effect of K-ATP channel blockage during erythropoietin treatment in renal ischemia-reperfusion injury. Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*, 21(6), 340–347. <https://doi.org/10.1080/08941930802438906>