



Üreter Obstrüksiyonuna Bağlı Oksidatif Stres ve Tadalafil

Oxidative Stress Induced by Ureteral Obstruction and Tadalafil

Selma Cırrık¹, Sema Nur Ayyıldız², Erdal Benli³, Ali Ayyıldız³, Tefik Noyan², Rüştü Cankon Germiyanoğlu⁴, Abdullah Çırakoğlu³

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

³Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZ

Amaç: Spesifik bir fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörü olan tadalafilin iyi bilinen vazodilatör etkilerinin yanı sıra antioksidan etkileri de gösterilmiştir. Bu çalışmada, tek taraflı üreteral obstrüksiyonun böbrekte neden olduğu oksidatif stres artışında tadalafilin olası koruyucu etkisi incelenmiştir.

Yöntemler: 2,5-3 aylık Sprague-Dawley erkek sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır (n=8); sham (S), parsiyel obstrüksiyon (P), P+Tadalafil (PT), komplet obstrüksiyon (K) ve K+Tadalafil (KT). PT ve KT gruplarına cerrahi işlem den hemen önce, tek doz tadalafil (10 mg/kg, ig) verilmiştir. Denekler, obstrüksiyondan 24 saat sonra sakrifiye edilmiştir. Böbrek homojenatlarında MDA, AOPP düzeyleri ile SOD ve CAT aktiviteleri incelenmiştir. Böbrek fonksiyon göstergesi olarak da serum kreatinin düzeyi ölçülmüştür.

Bulgular: Hem parsiyel hem de komplet obstrüksiyon, serum kreatinin değerlerinde, böbrek MDA ve AOPP düzeylerinde istatistiksel önemli artışlara neden olmuştur. SOD aktivitesinde büyük bir değişim olmamakla birlikte, CAT aktivitesi hem P hem de K gruplarında azalmıştır. Obstrüksiyon grupları ile kıyaslandığında, tadalafil tedavisi serum kreatinin, doku MDA, AOPP seviyesi ve SOD aktivitesinde önemli bir değişime neden olmamıştır. Ancak, tadalafil tedavisi alan gruplarda CAT aktivitesi yüksek bulunmuştur. PT grubunda tek doz tadalafil uygulaması, CAT aktivitesinin kontrol değerlerine dönmelerini sağlamıştır.

Sonuç: Tek taraflı parsiyel ve komplet üreter obstrüksiyonunun neden olduğu renal oksidatif stres artışına tadalafilin önemli bir etkisi görülmemiştir. Ancak PT grubunda CAT aktivitesinin kontrol değerlerine yükselmesi, tadalafil tedavisinin süresi veya dozundaki artışların UUO'da böbrekler için koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: PDE5, tadalafil, üreter, obstrüksiyon, oksidatif stres

ABSTRACT

Objective: It has been reported that tadalafil, a specific phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor, has an antioxidant effect besides its well-known vasoactive properties. This study aimed to determine the possible protective effects of tadalafil in managing renal oxidative stress induced by unilateral ureteral obstruction (UUO).

Methods: Male Sprague-Dawley rats aged 2.5-3 months were randomly divided into 5 groups (n=8) as sham (P), partial obstruction (P), P+tadalafil (PT), complete obstruction (C), and C+tadalafil (CT). Animals in the PT and CT groups were administered with tadalafil (10 mg/kg, ig) just before the anesthesia. Twenty-four hours after the obstruction surgery, the animals were sacrificed. In the kidney homogenates, MDA and AOPP levels were examined in addition to SOD and CAT activities. Serum creatinine levels were also measured.

Results: Both partial and complete obstruction caused a significant increase in the serum creatinine, tissue MDA and tissue AOPP levels. Although unchanged SOD activity, renal CAT activity decreased significantly in P and C groups. In tadalafil treated animals, serum creatinine, tissue MDA and AOPP levels, or renal SOD activity did not change compared to obstructed groups. However, the renal CAT activity increased in tadalafil-treated groups. A single-dose tadalafil treatment significantly restored renal CAT activity to the range of controls in the PT group.

Conclusion: Although tadalafil did not affect renal oxidative stress induced by partial or complete UUO, elevation of CAT activity to control values in the PT group suggests that increasing doses or duration of tadalafil treatment might be protective for kidneys in UUO.

Keywords: PDE5, tadalafil, ureter, obstruction, oxidative stress

GİRİŞ

Obstrüktif üropati, idrar akışının üriner sistemde herhangi bir noktada blokasyonu ile ortaya çıkan, intrarenal basınçtaki artış nedeniyle böbrek kan akımının bozulmasına ve fonksiyonel kayıplara neden olabilen bir durumdur. Klinikte tek taraflı üreteral obstrüksiyonun (UUO) en genel sebebi ürolitiazis olup, sıklıkla kalsiyum oksalat taşlarından kaynaklanan ani üreter blokasyonu ve akut obstrüksiyon görülmektedir (1, 2). Obstrüksiyonun neden olduğu geriye doğru hidrostatik basınç artışı, intersitisyel infla-

masyona, tübüler hücrelerin apoptoz ve nekroz nedeniyle ölmesine, kapiller yoğunluğunda azalmaya neden olmakta ve progresif fibrozisi tetiklemektedir (1-4).

Tek taraflı üreteral obstrüksiyon patogenezinin katılan moleküler mekanizmalar tam anlamıyla bilinmese de, oksidatif stresin rolü pek çok çalışmada gösterilmiştir (5-8). Obstrüksiyon sırasında kan akımının azalması sonucu gelişen iskemi ve hipoksi, böbrekte pek çok hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetiklemektedir. Ayrıca böbrek parankimine infiltre olan granülositler, monosit-

Bu çalışma 11. Güneydoğu Avrupa Toplantısı'nda sunulmuştur, 6-8 Kasım 2015, Antalya, Türkiye.
This study was presented at the 11th South Eastern European Meeting, 6-8 November 2015, Antalya, Turkey.



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Selma Cırrık,
E-posta: selmacrrk@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received Date: 08.03.2016 Kabul Tarihi / Accepted Date: 03.04.2016

© Telif Hakkı 2017 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine

www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

DOI: 10.5152/jarem.2017.1109

makrofaj hücreleri gibi inflamatuvar hücreler, büyük miktarda ROS üreterek oksidatif stres artışına önemli katkıda bulunmaktadır (7-9). Artmış ROS üretimi, lipid peroksidasyonuna, protein ve hatta DNA gibi önemli hücresel makromoleküllerde oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidatif stres cevap moleküllerinden olan heat shock protein-70 (HSP-70), heat-shock protein-27 ve heme oxygenase-1 (HO-1) ekspresyonunun obstrüksiyona bağlı olarak arttığı gösterilmiştir. Artmış ROS üretiminin yanı sıra, süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi hücresel antioksidan enzimlerin aktivitesinin de azalması, UO'da oksidatif strese bağlı hasarın daha büyük olmasına neden olmaktadır (7-10).

Fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörleri klinikte erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar olup (11, 12), kardiyoprotektif etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur (13). Hücrede cGMP (siklik guanozin monofosfat) yıkımını engelleyen ve stoplazmik cGMP konsantrasyonunu artırarak etkisini gösteren bu grup ilaçların anti-oksidan etkilerini gösteren çalışmalar da vardır (14-22). Farklı dozlarda ve farklı sürelerde uygulanan PDE5 inhibitörlerinin; diyabet (14, 15), iskemi-reperfüzyon (16-18), pulmoner hipertansiyon (19, 20) ve kardiyomyopati (21) gibi deneysel modellerde kalp, böbrek, over ve kavernoöz dokularda oksidatif stres azaltıp fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra erektil disfonksiyonlu hastalarda PDE5 inhibitörlerinin akut olarak serum oksidatif stres düzeyini azalttığı bildirilmiştir (22).

Bu çalışmada ise spesifik bir PDE5 inhibitörü olan tadalafilin renal oksidatif stres üzerine etkisi, sıçanlarda yapılan tek taraflı üreter obstrüksiyon modelinde incelenmiştir.

YÖNTEMLER

Gruplar

Çalışmada 40 adet erkek, yetişkin (2,5-3 aylık) Sprague Dawley albino sıçanlar kullanılmış ve her grupta n=8 olmak üzere, 5 grup oluşturulmuştur; Sham kontrol (S), Parsiyal üreteral obstrüksiyon (P), Parsiyal üreteral obstrüksiyon + Tadalafil tedavisi (PT), Komplet üreteral obstrüksiyon (K) ve Komplet üreteral obstrüksiyon + Tadalafil tedavisi (KT). Bu çalışma için etik komite onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (B.30.2.O DM.0.20.09.00-050.04-88).

Cerrahi İşlemler

Genel anestezi (Ketamine, 50 mg/kg, intramusküler) altındaki deneklerde laparotomi yapıp sol üreter izole edilmiştir. S grubunda üreterlerde herhangi bir daraltma yapılmadan kesi yeri kapatılmıştır. P ve PT gruplarında; üreter lümenine bir kateter (24 G) yerleştirilip 4/0'lık ipek ile bağlanmış ve böylece parsiyal obstrüksiyon yapılan bu grupların üreterlerinde standart bir daralma oluşturulmuştur. Komplet obstrüksiyonun yapıldığı K ve KT gruplarında ise sol üreter 4/0'lık ipek ile iki noktadan bağlandıktan sonra kesilmiş ve böylece tam tıkanıklık oluşturulmuştur. Cerrahi işlemleri takiben abdominal kesi uygun şekilde kapatılmış ve denekler tekli olarak kafeslerine yerleştirilmiştir. Denekler, obstrüksiyon yapıldıktan 24 saat sonra, genel anestezi altında (Ketamin, 100 mg/kg, intraperitoneal) feda edilmiş, kan örnekleri ve sol böbrekleri alınarak uygun şekilde (-80°C) muhafaza edilmiştir.

İlaç Uygulaması

Tadalafil tedavisi yapılan PT ve KT gruplarındaki deneklere, obstrüksiyon işleminin hemen öncesinde tek doz ilaç (10 mg/kg) uy-

gulanmıştır. İçme suyu içinde süspansiyon haline getirilen ilaç, intragastrik gavaj yolu ile uygulanmıştır.

Biyokimyasal Ölçümler

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile serum örneklerindeki kreatin düzeyi, enzimatik bir yöntem kullanılarak otoanalizörde (Abbott Laboratory, Architect C8000) incelenmiştir.

Böbrek dokusundaki MDA (malondialdehide) ve ileri protein oksidasyon ürünleri (Advanced Oxidation Protein Products; AOPP) ölçümü için, dokular PBS tamponu içinde homojenize edilip 1500 g'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernetantlarda MDA tayini için (BlueGene: E02M0023) ve AOPP tayini için (BlueGene: E02A0832) uygun ELISA kitleri kullanılmıştır.

SOD aktivitesi için dokular HEPES tamponu (20 mM HEPES, 1 mM EGTA, 210 mM Mannitol, 70 mM Sukroz; pH 7,2) içinde homojenize edilmiştir. 1500 g'de 5 dakika santrifüj işleminden sonra, elde edilen süpernetantlarda SOD aktivitesi enzimatik olarak ölçülmüştür (Cayman; 706002).

Böbrek dokuları CAT aktivitesi için farklı bir tamponda (50 mM potasyum fosfat, 1 mM EDTA, pH 7,0) homojenize edilmiş ve 10.000 g'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Aktivite ölçümü uygun ticari bir kit aracılığıyla spektrofotometrik olarak yapılmıştır (Cayman; 707002).

Dokuda MDA ve AOPP düzeyleri ile SOD ve CAT aktiviteleri protein düzeyine göre standardize edilmiştir. Uygun şekilde hazırlanan doku homojenatlarında protein tayini Bradford yöntemi-ne göre spektrofotometrik olarak yapılmıştır (Thermo scientific; 23200).

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi kullanılmış ve gruplar arası değerlendirmede Newman-Keuls testi kullanılmıştır (GraphPadPrism6). $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

BULGULAR

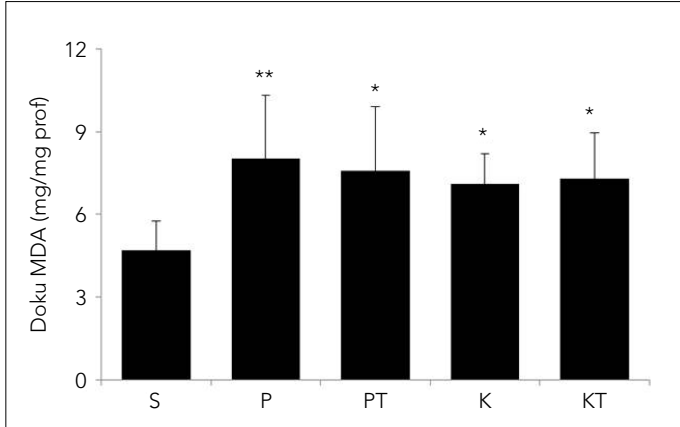
Çalışmaya alınan 2,5-3 aylık erkek, Sprague Dawley sıçanların ortalama vücut ağırlıkları $272,6 \pm 28,30$ olup, gruplar arasında bir farklılık yoktur.

Serum Kreatinin

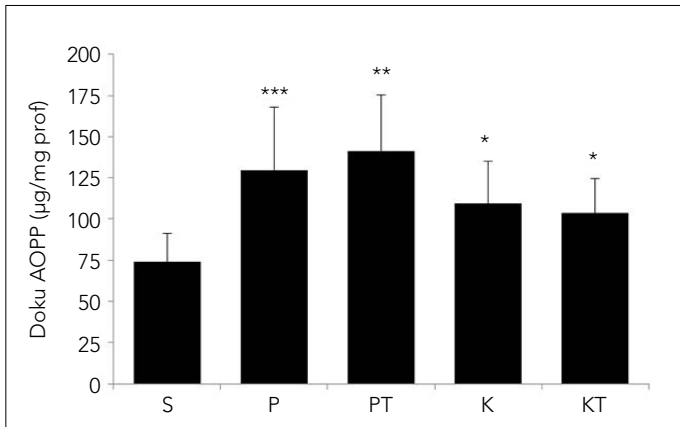
Obstrüksiyon oluşturulmayan sham (S) grubu deneklerinde, serum kreatinin düzeyi $0,51 \pm 0,05$ mg/dL olarak saptanmıştır. Parsiyel ve komplet obstrüksiyon uygulaması ise bu değerde istatistiksel önemli artışlara neden olmuştur (P grubunda; $0,63 \pm 0,06$ ve K grubunda; $0,64 \pm 0,08$ mg/dL. S grubuna göre fark; $p<0,001$). Obstrüksiyon yapılan gruplarda tek doz Tadalafil tedavisi, serum kreatinin düzeyinde önemli bir değişime neden olmamıştır. PT grubunda; $0,63 \pm 0,03$ ve KT grubunda; $0,61 \pm 0,03$ mg/dL olarak saptanan değerler tedavi edilmeyen gruptan farklı olmayıp, S grubuna göre istatistiksel önemli yüksektir ($p<0,001$).

Doku MDA

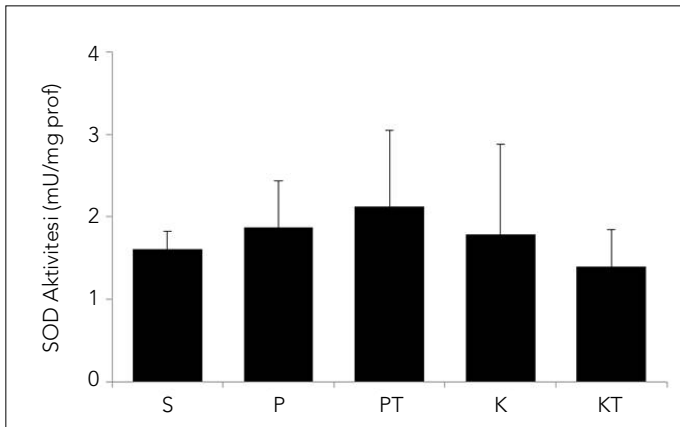
Oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan doku MDA düzeyi, sham grubunda $4,70 \pm 1,06$ mg/mg prot olarak saptanmıştır. Değerler, parsiyel obstrüksiyon grubunda $8,02 \pm 2,29$ ($p<0,01$) ve komplet obstrüksiyon grubunda $7,10 \pm 2,32$



Şekil 1. Böbrek dokusunda Malondialdehit (MDA) düzeyleri. Sham (S), Parsiyel obstrüksiyon (P), Parsiyel obstrüksiyon + Tadalafil (PT), Komplet obstrüksiyon (K) ve Komplet obstrüksiyon + Tadalafil (KT). S grubuna göre istatistiksel fark; * $p<0,05$, ** $p<0,01$



Şekil 2. Böbrek dokusunda ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP). Sham (S), Parsiyel obstrüksiyon (P), Parsiyel obstrüksiyon + Tadalafil (PT), Komplet obstrüksiyon (K) ve Komplet obstrüksiyon + Tadalafil (KT). S grubuna göre istatistiksel fark; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$



Şekil 3. Böbrek dokusunda Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi. Sham (S), Parsiyel obstrüksiyon (P), Parsiyel obstrüksiyon + Tadalafil (PT), Komplet obstrüksiyon (K) ve Komplet obstrüksiyon + Tadalafil (KT)

mg/mg prot'e ($p<0,05$) yükselmiştir. Tadalafil tedavisi bu grupların doku MDA değerlerinde istatistiksel önemli bir değişime neden olmamıştır (Şekil 1).

Doku AOPP

Oksidatif strese bağlı protein oksidasyonunun göstergesi olarak çalışılan bu parametre, sham grubu deneklerinde $74,01\pm17,08$ mg/mg prot olarak saptanmıştır. Parsiyel obstrüksiyon grubunda $129,7\pm38,36$ mg/mg prot ($p<0,001$) ve komplet obstrüksiyon grubunda $141,5\pm33,60$ mg/mg prot ($p<0,01$) değerine yükselen AOPP, tadalafil tedavisinden etkilenmemiştir (Şekil 2).

Doku SOD Aktivitesi

Böbrekte SOD aktivitesi, sham grubu deneklerinde $1,61\pm0,22$ mU/mg prot olarak saptanmış ve obstrüksiyon ve/veya tadalafil tedavisine bağlı istatistiksel önemli bir değişim göstermemiştir (Şekil 3).

Doku CAT Aktivitesi

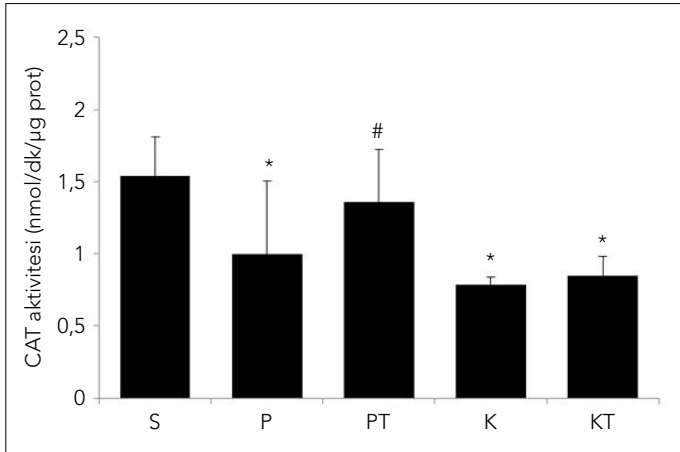
Sham grubu deneklerinde $1,54\pm0,27$ nmol/dk/mg prot olarak saptanan doku katalaz aktivitesi, hem parsiyel hem de komplet obstrüksiyona bağlı olarak istatistiksel önemli düzeyde düşmüştür. Değerler P grubunda; $0,99\pm0,50$ nmol/dk/mg prot ($p<0,01$) ve K grubunda; $0,78\pm0,06$ nmol/dk/mg prot ($p<0,001$) olarak saptanmıştır. CAT aktivitesi, tadalafil tedavisi alan parsiyel obstrüksiyon grubunda (PT), sham grubu değerlerine yükselmiş ($1,36\pm0,37$ nmol/dk/mg prot), ancak komplet obstrüksiyon grubunda istatistiksel önemli bir değişim görülmemiştir ($0,85\pm0,13$ nmol/dk/mg prot).

TARTIŞMA

Üriner sistem obstrüksiyonu; üreterde ve renal tübüllerde intraluminal basınç artışı ve bunun doğrudan ve/veya dolaylı etkileri nedeniyle renal parenkim hasarı ve fonksiyon kaybına neden olan ciddi ve yaygın bir problemdir (1-3). UUO patogenezinde, lokal olarak üretilen sitokinlerin ve çeşitli büyüme faktörlerinin yanı sıra, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin de önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Artan reaktif ürünlerin özellikle lipid ve protein oksidasyonuna, ayrıca DNA hasarına neden olabileceği gösterilmiştir. Obstrüksiyona bağlı olarak hücrede antioksidan kapasitenin azalması ise hasarın büyümesine neden olan önemli bir faktör olarak görülmektedir (5-10).

Çalışmamızda tek taraflı parsiyel ve komplet obstrüksiyonu takiben, 24 saat sonra feda edilen deneklerde, böbrek dokusunda lipid ve protein oksidasyon düzeyleri incelenerek oksidatif stres artışı değerlendirilmiştir. Her iki obstrüksiyon modelinde de lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyinin yanı sıra, ileri protein oksidasyon ürünlerinin (AOPP) de yüksek olması, böbrekte obstrüksiyona bağlı oksidatif stres artışını göstermektedir (Şekil 1, 2). Çalışmamızda, antioksidan enzimler olan SOD ve CAT aktivitesinde obstrüksiyona bağlı değişimler de incelenmiş olup, 24 saatlik obstrüksiyonun böbrek dokusunda SOD aktivitesini değiştirmedikçe ancak CAT aktivitesinde hem parsiyel hem de komplet obstrüksiyon gruplarında önemli azalışlar olduğu saptanmıştır (Şekil 3, 4). Bulgularımız, SOD aktivitesinde beklenen azalışı gösteremese de, oksidatif stres parametrelerindeki artış ve CAT aktivitesindeki azalışı gösteren literatür çalışmaları ile uyumlu olup (8, 23), üreter obstrüksiyonu nedeniyle böbrekte oksidatif stresin arttığını göstermektedir.

Üretreal obstrüksiyon renal vazokonstriksiyon nedeniyle böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalış ile birliktedir. Çalışmamızda obstrüksiyon yapılan gruplarda serum kreatinin değerleri



Şekil 4. Böbrek dokusunda Katalaz (CAT) aktivitesi. Sham (S), Parsiyal obstrüksiyon (P), Parsiyal obstrüksiyon + Tadalafil (PT), Komplet obstrüksiyon (K) ve Komplet obstrüksiyon + Tadalafil (KT). S grubuna göre istatistiksel fark; * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ ve P grubuna göre istatistiksel fark; # $p < 0,05$

nin yükselmesi, obstrüksiyona bağlı fonksiyonel azalışa işaret etmekte ve benzeri literatür çalışmaları ile uyum göstermektedir (24, 25).

Klinikte vazoaaktif etkilerinden faydalanılan spesifik PDE5 inhibitörleri, çoğunlukla erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmakla birlikte pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır (11, 12). Bilinen etkilerinin yanı sıra, yapılan yeni çalışmalar PDE5 inhibitörlerinin antioksidan etkilerinin de olabileceğini ortaya koymaktadır. Örneğin, Küçük ve arkadaşları (17) böbrekte iskemi reperfüzyon hasarına bağlı oksidatif stres artışına iki farklı PDE5 inhibitörünün (tadalafil ve sildenafil) etkisini incelenmiştir. Söz konusu çalışmada araştırmacılar, MDA düzeyi ve MPO aktivitesi üzerinden oksidatif stresi değerlendirmiş ve iskemi-reperfüzyon ile böbrek dokusunda artan MDA düzeyi ve MPO aktivitesinin tadalafil ve sildenafil tedavisi sonucu azaldığını, ayrıca sildenafil tedavisinin bu modelde daha etkin olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak bu çalışma, kullanılan her iki ilacın da oksidatif stresi azaltarak böbrek hasarını hafiflettiğini göstermektedir (17). Koka ve ark.ları (16) diyabetik farelerde yaptıkları çalışmalarında 28 günlük düşük doz tadalafil tedavisinin (1 mg/kg, ip) kalpte oksidatif stresi azalttığını, Chen ve ark.ları (14) ise yine diyabetik sıçanlarda 8 haftalık tadalafil tedavisinin, kaverno dokuda oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Yaşlı-diyabetik sıçanlarda çalışan Mostafa ve ark.ları (15) da yine kaverno dokudaki oksidatif stresin, 12 haftalık sildenafil, tadalafil, sildenafil/tadalafil tedavisi (düşük doz, 12 hafta) ile azaldığını göstermişlerdir (15). Bu ve benzeri çalışmalar (14-21), tadalafil'in farklı oksidatif stres koşullarında böbrek, kalp, overler, kaverno doku gibi farklı dokulardaki anti-oksidan etkilerini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda hem parsiyel hem de komplet obstrüksiyona bağlı olarak böbrekte oksidatif stres artışı olmuş, ancak tek doz tadalafil uygulamasının oksidatif stres parametrelerine belirgin düzeltici bir etkisi olmamıştır. Obstrüksiyon öncesinde tadalafil alan gruplarda, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA ve protein oksidasyonunun göstergesi olan AOPP seviyeleri, tedavi almayan gruplar ile kıyaslandığında önemli bir değişim göstermemiştir (Şekil 1, 2). Çalışmamızda hücrel antioksidan enzimlerden SOD ve CAT aktivitesi de incelenmiş, bunlardan SOD aktivitesinde obstrüksiyona veya tedaviye bağlı bir değişim saptanamamıştır (Şekil 3). Tüm bunların aksine,

hem parsiyel hem de komplet üreter obstrüksiyonunda aktivitesi azalan CAT enziminin, tadalafil tedavisine verdiği yanıt farklı olmuştur. Komplet obstrüksiyon grubunda söz konusu ilacın herhangi bir etkisi olmazken, parsiyel obstrüksiyon grubunda enzim aktivitesinin normal değerlerine döndüğü gözlenmiştir (Şekil 4).

Çalışmamızda böbrek fonksiyonundaki değişimler serum kreatinin düzeyleri takip edilmiş, ancak tadalafil tedavisinin oksidatif strese olduğu gibi, fonksiyonel bir düzeltme de sağlayamadığı görülmüştür. Konuyla ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde, PDE5 inhibitörlerinin 4, 8 veya 12 hafta gibi uzun süren tedavi dönemlerinde etkili olduğu, hem oksidatif stresi azalttığı hem de fonksiyonel iyileşmeler sağladığı görülmektedir (14-21). Bu sonuçlar, tadalafilin beklenen antioksidan etkilerinin bu çalışmada ortaya çıkmamasının, kısa süreli ve tek doz olarak yapılan uygulamadan kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Parsiyel obstrüksiyon grubundaki tedavinin CAT aktivitesini düzeltmesi de bu düşüncemizin doğru olabileceğini, diğer antioksidan enzim sistemlerinde aktivite artışı, oksidatif stres azalışı ve fonksiyonel iyileşmenin saptanabilmesi için daha etkin bir tedavi yönteminin gerektiğini göstermektedir.

SONUÇ

Böbrekte tek taraflı üreter obstrüksiyonuna bağlı oksidatif stres artışına, spesifik bir PDE5 inhibitörü olan tadalafilin etkilerinin incelendiği bu çalışmada, en azından tek doz (10 mg/kg) uygulanan ilacın belirgin bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, parsiyel obstrüksiyon grubunda ilacın katalaz aktivitesini yükseltmesi yüksek dozlarda ve uzun sürelerde yapılacak tadalafil uygulamasının daha anlamlı sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (B.30.2.O DM.0.20.09.00-050.04-88).

Hasta Onamı: N/A

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.C., A.A.; Tasarım - S.C.; Denetleme - S.N.A.; Kaynaklar - T.N., R.C.G.; Malzemeler - E.B., A.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.C., A.A., S.N.A., E.B., A.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - S.C.; Literatür Taraması - S.C.; Yazıyı Yazan - S.C.; Eleştirel İnceleme - A.A., S.N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Ordu Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir (AR-1369).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ondokuz Mayıs University (B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04-88).

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.C., A.A.; Design - S.C.; Supervision - S.N.A.; Resources - T.N., R.C.G.; Materials - E.B., A.Ç.; Data Collection and/or Processing - S.C., A.A., S.N.A., E.B., A.Ç.; Analysis and/or Interpretation - S.C.; Literature Search - S.C.; Writing Manuscript - S.C.; Critical Review - A.A., S.N.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This study was supported by Ordu University (BAP, AR-1369).

KAYNAKLAR

1. Klahr S, Harris K, Purkerson ML. Effects of obstruction on renal functions. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 34-42. [\[CrossRef\]](#)
2. Felsen D, Loo MH, Vaughan ED Jr. Effect of ureteral obstruction on renal hemodynamics. *Semin Urol* 1987; 5: 160-6.
3. Klahr S1, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F861-75. [\[CrossRef\]](#)
4. Manucha W. Biochemical-molecular markers in unilateral ureteral obstruction. *Biocell* 2007; 31: 1-12.
5. Small DM, Coombes JS, Bennett N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 311-21. [\[CrossRef\]](#)
6. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009; 75: 1145-52. [\[CrossRef\]](#)
7. Dendooven A, Ishola DA Jr, Nguyen TQ, Van der Giezen DM, Kok RJ, Goldschmeding R, Joles JA. Oxidative stress in obstructive nephropathy. *Int J Exp Pathol* 2011; 92: 202-10. [\[CrossRef\]](#)
8. Zecher M, Guichard C, Velásquez MJ, Figueroa G, Rodrigo R. Implications of oxidative stress in the pathophysiology of obstructive uropathy. *Urol Res* 2009; 37: 19-26. [\[CrossRef\]](#)
9. Reyes JL, Molina-Jijón E, Rodríguez-Muñoz R, Bautista-García P, Debray-García Y, Namorado Mdel C. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 730789. [\[CrossRef\]](#)
10. Manucha W1, Carrizo L, Ruete C, Molina H, Vallés P. Angiotensin II type I antagonist on oxidative stress and heat shock protein 70 (HSP 70) expression in obstructive nephropathy. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2005; 51: 547-55.
11. Corbin JD, Francis SH, Webb DJ. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 4-11. [\[CrossRef\]](#)
12. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 293-300. [\[CrossRef\]](#)
13. Das A, Durrant D, Salloum FN, Xi L, Kukreja RC. PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacol Ther* 2015; 147: 12-21. [\[CrossRef\]](#)
14. Chen Y, Li XX, Lin HC, Qiu XF, Gao J, Dai YT, et al. The effects of long-term administration of tadalafil on STZ-induced diabetic rats with erectile dysfunction via a local antioxidative mechanism. *Asian J Androl* 2012; 14: 616-20. [\[CrossRef\]](#)
15. Mostafa T, Rashed L, Kotb K, Taymour M. Effect of testosterone and frequent low-dose sildenafil/tadalafil on cavernous tissue oxidative stress of aged diabetic rats. *Andrologia* 2012; 44: 411-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Koka S, Das A, Salloum FN, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil attenuates oxidative stress and protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in type 2 diabetic mice. *Free Radic Biol Med* 2013; 60: 80-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Küçük A, Yucel M, Erkasap N, Tosun M, Koken T, Ozkurt M, et al. The effects of PDE5 inhibitory drugs on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 9775-82. [\[CrossRef\]](#)
18. Arian DC, Bakan V, Kurutas EB, Sayar H, Coskun A. Protective effect of tadalafil on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 2203-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Rashid M, Fahim M, Kotwani A. Efficacy of tadalafil in chronic hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension: possible mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27: 271-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Rashid M, Kotwani A, Fahim M. Long-acting phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, and superoxide dismutase mimetic, tempol, protect against acute hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31: 626-36. [\[CrossRef\]](#)
21. Koka S, Das A, Zhu SG, Durrant D, Xi L, Kukreja RC. Long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy without interfering with chemotherapeutic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 1023-30. [\[CrossRef\]](#)
22. Savas M, Yeni E, Verit A, Gulum M, Aksoy N, Ciftci H, et al. Acute effect of phosphodiesterase type 5 inhibitor on serum oxidative status and prolidase activities in men with erectile dysfunction. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 1311-4. [\[CrossRef\]](#)
23. Demirbilek S, Emre MH, Aydin EN, Edali MN, Aksoy RT, Akin M, et al. Sulfasalazine reduces inflammatory renal injury in unilateral ureteral obstruction. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 804-12. [\[CrossRef\]](#)
24. Li C, Wang W, Knepper MA, Nielsen S, Frøkier J. Downregulation of renal aquaporins in response to unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F1066-79. [\[CrossRef\]](#)
25. Li C, Wang W, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Frøkier J. Altered expression of major renal Na transporters in rats with unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F155-66. [\[CrossRef\]](#)