

RAT MESANESİNDE AKUT İDRAR RETANSİYONU SONRASI GELİŞEN İSKEMİ REPERFÜZYON HASARININ BİYOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

BIOCHEMICAL EVALUATION OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN THE RAT BLADDER AFTER ACUTE URINARY RETENTION

Gökhan GÜLER*, Zafek SINIK*, Tahir TURAN*, Hülya AYBEK**, Selahattin SERT**, Levent TUNCAY*

* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, DENİZLİ

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to see the effects of ischemia-reperfusion injury on reactive oxygen species (ROS) in acute urinary retention and to determine whether these effects would be normalized by different antioxidant agents.

Materials and Methods: We used 37 male Wistar Albino rats in our research. We formed five groups totally, as a combination of 1 sham, 1 retention and 3 treatment groups including 5, 8, 8 male rats in each group respectively. In the treatment groups allopurinol and/or verapamil were used. After clamping the rat penile urethra, diuresis was forced and overdistension was maintained. After 30 minutes under overdistension the rat's bladder was emptied with 3F catheter. After reperfusion of their bladders and waiting for 30 minutes in this condition, the rats were sacrificed. Bladder tissue samples were taken and malondialdehyde (MDA) & myeloperoxidase (MPO) measurements were made.

Results: In the retention group both MDA and MPO levels were increased significantly when compared with the sham group. In the treatment groups, decreases in MDA and MPO levels were found statistically important when compared with the retention group. We didn't find any significant difference between treatment and sham group, and within the treatment groups.

Conclusion: The MDA and MPO increase in the retention group show that the decompression following acute urinary retention, leads ischemia reperfusion injury in the bladder and leukocytes have a role in this injury. We found that both allopurinol and verapamil were effective in decreasing the injury and the combination of these agents, compared with the mono-treatment, didn't make any additional benefit.

Key words: BPH, acute urinary retention, ischemia reperfusion, allopurinol, verapamil

ÖZET

Bu çalışmanın amacı akut idrar retansiyonunda mesanede oluşan iskemi reperfüzyon hasarının reaktif oksijen metabolitleri (ROM) üzerine olan etkilerini görmek ve farklı antioksidan ajanlarla bu etkinin ne ölçüde önlenebileceğini belirlemektir.

Çalışmada toplam 37 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Sham grubu 5 erkek rattan, retansiyon ve tedavi grupları ise 8'er erkek rattan olmak üzere toplam 5 grup oluşturulmuştur. Tedavi gruplarında allopürinol ve/veya verapamil kullanılmıştır. Ratların penil üretrası kleplendikten sonra diürez forse edilip overdistansiyon sağlanmıştır. 30 dakika overdistansiyonda bekletildikten sonra rat mesanesi 3F kateter ile boşaltılmıştır. Reperfüze edilen mesane bu şekilde 30 dakika bekletilip ratlar sakrifiye edilmiştir. Mesane dokusu alınarak malondialdehid (MDA) ve miyeloperoksidaz (MPO) ölçümü yapılmıştır.

Retansiyon grubunda hem MDA hem de MPO düzeyleri sham grubuna göre anlamlı oranda artmıştır. Tedavi gruplarında MDA ve MPO düzeyleri retansiyon grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. MDA ve MPO değerleri açısından tedavi grupları hem kendi içinde hem de sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir.

Retansiyon grubunda yükselen MDA ve MPO değerleri, akut idrar retansiyonu sonrasında yapılan dekompresyon sonucu mesanede hasar oluştuğunu ve bu hasarda lökositlerin de rolünün olduğunu göstermiştir. Hem allopürinolün hem de verapamilin oluşan hasarı azaltmada etkili olduğu, ilaçların kombine kullanımının tekli ilaç tedavisine göre ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: BPH, akut idrar retansiyonu, iskemi reperfüzyon, allopürinol, verapamil

GİRİŞ

Benin prostat hiperplazisi (BPH) orta ve ileri yaş erkeklerde sık rastlanan bir hastalıktır. Gü-

nümüzde kullanılan "alt üriner sistem semptomları"nın nedenleri arasında BPH'nın yeri büyük-tür ve bu hastaların yaşamlarının belli dönemle-

Dergiye Geliş Tarihi: 19.03.2004

Yayına Kabul Tarihi: 27.07.2004

rinde akut idrar retansiyonuna girme riskleri vardır¹. Akut idrar retansiyonu ise mesanede bir dizi olayın başlamasına neden olmaktadır. Retansiyona giren mesanede kan akımı giderek azalmaktadır ve üretral kateterizasyon işlemi sonrası ise kan akımı normale dönmektedir. Bu şekilde mesanede bir iskemi reperfüzyon hasarı oluşmaktadır². İskemik kalan bir dokuda reperfüzyonun iskemiye göre daha ciddi bir doku hasarı oluşturduğu saptanmış ve bu durum 1973 yılında Harse³ tarafından "Reperfüzyon Hasarı" olarak isimlendirilmiştir. Reperfüzyon süresinin bu hasarda önemli rol oynadığı, reperfüzyon hasarında araşidonik asit metabolitleri, lökositler ve reaktif oksijen metabolitleri (ROM)'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir⁴. Mesane üzerinde oluşturulan iskemi reperfüzyon modelinde hasarın özellikle reperfüzyon sonrası gelişen ROM'a bağlı olduğu gösterilmiştir².

Bu deneysel çalışmada insanlarda görülen akut idrar retansiyonu fareler üzerinde bir model olarak oluşturulmaya çalışılmıştır. Oluşturulan iskemi reperfüzyon modelinde lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid (MDA) değerlendirilmiş ve lökositlerin rolünü belirlemek için de miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi bakılmıştır. Oluşan MDA ve MPO yükselmelerine karşı deney gruplarında antioksidan ilaç olarak allopürinol ve/veya verapamil kullanılmıştır.

Amacımız, akut idrar retansiyonuna bağlı gelişecek iskemi ve sonrasında dekompresyona bağlı gelişecek reperfüzyon hasarının ROM üzerine olan etkilerini görmek ve farklı antioksidan ajanlarla bu etkinin ne ölçüde önlenebileceğini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

I) Hayvanlar: Çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yetiştirilen ağırlıkları 165-250 gr arasında değişen toplam 37 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Çalışma zamanına kadar ratlara standart beslenme rejimi uygulanmıştır. Su serbest olmak üzere ratlar deney öncesi 12 saat aç bırakılmıştır.

II) İlaçlar: *Ketamin:* Ketalar® flakon (50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul) 50 mg/kg dozunda i.m. olarak anestezi sağlamak amacıyla verilmiştir.

Xylazin: Rompun® flakon (23,32 mg/ml, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul) analjezi ve kas gevşetici amacıyla 5 mg/kg dozunda i.m. olarak verilmiştir.

Allopürinol: Sigma Aldrich, 8003-5 gr toz. (1,5-dihidro-4H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin). Allopürinol, Triton X-100 adlı kimyasal bir madde ile seyreltilip 50 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verilmiştir.

Verapamil: İsoptin® ampul (2,5 mg/ml, Knoll Alman İlaç ve Eczacıbaşı Tic. Ltd. Şti. İstanbul). Verapamil çalışmamızda 1,25 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verilmiştir.

Furosemid: Lasix® ampul (10 mg/ml, Türk Hoechst Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul). 12 mg/kg dozunda i.m. olarak verilmiştir.

Ringer Solüsyonu: Ringer® solüsyon. (Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul). 12 ml/kg dozunda intraperitoneal olarak verilmiştir.

Triton X-100: Sigma Aldrich, (9002-93-1). Toz şeklinde olan allopürinolün çözülmesi için kullanılmıştır.

III) İskemi-Reperfüzyon Oluşturulması:

İskemi modeli Saito² ve Leppilahti'nin⁵ tanımladığı yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ketamin (50 mg/kg i.m.)+Xylazin (5 mg/kg i.m.) ile anestezi uygulanan erkek ratların mesanesi 3F kateter ile üretral yoldan boşaltılıp 145 gr tutucu güce sahip anevrizma klemp ile penil üretra klemlenmiştir. Sonrasında diürez forse edilip maksimum mesane distansiyonu sağlanmıştır. Böylelikle mesane, alt batin bölgesinde palpe edilir duruma gelmiştir⁵.

Overdistansiyon sonucu iskemiye giren mesane 30 dakika beklendikten sonra üretral klemp kaldırılıp 3F kateter ile boşaltılmıştır. Böylelikle kanlanması artan reperfüze olan mesane dekompresyondan 30 dakika sonra değerlendirilmeye hazır hale getirilmiştir⁽²⁾.

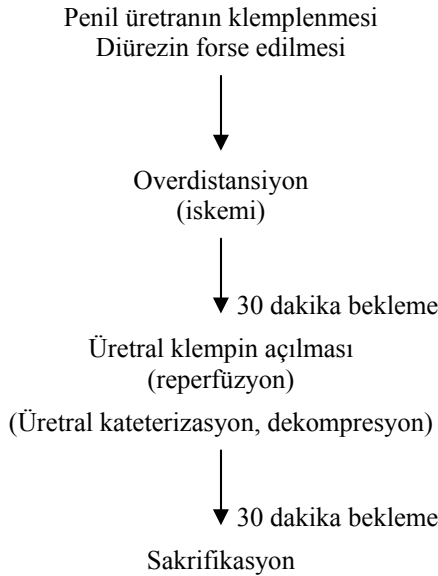
IV) Çalışma Grupları: Çalışmaya 37 erkek rat alınmıştır. Sham grubu 5 erkek rattan, retansiyon ve tedavi grupları ise 8'er erkek rattan olmak üzere toplam 5 grup randomize olarak oluşturulmuştur. Sham, retansiyon ve tedavi gruplarındaki ratların mesaneleri, MDA ve MPO aktivitesi ba-

AKUT İDRAR RETANSİYONU SONRASI İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI
(Ischemia-Reperfusion Injury After Acute Urinary Retention)

kılmak üzere sakrifiye edildikten sonra alınmıştır.

A) Sham Grubu (n=5): 5 erkek rattan oluşan sham grubuna iskemi reperfüzyon modeli oluşturmaksızın sadece anestezi verilmiştir. Ratların globa girmesini önlemek amacıyla üretral kateterizasyon uygulayıp deney süresi kadar beklenmiştir. Daha sonra sakrifiye edilen ratların mesanesi alınmıştır.

B) Retansiyon Grubu (n=8): Retansiyon grubundaki 8 erkek rat iskemi reperfüzyon modeli uygulandıktan sonra, reperfüzyonun 30. dakikasında sakrifiye edilip mesanesi alınmıştır (Şekil 1).



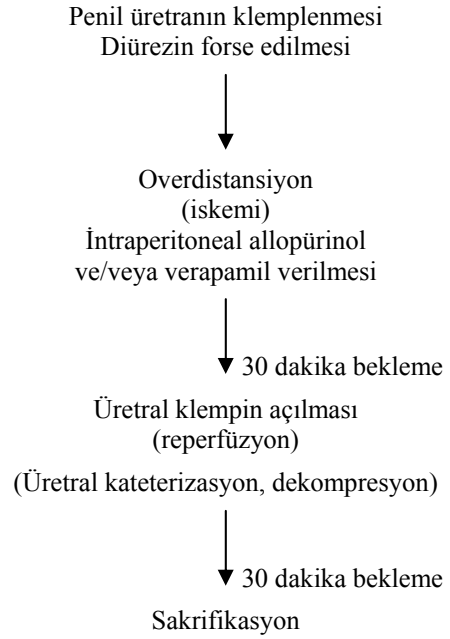
Şekil 1. Retansiyon grubu deney protokolü

C) Tedavi Grupları (n=24): Tedavi gruplarına uygulanan deney protokolleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

i-Allopürinol Grubu (n=8): Reperfüzyondan 30 dakika önce intraperitoneal olarak 50 mg/kg'dan uygulanmıştır. Reperfüzyonun 30. dakikasında sakrifiye edilen ratların mesanesi alınmıştır.

ii-Verapamil Grubu (n=8): Reperfüzyondan 30 dakika önce intraperitoneal olarak 1.25 mg/kg'dan uygulanmıştır. Reperfüzyonun 30. dakikasında sakrifiye edilen ratların mesanesi alınmıştır.

iii-Allopürinol ile Verapamil Kombinasyon Grubu (n=8): Reperfüzyondan 30 dakika önce intraperitoneal olarak 1.25 mg/kg'dan verapamil ve 50 mg/kg'dan allopürinol uygulanmıştır. Reperfüzyonun 30. dakikasında sakrifiye edilen ratların mesanesi alınmıştır.



Şekil 2. Tedavi grupları deney protokolü

V) Örneklerin Elde Edilmesi: Sham grubunda iskemi reperfüzyon modeli oluşturmaksızın deney süresi sonunda, retansiyon ve tedavi gruplarında ise iskemi reperfüzyon modeli oluşturulup reperfüzyonun 30. dakikasında ratlar sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon sonrası ratların mesanesi çıkarılıp MDA ve MPO bakılmak üzere iki parça şeklinde alınmıştır. Her bir parça sıvı nitrojen ile dondurulup ölçüm yapılacağı güne kadar -70°C'de derin dondurucu içinde muhafaza edilmiştir.

VI) Örneklerde Biyokimyasal Çalışma: Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Biyokimyasal ölçümlerde analitik saflikta kimyasal maddeler kullanılmıştır. Deneylerde hassas terazi (Sartorius BP 2215), homojenitör (ART-Miccra-8), satrifüj (Hermle, Z 513 K), otomatik pipetler (Eppendorf), cam pipetler, spektrofotometre (Shimadzu UV-1601), derin

dondurucu (Nuair NO-6511E) ve cam tüpler kullanılmıştır.

VII) MDA Ölçümü: Lipid peroksidasyon ürünü olarak MDA ölçümü, MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu rengin 532 nm'de optik dansitesinin ölçülmesi prensibine dayanan Okhawa ve arkadaşlarının⁶ metodunun modifiye şekli uygulanarak yapılmıştır.

Çözeltiler:

1. 0.15 M KCl
2. TBA (%0.8)
3. Asetik asit (%0.20, pH=3.5)
4. Sodyum dodesil sülfat (%8.1)
5. 1-Butanol

Çalışma; biyopsi örneklerinin her biri hassas terazi ile tartılarak 0.15 M KCl çözümü içinde 1:10 homojenize edilmiştir. 0.4 ml homojenat başına 1.5 ml TBA, 1.5 ml asetik asit (pH=3.5) ve 0.2 ml sodyum dodesil sülfat eklenerek karıştırılmıştır. MDA standartları stok MDA standardından taze olarak hazırlanmıştır. Tüm örnekler ve standartlar karıştırıldıktan sonra 100 °C'de 1 saat kaynatılmıştır. Süre sonunda örnekler ve standartlar soğuk su ile soğutulup ve 5 ml 1-butanol her birine ilave edilmiştir. Her bir tüp 4000 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek aköz ve organik fazlar birbirinden ayrıştırılmıştır. Üzerlerindeki berrak sıvı alınıp örnek ve standartların absorbansları 532 nm'de kendi körüne karşı okutulmuştur. Sonuçlar konsantrasyon cinsine çevrilip değerler nmol/gr doku olarak alınmıştır.

VIII) MPO Aktivitesi Tayini: MPO tarafından oksitlenen H₂O₂'nin, O-dianisidine redüklenmesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm'de absorbanslarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır⁷.

Çözeltiler:

1. 50 mM/L K₂HPO₄/KHPO₄ tamponu (pH=6)
2. O-dianisidine dihidroklorid (%1)
3. 5 mM/L EDTA
4. 100 mM/L potasyum fosfat tamponu
5. %3 H₂O₂
6. %0.5 hexadecylmetil amonyum bromid

Çalışma; biyopsi örneklerinin her biri tartılarak 50 mM/L potasyum fosfat tamponu, 5 mM/L EDTA ve %0.5 hexadecylmetil amonyum bromid içinde 1:10 homojenize edilmiştir. Hazırlanan homojenatlar 3000 g'de 30 dakika 4°C'de

santrifüj edilip süpernatantlarına ayrılmıştır. 100 µl süpernatanta 2.90 ml (100 mM/L potasyum fosfat tamponu+%3 H₂O₂+O-dianisidine dihidroklorid karışımı) eklenerek 460 nm'de 3 dakikalık absorbans değişimleri gözlenmiştir. Sonuçlar H₂O₂'nin molar absorbtivite katsayısı kullanılarak üniteye çevrilip değerler U/gr doku olarak alınmıştır.

IX) Verilerin Değerlendirilmesi: Sham, retansiyon ve tedavi gruplarında uygulanan model sonrası sakrifiye edilen ratlardan elde edilen mesanede iskemi reperfüzyon hasarını lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA ve lökosit aktivasyonunun göstergesi olan MPO düzeyleri, biyokimyasal olarak incelenmiştir. Değerler MDA (nmol/gr doku) ve MPO (U/gr doku) olarak kaydedilmiştir.

İstatistiksel çalışma için SPSS 10.0 bilgisayar programı kullanılmıştır. Gruplar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Student's t testi ile karşılaştırılmıştır. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar, ortalama± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

BULGULAR

Sham, retansiyon ve tedavi gruplarında uygulanan model sonrası elde edilen MDA ve MPO sonuçlarının ortalama±standart sapma (SD) değerleri ile alt ve üst değerlerin gruplara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar	Ort. MDA±SD (nmol/gr doku) (Alt Değer-Üst Değer)	Ort. MPO±SD (U/gr doku) (Alt Değer-Üst Değer)
Sham	8.70±8.41 (1.13-21.75)	0.38±0.18 (0.20-0.67)
Retansiyon	29.34±13.54 (14.00-44.63)	0.89±0.39 (0.45-1.53)
Allopürinol	14.00±9.54 (5.88-30.88)	0.52±0.18 (0.29-0.79)
Verapamil	14.22±11.89 (1.63-36.38)	0.53±0.21 (0.27-0.89)
Allopürinol+ Verapamil	9.23±2.62 (5.25-12.38)	0.44±0.12 (0.32-0.64)

Tablo 1. MDA ve MPO değerlerinin gruplara göre dağılımı

1) Sham grubu ile retansiyon grubunun karşılaştırılması: Sham grubunun mesane kas dokusundaki ortalama MDA ve MPO değerleri ile retansiyon grubunun mesane kas dokusundaki ortalama MDA ve MPO değerleri karşılaştırıldığında, retansiyon grubundaki artışın sham grubuna

göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

II) *Sham grubu ile tedavi gruplarının karşılaştırılması:* Sham grubu ile tedavi gruplarının mesane kas dokusundaki ortalama MDA ve MPO değerleri karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür ($p>0.05$).

III) *Tedavi gruplarının kendi aralarında karşılaştırılması:* Aynı şekilde tedavi grupları MDA ve MPO açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

IV) *Tedavi gruplarının retansiyon grubu ile karşılaştırılması:* Allopürinol, verapamil ve bu iki ilacın kombine edildiği grupların mesane kas dokusundaki ortalama MDA ve MPO değerleri, retansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi gruplarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

TARTIŞMA

BPH orta ve ileri yaş erkeklerde yaygın görülen ürolojik bir sorundur. Histolojik olarak 51-60 yaş arasındaki erkeklerin %50'sinde ve 80 yaş üzerindeki erkeklerin %90'ında BPH mevcuttur. BPH'nin en önemli komplikasyonlarından biri akut idrar retansiyonudur. BPH hastalarında akut idrar retansiyonu riski her zaman mevcuttur. Akut idrar retansiyonların, mesane morfolojisi ve fizyolojisi üzerine olan etkilerini araştırmak için çeşitli türde denek hayvanlarında değişik obstrüksiyon modelleri geliştirilmiştir. Türler arasında mesane büyüklüğü, kapasite, kompliyans ve fizyolojisi bakımından belirgin farklılıklar olmasına rağmen obstrüksiyona olan cevapları bakımından benzerlik gösterdiği saptanmıştır^{1,8}. Bizim çalışmamızda akut idrar retansiyonunun mesane üzerine olan etkisini göstermek için rat mesanesi üzerinde Saito² ve Leppilahti'nin⁵ tanımladığı obstrüksiyon modeli oluşturulmuştur. Bu model ile rat mesanesinde iskemi reperfüzyonun neden olduğu doku hasarının oluşması sağlanmıştır.

Uzun süre iskemik kalan dokuda ATP yapımı durmakta sonrasında sağlanan reperfüzyon ile süperoksit radikali meydana gelmektedir. Oluşan bu süperoksit radikali diğer oksijen radikallerinin de oluşumuna sebep olmaktadır. Böylelikle olu-

şan ROM hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak doku hasarına yol açmaktadır⁸⁻¹⁰. ROM çok kısa ömürlü olduğu için direk yöntemlerle ölçümleri zor olmaktadır. Bu nedenle indirek yöntemler tercih edilmekte bu amaçla da genellikle lipid peroksidasyon ürünü olan MDA bakılmaktadır¹². Bizim yaptığımız çalışmada mesanede oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarında ROM'nin etkisini belirlemek için doku MDA düzeylerine bakılmıştır.

ROM'nin etkisi ile aktive olan lökositler de ROM üreterek kısır döngüye neden olmaktadır. Aktive olan lökositlerin iskemi reperfüzyon hasarında etkili mediyatörleri üretebilmesi için endotele yapışması gerekmektedir. Lökositlerin yapışmasından sonra birçok mediyatör salınmaktadır. Bunlar arasında MPO önemli bir yer teşkil etmekte ve ROM oluşumuna neden olmaktadır^{9,12}. Çalışmamızda kullandığımız MPO analizi ile de lökosit migrasyonu ve sonucunda oluşan doku hasarında lökositlerin rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gerek BPH'ya bağlı obstrüksiyon gerekse vasküler sistemik hastalık durumlarında mesane iskemisi gelişebilmektedir. Mesane iskemisi de detrusör fonksiyonlarını bozarak mesane disfonksiyonuna neden olabilmektedir^{13,14}. Bilindiği gibi mesanenin dolumu ve boşaltımı sırasında, mesanenin kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak düşük derecede iskemi reperfüzyon hasarı ve ROM oluşumu meydana gelmektedir. Ancak normal bir mesanede antioksidan savunma mekanizması ile patolojik etkiler önlenmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar mesanenin kanlanması hakkında önemli bilgiler vermiş, mesanenin de iskemi reperfüzyon hasarına uğrayabileceğini ve bu etkinin obstrüksiyon varlığında daha da artabileceğini göstermiştir. Buna bağlı olarak infravezikal obstrüksiyonda, mesanenin şiddetli iskemi reperfüzyon hasarı ile karşı karşıya kaldığı ve bunun mesanede meydana gelen değişikliklerin fizyopatolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür¹⁵⁻¹⁷. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da mesane distansiyonunda mesane kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Batista ve arkadaşları¹⁸ lazer Doppler flovmetri yardımı ile prostatektomi sırasında mesane distansiyonunun mesane kan akımını %68 oranında düşürdüğünü göstermişlerdir. Başka bir çalışmada mesane do-

lumu esnasında mesane duvarı kan akımının, mesane boş iken olan değerlerin %50-60'ına düştüğü tespit edilmiştir¹⁹.

Yaptığımız çalışmada rat mesanesi üzerinde oluşturduğumuz iskemi reperfüzyon modeli sonrasında retansiyon grubunda mesane dokusundaki MDA ve MPO değerleri sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da rat mesanesinde iskemi reperfüzyon hasarı sonrası lipid peroksidasyonu ve lökosit aktivasyonuna bağlı doku hasarının oluştuğunun bir göstergesidir. Benzer şekilde, Saito ve arkadaşları² rat mesanesi üzerinde yaptıkları çalışmada mesane dolumu sırasında intravezikal basınçtaki yükselmenin mesane kan akımını azalttığı ve sonrasında yapılan kateterizasyon ile kan akımının arttığını ortaya koymuşlardır. Yine bu çalışmada 30 dakikalık aşırı distansiyonu takiben iskemi ve sonrasında 30 dakikalık dekompresyonu takiben reperfüzyon işlemi sonrasında MDA'nın özellikle reperfüzyon sonrası arttığını gösterilmiştir. Lin ve arkadaşlarının²⁰ tavşan mesanesi üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada doku MDA düzeyindeki artışın özellikle reperfüzyonun 30. dakikasında en yüksek düzeye ulaştığını, reperfüzyondan önce ise MDA düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığını göstermişlerdir. Yine Şener ve arkadaşlarının²¹ yaptıkları çalışmada rat mesanesinde uygulanan iskemi reperfüzyon modelinde MPO düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Tüm bu çalışmalar, obstrüksiyon varlığında mesanede iskemi oluştuğunu ancak mesanede görülen hasarın daha çok reperfüzyon sonucu geliştiğini göstermektedir.

Organizmada gerek normal biyolojik olaylar sırasında gerekse karşılaşılan stres faktörleri neticesinde değişen oranlarda ROM oluşmaktadır. Artmış ROM ile savaşmada toksik düzeye ulaşmış oksidanları inaktive edecek antioksidanları kullanmak gerekmektedir. Bu amaçla yapılan deneysel çalışmalarda hem allopürinol hem de verapamil sık kullanılan ilaçlardır. Ürolojide iskemi reperfüzyon hasarında allopürinol ile verapamil kullanımı ile ilgili çalışmalar böbrek dokusu üzerinde yoğunlaşmıştır ve faydalı oldukları gösterilmiştir^{22,23}. Akgür ve arkadaşları²⁴ testis üzerinde yaptıkları bir başka deneysel çalışmada detorsiyon yapılmadan önce uygulanan allopürinolün testis dokusunda MDA düzeyini kontrol

grubuna göre önemli oranda düşürdüğünü göstermişlerdir.

Literatürde gerek allopürinol gerekse verapamilin mesanede oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarında kullanımı ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda bu iki ilacın mesanede oluşturulan iskemi reperfüzyon hasarı üzerine olan biyokimyasal etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Tedavi grupları sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Reperfüzyondan 30 dakika önce kullandığımız her iki ilacın da doku MDA ve MPO düzeylerini retansiyon grubuna göre anlamlı düzeyde düşürdüğü görülmüştür. Bu bulgulara göre akut idrar retansiyonu sonrası mesane dokusunda yükselen MDA ve MPO düzeyleri üzerine hem allopürinolün hem de verapamilin benzer oranda olumlu etkisi olduğu görülmüş olup akut idrar retansiyonunda dekompresyon işlemi öncesi bu ilaçların kullanımının reperfüzyon hasarını azaltmada yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Fakat bunun kliniğe ne ölçüde yansıtıldığının gösterilmesi için başka çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Lopez ve arkadaşlarının²⁵ ratlar üzerinde yaptığı böbrek iskemi reperfüzyon modelinde en iyi hayatta kalım oranının tekli ilaç tedavisine nazaran allopürinol ile verapamil kombinasyonu grubunda olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde bir başka çalışmada köpekler üzerinde oluşturulan akut miyokard enfarktüsü çalışmasında nekroz alanının bu ikili ilaç tedavisi ile daha da azaldığını ortaya koymuşlardır²⁶. Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda allopürinol ile verapamil kombinasyonu tedavi grubunun allopürinol veya verapamil tekli ilaç tedavi grubuna göre farklı olup olmayacağı araştırılmıştır. Kombinasyon grubundaki doku MDA ve MPO düzeylerinin tekli ilaç tedavi gruplarına göre biraz daha düşük olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla çalışmamızda mesanede oluşan iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada kombine ilaç tedavisinin tekli ilaç tedavisine göre ek bir fayda sağlamadığı görülmüştür.

Sonuç olarak mesane dokusunda akut idrar retansiyonu ve sonrasında uygulanacak olan dekompresyon işlemi sonrasında iskemi reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Oluşan bu hasar allopu-

*AKUT İDRAR RETANSİYONU SONRASI İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI
(Ischemia-Reperfusion Injury After Acute Urinary Retention)*

rinol ve/veya verapamil gibi antioksidan ilaçlar ile önlenabilmektedir. Fakat bu verilerle mesane fonksiyonları üzerine klinik yorum yapmanın yeterli olmayacağı kanaatindeyiz. İskemi reperfüzyon hasarının mesane üzerine olan etkilerini klinik açıdan değerlendirmede histopatolojik inceleme ve kontraktilite çalışmaları ile sonuçlarımızın desteklenmesinin daha yararlı olacağı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- **McNeill SA:** Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? *Eur Urol*, 39 Suppl 6: 7-12, 2001.
- 2- **Saito M, Miyagawa I:** Bladder dysfunction after acute urinary retention in rats. *J Urol*, 165: 1745-7, 2001.
- 3- **Hearse DJ, Huprey SM, Chain EB:** Abrupt reoxygenation anoxic potassium-arrested perfused rat heart. A study of myocardial enzyme released. *Moll Cell Cardiol*, 5: 395-407, 1973.
- 4- **Mc Cord JM:** Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med*, 312: 159-162, 1985.
- 5- **Leppilahti M, Kallioinen M, Tammela TL:** Duration of increased mucosal permeability of the urinary bladder after acute overdistension: An experimental study in rats. *Urol Res*, 27: 272-6, 1999.
- 6- **Okhawa H, Ohishi N, Yagi K:** Assay for lipid peroxidase in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Ann Biochem*, 95: 351-8, 1979.
- 7- **Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, et al:** Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol*, 78: 206-9, 1982.
- 8- **Radzinski C, McGuire EJ, Smith D, et al:** Creation of a feline model of obstructive uropathy. *J Urol*, 145: 859-863, 1991.
- 9- **Zimmerman BJ, Granger DN:** Reperfusion injury. *Surg Clin N*, 72: 65-8, 1992.
- 10- **Granger DN, Hollwarth ME, Parks DA:** Ischemia reperfusion injury: Role of oxygen derived free radicals. *Acta Physiol Scand*, 548: 47-51, 1986.
- 11- **Grisotto PC, Santos ACD, Netto JC, Cherri J, Piccinato CE:** Indicators of oxidative injury and alterations of the cell membrane in the skeletal muscle of rats submitted to ischemia reperfusion. *J Surg Res*, 92: 1-6, 2000.
- 12- **Sussman MS, Bulkey GB:** Oxygen-Derived free radicals in reperfusion injury. *Methods in Enzymology*, 86: 711-4, 1990.
- 13- **Mitesh H:** Protective effect of vitamin E on the response of the rabbit bladder to partial outlet obstruction. *J Urol*, 166: 341-6, 2001.
- 14- **Tekgül S, Bağlı DJ, Carr M:** Collagen type I and III localization by in situ hybridization and immunohistochemistry in partially obstructed young rabbit bladder. *AUA Annual Meeting*, San Francisco, Oct.13-16, 1995.
- 15- **Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ, et al:** Isoprostane 8-epi PGF₂α, a product of oxidative stress, is synthesized in the bladder and causes detrusor smooth muscle contraction. *Neurol Urodyn*, 19: 43-51, 2000.
- 16- **Siroky MB, Krane RJ, Pontari M, et al:** Effect of bladder filling and contraction of bladder microcirculation. *Neurol Urodyn*, 12: 400-1, 1993.
- 17- **Azadzi KM, Tarcan T, Kozlowski R, et al:** Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol*, 162: 1768-1778, 1999.
- 18- **Batista JE, Wagner JR, Azadzi KM, et al:** Direct measurement of blood flow in the human bladder. *J Urol*, 155: 630-3, 1996.
- 19- **Yokoi K, Ohmura M, Kondo A, et al:** Effects of in vivo ischemia on the infusion cystometry and in vitro whole bladder contractility of the rat. *Acta Urol Jpn*, 42: 117-122, 1996.
- 20- **Lin AT, Chen KK, Yang CH, et al:** Mannitol facilitates rabbit urinary bladder recovery from overdistension injury. *Urology*, 56: 702-7, 2000.
- 21- **Şener G, Şehirli AO, Paskaloglu K, et al:** Melatonin treatment protects against ischemia/reperfusion-induced functional and biochemical changes in rat urinary bladder. *J Pineal Res*, 34: 226-230, 2003.
- 22- **Rhoden E, Teloken C, Lucas M, et al:** Protective effect of allopurinol in the renal ischemia-reperfusion in uninephrectomized rats. *Gen Pharmacol*, 35: 189-193, 2000.
- 23- **Lopez-Neblina F, Paez-Rollys AJ, Toledo-Pereyra LH:** Mechanism of protection of verapamil by preventing neutrophil infiltration in the ischemic rat kidney. *J Surg Res*, 61: 469-472, 1996.
- 24- **Akgür FM, Kilinc K, Aktug T, et al:** The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol*, 151: 1715-7, 1994.
- 25- **Lopez-Neblina F, Toledo-Pereyra LH, Suzuki S, et al:** Protective effect of combined allopurinol and verapamil given at reperfusion in severe renal ischemia. *J Invest Surg*, 8: 57-63, 1995.
- 26- **Kingma JG Jr, Denniss AR, Hearse DJ, et al:** Limitation of infarct size for 24 hours by combined treatment with allopurinol plus verapamil during acute myocardial infarction in the dog. *Circulation*, 75: 25-33, 1987.